

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
HİSTOLOJİ-EMBRYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN ERKEK SIÇANLARDA ETAN DİMETAN SÜLFONAT  
İLE OLUŞTURULAN TESTİS HASARI ÜZERİNE  
SODYUM SELENİTİN ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**FATMA JALE KARAASLAN**

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

**OCAK- 2009**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Fatma Jale KARAASLAN'ın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı ” **Erişkin Erkek Sıçanlarda Etan Dimetan Sülfonat ile Oluşturulan Testis Hasarı Üzerine Sodyum Selenitin Etkisi**” başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek “KABUL” edilmiştir.

19.02.2009

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

Üye : Prof. Dr. Varol ŞAHİNTÜRK (Danışman)

Üye : Prof. Dr. Ergin AÇIKALIN

Üye : Prof. Dr. Mehtap KUTLU

Üye : Doç. Dr. Yüksel AYDAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 19.02.2009 gün ve 777/1615 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ferruh YÜCEL  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

Erişkin erkek sıçanlarda etan dimetan sülfonat ile oluşturulan testis hasarı üzerine sodyum selenitin etkisi.

Çalışmamızda etan dimetan sülfonat verilmesi sonucunda sıçan testisinde görülen hasara karşı selenyumun etkilerinin ortaya konulması amaçlandı.

Testisteki Leydig hücreleri, testosteron salgılanmasında ve ikincil cinsiyet karakterlerinin ortaya çıkmasında görevli olan önemli hücrelerdir. Etan dimetan sülfonatın, seçici olarak Leydig hücreleri üzerindeki yok edici etkisi bilinmektedir. Sodyum selenit, glutatyon peroksidazın etkin merkezini oluşturur, hücrelerin antioksidan dengesinin sağlanmasında ve lipid peroksidasyonunda önemli işlevi vardır. Ayrıca, sodyum selenitin özellikle erkek üreme sisteminde gerekli olduğu çalışmalarla ortaya konulmuştur.

Çalışmamızda her birinde 7 adet erişkin erkek sıçan bulunan, dimetilsülfoksit (kontrol), etan dimetan sülfonat, etan dimetan sülfonat + 1 mg/kg sodyum selenit ve etan dimetan sülfonat + 2 mg/kg sodyum selenit verilen 4 grup oluşturuldu. Gruplardaki her hayvanın deney öncesi ve deney sonu vücut ağırlıkları karşılaştırıldı. Deney sonunda sıçanların testis ağırlıkları ölçüldü. Mikroskopik inceleme için Bouin tespit sıvısına alınan sol testislere rutin testis takibi uygulandı. Parafin blokları hazırlanan örneklerden 5µm kalınlığında kesitler alındı ve periyodik asit-Schiff + hematoksin ile boyandı. İncelenen kesitlerde hasar puanlaması yapılarak gruplar karşılaştırıldı.

Sonuç olarak, etan dimetan sülfonatın neden olduğu Leydig hücrelerinin ölümü, testis ve vücut ağırlığındaki azalmaların sodyum selenit ile önlenemediği görüldü. Ancak, sodyum selenitin semifer tübüllerin yapısının korunmasında olumlu etkilerinin olduğu belirlendi.

### Anahtar Sözcükler

Etan dimetan sülfonat, Leydig hücresi, Sıçan, Sodyum selenit, Testis.

## SUMMARY

Effects of sodium selenite on testicular toxicity induced by ethane dimethane sulphonate in adult rats.

We aimed to determine the effects of sodium selenite against ethane dimethane sulphonate induced testicular toxicity in rats. Leydig cells in testes secrete testosterone and encourage the development of male secondary sexual characteristics. The toxic effects of ethane dimethane sulphonate in testes are well-known. Sodium selenite forms the active center of glutathione-peroxydase, and has important functions in protection of antioxidant balance and lipid peroxidation. In addition, there is a lot of evidence showing that selenium is needed especially in male reproductive system.

In the present study, we used adult male rats (n=7 in each group). The rats received dimethyl sulphoxide as vehicle in Group 1, ethane dimethane sulphonate in Group 2, ethane dimethane sulphonate+1mg/kg sodium selenite in Group 3, and ethane dimethane sulphonate+2mg/kg sodium selenite in Group 4. The animals weighed, before and at the end of the experiment, and body weights and testes weights were recorded. Left testes were fixed in bouin solution and processed for routine paraffin embedding. Tissue blocks were sectioned at 5 µm thickness and stained with periodic acid-Schiff+hematoxyline. Sections were scored histopathologically under light microscope. The data were compared statistically among the groups.

We concluded that sodium selenite was not able to prevent Leydig cell destruction, body weight and testis weight reductions caused by ethane dimethane sulphonate. However, sodium selenite markedly preserved the histology of the seminiferous tubules of the testes.

**Key words:** Ethane dimethane sulphonate, Leydig cell, Rat, Sodium selenite, Testes

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY SAYFASI .....	iv
ÖZET .....	v
SUMMARY .....	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ .....	vii
TABLO DİZİNİ .....	ix
ŞEKİL DİZİNİ .....	x
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xi
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Testisin Anatomisi .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Testisin Embriyolojisi .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3. Testisin Histolojisi .....</b>	<b>5</b>
<b>2.3.1. Seminifer tübüller .....</b>	<b>6</b>
<b>2.3.2. Leydig hücreleri .....</b>	<b>7</b>
<b>2.4. Etan dimetan sülfonatin Testis Üzerindeki Etkisi .....</b>	<b>11</b>
<b>2.5. Selenyumun Biyolojik Sistemlerdeki Etki ve Önemi .....</b>	<b>13</b>
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEMLER .....</b>	<b>17</b>
<b>3.1. Hayvanlar .....</b>	<b>17</b>
<b>3.2. Kimyasallar .....</b>	<b>17</b>
<b>3.2.1. Etan dimetan sülfonatin uygulaması .....</b>	<b>18</b>
<b>3.2.2 Dimetil sülfoksit uygulaması .....</b>	<b>18</b>
<b>3.2.3. Selenyum uygulaması .....</b>	<b>18</b>
<b>3.3. Vücut Ağırlıklarının Ölçümü .....</b>	<b>19</b>
<b>3.4. Bouin Tespitinin Hazırlanışı .....</b>	<b>19</b>
<b>3.5. Dokuların Alınması .....</b>	<b>19</b>
<b>3.6. Testis Ağırlıklarının Ölçümü.....</b>	<b>20</b>
<b>3.6.1. Testis ağırlık indeksi hesaplaması.....</b>	<b>20</b>
<b>3.7. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması .....</b>	<b>20</b>
<b>3.7.1. Periyodik asit-Schiff+Hematoksilin boyasının hazırlanışı.....</b>	<b>21</b>
<b>3.7.2. Kesitlerin alınması ve boyanması .....</b>	<b>22</b>

<b>3.8. Histopatoloji Değerlendirmesi</b> .....	24
<b>3.9. İstatistiksel Analiz</b> .....	24
<b>4.BULGULAR</b> .....	25
<b>4.1. Deney Sonu Vücut Ağırlığı Farkı</b> .....	25
<b>4.2. Toplam Testis Ağırlığı</b> .....	27
<b>4.3. Testis Ağırlık İndeksi</b> .....	28
<b>4.4. Histopatoloji Bulguları</b> .....	29
<i>4.4.1. Leydig hücre hasarı</i> .....	29
<i>4.4.2. Seminifer tübül hasarı</i> .....	31
<i>4.4.3. Makrofaj artışı</i> .....	32
<i>4.4.4. Fibroblast benzeri hücre artışı</i> .....	33
<i>4.4.5. Toplam hasar skoru</i> .....	34
<b>4.5. Işık Mikroskopi Bulguları</b> .....	35
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	46
<b>5.1. Etan Dimetan Sülfonatin Etkisi</b> .....	46
<i>5.1.1. Etan dimetan sülfonatin vücut ağırlığına etkisi</i> .....	46
<i>5.1.2. Etan dimetan sülfonatin testis ağırlığına etkisi</i> .....	47
<i>5.1.3. Etan dimetan sülfonatin testis histolojisine etkisi</i> .....	48
<i>5.1.3.1. Etan dimetan sülfonatin Leydig hücrelerine etkisi</i> .....	48
<i>5.1.3.2. Etan dimetan sülfonatin seminifer tübüller üzerindeki etkisi</i> ...	49
<i>5.1.3.3. Etan dimetan sülfonatin testisteki makrofajlara etkisi</i> .....	49
<i>5.1.3.4. Etan dimetan sülfonatin fibroblast benzeri hücrelere etkisi</i> .....	50
<b>5.2. Selenyumun Etkisi</b> .....	51
<i>5.2.1. Selenyumun vücut ağırlığına etkisi</i> .....	51
<i>5.2.2. Selenyumun testis ağırlığına etkisi</i> .....	52
<i>5.2.3. Selenyumun testis histolojisine etkisi</i> .....	53
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	56
<b>KAYNAKLAR DİZİNİ</b> .....	57
<b>Özgeçmiş</b>	

## TABLO DİZİNİ

	Sayfa
<b>Tablo 1.</b> Deney grupları ve hayvanlara uygulanan maddeler .....	17
<b>Tablo 2.</b> Doku takip yöntemine ait süreler .....	21
<b>Tablo 3.</b> PAS+H boyama yöntemi basamakları.....	23
<b>Tablo 4.</b> Deney sonu vücut ağırlığı farklarının karşılaştırması .....	26
<b>Tablo 5.</b> Toplam testis ağırlıklarının karşılaştırması .....	27
<b>Tablo 6.</b> Testis ağırlık indekslerinin karşılaştırması .....	28
<b>Tablo 7.</b> Leydig hücre hasar puanlarının karşılaştırması .....	30
<b>Tablo 8.</b> Seminifer tübül hasar puanlarının karşılaştırması .....	31
<b>Tablo 9.</b> Makrofaj artış puanlarının karşılaştırması .....	32
<b>Tablo 10.</b> Fibroblast benzeri hücre artış puanlarının karşılaştırması ....	33
<b>Tablo 11.</b> Toplam hasar puanlarının karşılaştırması .....	34

## ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Vücut ağırlık farklarının karşılaştırması .....	26
Şekil 2. Toplam testis ağırlıklarının karşılaştırması .....	27
Şekil 3. Testis ağırlık indekslerinin karşılaştırması .....	28
Şekil 4. Leydig hücre hasar puanlarının karşılaştırması .....	30
Şekil 5. Seminifer tübül hasar puanlarının karşılaştırması .....	31
Şekil 6. Makrofaj artışının karşılaştırması .....	32
Şekil 7. Fibroblast benzeri hücre artışının karşılaştırması .....	33
Şekil 8. Toplam hasar puanlarının karşılaştırması .....	34
Şekil 9. Kontrol (DMSO) grubuna ait testis kesiti .....	36
Şekil 10. Kontrol (DMSO) grubuna ait testis kesiti .....	36
Şekil 11. Kontrol (DMSO) grubuna ait testis kesiti .....	37
Şekil 12. Kontrol (DMSO) grubuna ait testis kesiti .....	37
Şekil 13. EDS verilen gruba ait testis kesiti .....	38
Şekil 14. EDS verilen gruba ait testis kesiti .....	38
Şekil 15. EDS verilen gruba ait testis kesiti .....	39
Şekil 16. EDS verilen gruba ait testis kesiti .....	39
Şekil 17. EDS verilen gruplara ait testis kesiti .....	40
Şekil 18. EDS verilen gruba ait testis kesiti .....	40
Şekil 19. EDS verilen gruba ait testis kesiti .....	41
Şekil 20. EDS verilen gruba ait testis kesiti.....	41
Şekil 21. EDS+1Se grubuna ait testis kesiti.....	42
Şekil 22. EDS+1Se grubuna ait testis kesiti .....	42
Şekil 23. EDS+1Se grubuna ait testis kesiti .....	43
Şekil 24. EDS+1Se grubuna ait testis kesiti .....	43
Şekil 25. EDS+2Se grubuna ait testisin genel görünümü .....	44
Şekil 26. EDS+2Se grubuna ait testis kesiti .....	44
Şekil 27. EDS+2Se grubuna ait testis kesiti .....	45
Şekil 28. EDS+2Se grubuna ait testis kesiti .....	45



## SİMGELER VE KISALTMALAR

cm	Santimetre
Cd	Kadmiyum
DMSO	Dimetilsülfoksit
EDS	Etan dimetan sülfonat
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
g	Gram
GSH	Glutatyon
GSH-Px	Glutatyon Peroksidaz
HCl	Hidroklorik asit
i.p.	Periton içi
kg	Kilogram
K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Potasyum Metabisülfid
LH	Lüteinleştirici Hormon
mg	Miligram
ml	Mililitre
µm	Mikrometre
Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub>	Sodyum selenit
nm	Nanometre
PAS+H	Periyodik Asit Schiff + Hematoksilen boyası
Se	Selenyum
TAİ	Testis Ağırlık İndeksi

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Testisler, erkeklerdeki testosteron salgısının %95'inin yapıldığı önemli organlardır (25, 26, 44, 45). Testisin intersitisyel alanında bulunan Leydig hücrelerinin temel işlevi spermatogenez ve ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişimi için gerekli olan testosteronun salgılanması olduğundan, bu hücreler oldukça büyük öneme sahiptirler (5, 28, 44, 48). Yapılan araştırmalar, her altı çiftten birinin üreme yaşının infertiliteye neden olduğunu göstermiştir (49, 102). Yaşlanma, insanlarda olduğu gibi kemiricilerde de serum testosteron düzeyini azaltıcı bir etkiye sahiptir (10). Azalan serum testosteron düzeyi Leydig hücrelerinin testosteron üretiminin azalmasıyla ilişkilidir. Ancak, tam olarak testisteki bu mekanizmaların nasıl işledikleri konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır (4, 7, 19, 49, 74).

Etan dimetan sülfonat (EDS) erişkin erkek sıçanlardaki Leydig hücrelerini özgül olarak harap eden alkilleyici bir ajandır. EDS verildikten sonra Leydig hücreleri seçici ve geçici olarak ortadan kaybolurlar ve testosteron üretimi hızla azalır (51, 55, 56, 71, 84, 99). Dolayısıyla EDS uygulanması ile Leydig hücrelerinin olmadığı bir ortamda, spermatogenezdeki androjen bağımlı olayların ve hücrelerin birbiri ile etkileşimlerinin araştırılabilmesi amacıyla uygun bir model oluşturulmaktadır (8, 9, 51, 74, 83, 84, 90). EDS uygulamasından sonraki ilk haftada Sertoli hücreleri ve Leydig hücrelerinden immün eksprese edilen androjen reseptörlerinin toplam sayısında azalma olduğu ortaya çıkmıştır. Bu durum testosteron düzeyinin şiddetli bir şekilde düşüş göstermesiyle orantılıdır. Androjen reseptör ekspresyonu EDS uygulanmasını takip eden ilk 6 günde incelendiğinde, Sertoli hücrelerinden androjen reseptörünün salgılanmasının çok büyük oranda düştüğü görülmüştür (31, 43, 51, 55).

Selenyum (Se) insan sağlığı için gerekli olan önemli bir iz elementtir. Beslenme çalışmalarında Se'nin normal erkek üreme işlevleri için gerekli olduğu gösterilmiştir (15, 75). Testisteki Se içeriğinin hayvanlarda spermatogenezin başlamasıyla birlikte arttığı görülmüştür (27, 37). Sıçanlarda, Se'nin testisteki yoğunluğu homeostaz

mekanizmaları tarafından düzenlenir (15, 37, 94, 99). Se'nin epididimisteki spermilerin olgunlaşmasını artırabileceği, spermdeki sitoplazmadaki damlacık sayısını azaltabileceği ve testis üzerinde koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (15, 37, 94, 99).

Yaptığımız literatür taramasında EDS modelinde Se'nin etkilerini ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı; testiste olumlu etkileri olduğu bilinen Se'nin testiste olumsuz etkileri olduğu bilinen EDS maddesi ile etkileşiminin sıçan testis histolojisine ve ağırlıklarına ne şekilde yansıdığını ortaya çıkarmaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Testisin Anatomisi

Testisler, skrotum denen bir kese içerisinde bulunan bir çift organdır. Ovoid biçimli olup uzun eksenleri yukarıdan aşağıya doğru uzanır. İnsanda ortalama olarak 20-30 g ağırlığındadır. Sıcaklıkları vücut sıcaklığından birkaç °C daha düşüktür. Büyüklükleri yaklaşık olarak aynı olsa da sola göre sağ testis % 10 kadar daha ağırdır (5, 23, 70, 103).

Testisin iç yan ve dış yan olmak üzere iki yüzü, ön ve arka olmak üzere iki kenarı ve üst ve alt iki ucu vardır. İç yan yüzün büyük bir parçası tunika vaginalisin visseral laminası ile örtülüdür. Dış yan yüz de tunika vaginalis ile örtülü olup testisin üst kenarında bulunan epididimis ile komşudur (5, 23, 48, 70, 103).

Testisler arterlerini aorta abdominalisten alırlar. Arteria testikularis, testise varıncaya kadar karın boşluğunun büyük bir kısmını ve inguinal kanalı geçerek testisin arka kenarından bezin içine sokulur ve mediastinum testiste dallanır. Venler, duktus deferensin çevresinde plexus pampiniformis denilen bir ven ağı meydana getirirler. Bu ağdan sonra birer tane vena testikularis meydana gelir. Vena testikularis dekstra vena kava inferiyore, vena testikularis sinistra ise vena renalis dökülür (5, 23, 48, 70, 103).

Sinirler, testis çevresinde bulunan plexus testikularis aracılığıyla gelirler ve bezlerin çalışmasını kontrol ederler. Testislerin lenf damarları spermatik funikulusu izler ve lenf düğümleri ile birleşirler (5, 23, 48, 70, 103).

## 2.2. Testisin Embriyolojisi

İlkel cinsiyet hücreleri büyük, yuvarlak hücrelerdir ve 4. haftanın başında vitellüs kesesinin endoderm hücreleri arasında bulunurlar. Embriyonun katlanması sırasında ilkel cinsiyet hücreleri arka bağırsağın arka mezenteri boyunca gonad kabartılarına göç ederler. 6. haftada ilkel cinsiyet hücreleri embriyonel bağ dokuya girer ve birincil cinsiyet kordonlarına ulaşır. Burada germ kordonları gelişir ve artık farklılaşmamış evre sona erer (18, 35, 36, 50, 77, 86, 89). Erkek ve dişi üreme organlarının yapısal farklılaşması embriyonun 7. haftasına kadar başlamaz ve bu dönem gonadların “farklaşmamış evresi” olarak bilinir. Testisler ve yumurtalıklar; mezoderm epiteli, embriyonel bağ dokusu ve ilkel germ hücreleri olmak üzere 3 kaynaktan gelişirler. Gonad gelişiminin ilk belirtileri sölom epitelinin çoğalması ve embriyonel bağ dokusunun yoğunlaşması ile meydana gelir. İnsanda 5. haftada ortaya çıkan bu yapı genital kabartı olarak bilinir. Parmağa benzer şekilde alt mezenkime doğru inen epitelsi kordonlar birincil cinsiyet kordonlarını andırırlar. Farklılaşmamış gonad yapısında dışta korteks, iç kısımda ise medulla bulunur. Embriyo XY cinsiyet kromozomlarına sahipse medulla testise dönüşür, korteks bir takım kalıntıları dışında dejenere olur (18, 35, 36, 50, 77, 86, 89).

Testislerin gelişimi, birlikte çalışan bir takım genler ile sağlanır. Y kromozomunun kısa kolu üzerindeki testis belirleyici etkenler için SRY geni, farklılaşmamış gonadın testis olarak gelişiminde oldukça önemlidir. Testis belirleyici etken (TDF) birincil cinsiyet kordonlarını uyarır ve farklılaşmamış gonadın medullasının derinlerine doğru uzamasına neden olur. Kordonlar burada dallanır ve anastomoz yaparlar. Böylece ağısı yapıdaki rete testis gelişir. Cinsiyet kordonlarının (seminifer kordonların) kalın bir fibröz kapsül olan tunika albuginea geliştikten sonra, yüzey epiteli ile olan bağlantıları kaybolur. 12. haftada yoğun tunika albugineanın gelişimi testis gelişimi için oldukça belirleyicidir (35, 36, 50, 77, 86, 89).

Seminifer kordonlar, seminifer tübüllere, tubuli rekti ve rete testise farklılaşırlar (35, 36, 50, 77, 86, 89). Seminifer tübüller, intersitisyel hücreleri (Leydig hücreleri)

oluşturan mezenkimden ayrılırlar. 8. haftadan başlayarak Leydig hücreleri, androjen hormonlarını (testosteron ve androstenediyon) salgılamaya başlarlar, bu hormonlar dış üreme organlarının erkek yönünde farklılaşmasını uyarmaktadır. İnsan koryon gonadotropin hormonu (hCG) testosteron üretimini uyarır. Testosteron hormonunun miktarı 8-12 haftalık dönemde en yüksek değerine ulaşır. Testosterona ek olarak fetal testisler glikoprotein yapısında bir hormon olan antimüllerian hormon (AMH) veya müllerian inhibitör madde (MIS) adı verilen bir hormonu da salgılamaktadır (18, 21, 34, 48, 64).

Seminifer tübüllerin, ergenliğe kadar olan dönem boyunca lümenleri bulunmaz. Ergenlikten başlayarak lümen gelişir ve seminifer tübülleri oluştururlar (64).

### **2.3. Testisin Histolojisi**

Testiste her biri 1-4 seminifer tübül içeren 250-350 kadar lobül bulunur. İnsanda iki testiste her biri 30-80 cm uzunluğunda olan toplam 800-1200 adet seminifer tübül bulunur. Çevresi zengin kılcal damarlarla çevrilidir. Her piramidal lobun daralmış tepesinde seminifer tübüller tubuli rekti denen düz tübüller ile birleşirler. Bu birleşme noktaları, mediastinum testisteki bağ dokusu içerisinde bulunan ve boşlukları epitelle döşeli bir ağı, rete testisi oluştururlar. Buradan sonra duktus efferentesin epiteli prizmatik şekilli ve kinosilyum içeren tek sıra halinde dizilmiş hücrelerden oluşur ve testisten gelen spermleri duktus epididimise iletir (13, 17, 30, 45, 46).

Testis; intersitisyel hücreler ve seminifer tübüller olmak üzere iki önemli bileşenden oluşur. Seminifer tübüller spermatogenez sürecinin gerçekleştiği bölümdür (9, 25, 26, 38, 45, 49, 92, 105).

### ***2.3.1. Seminifer túbüller***

Seminifer túbüllerin aralıkları oldukça damarlı gevşek bağ dokusuyla doludur. Lamina propriyanın gevşek bağ dokusu içersinde damarlar ve bunların da çevresinde Leydig hücre kümeleri vardır. Lamina propriyanın kalınlaşarak fibröz bir karakter kazanması erkek infertilitesinin nedenlerinden biri olarak kabul edilir. İnfertil insanlarda seminifer túbüller arasındaki bağ dokusu sıklıkla kalınlaşmıştır (9, 13).

Seminifer túbülleri döşeyen epitel içinde çok sıralı bir hücre dizilişi görülür. Bu sıralı hücreler, Sertoli hücreleri ile spermatogenez hücreleridir (24, 25, 26, 34, 45, 88, 92).

Spermatogenezde, seminifer túbüllerin duvarındaki Sertoli hücrelerinin destekleyici etkisiyle uyarılan interstisyumdaki Leydig hücrelerinden testosteronun salınması gereklidir (29).

Sertoli hücreleri bazal membran üzerine oturan uzun, silindirik veya piramidal görünümlü hücrelerdir. Spermatogonyumlar çoğalıp şekil değiştirerek olgun erkek eşey hücresi olan spermleri meydana getirirler (13, 17, 30, 45, 46).

Testis kütesinin %25-30'unu gevşek bağ dokusu oluşturur. İnterstisyum denilen ve túbüllerin arasında bulunan bu bağ dokusunun içinde; çeşitli hücreler (Leydig hücresi, fibroblast, makrofaj, mast hücresi, lenfosit, plazmosit, farklaşmamış mezenkim hücreleri), bol kılcak kan ve lenf damarları ile sınırlar bulunur ( 13, 17, 25, 26, 29, 30, 38, 44, 45, 46, 88, 92).

### **2.3.2. Leydig hücreleri**

Bu hücreler testisleri meydana getiren lobüller arasındaki bağ dokusu bölmelerinde bulunurlar (55). Leydig hücreleri testosteron hormonu üretimi ve salgılanmasından ve ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişmesinden sorumludur (13, 17, 29, 30, 45, 46, 54). Bu hücreler salgıladıkları testosteron hormonu (toplam testosteronun % 95'ini üretir, geri kalan %5 surrenal kortekste üretilir) ile spermatogenezi devam ettirir (19, 29, 42).

20 µm'den büyük çaptaki kılcal kan damarlarına komşu olan Leydig hücreleri, tek tek veya gruplar halinde bulunabilirler. Görünüşleri steroid yapıda salgı yapan hücrelerin tipik görünümüne benzer. Çok köşeli biçimi olan, lipid damlacıkları içeren, çekirdekleri genellikle yuvarlak veya oval olup merkezde bulunan, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir (2, 25, 26, 33, 38, 44, 53, 88, 92). Bazıları, henüz kesin yapısı bilinmeyen sarı-kahverengi bir pigment içerir. Çok iyi gelişmiş granülsüz endoplazma retikulumuna sahiptirler. Sitoplazmalarında insana özgü, özellikle elektron, bazen de ışık mikroskobunda belirgin olarak görülen ve henüz işlevleri bilinmeyen renksiz Reinke kristalleri bulunur. Yaşla birlikte Reinke kristalleri ve lipokrom pigmentinin miktarları çoğalır (3, 33, 53) .

Leydig hücreleri, diğer iç salgı bezleri gibi bir epitel yüzeyinden değil, mezenkim kaynaklı stromadan gelişen, iyi damarlanma gösteren bir iç salgı bezi meydana getirir. Testislerin iç salgı işlevi Leydig hücreleri tarafından yürütülür (2, 33).

Olgun Leydig hücreleri doğumdan sonraki birkaç hafta dışında, normal olarak çocuk testisinde 10 yaşına kadar bulunmaz. Ergenlik sırasında belirgin olarak sayıca çoğalırlar. Herhangi bir yaştaki çocuğa saflaştırılmış luteinleştirici hormon (LH) enjekte edilirse Leydig hücrelerini geliştiren fibroblast benzeri hücrelerin sayısı çoğalır. Leydig hücrelerinin sayıları ergenlikle çoğalırken ileri yaşta azalır. 20 yaşındaki bir erkekteki



Leydig hücre sayısı ile karşılaştırıldığında 60 yaşındaki bir erkekteki Leydig hücre sayısı yarıdan daha azdır (25).

Üretilen testosteron gereksinime göre sentezlenir ve bekletilmeden kana verilir. Testosteronun salgılanması negatif geri besleme mekanizmasıyla düzenlenir. Dolaşımdaki testosteron düzeyi, hipofiz ön lobunu uyararak salgılanacak olan LH'nin kana verilmesini veya baskılanmasını düzenler (44, 53, 64).

Androjen bağımlı olan testiste hormon salgılanması Leydig hücrelerinin sayıca çoğalması, yapısal değişim geçirmeleri ve testosteron üretebilme yeteneğini kazanmalarına bağlıdır. Burada LH, Leydig hücre işlevlerinde düzenleyici bir anahtar gibidir ve bu hücrelerinin farklılaşma ve çoğalması için vazgeçilmez bir hormondur (84).

Leydig hücrelerinin hem etkinlikleri ve hem de miktarları hormon uyarımlarına bağlıdır. İnsanda gebelik sırasında üretilen plasenta gonadotrop hormonu anne kanından fetüse geçerek bol miktardaki androjen hormonunu üreten farklılaşmamış Leydig hücrelerini uyarır. Hormonların bulunması embriyonel farklılaşmada erkek genital organlarının gelişmesi için gereklidir. Farklılaşmamış Leydig hücreleri gebeliğin 4 ½ ayına kadar tamamen farklılaşmış olarak kalırlar; bundan sonra testosteron sentezinde görülen bir azalma ile birlikte gerilerler. Daha sonra bu hücreler gebelik boyunca hipofizden salınan LH uyarısı ile testosteron sentezini yeniden yapmaya başlayacakları ergenlik öncesi döneme kadar dinlenmede kalırlar. Doğumdan sonra sıçan Leydig hücreleri 3 farklı işlevsel safhada görülürler (55);

- 1-Farklılaşmamış (köken) Leydig hücreleri
- 2-Olgunlaşmamış Leydig hücreleri
- 3-Olgun Leydig Hücreleri

11 $\beta$ -Hidroksisteroid dehidrogenaz (11 $\beta$ -HSD) enzimi sıçan testisinde biyolojik tutucu 11 $\beta$ -dehidrokortikosteronu fizyolojik olarak etkin kortikosterona geri dönüşümlü olarak katalizler ve Leydig hücrelerini glukokortikoidlerin baskılayıcı etkisine karşı korur. Olgun Leydig hücre topluluğunun ileri gelişiminde 11 $\beta$ -HSD etkinliği çoğalır. Ayrıca 11 $\beta$ -HSD, Leydig hücreleri üzerindeki glikokortikoidlerin olumsuz etkilerinin kontrolünde görevlidir (84).

Leydig hücrelerinde 11 $\beta$ -HSD etkinliği açısından yapılan incelemelerde hem yükseltgenme hem de indirgenme etkinlikleri bakımından, farklılaşmamış Leydig hücrelerinde ancak yetecek kadar, olgunlaşmamış Leydig hücrelerinde orta düzeyde, olgun Leydig hücrelerinde ise en yüksek düzeyde enzim etkinliği olduğu görülmüştür. İki etkinlik bakımından incelendiğinde, farklılaşmamış Leydig hücrelerinin ve olgunlaşmamış Leydig hücrelerinin indirgenmeyi, olgun Leydig hücrelerinin ise yükseltgenmeyi tercih ettiği görülmüştür. Olgun Leydig hücrelerinin olduğu toplulukta 11 $\beta$ -HSD-1'in yükseltgenme etkinlik düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir (55).

Leydig hücrelerinin olgunlaşmaya başlamasında, androjen ve androjen reseptörünün gerekli oldukları kanıtlanmıştır (9, 55).

Leydig hücrelerinin 11 $\beta$ -HSD etkinliğinin olgunlaşma ile arttığı görülmüştür. Bu sayede Leydig hücrelerinin işlevsel olgunluğa ulaşmasında işaretleyici olarak bu enzim kullanılabilir (55).

Folikül uyarıcı hormon (FSH), Leydig hücre işlevleri aracılığıyla Sertoli hücreleri üzerinde de etkilidir. FSH'nin erkek üreme sistemi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. FSH'nin spermatogenezin başlaması için gerekli olduğu kanıtlarla desteklenmiştir. Leydig hücrelerinin Sertoli hücre işlevini düzenlediği temel alınarak, FSH'nin Sertoli hücrelerinin komşuluğundaki spermatogenez serisindeki hücrelerin hipertrofisini ve spermatogenezini desteklediği görülmüştür (84).

Testis dış ve iç salgı salgılama yapan bileşik tübüler bir bezdir. Kıvrıntılı seminifer tübüllerinde spermlerin holokrin salgı ürünü olarak atılması testisin dış salgı işlevini oluştururken, Leydig hücrelerinden testosteron salgılanması iç salgı işlevini oluşturmaktadır. Salgılanan testosteron, kana geçer ve erkek üreme sistemini destekleyen prostat, bulbo retral bezler ve vesikula seminalislerin işlevlerini etkiler. Ayrıca bu hormon erkekteki ikincil cinsiyet özellikleri olarak bilinen pubiste kıllanma, ses kalınlaşması, erkeğe özgü kas yapısı ile sakal ve bıyık gelişimi gibi karakterlerin de ortaya çıkmasında da önemlidir (5, 28, 36, 103).

Testosteron üretilmesinde, adenohipofizden salgılanan LH etkilidir. Leydig hücrelerinin steroidojenik etkileri çok yüksektir. Testosteron salgılarının artışı LH salgılanmasını baskılar. Ayrıca adenohipofizden salgılanan FSH de spermatogenezin başlama ve devam etmesinde önemlidir. Ayrıca, Sertoli hücrelerinden androjen bağlayıcı protein (ABP) salgılanmasını ve spermatogenez için gereken testosteronun bölgesel etkide bulunmasını sağlar. Bu etki spermatogenezin başlaması için gereklidir. Cinsiyet hücrelerinin azalması FSH salgılanmasını uyarır. FSH' nin salgılanması Sertoli hücrelerinden inhibin hormonunun salgılanmasını baskılar. Bu Şekilde  strojenler ABP' yi bağlayarak spermatogenezini azaltır (44, 64).

Cinsiyet hücrelerinin gelişim süreci olan spermatogenezin düzenlenmesinde sıcaklık çok önemlidir. Bu hücreler yüksek sıcaklıktan çok çabuk etkilendiklerinden testis sıcaklığının vücut sıcaklığından birkaç  C daha düşük olması için testislerin vücut dışındaki skrotum içinde bulunması gerekir. Testisin skrotuma inmediği duruma kriptorēidizm denir. Bu durumda seminifer tübüller atrofiye uğrayarak sadece Sertoli hücreleri, çok az miktarda da spermatogonyum bulunabilir (5, 28, 36, 103).

Spermatogenez üzerinde iç salgı etkenleri de oldukça önemlidir. Hipofizden salgılanan LH ve FSH testis hücreleri üzerindeki etkilidir. LH Leydig hücrelerini etkiler ve spermatogenez serisine ait hücrelerin normal gelişimi için gerekli olan testosteronun salgılanması için uyarıcı etkindir. Ayrıca, FSH' nin Sertoli hücrelerini etkileyerek ABP'nin sentez ve salgılanmasını sağladığı bilinmektedir. ABP testosteron ile bağlanır

ve seminifer tübüllerin lümenine geçer. Spermatogenez, gelen testosteronun etkisi ile uyarılır ve östrojenler ve progesteronlar ile baskılanır. Ergenlikle birlikte başlayan bu süreçte, gelişmiş olan spermler testis sıvısı içinde taşınırlar. İnsanda ergenlik dönemiyle başlayan spermatogenez sürekli olarak devam eden, fakat yaşlılıkla birlikte azalan bir süreçtir (5, 28, 36, 103).

Cinsiyet hücre serileri vitamin eksiklikleri gibi beslenme yetersizliklerine, alkole ve çeşitli enfeksiyon hastalıklarına karşı oldukça hassastır. Düşük dozdaki radyasyon (X-ışınları gibi) hücrelerin dejenerasyonuna sebep olurken, yüksek dozlarda infertilite bile gelişebilir (5, 28, 36, 103).

#### **2.4. Etan Dimetan Sülfonatın Testis Üzerindeki Etkisi**

EDS, hayvanlarda seçici olarak Leydig hücrelerine karşı toksik özellik gösteren ve testisin işlev kaybetmesine yol açan alkilleştirici bir maddedir. Bu sayede, Leydig hücrelerinin olmadığı bir ortamda hücrelerin birbirleri ile olan ilişkilerinin incelenmesi için uygun bir model oluşturur. (7, 54, 55, 65, 78).

EDS'nin, Leydig hücrelerinde apoptozis yanıtını, yeni bir RNA veya protein sentezine gereksinim duymadan, DNA ve proteinleri alkilleyerek uyardığı düşünülmektedir (65, 78).

Alkilleştirici ajanların, sperm çekirdek DNA'sındaki kromatin yapısının denatürasyona olan eğilimini arttırmada etkili olduğu gösterilmiştir. EDS'nin fare ve sıçanlarda kanseri tedavi edici bir ajan olduğu fark edilmiş ve 1966 yılında Jackson tarafından, erişkin erkek sıçanlardaki üreme yeteneğini engelleyici etkisi gösterilmiştir (42). EDS, piyasadan hazır olarak elde edilemeyen, ancak Jackson ve Jackson'ın önerdiği yöntemle laboratuarda sentezlenebilen bir maddedir (9, 74, 78).

Yapılan çalışmalarda EDS'nin; erişkin testiste bulunan Leydig hücrelerini ilk haftada geçici olarak yok ettiği (7, 8, 56), Leydig hücrelerinin en fazla 7. günde öldüğü (9, 55, 78, 83, 89), serum testosteron düzeyini düşürdüğü, LH ve FSH' nin hipofizden salınmasını engellediği, spermatogenezi zayıflattığı, testise ait çeşitli germinal ve intersitisyel bileşenlerin yapısal değişikliğine neden olduğu gösterilmiştir (19, 78, 99). Tüm bu olaylar sadece tek doz EDS uygulamasından sonra ortaya çıkmaktadır (7, 54, 56).

EDS'nin vücuttan atılma süresi 1 gündür. Uygulamayı takip eden ilk haftada spermatogenez üzerinde EDS' nin etkisi görülür ve seminifer epitel içinde cinsiyet hücrelerinin bulunduğu alanda dejenerasyon başlar (7, 33, 78, 83, 89, 90). EDS uygulanan sıçanlarda, testis interstisyumundaki mezenkim hücreleri etkilenmezken, Leydig hücre bozuklukları birkaç saatte başlar. İlk 12-18 saatte Leydig hücre sayısı azalmazken, 24. saatte apoptozise uğrayan hücrelerin sayısı en yüksek düzeye ulaşır. 48 saat sonra ise testiste Leydig hücresi görülemez (7, 8, 9, 33, 74, 90, 91). 7. ve 14. günler arasındaki sürede Leydig hücrelerine rastlanmaz. İkinci hafta süresince toplam uzamış spermatidlerin sayısı azalır ve bunlar ancak 21. günden sonra görülmeye başlarlar (7, 9, 13, 33, 44, 46, 64, 89, 93). EDS uygulamasından sonraki 3. haftada Leydig hücre topluluğunun artışı ile birlikte seminifer epitel yenilenir. Bu hücrelerin çoğalmasıyla üretilen testosteron miktarı çoğalır ve 3 $\beta$ -Hidroksisteroid dehidrogenaz (3  $\beta$ -HSD) pozitif hücreler görülür (9, 55). Spermatogenezin iyileşmesinin ilk göstergesi seminifer tübülde uzamış spermatidlerin görülmesidir (9, 64).

Yetişkinlikte, androjenler özellikle spermatogenezde koruyucu olarak önemli bir etkiye sahiptir. Deneysel olarak EDS ile testosteron üretimi baskılandığında spermatogenezde androjen bağımlı olayların çalışılabilmesi için gerekli olan ve Sertoli hücreleri ile Leydig hücrelerinin çekirdeklerinden immün olarak eksprese edilen androjen reseptörlerinin toplamında bir eksiklik olduğu görülmüştür (44, 59).

Sıçanlara EDS verilmesinin ardından apoptoziste meydana gelen yapısal değişiklikleri anımsatan; granülsüz endoplazma retikulumunun veziküller oluşturması,

golgi kompleksinin yerel hipertrofisi ve çekirdek kromatininin kümelenmesi gibi değişiklikler görülür. Apoptozisi anımsatan diğer bir durum da uygulamadan sonraki 24. saatte görülen nükleozomlar arası DNA yarıklanmasındaki artıştır. Çalışmaların histoloji bulgularına göre Leydig hücrelerinin %75'i EDS uygulamasından 24 saat sonra yok olmaktadır (65, 67).

EDS'nin hücre ölümü üzerine etkileri sadece Leydig hücrelerine özgül değildir. Farklı hücre tipleri EDS'ye farklı miktarda duyarlılık gösterir (74). EDS, Sertoli hücrelerine karşı ise etkisizdir (101).

Leydig hücrelerinin ortadan kalkmasının ardından serum ve testiste testosteron düzeyleri azalır. Bu nedenle hipofizden FSH ve LH salınımı çoğalır (12). EDS uygulamasından sonra testosteron yoğunluğu 7. günde azalırken, LH 3. haftanın sonuna kadar yüksek kalır ve 2.-3. haftanın sonunda aşamalı olarak artış gösterir (9).

## **2.5. Selenyumun Biyolojik Sistemlerdeki Etki ve Önemi**

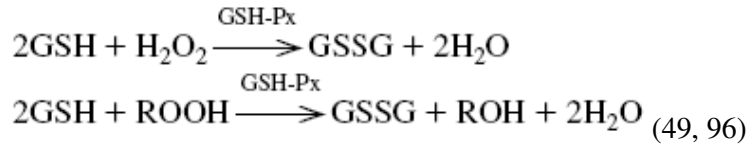
Se, periyodik cetvelin 6A alt grubunda yer alan bir elementtir. Havada, toprakta, kayalarda ve suda erimiş olarak bulunur (80). Yapılan araştırmalarda anne sütündeki Se'nin içme suyundakine göre daha fazla olduğu görülmüştür (40, 41).

Yıllar boyunca, sadece yüksek derecede toksik ve kanser yapıcı özelliğiyle bilinen Se, daha sonra yapılan çalışmalar sonucunda biyolojik sistemler için önemli ve faydalı bir eser element olarak değerlendirilmiştir (10, 22, 97). 1957 yılında Se'nin hayvanlar için önemli bir eser element olduğunun bulunmasının ardından, deneysel olarak oluşturulan karaciğer tümörlerinde Se uygulanarak % 50 oranında iyileşme sağlanmıştır (97).

Se yiyeceklerde esas olarak selenometiyonin, metilselenometiyonin, selenosistin ve selenosistein gibi organik bileşikler halinde bulunur ve dışarıdan alındığı durumlarda kullanılan bileşiğinin sodyum selenit (Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>) olması nedeniyle, özellikle deneysel Se çalışmaları selenit metabolizması üzerinde yoğunlaşmıştır (37, 80, 82, 94, 97).

Se glutatyon peroksidazın (GSH-Px) etkin merkezini oluşturur (1, 49, 82, 104) ve olasılıkla hücrenin antioksidan dengesini etkileyen her besin ile bağlantıya girer (10, 16, 22, 27, 49, 51).

Se bazı metabolizma hastalıklarının ve kanser türlerinin önlenmesinde de rol oynayan bir antioksidandır. Yükseltgenme stres patolojisi ve lipid peroksidasyonu ile ilişkilidir (49, 104). Tepkisel oksijen parçaları hücrede neredeyse tüm büyük moleküller üzerinde hasar verici etkiye sahiptir. Her alt biriminde selenosistein şeklinde bir adet Se atomu içeren GSH-Px, hücre içinde hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) gibi potansiyel zarar verebilecek tepkisel oksijen parçacıklarının suya indirgenmelerini sağlar (10, 22, 47, 49, 96, 97, 104).



Se içeren birbirinden farklı 4 GSH-Px belirlenmiştir. Bunlar;

1. Hücresel veya klâsik GSH-Px
2. Plazma veya hücre dışı GSH-Px
3. Fosfolipit hidroperoksit GSH-Px
4. Mide-bağırsak GSH-Px

Her bir GSH-Px farklı bir selenoprotein olmasına karşın hepsi antioksidan enzimlerdir.

Se'nin biyolojik önemi, yapısına katıldığı enzimin bir eş etkeni olmasından dolayıdır. Se dokuların yükseltgenme nedeniyle zarar görmesini engeller (57). Bu sayede erken yaşlanmanın önlenmesi üzerine de olumlu etkileri vardır (10, 47, 82, 97). Se, E vitamini ile etkileşerek lipid metabolizması sonucu oluşan peroksitlerin neden olduğu yükseltgenme hasarlarından hücre zararını korumaktadır (10, 22, 47).

Se düşük oranda kullanıldığında insan ve hayvanların büyümesi için gerekli ve faydalıdır, ancak yüksek oranda kullanıldığında toksik bir etkiye (solunum sistemi tahrişi, ağızda metalik tat, akciğer ödemi, solukta sarımsak kokusu, terleme) sahiptir (22, 49, 51, 97).

Hayvanlar üzerindeki araştırmalar, Se'nin E vitamininin yerine kullanılması sonucunda, yükseltgenme hasar modellerinde vitamin E eksikliğinden kaynaklanabilen bazı hasarları engelleyebileceğini göstermiştir (1, 20, 47, 60). Se, E vitamini ile birlikte antioksidan ve hücre koruyucu olarak çalışmaktadır. Bu özelliği ile kalp krizlerini önlemede de yardımcıdır. Hücre zarlarını ve hücrelerin bir arada tutulmasını sağlayıp antioksidan sistemini lipid peroksidasyonunun zararlarından korumaktadır (22).

Se, ağır metallerden ve diğer zararlı maddelerden vücudu korumakla birlikte insan vücuduna zararlı maddelerin (sigara, alkol, oksitlenmiş yağlar, cıva, kadmiyum (Cd)) etkilerini azaltmaktadır (40, 41, 69). Protein sentezine, büyüme ve gelişmeye yararlıdır. Kan hücrelerinin kromozomlarının zarar görmesini önler. Spermlerin üretimine ve canlılığına olumlu etki yapar. Serbest radikallerin arttığı durumlarda bunların indirgenme sürecine katılarak (sigara içilmesi, hava kirliliği, ultraviyole ışınları ve radyasyona maruz kalma) vücudu bu radikallere karşı korur (16, 40, 41, 69, 100).



Se sindirim ve solunum sistemiyle vücuda alınabilir. Daha sonra, hemoglobin veya plazma proteinlerine (albumin,  $\alpha$  globülin, lipoprotein, immünoglobulin) bağlanır ve dokulara taşınır. Se'nin çoğu karaciğer, böbrek ve testiste birikir. Se'nin fazlası idrarla, Se içeren dimetil selenit molekülü ise solunum yoluyla dışarı atılır (47).

İnsanlarda görülen ve Se eksikliği ile ilişkili daha pek çok hastalık vardır. Bunlar arasında artrit, katarakt, kistik fibrozis, kas distrofisi, fenilketonüri, Down Sendromu, bronkopulmoner displazi, hemolitik anemi, multipl skleroz, gece körlüğü, bağışıklık yanıtı eksikliği, malarya, Kwashiorkor ve çocuklarda anî ölüm sendromu sayılabilir (1, 20, 22, 47, 73, 84).

Se ve E vitamini, özellikle normal üreme için önemlidir. Bu nedenle beslenmede dikkate alınması gereken önemli maddelerdir (16). Beslenme çalışmalarında Se'nin normal erkek üreme işlevleri için gerekli olduğu gösterilmiştir (16, 27, 49). Hayvanlarda testiste bulunan Se miktarının spermatogenezin başlamasıyla birlikte arttığı görülmüştür. Bu artış, olasılıkla, yeterli miktarda Se'nin temelde sperm ile karşılıklı etkileşimiyle ilişkilidir (16). Önceki çalışmalarda Se ve E vitamininin sperm hücreindeki peroksit hasarını önlediği gösterilmiştir (16, 49, 61). Boğa semeni içerisine Se eklendiğinde sperm hareketliliği çoğalmaktadır. Buna göre semen içerisine Se eklenirse spermilerin işlevi çoğalabilir (15, 37, 49, 56, 78). Aynı zamanda araştırmalarda Se'den eksik diyet ile beslenen sıçanların spermelerinde orta parça hasarı olduğu görülmüştür (16, 61, 99, 100).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Hayvanlar

Çalışmamız için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındıktan (26.03.2008, 46) sonra Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezinden deneyimizde kullanılmak üzere 12-15 haftalık, 240-400 g ağırlığında toplam 28 adet erişkin erkek Sprague Dawley cinsi sıçan alındı. Sıçanlar 2 hafta boyunca yeni ortam koşullarına alışmaları için bırakıldılar. Hayvanlar standart koşullar altında (oda sıcaklığı  $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ ,  $\%55\pm 5$  nem oranı, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ışık periyodu olan odada) barındırıldı ve sağlık durumları, günlük olarak takip edildi. Yem ve su gereksinimleri serbestçe karşılandı. Deney için her birinde 7'şer hayvan bulunan 4 grup oluşturuldu. Çalışmanın deney grupları ve deney gruplarında bulunan sıçanlara uygulanan maddeler aşağıda gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Deney grupları ve hayvanlara uygulanan maddeler (DMSO: Dimetilsülfoksit, EDS: Etan Dimetan Sülfonat, 1Se: 1mg/kg dozda uygulanan Selenyum miktarını, 2Se: 2mg/kg dozda uygulanan Selenyum miktarını, X; deney sonunda sıçanların öldürüldüğü ve dokuların alındığı günü göstermektedir. a: EDS ve 1mg/kg Se uygulanan grup. b: EDS ve 2mg/kg Se uygulanan grup, tüm gruplarda n=7)

Deney Grupları	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	7.gün	8.gün
DMSO	DMSO							X
EDS	EDS							X
EDS+1Se <sup>a</sup>	EDS+1Se	1Se	1Se	1Se	1Se	1Se	1Se	X
EDS+2Se <sup>b</sup>	EDS+2Se	2Se	2Se	2Se	2Se	2Se	2Se	X

#### 3.2. Kimyasallar

EDS, piyasadan hazır ürün olarak elde edilemediğinden Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında Jackson ve Jackson'ın önerdiği yöntemle sentezletildi (43, 65) ve saflığı Bruker DPX-400, 400 MHz hızındaki Dijital FT-NMR nükleer manyetik rezonans spektrofotometrisi kullanılarak kontrol

edildi ve >%99 olarak bulundu. Dimetil sülfoksit (DMSO) Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)'dan ve Selenyum (Sodyum Selenit, Na<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Se) Acros Organics (New Jersey, USA) firmasından, Ketalar Eczacıbaşı firmasından (Küçükkarıştıran, Lüleburgaz) Alfazyne Alfasan firmasından (Woerden, Hollanda) sağlandı.

### ***3.2.1. Etan dimetan sülfonat uygulaması***

EDS, 75 mg/kg dozunda DMSO içerisinde çözüldükten sonra 1:3 oranında distile su ile seyreltilerek periton içine (i.p.) tek doz olarak uygulandı (55, 99). Her sıçan tartıldıktan sonra uygulanacak EDS dozu vücut ağırlıklarına göre ayarlandı.

### ***3.2.2. Dimetil sülfoksit uygulaması***

EDS'yi çözmek için kullanılan madde olan DMSO, 1:3 oranında distile su ile seyreltikten sonra i.p. tek doz olarak uygulandı (55, 99). Bir kez DMSO uygulanan sıçanlar ile kontrol grubu oluşturuldu (Tablo 1).

### ***3.2.3. Selenyum uygulaması***

Se uygulaması için iki ayrı sıçan grubu oluşturuldu. Se distile su içinde çözüldü. Deneyin birinci gününde EDS uygulamasından yarım saat önce ve deneyin sonraki günlerinde günlük 1mg/kg veya 2 mg/kg'lik miktarlarda tek doz olarak Se uygulandı (49, 51, 52). Deney süresi boyunca her bir sıçana verilecek olan Se miktarları, her sıçanın grubuna ve kendi ağırlığına göre ayarlandı. Se uygulaması kontrol ve EDS gruplarında olduğu gibi i.p. olarak yapıldı (8, 51, 57, 82, 94), (Tablo 1).

### 3.3. Vücut Ağırlıklarının Ölçümü

Deneye başlarken ve deney süresinin sonunda sıçanların vücut ağırlıkları tartılarak kaydedildi. Her hayvanın deney süresinde gösterdiği ağırlık değişimi belirlendi ve deney sonu vücut ağırlığı farkı olarak adlandırıldı.

### 3.4. Bouin Tespitinin Hazırlanışı

Dokuların tespitinde kullanılacak bouin solüsyonu aşağıdaki şekilde hazırlandı;

Doymuş Pikrik Asit çözeltisi	75 ml
Formaldehit (%37)	25 ml
Glasiyal Asetik Asit	5 ml

Molekül ağırlığı kadar tartılan pikrik asit (12,2 g) 1000 ml distile su içinde eritilerek iyice çözdürüldü. Dipte tortu kalmamasına özen gösterilerek gerekli miktarda pikrik asit kullanıldı. Gözle görülemeyen tortuları uzaklaştırmak için solüsyon kullanmadan önce süzüldü. Bouin tespitini hazırlamak için önce doymuş pikrik asit çözeltisi formaldehit ile iyice karıştırıldı, sonra üzerine yavaşça glasiyal asetik asit eklenerek tekrar karıştırıldı (14).

### 3.5. Dokuların Alınması

Tüm hayvanlar deneyin sonunda tartıldı ve derin anestezi [Ketalar 90mg/kg (ketamin) + Alfazyne 10mg/kg (ksilazin)] altındayken servikal dislokasyonla öldürüldü (39, 62, 66, 87). Derhal hayvanların karın bölgesi açılarak testisleri çıkarıldı.

### 3.6. Testis Ağırlıklarının Ölçümü

Çevre dokularından iyice temizlenen testislerin her biri Shimadzu (Libror AEX-200G) marka hassas terazide titizlikle tartıldı. Testis ağırlıkları her sıçan için sağ ve sol olmak üzere ayrı ayrı kayıt altına alındıktan sonra, sol testisler Bouin tespitine alındı (76, 78). Sağ testisler ise yedek dokular olarak ayrıldı.

#### 3.6.1. Testis ağırlık indeksi hesaplaması

Deneyin son günü ölçülen vücut ağırlığı ile aynı hayvana ait sağ ve sol testis ağırlığı toplamı aşağıdaki formüle göre hesaplanarak her bir hayvan için TAİ değerleri belirlendi (78);

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

### 3.7. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması

Testislerin üzerine tespit sıvısı döküldükten sonra her iki ucunda jilet ile hafif birer kesik oluşturuldu. Sonra testislerin uzun eksenlerine dik olacak şekilde 21G enjektör ucu ile testislerin kapsüllerine karşılıklı bir kaç delik açıldı. Bu işlemlerden sonra daha iyi tespit olması için dokular Bouin tespitinde yirmi dört saat bekletildi. Testisler enine olacak şekilde önce ortadan iki eşit parçaya ve daha sonra bu parçalar da yeniden ikiye bölündü ve kasetlere alındı. Bu şekilde kasetlenen dokular etiketlenerek kodlandı ve olağan doku takibi sürecine alınarak her hayvana ait parafin blokları hazırlandı (14, 76). Bu şekilde her testisten 4 blok elde edildi.

Parafin bloklar hazırlamak için uyguladığımız doku takip yönteminin basamakları ve uygulama süreleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Doku takip yöntemine ait süreler (her basamağa ait zaman birimi aksi belirtilmediği durumda saat olarak anlaşılmalıdır).

Kimyasal	Uygulama süresi
Bouin Tespiti	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	

### 3.7.1. Periyodik Asit-Schiff+Hematoksin boyasının hazırlanışı

Kesitlerin boyanmasında kullanılacak boya solüsyonu aşağıdaki şekilde hazırlandı (14);

<b>A-</b> Periyodik asit	1 g
Distile su	200 ml
<b>B-</b> Schiff çözeltisi *	
Bazik fuksin	1 g
Distile su	200 ml
<b>C-</b> Potasyum Metabisülfid( $K_2S_2O_5$ )	2 g
<b>D-</b> Hidroklorik asit (HCl)	2 ml
<b>E-</b> Aktif kömür	2 g

\*Schiff çözeltisi boyama yapılmadan 1 gün önce hazırlanmıştır.

Periyodik asit distile suda çözdürüldü ve kaynatıldı. Kaynatılan solüsyona bazik fuksin ilave edilerek karıştırıldı ve 50 °C'ye kadar soğutulduktan sonra 2 g  $K_2S_2O_5$  eklenerek karıştırıldı. Oda sıcaklığına geldiğinde 2ml HCl eklenip karıştırıldı. 2 g aktif kömür eklenip yeniden karıştırıldıktan sonra karanlık ortamda oda sıcaklığında bir gece bekletildi. Solüsyon süzülerek kullanıldı (14, 76).

### ***3.7.2. Kesitlerin alınması ve boyanması***

Her bloktan 60 µm trim aralığı ile 5 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Her lam üzerinde 3 kesit olacak şekilde ve kesitin alınma sırasına göre lamalar numaralandı. Her bloktan alınan 5µm kalınlığındaki seri kesitlerden oluşan 4 adet lam (12 kesit) ışık mikroskopunda inceleme için PAS+H yöntemi ile boyandı (14). Boyama yönteminin basamakları ve uygulama süreleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. 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
Distile su	1
Periyodik asit	5
Distile Su	2
Schiff boyası	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	



### **3.8. Histopatoloji Değerlendirmesi**

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

Kesitlerin histopatoloji değerlendirilmesinde aşağıda belirtilen ölçütler ve puanlama sistemi dikkate alındı (78).

- 1-Leydig hücre hasarı
- 2-Seminifer tübül hasarı
- 3-Makrofaj artışı
- 4-Fibroblast benzeri hücre artışı

Yukarıda verilen her bir ölçüt için puanlama aşağıdaki biçimde yapıldı; 0: yok, 1: az, 2: orta ve 3: yüksek.

### **3.9. İstatistiksel Analiz**

ÇalıŐmamızdan elde edilen bulguların istatistiksel inceleme ve değerlendirmelerinde SPSS 13.0 ve SigmaStat 3.1 paket programları kullanıldı.

## **4. BULGULAR**

Bulgularımız, deney sonu vücut ağırlığı farkı, toplam testis ağırlığı, testis ağırlık indeksi ve histopatoloji bulguları olmak üzere 4 alt başlıkta değerlendirildi.

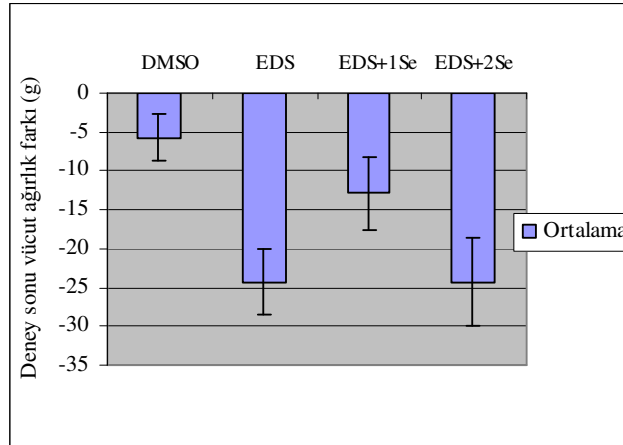
### **4.1. Deney Sonu Vücut Ağırlığı Farkı**

Gruplara göre deney sonu vücut ağırlığı farklarının değişimi Tablo 4 ve Şekil 1'de gösterilmiştir. Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapılan istatistik analizi ile gruplar karşılaştırıldığında, deney sonu vücut ağırlıklarının gruplar arasında anlamlı fark gösterdiği saptandı ( $p=0.027$ ).

Tablo 4. Gruplara göre deney sonu vücut ağırlığı farkları (g,  $\bar{X} \pm \text{SEM}$ : Ortalama  $\pm$  Standart hata) **a** : DMSO grubundan farklı ( $p < 0.05$ ).

Gruplar	$\bar{X} \pm \text{SEM}$
DMSO	-5.71 $\pm$ 2.97
EDS	-24.29 $\pm$ 4.29 <b>a</b>
EDS+1Se	-12.86 $\pm$ 4.74
EDS+2Se	-24.29 $\pm$ 5.71 <b>a</b>

Tablo 4'deki bulgular incelendiğinde; kontrol grubunda vücut ağırlığı değişimi en az iken, EDS ve EDS+2Se uygulanan gruplarda en fazla düşüş olduğu gözlemlendi.



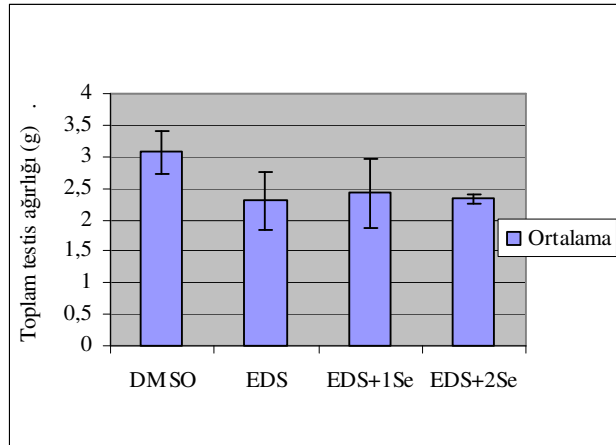
Şekil 1. Sıçanların vücut ağırlık farklarının deney gruplarına göre karşılaştırması (g, Ortalama  $\pm$  Standart hata).

## 4.2. Toplam Testis Ağırlığı

Gruplara göre toplam testis ağırlıklarına ilişkin bulgular Tablo 5 ve Şekil 2’de gösterilmiştir. Toplam testis ağırlıkları açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmaya (ANOVA) göre gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0.003$ ). İstatistiksel bulgular incelendiğinde, EDS, EDS+1Se ve EDS+2Se gruplarının her üçünün de DMSO grubundan önemli derecede daha düşük toplam testis ağırlığına sahip olduğu görülmektedir (hepsinde  $p<0.05$ ). Tüm gruplar karşılaştırıldığında testis ağırlığında en fazla azalmanın EDS grubunda olduğu dikkati çekmektedir.

Tablo 5. Sıçanların gruplarına göre toplam testis ağırlıkları (g,  $\bar{X} \pm SEM$ : Ortalama  $\pm$  Standart hata) a : DMSO grubundan farklı ( $p<0.05$ ).

Gruplar	$\bar{X} \pm SEM$
DMSO	3.07 $\pm$ 0.13
EDS	2.31 $\pm$ 0.17 a
EDS+1Se	2.42 $\pm$ 0.20 a
EDS+2Se	2.33 $\pm$ 0.03 a



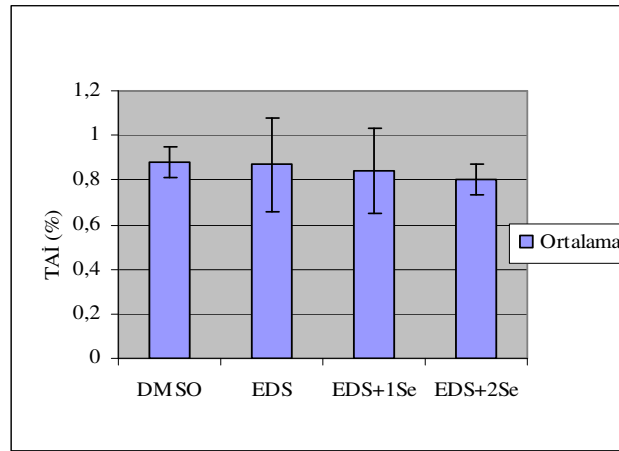
Şekil 2. Sıçanların toplam testis ağırlıklarının deney gruplarına göre karşılaştırması (g, Ortalama  $\pm$  Standart hata).

### 4.3. Testis Ağırlık İndeksi

Gruplara göre TAI'lere ilişkin bulgular Tablo 6 ve Şekil 3'te görülmektedir. Kruskal-Wallis testi ile yapılan istatistiksel karşılaştırmada TAI bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.345$ ). Şekil 3'teki bulgular incelendiğinde kontrol grubuna göre TAI'lerindeki en fazla azalmanın EDS+2 Se uygulanan gruba ait olduğu, en az azalmanın ise EDS uygulanan gruba ait olduğu dikkati çekmektedir.

Tablo 6. Sıçanların gruplarına göre testis ağırlık indeksleri (% ,  $\bar{X} \pm \text{SEM}$ : Ortalama  $\pm$  Standart hata).

Gruplar	$\bar{X} \pm \text{SEM}$
DMSO	0.88 $\pm$ 0.03
EDS	0.87 $\pm$ 0.08
EDS+1Se	0.84 $\pm$ 0.07
EDS+2Se	0.80 $\pm$ 0.03



Şekil 3. Sıçanların testis ağırlık indekslerinin deney gruplarına göre karşılaştırması (% , Ortalama  $\pm$  standart hata).

#### **4.4. Histopatoloji Bulguları**

Histopatoloji bulgularını Leydig hücre hasarı, Seminifer tübül hasarı, makrofaj artışı, fibroblast benzeri hücre artışı ve toplam hasar puanı olmak üzere 5 grupta inceledik. Çalışmamızda PAS-H ile boyanan testislere ait kesitlerin puanlanması sonucuna göre elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.

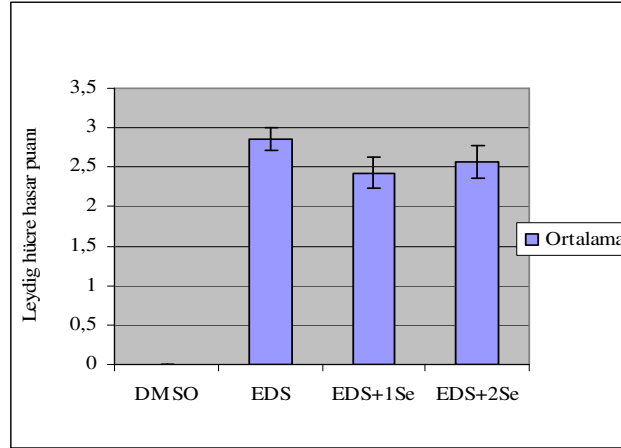
##### **4.4.1. Leydig hücre hasarı**

Gruplara göre Leydig hücre hasar puanları aşağıda Tablo 7 ve Şekil 4'te gösterilmiştir. Kruskal-Wallis testi ile yapılan istatistiksel karşılaştırmaya göre gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0.001$ ). Tukey testine göre EDS, EDS+1Se ve EDS+2Se gruplarının her üçünün de DMSO grubundan Leydig hücre hasarı açısından anlamlı olarak farklı olduğu görülmektedir (hepsinde  $p<0.05$ ).

Tablo 7 ve Şekil 4'teki bulgular incelendiğinde, kontrol grubuna göre en çok Leydig hücre hasarının sırasıyla EDS, EDS+2 Se ve EDS+1Se uygulanan grupta olduğu görülmektedir.

Tablo 7. Deney gruplarına ait Leydig hücre hasar puanları ( $\bar{X} \pm SEM$ : Ortalama  $\pm$  Standart hata) a : DMSO grubundan farklı ( $p < 0.05$ )

Gruplar	$\bar{X} \pm SEM$
DMSO	HASAR YOK
EDS	2.86 $\pm$ 0.14 a
EDS+1Se	2.43 $\pm$ 0.20 a
EDS+2Se	2.57 $\pm$ 0.20 a



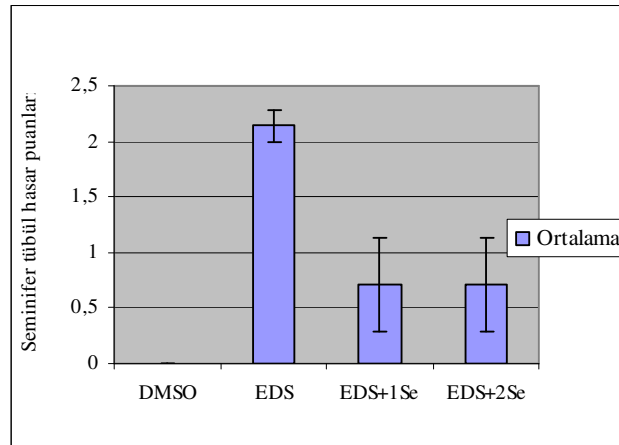
Şekil 4. Sıçanların Leydig hücre hasar puanlarının deney gruplarına göre karşılaştırması (Ortalama  $\pm$  Standart hata).

#### 4.4.2. Seminifer tübül hasarı

Gruplara ait seminifer tübül hasar puanları aşağıda Tablo 8 ve Şekil 5'te görülmektedir. Kruskal-Wallis testi ile yapılan istatistiksel karşılaştırmaya göre gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0.002$ ). Tukey testine göre gruplar incelendiğinde yalnızca EDS grubunun DMSO grubundan seminifer tübül hasarı açısından anlamlı olarak farklı olduğu görülmektedir (hepsinde  $p<0.05$ ). EDS+1Se ve EDS+2Se gruplarının hasar puanlarının DMSO grubundan farklı olmadığı saptanmıştır.

Tablo 8. Deney gruplarına göre seminifer tübül hasar puanlarının karşılaştırması ( $\bar{X} \pm SEM$ : Ortalama  $\pm$  Standart hata). a : DMSO grubundan farklı ( $p<0.05$ ).

Gruplar	$\bar{X} \pm SEM$
DMSO	HASAR YOK
EDS	2.14 $\pm$ 0.14 a
EDS+1Se	0.71 $\pm$ 0.42
EDS+2Se	0.71 $\pm$ 0.42



Şekil 5. Sıçanların seminifer tübül hasar puanlarının deney gruplarına göre karşılaştırması (Ortalama  $\pm$  Standart hata).

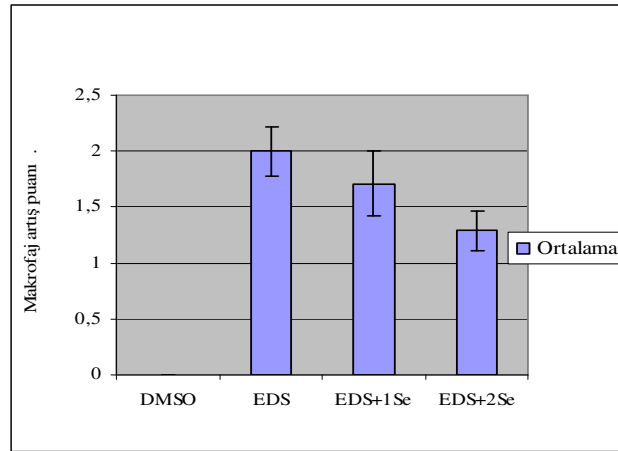


#### 4.4.3. Makrofaj artışı

Gruplara göre makrofaj artış puanları aşağıda Tablo 9 ve Şekil 6'da görülmektedir. Kruskal-Wallis testi sonuçlarına göre makrofaj artış puanlarının gruplar arasında önemli derecede fark gösterdiği saptanmıştır ( $p=0.001$ ). Tukey testi ile gruplar karşılaştırıldığında EDS ve EDS+1Se gruplarının DMSO grubundan makrofaj artışı açısından anlamlı olarak farklı olduğu görülmektedir (ikisinde de  $p<0.05$ ). EDS+2Se grubunun ise DMSO grubundan farklı olmadığı dikkati çekmektedir.

Tablo 9. Deney gruplarına göre makrofaj artış puanlarının karşılaştırması ( $\bar{X}\pm SEM$ : Ortalama $\pm$ Standart hata). a : DMSO grubundan farklı ( $p<0.05$ ).

Gruplar	$\bar{X}\pm SEM$
DMSO	ARTIŞ YOK
EDS	2.00 $\pm$ 0.22 a
EDS+1Se	1.71 $\pm$ 0.29 a
EDS+2Se	1.29 $\pm$ 0.18



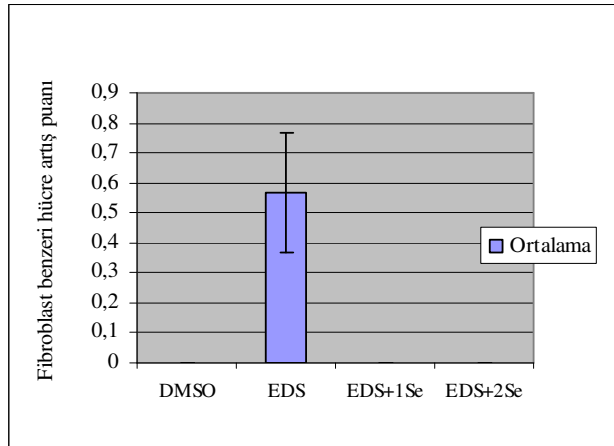
Şekil 6. Sıçanların makrofaj artışının deney gruplarına göre karşılaştırması (Ortalama  $\pm$  Standart hata).

#### 4.4.4. Fibroblast benzeri hücre artışı

Fibroblast benzeri hücre artışına ait bulgular aşağıda Tablo 10 ve Şekil 7' de görülmektedir. Yapılan Kruskal-Wallis testine göre fibroblast benzeri hücre artışları karşılaştırılan grupların birbirinden farklı olduğu saptanmıştır ( $p=0.004$ ). Veriler incelendiğinde fibroblast benzeri hücre artışının sadece EDS grubunda olduğu dikkati çekmektedir.

Tablo 10. Deney gruplarına göre fibroblast benzeri hücre artış puanlarının karşılaştırması ( $\bar{X} \pm SEM$ : Ortalama  $\pm$  Standart hata). a : DMSO, EDS+1Se ve EDS+2Se grubundan farklı ( $p < 0.05$ ).

Gruplar	$\bar{X} \pm SEM$
DMSO	ARTIŞ YOK
EDS	0.57 $\pm$ 0.20 a
EDS+1Se	ARTIŞ YOK
EDS+2Se	ARTIŞ YOK



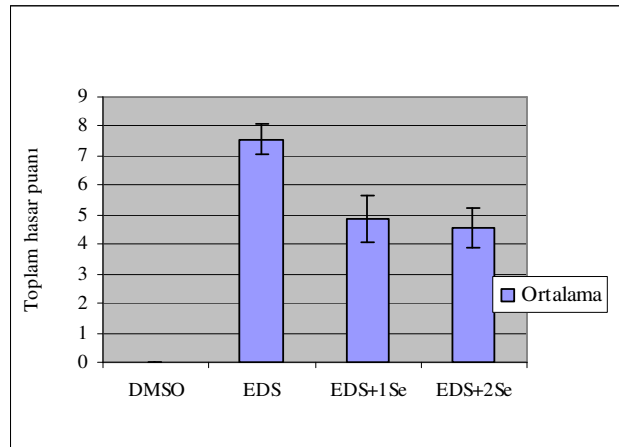
Şekil 7. Sıçanların fibroblast benzeri hücre artışının deney gruplarına göre karşılaştırması (Ortalama  $\pm$  Standart hata).

#### 4.4.5. Toplam hasar puanı

Gruplara ait toplam hasar puanları aşağıda Tablo 11 ve Şekil 8’de görülmektedir. Toplam hasar puanına göre Kruskal-Wallis testi ile yapılan istatistiksel karşılaştırmada grupların birbirinden farklı oldukları saptanmıştır ( $p=0.001$ ). Tukey testine göre gruplar incelendiğinde yalnızca EDS grubunun DMSO grubundan toplam hasar puanları bakımından anlamlı olarak farklı olduğu görülmektedir ( $p<0.05$ ). Toplam hasar puanı EDS+1Se ve EDS+2Se gruplarında birbirine benzerdir ve DMSO grubundan farksızdır ( $p>0.05$ ).

Tablo 11. Deneysel gruplarına göre toplam hasar puanlarının karşılaştırması ( $\bar{X}\pm SEM$ : Ortalama±Standart hata). a : DMSO grubundan farklı ( $p<0.05$ ).

Gruplar	$\bar{X}\pm SEM$
DMSO	HASAR YOK
EDS	7.57±0.53 a
EDS+1Se	4.86±0.77
EDS+2Se	4.57±0.65



Şekil 8. Sıçanların toplam hasar puanlarının deneysel gruplarına göre karşılaştırması (Ortalama ± Standart hata).

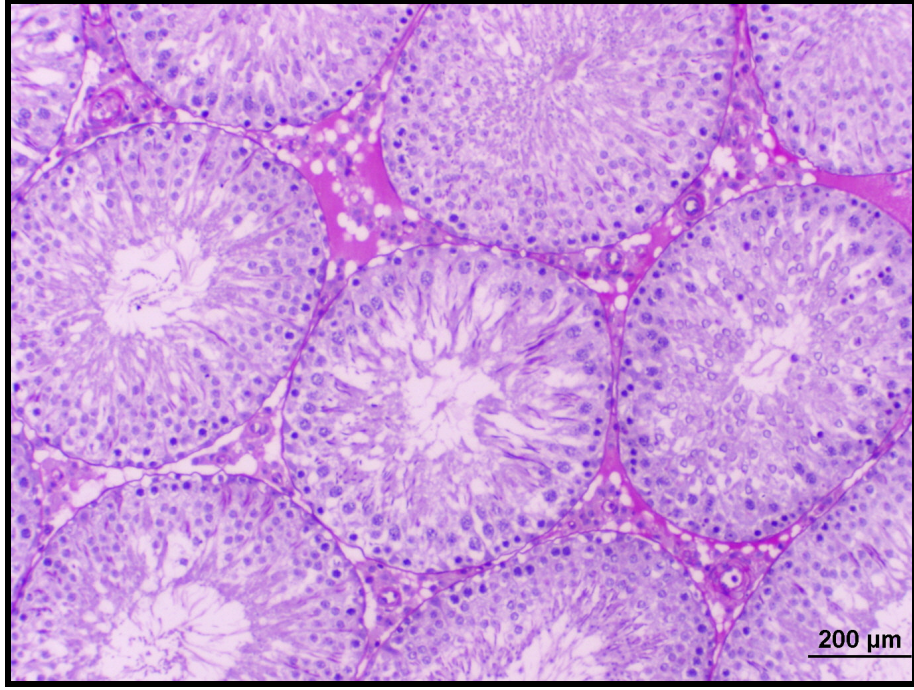
#### 4.5. Işık Mikroskopi Bulguları

Histopatoloji puanlaması dışında yaptığımız genel incelemelerde DMSO (kontrol) grubu hayvanların testislerinde seminifer tübüllerin ve intersitisyel alanların tamamen normal görünümde olduğu saptanmıştır (Şekil 9, 10, 11, 12). İntersitisyel alanlarda gruplar halinde bulunan Leydig hücreleri çok sayıda çekirdekçik içeren çekirdekleri ile belirgindi (Şekil 10, 12).

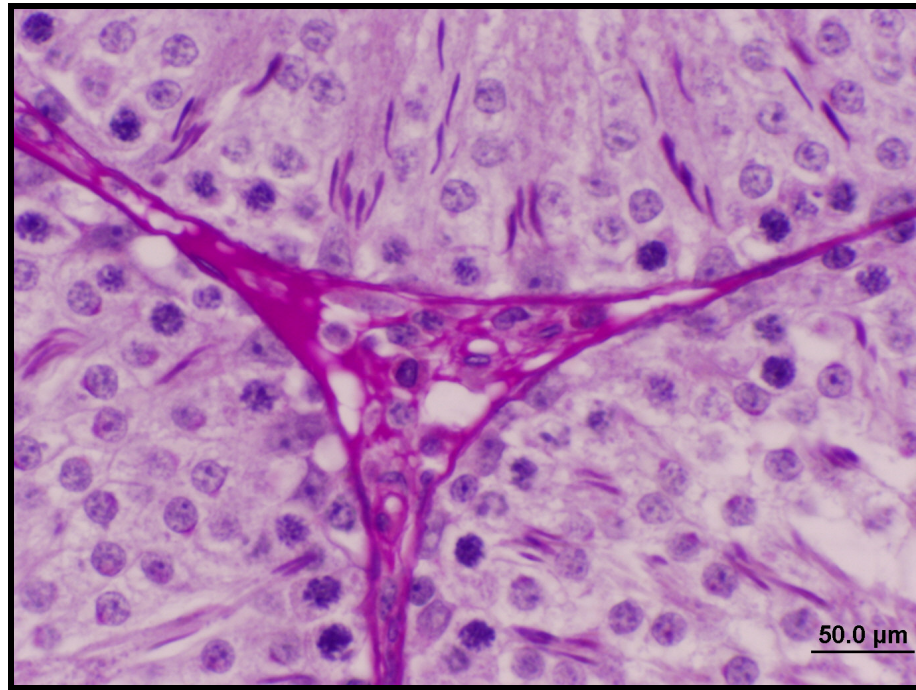
Yalnızca EDS uygulanan grupta, testislerde seminifer tübüllerde çap azalması, lümenin daralması, seminifer epitelin incilmesi, olgunlaşmamış hücrelerin lümene dökülmesi gibi daha önceki çalışmalarda bildirilen bulgulara rastlandı (Şekil 13, 14, 15, 16, 17). Ayrıca, intersitisyel alanlarda Leydig hücrelerinin tamamen yok olduğu, intersitisyel alanda ödem olduğu, makrofajların daha yaygın olarak bulunduğu, fibroblast benzeri hücelere daha sık rastlandığı ve intersitisyel alanın genellikle genişlediği saptandı (Şekil 17, 18, 19, 20).

EDS+1Se grubu hayvanların testislerinde seminifer tübüllerin EDS grubuna kıyasla daha iyi durumda oldukları gözlemlendi (Şekil 21, 22). İntersitisyel alanlarda ise Leydig hücrelerinin ortamdaki kayboldukları, ancak makrofajların ve fibroblast benzeri hücrelerin tek başına EDS verilen gruptaki kadar yoğun olarak bulunmadıkları saptandı (Şekil 22, 23, 24).

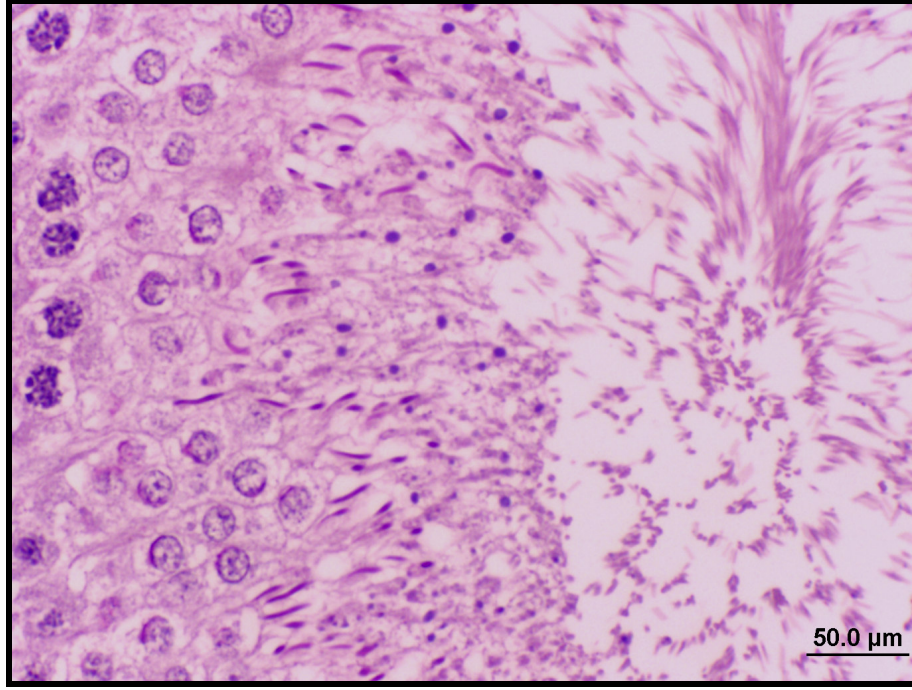
EDS+2Se verilen hayvanların testislerinde seminifer tübüllerin DMSO grubundan ve EDS+1Se grubundan farklı olmadığı görüldü (Şekil 25, 26, 27). İntersitisyel alandaki bulgular EDS+1Se grubundaki bulgular ile benzerdi (Şekil 27, 28). Yalnızca makrofaj artışının EDS+2Se grubunda EDS+1Se grubuna göre DMSO grubuna daha benzer bir durumda olduğu gözlemlendi.



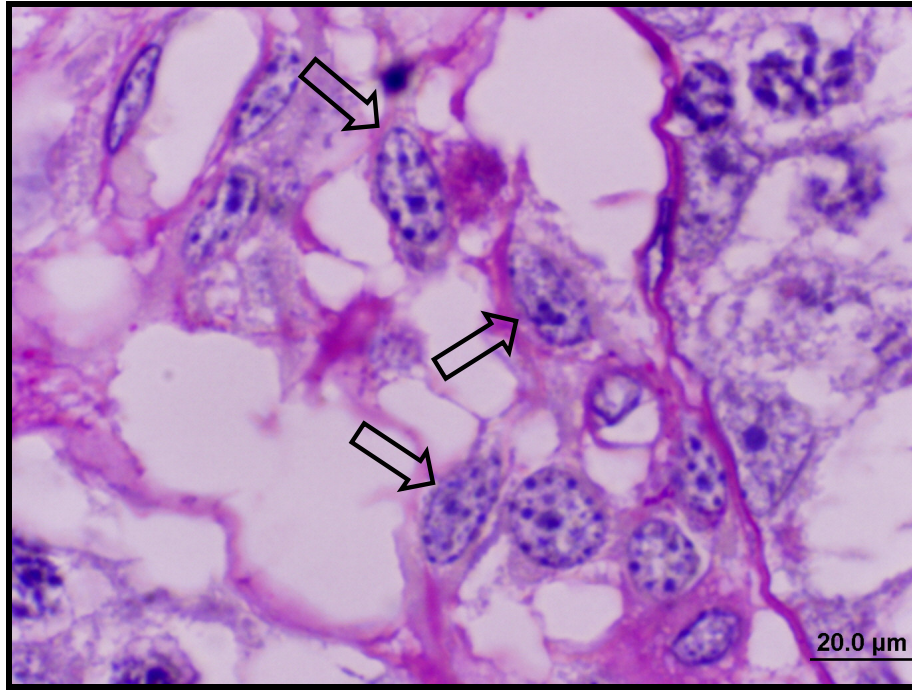
Şekil 9. Kontrol (DMSO) grubuna ait testis kesitinde normal seminifer tübüller.



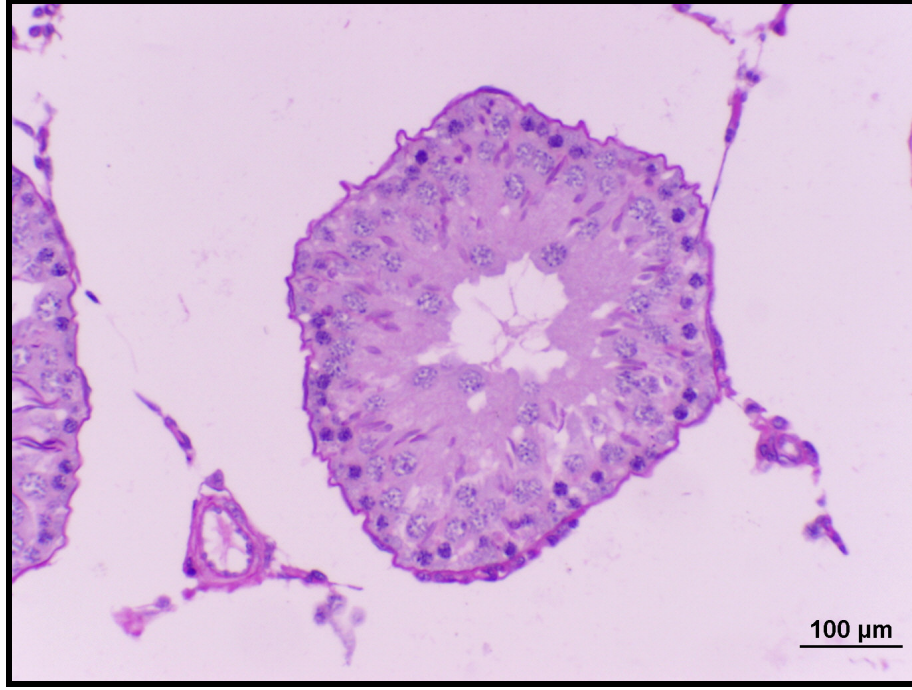
Şekil 10. Kontrol (DMSO) grubuna ait testis kesitinde normal seminifer tübüller ve intersitisyel alanda bulunan Leydig hücreleri.



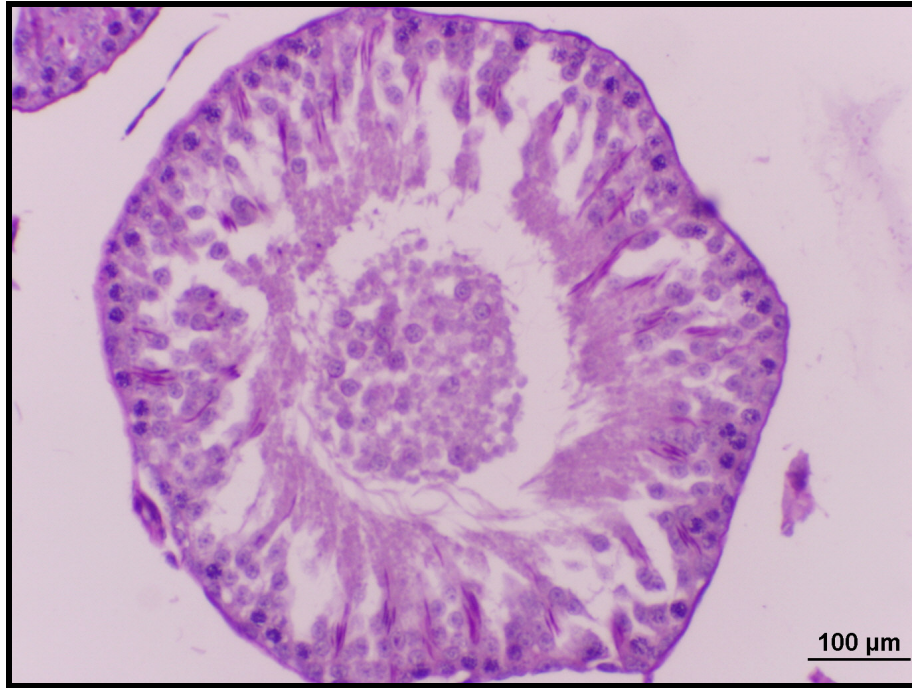
Şekil 11. Kontrol (DMSO) grubuna ait testis kesitinde normal seminifer tübül.



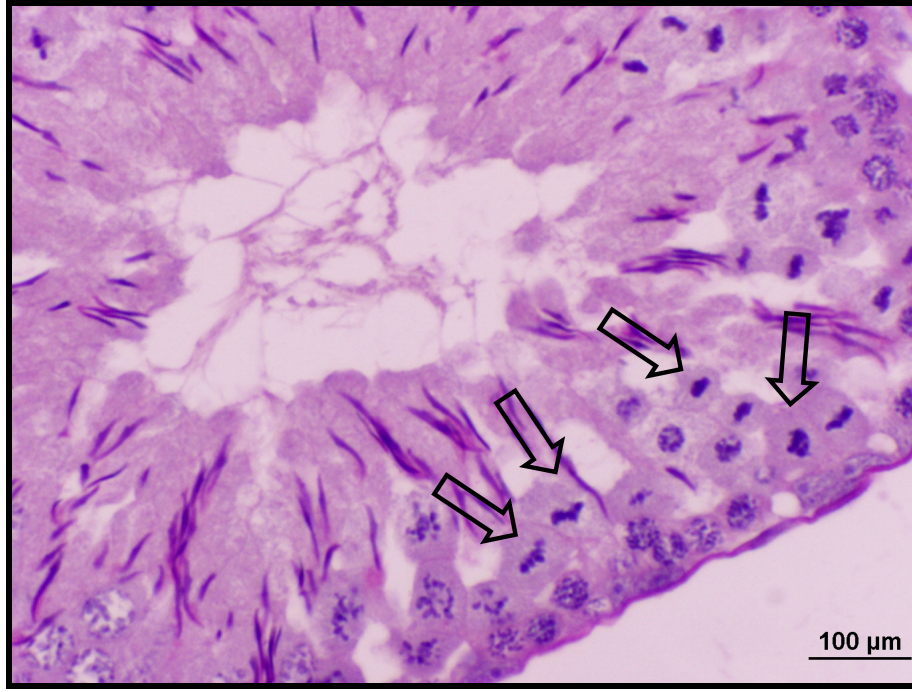
Şekil 12. Kontrol (DMSO) grubuna ait testis kesitinde intersitisyel alandaki Leydig hücrelerinin çekirdekleri (⇒).



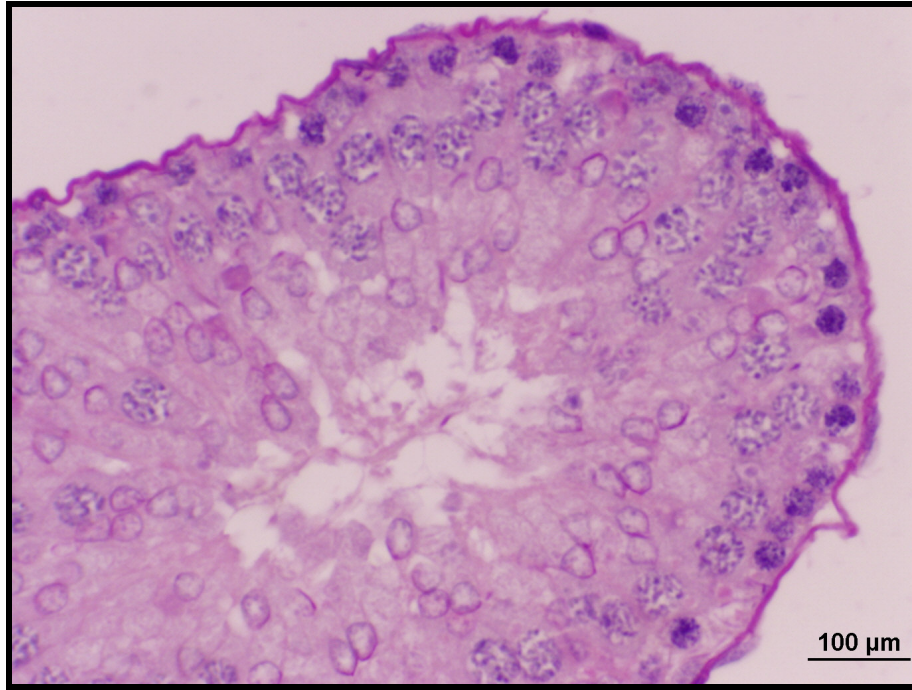
Şekil 13. EDS verilen gruba ait testis kesitinde seminifer tübül çapının azaldığı, bazal membranın dalgalanma gösterdiği ve tübül lümeninin küçüldüğü görülmektedir.



Şekil 14. EDS verilen gruba ait testis kesitinde seminifer tübül lümenine dökülen hücreler ve tübül duvarındaki hücrelerin arasında oluşan boşluklar dikkati çekmektedir.

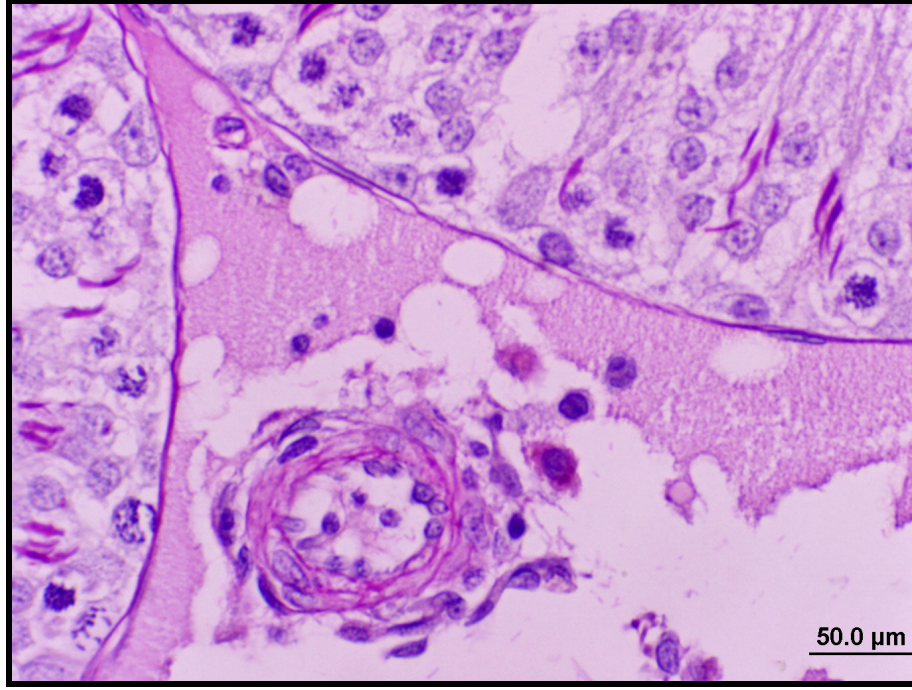


Şekil 15. EDS verilen gruba ait testis kesitinde seminifer tübül duvarında bulunan ve dejenerasyona uğramış hücre çekirdekleri (⇔) görülmektedir.



Şekil 16. EDS verilen gruba ait testis kesitinde seminifer tübül lümeninin kapanmaya başladığı ve bazal membranın dalgalanma gösterdiği dikkati çekmektedir.

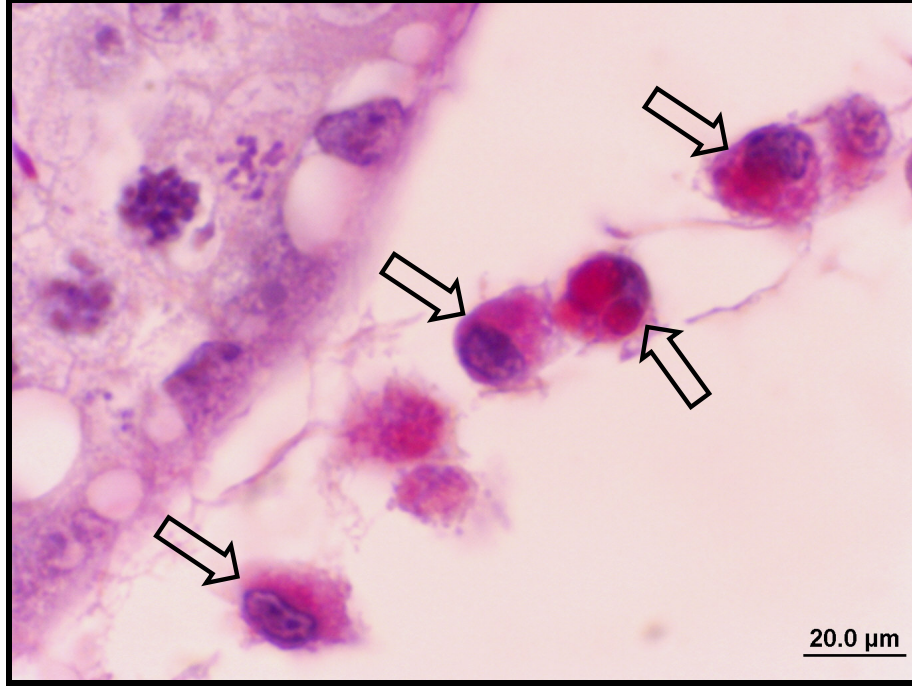




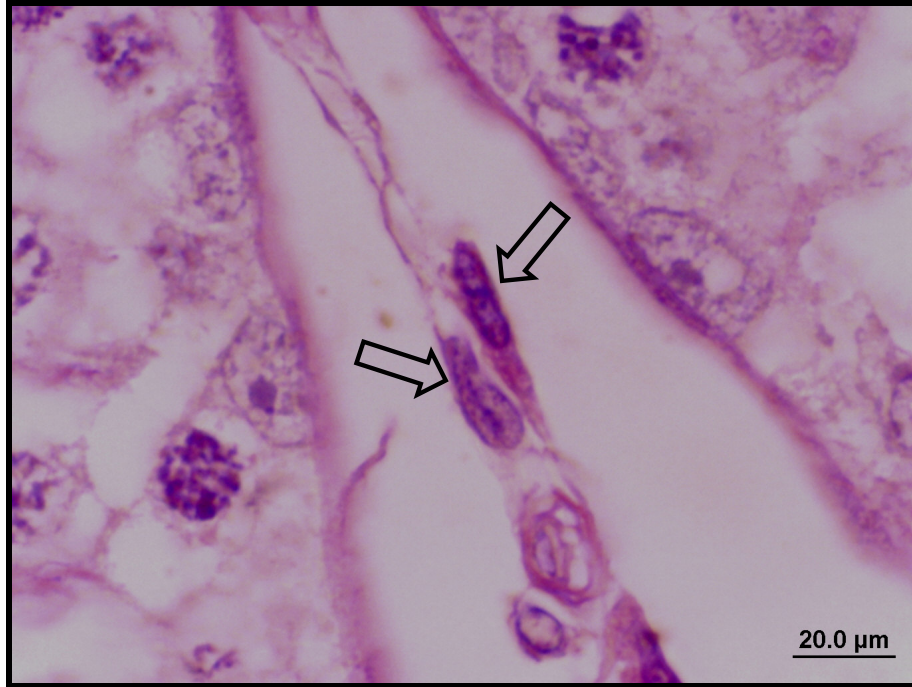
Şekil 17. EDS verilen gruplara ait testis kesitinde intersitisyel alanda Leydig hücrelerinin bulunmadığı dikkati çekmektedir.



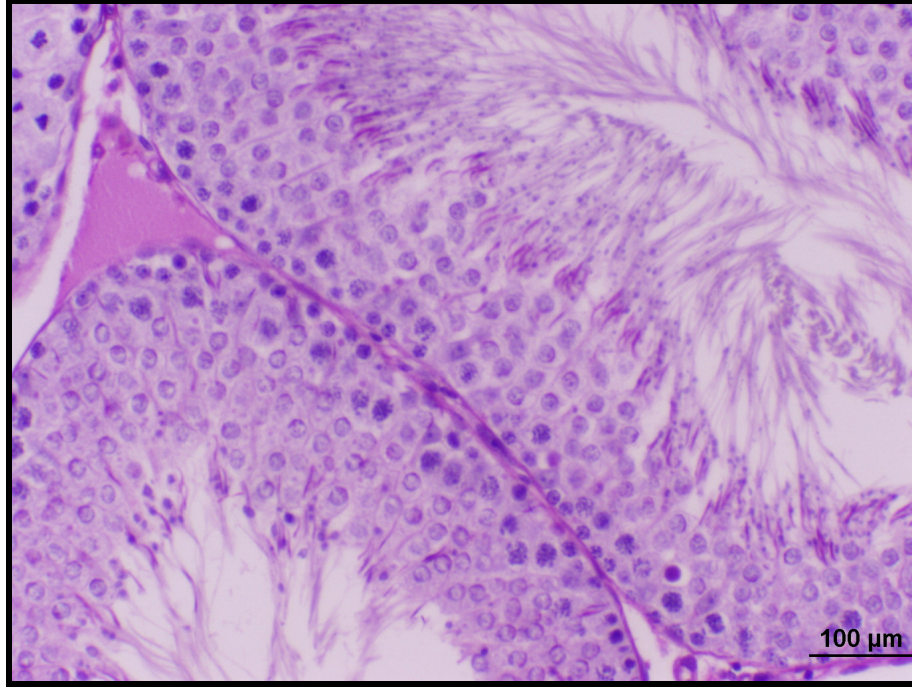
Şekil 18. EDS verilen gruba ait testis kesitinde intersitisyel alanda Leydig hücrelerinin kaybolduğu ve seminifer tübülde bulunan hücrelerin dejenere oldukları (⇒) görülmektedir.



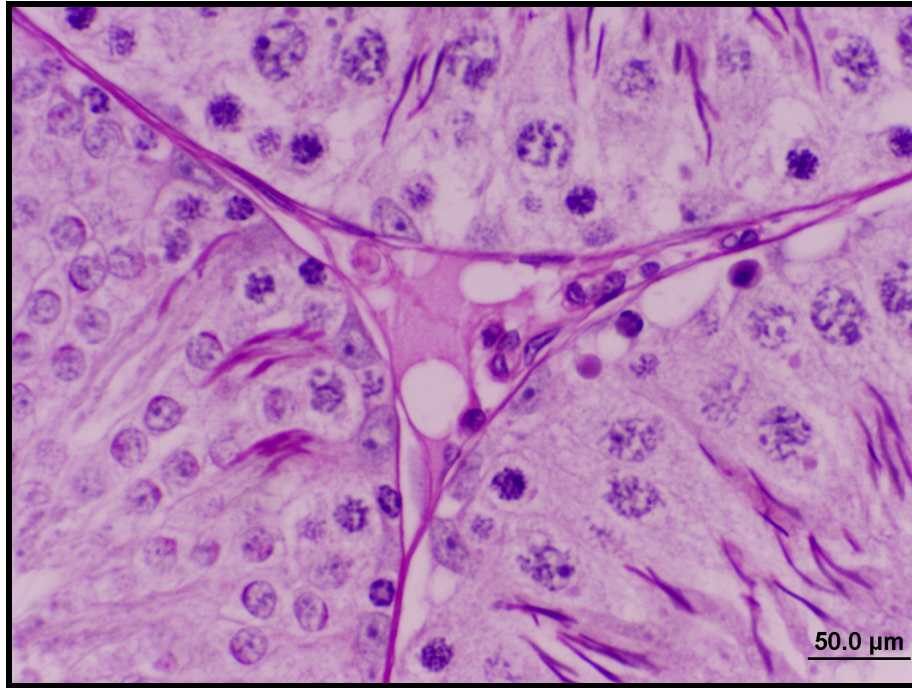
Şekil 19. EDS verilen gruba ait testis kesitinde intersitisyel alanda sayıca artan makrofajların görünümü (⇒).



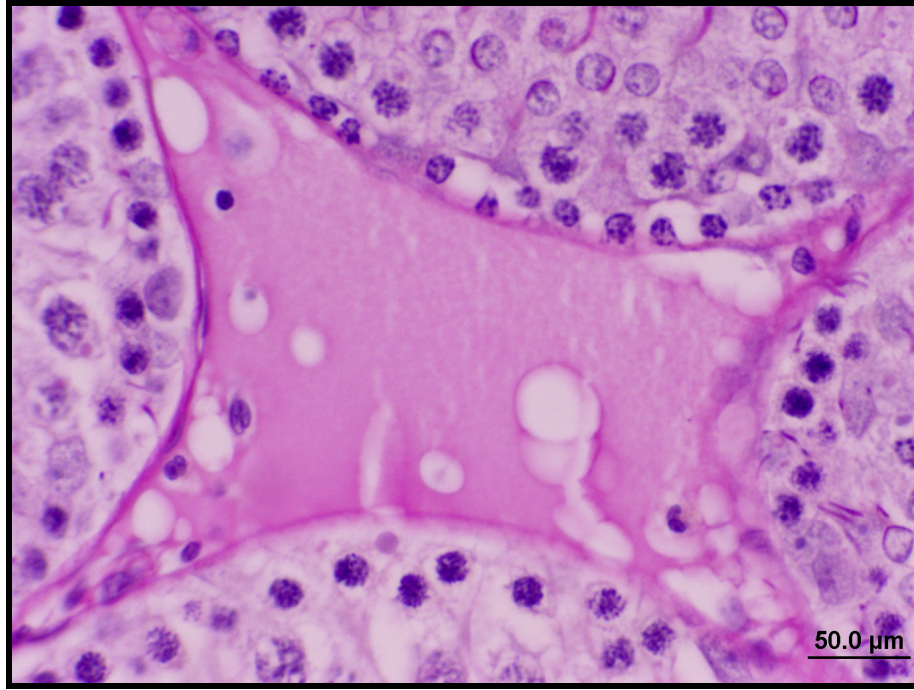
Şekil 20. EDS verilen gruba ait testis kesitinde intersitisyel alanda görülen fibroblast benzeri hücreler (⇒).



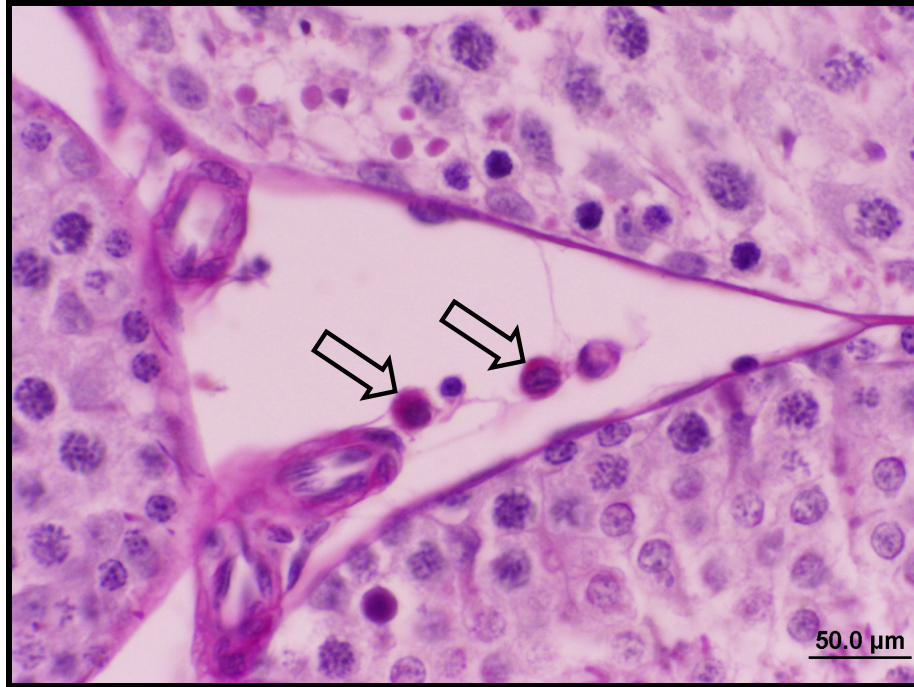
Şekil 21. EDS+1Se grubuna ait testis kesitinde seminifer tübüllerin EDS grubuna göre daha iyi durumda oldukları ancak, intersitsiyel alanda Leydig hücrelerinin bulunmadıkları görülmektedir.



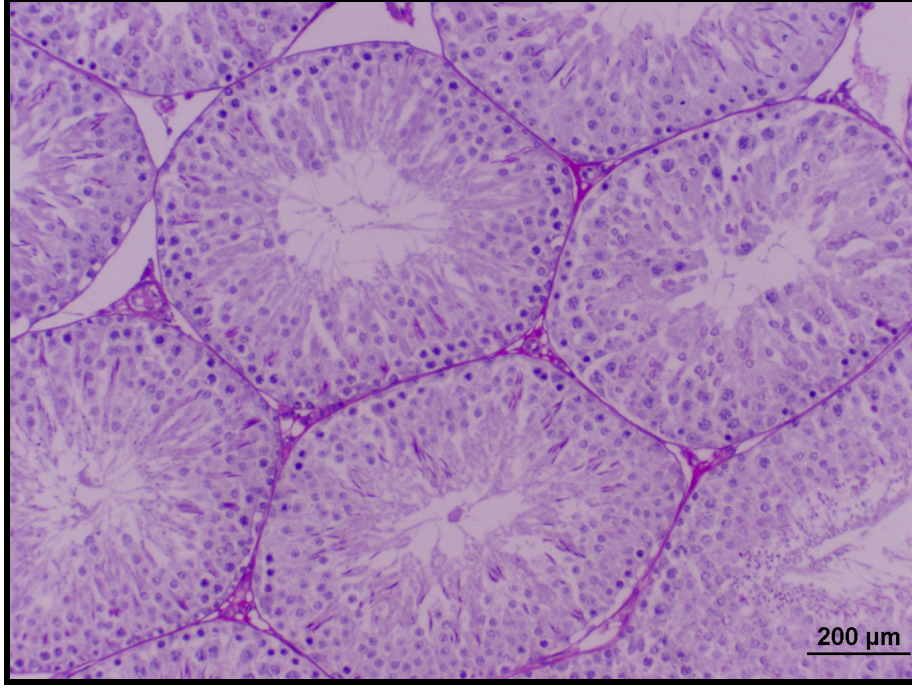
Şekil 22. EDS+1Se grubuna ait testis kesitinde seminifer tübüllerin EDS grubuna göre daha iyi durumda oldukları ancak, intersitsiyel alanda Leydig hücrelerinin bulunmadıkları görülmektedir.



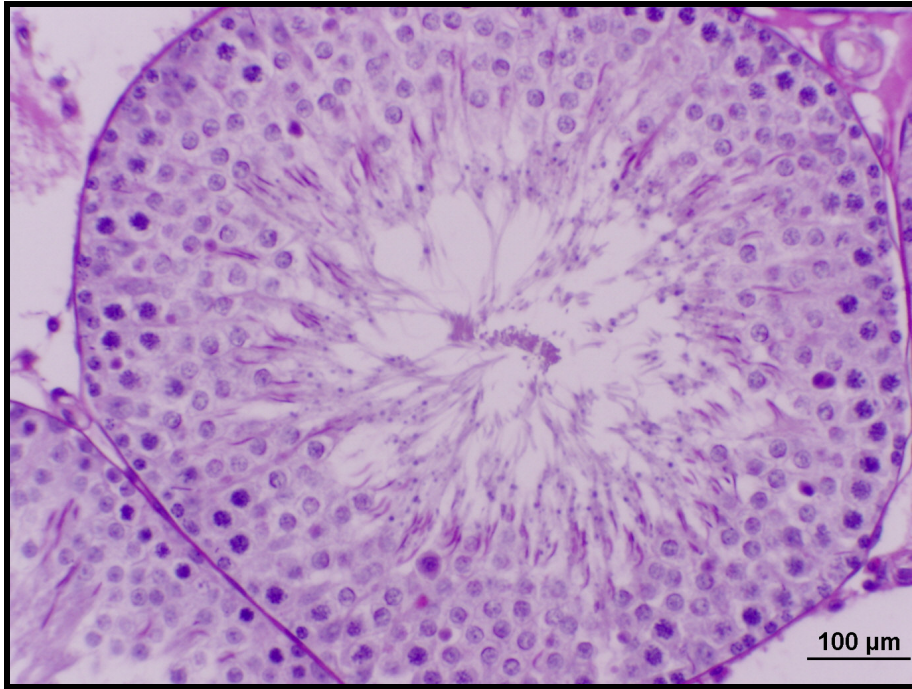
Şekil 23. EDS+1Se grubuna ait testis kesitinde intersitisyel alanda Leydig hücrelerinin bulunmadığı görülmektedir.



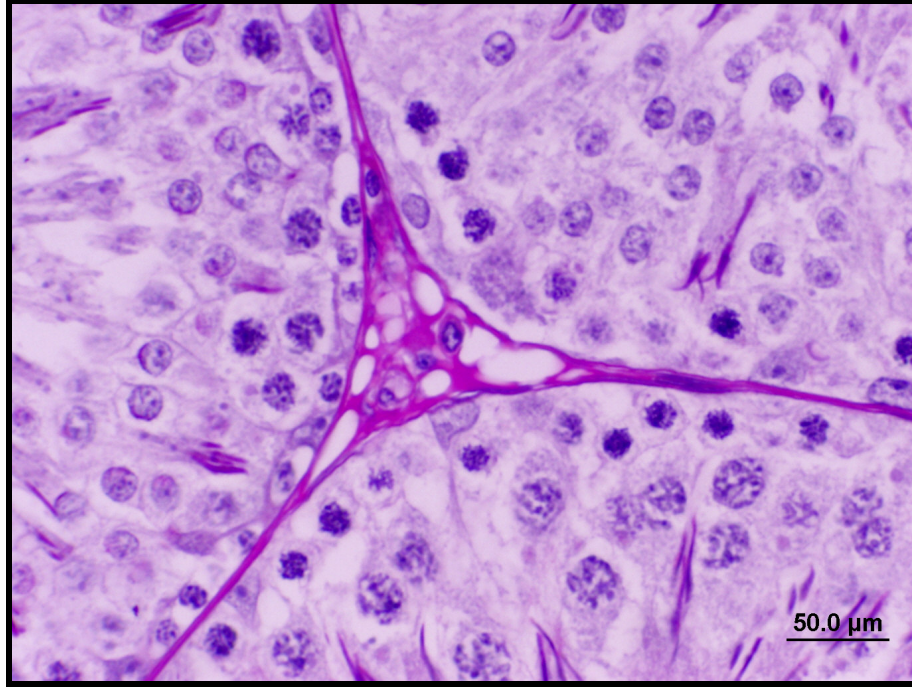
Şekil 24. EDS+1Se grubuna ait testis kesitinde intersitisyel alanda Leydig hücrelerinin kaybolduğu ve makrofajlar (⇒) görülmektedir.



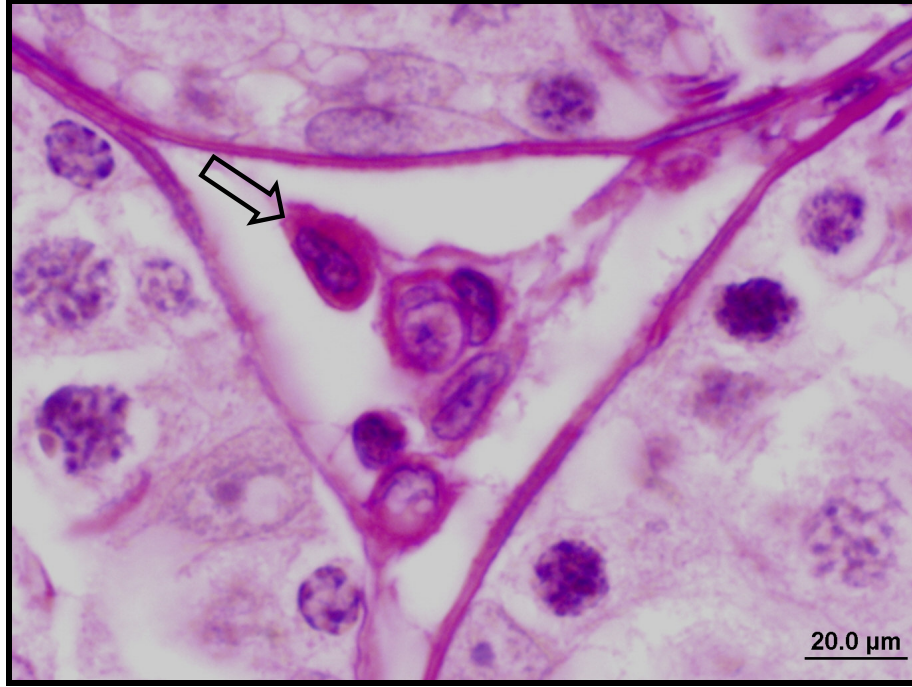
Şekil 25. EDS+2Se grubuna ait testisin genel görünümü.



Şekil 26. EDS+2Se grubuna ait testis kesitinde daha iyi korunmuş olan seminifer tübülün görüntüsü.



Şekil 27. EDS+2Se grubuna ait testis kesitinde seminifer tübüllerin daha iyi korunduğu ve bazal membranların dalgalanma göstermediği görülmektedir.



Şekil 28. EDS+2Se grubuna ait testis kesitinde intersitisyel alanda bulunan makrofaj (⇒) görülmektedir. Leydig hücrelerinin ortamdaki kayboldukları izlenmektedir.

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Etan Dimetan Sülfonatın Etkisi

#### 5.1.1. Etan dimetan sülfonatın vücut ağırlığına etkisi

EDS'nin vücut ağırlığı üzerindeki etkisi daha önce yapılan çalışmalarda incelenmiş ve zamana bağlı olarak değişmekle birlikte birbiri ile uyumlu olmayan bulgular elde edilmiştir. Örneğin, Yang Z.W. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada EDS verildikten sonraki 7. günde kontrol grubuna göre vücut ağırlığında bir değişiklik saptanmamıştır (101).

Şahintürk V. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada EDS verildikten sonraki 3. günde kontrole göre vücut ağırlığı önemli derecede azalırken 7. günde vücut ağırlığında önemli bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak EDS gruplarında kontrol gruplarına göre ortalama vücut ağırlığının daha düşük olduğu saptanmıştır (78).

Plecas B. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada EDS verilisinden 15 gün sonra DMSO grubuna göre vücut ağırlığında önemli derecede bir azalma görülmüştür (71). Bu çalışmalardan anlaşılacağı üzere zamana ve deney koşullarına bağlı olarak EDS'nin vücut ağırlığı üzerinde bazen azaltıcı etkisi görülürken bazen de vücut ağırlığında bir değişikliğe yol açmadığı görülmektedir.

### **5.1.2. Etan dimetan sülfonatin testis ağırlığına etkisi**

EDS'nin erkek üreme organları üzerine olan etkileri araştırılırken organ ağırlıkları ve organ ağırlığının vücut ağırlığına oranlanması ile elde edilen indeksler kullanılmaktadır.

Önceden yapılmış çalışmalar irdelendiğinde EDS'nin testis ağırlığı üzerinde genelde ağırlık azaltıcı etkisinin olduğu görülmektedir. Üstelik değişik ırk ve türlerdeki hayvanların testislerinde bu durum gözlenmektedir. Örneğin, Tsuchida J. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada EDS'nin gerek normal gerekse mutant sıçanlarda (ws/ws) 20. güne kadar testis ağırlığında belirgin olarak azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (95). Jackson ve Jackson'ın yapmış oldukları çalışmada ise 1. hafta sonunda EDS'nin testis ağırlığında belirgin bir azalma oluşturduğu, EDS ile birlikte verilen testosteron propionat'ın ise EDS'nin ağırlık azaltıcı etkisini önlediği gösterilmiştir (43). Gebe farelere gebelikleri sırasında verilen EDS'nin doğan yavruların testis ağırlıklarında da azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Ancak kullanılan EDS dozu 160 mg/kg olup bizim kullandığımız dozdan yüksektir (88). Wang J. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada DMSO grubu ile EDS gruplarında testis ağırlıkları karşılaştırılmış ve 3. günde bir fark saptanmazken 10. günde EDS'nin testis ağırlığını belirgin olarak azalttığı görülmüştür (98). Jackson A.E. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise sıçanlarda EDS verildikten sonraki 7. gün sonunda DMSO grubuna göre testis ağırlığında önemli derecede azalma saptanmıştır (42). Sempere M.T. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada EDS verilen ve sham orşidektomi yapılan sıçanların testis ağırlıkları 14. ve 21. günlerde karşılaştırılmış ve testis ağırlıkları arasında gerek 14. gerek ise 21. günde EDS grubunda önemli azalmalar saptanmıştır (93). Yang Z.W. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 7. günde kontrol grubu ile EDS grubu hayvanlarının testis hacimlerinde önemli bir fark saptanamazken, 12. günde EDS grubunun testis hacmi gerek 12. gündeki kontrol grubu ve gerekse 7. gündeki EDS grubuna göre önemli oranda azalmıştır (101). Şahintürk V. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada EDS verildikten sonraki hem 3. hem de 7. günde kontrole göre testis ağırlığının önemli derecede azaldığı saptanmıştır (78). Nandi



ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, EDS uygulanmasından sonraki 7. günde testis ağırlığının kontrol grubuna göre önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (68).

Bizim çalışmamızda gerek tek başına gerek ise farklı dozlarda Se ile birlikte verilen EDS'nin testis ağırlıklarını azaltmış olması kullandığımız Se'nin EDS'nin testis ağırlığını azaltıcı etkisini ortadan kaldıramadığı açıkça göstermiştir.

### ***5.1.3. Etan dimetan sülfonatın testis histolojisine etkisi***

EDS'nin testis histolojisi üzerinde yol açtığı değişiklikler çok sayıda çalışma ile ortaya konulmuştur. Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular testis mikroskobisine ait bulguları aşağıda alt başlıklar halinde tartışılmıştır.

#### ***5.1.3.1. Etan dimetan sülfonatın Leydig hücrelerine etkisi***

EDS'nin testiste ilk olarak etkilediği hücreler Leydig hücreleridir. EDS uygulanmış sıçanlarda yapılan çeşitli araştırmalarda, 2.-7. günlerde Leydig hücrelerinin tamamen ortadan kaybolduğu (89) ve Leydig hücrelerinin ancak 21. günden sonra tekrar intersitisyel alanda gözlenmeye başladığı gösterilmiştir (7, 8, 33). Sıçanlara EDS uygulanmasından sonra, Leydig hücrelerinin sitoplazmasındaki düz endoplazma retikulumunda veziküllerin görülmesi ve çekirdeğindeki kromatininin yoğunlaşması gibi çeşitli değişiklikler görülmeye başlanır. Daha sonra sitoplazma ve çekirdekte dejeneratif değişiklikler başlar (7, 13, 31). EDS uygulanması sonucunda Leydig hücrelerinde görülen bu yapısal değişimler, bu hücrelerin nekroza uğramayıp, programlı bir hücre ölümü olan apoptoza uğradığını göstermektedir (13, 65). Bizim çalışmamızda da EDS uyguladığımız grupta Leydig hücrelerinin tamamına yakınının ortadan kalktığını gördük.

Ariyaratne ve arkadaşlarının hipertiroidli, hipotiroidli ve normal sıçanlar kullanarak EDS uygulaması yaptıkları bir çalışmada, EDS uygulamasının sonrasında hipotiroidli grupta Leydig hücrelerinin yenilenmesinin yavaşladığını, hipertiroidli grupta ise Leydig hücrelerinin yenilenmesinin hızlandığını saptamışlardır. Bununla ilişkili olarak da tiroid hormonunun, mezenkimal hücrelerin Leydig hücrelerine dönüşmesinde gerekli olduğunu göstermişlerdir (7).

Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, EDS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında testis intersitisyumundaki Leydig hücrelerinde anlamlı bir azalma bulunurken intersitisyumdaki diğer hücrelerde bir azalma saptanmamıştır (101).

#### *5.1.3.2. Etan dimetan sülfonatin seminifer tübüller üzerindeki etkisi*

EDS'nin seminifer tübüller üzerindeki etkileri daha önce yapılan çok sayıdaki çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda araştırmacılar EDS uygulanmasından sonraki 7. günde seminifer tübüllerde atrofi olduğunu gözlemlemişlerdir (58, 78).

Teerds ve arkadaşları yaptıkları benzer bir çalışmada ise EDS uyguladıkları Wistar sıçanların 15 günlük deney gruplarında EDS'nin etkisi ile testis seminifer tübüllerinde ağır hasarlar tespit etmişlerdir. Seminifer tübüllerdeki uzamış spermatidlerin bulunmamasının yanı sıra, yuvarlak spermatidlerin de sayıca azaldığını gözlemlemişlerdir (90).

#### *5.1.3.3. Etan dimetan sülfonatin testisteki makrofajlara etkisi*

Testis makrofajlarının büyüme faktörlerini salgılaması nedeniyle Leydig hücrelerinin EDS uygulanmasından sonraki çoğalma ve farklılaşma aşamasında gerekli

olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle testisteki parakrin döngünün düzenlenmesinde testis makrofajlarının gerekli olduğu belirtilmektedir (33).

Daha önceden yapılan çalışmalarda, EDS uygulanmasından 2-7 gün sonra ışık mikroskopunda incelenen testislerin intersitisyumunda Leydig hücreleri görülmezken, bol miktarda makrofaj hücre si grlmştir (7, 31). 28. günde ise makrofajların sayıca normal düzeye indiği gözlemlenmiştir (8).

Diğer bir çalışmada EDS uygulandıktan sonra intersitisyel alandaki makrofajlar baskılanmış ve Leydig hücrelerinin oluşumunun buna bağlı olarak geciktiği gözlenmiştir. Bu nedenle makrofajların Leydig hücre farklılaşması ve çoğalmasında gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (32). Nitekim bizim çalışmamızda da makrofaj artışı EDS ve EDS+1Se gruplarında kontrole göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgumuz literatür bilgilerini desteklemektedir.

#### *5.1.3.4. Etan dimetan sülfonatın fibroblast benzeri hücrelere etkisi*

Sprague Dawley cinsi sıçanlar ile yapılan bir çalışmada hiç bir madde uygulaması olmadan yeni doğan sıçanların cinsel olgunluğa ulaşana kadar testis intersitisyumundaki değişiklikler araştırılmıştır. Sıçanların normal gelişimlerinin 1. , 7. , 14. , 21. , 28. , 40. , 60. , 90. günlerinde testisleri incelenerek, 1 günlük hayvanlarda seminifer tübüllerin çevresini saran iç şeklindeki mezenkimal hücrelerin konsantrik düzenlendiği, ancak bu hücrelerin yaşın ilerlemesi ile ters orantılı olarak sayıca azaldığı bildirilmektedir (6). Bizim alışmamızda EDS grubunda kontrole göre fibroblast benzeri hücre artışı saptanmıştır. Bu artışın Leydig hücrelerini oluşturmak üzere hücre dönüşümünden kaynaklandığı dşnlebilir.

## 5.2. Selenyumun Etkisi

### 5.2.1. Selenyumun vücut ağırlığına etkisi

Çalışmamızda, EDS'nin vücut ağırlığını azaltıcı etkisi gösterilmiştir. EDS ile birlikte 1 mg/kg Se uygulanmış sıçanların vücut ağırlığının azalmasını önlediği, 2 mg/kg Se kullanılması durumunda ise vücut ağırlığının azalmasını önleyemediği görülmüştür. Bu durum Se dozunun vücut ağırlığı üzerinde etkisinin bulunduğu işaret etmektedir.

Se yetersizliği oluşturulan ana hayvanlardan doğan Se bakımından yetersiz olan yavruların bir çalışmada vücut ağırlığında %33, testis ağırlığında % 41 oranında azalma görülürken (99), başka bir çalışmada ise ağırlıklardaki azalmanın biraz daha az olduğu gösterilmiştir (100). Başka bir çalışmada da Se'den eksik diyet ile beslenen sıçanlarda vücut ağırlığının kontrole göre düşük olduğu gösterilmiştir (63).

Streptozotosin ile oluşturulmuş Tip 1 diyabetli sıçanlara ve normal sıçanlara 4 hafta boyunca 5 µmol/kg/gün Se uygulanarak yapılan bir çalışmada, Tip 1 diyabetli hayvanların vücut ağırlığında kontrol grubundaki sıçanlara göre bir azalma olduğu gözlenmiştir. Buna karşın Tip 1 diyabetli hayvanlara Se uygulandıktan sonra vücut ağırlığındaki azalmanın önlenemediği gösterilmiştir. Sadece Se uygulanan deney grubunda ise vücut ağırlığında kontrol grubundakine benzer bir yönde artış saptanmıştır (11). Yeterli Se içeren ve içermeyen yemlerle beslenen farelerde vücut ağırlığının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise yeterli Se içermeyen yemle beslenen farelerin vücut ağırlığında önemli derecede azalma olduğu belirlenmiştir (79).

Sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da etanol etkisi ile vücut ağırlığının azaldığı, etanol ile birlikte Se verilen grupta ise vücut ağırlığı azalmasının önlendiği gösterilmiştir (85). Her ne kadar Se vücut ağırlığını kontrol grubu düzeyine

yükselmemiş ise de bunda araştırmacıların Se dozunu bizim kullandığımızdan daha düşük bir dozda kullanmalarının etkisinin olabileceği düşünölebilir.

Bütün bu verilerden açıkça göröldüğü üzere, Se eksikliği vücut ağırlığının azalmasına yol açmakta, eksiklik tamamlandığında ise vücut ağırlığı farklı deney koşullarında bile normale dönmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

### ***5.2.2 Selenyumun testis ağırlığına etkisi***

Bizim çalışmamızda EDS ile birlikte Se uygulanan gruplarda testis ağırlığının kontrole göre önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgumuz Se'nin kullandığımız doz ve süreler içerisinde EDS'nin testis ağırlığını azaltıcı etkisini önleyemediğini göstermektedir. Testis ağırlığı ortalamaları karşılaştırıldığında ise EDS+1Se verilen hayvanlarda testis ağırlığındaki azalmanın tek başına EDS verilen ve EDS+2Se verilen gruplardaki hayvanlara göre daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Bu da göstermektedir ki 1mg/kg dozunda verilen Se daha yararlı olmaktadır.

Daha önce yapılan bir çalışmada etanol verilen sıçanlarda testis ağırlığının kontrole göre azaldığı, etanol ile birlikte Se verilmesi durumunda ise testis ağırlığındaki azalmanın yavaşladığı gösterilmiştir (85). Her ne kadar Se testis ağırlığını kontrol grubu düzeyine yükseltememiş ise de bunda araştırmacıların Se dozunu bizim kullandığımızdan daha düşük bir dozda kullanmalarının etkisinin olabileceği düşünölebilir.

Yapılan diğer bir çalışmada ise Se'den fakir diyetle beslenen sıçanlarda testis ağırlığının önemli derecede azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada testis ağırlığındaki azalma 4 aylık beslenme süresinden sonra ölçölmüştür (99). Oysa bizim çalışmamızda deney süremiz 7 gün olarak belirlenmiştir.

Başka bir çalışmanın bulgularına göre Se'den fakir ve yeterince Se içeren diyet uygulanan sıçanlar karşılaştırıldığında testis ağırlıkları arasında önemli bir fark saptanamamıştır (16). Benzer koşullarda fareler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada relatif testis ağırlığının Se'den fakir ve yeterli yemlerle beslenen hayvanlarda önemli bir değişiklik göstermediği bildirilmiştir (79).

Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada ise Cd'nin testis ağırlığında yol açtığı azalmanın, Cd ile birlikte Se verilmesi durumunda kısmen engellenebildiği gösterilmiştir (3).

Bütün bu verilere göre Se çeşitli zararlı maddelerin kullanıldığı durumlarda bu zararlı maddelerin testis ağırlığını azaltıcı etkilerini kısmen veya tamamen önleyebilmektedir. Aynı şekilde, eksik Se içeren diyet ile beslenen hayvanlarda testis ağırlığının azaldığı dikkati çekmektedir. Bu da bize Se'nin testis ağırlığının korunmasındaki önemini bize açıkça göstermektedir.

### ***5.2.3. Selenyumun testis histolojisine etkisi***

Se'nin testis histolojisi üzerindeki etkileri değişik deney koşullarında çalışılmıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada torsiyon ve detorsiyon işlemi uygulanarak Se verilen hayvanlarda testis histolojisindeki hasarın önemli derecede düzeltilebildiği gösterilmiştir (10). Aynı çalışmada biyokimyasal olarak Se'nin lipid peroksidasyonu üzerindeki olumlu etkisi de gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda testis histolojisindeki toplam hasar skoru bakımından gruplar karşılaştırıldığında gerek 2mg/kg gerekse 1mg/kg dozunda verilen Se'nin, EDS'nin oluşturduğu testis histolojisindeki bozulmaları belirgin bir biçimde önledikleri açıkça görülmüştür.

Se'den fakir diyetle beslenilmesi durumunda testisteki Se yoğunluğunun da azalacağı fareler üzerinde yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (81). Yapılan diğer bir çalışmada sıçanlara Cd verilerek testislerde oluşturulan lipid peroksidasyonu biyokimyasal yöntemlerle çalışılmış ve Se eklenmesinin Cd'nin oluşturduğu lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir (104). Her ne kadar bu çalışmada testis histolojisi incelenmemiş olsa da biyokimyasal bozulmaların bir süre sonra testis histolojisinde de bozukluklara yol açacağı öngörülebilir.

Sıçanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada CdCl<sub>2</sub>'nin oluşturduğu testis hasarına karşı birlikte verilen Se, C ve E vitaminlerinin koruyucu etki gösterdiği histoloji düzeyinde ortaya konulmuştur. Bu çalışmada C ve E vitaminlerinin Se ile sinerjik davrandığı sonucuna varılmıştır (59).

Fare testislerinden elde edilen testis hücrelerinin in vitro kültüründe glutatyon düzeyleri ölçülerek yapılan bir çalışmada ise Se'nin glutatyon düzeyinin azalması durumunda apoptozu uyardığı gösterilmiştir (72). Ancak bu çalışmada testisteki hücreler ayrı ayrı çalışılmamıştır.

Bütün bu bilgiler ışığında, Se eksikliğinin testis histolojisi üzerinde apoptozu uyararak ve lipid peroksidasyonunu dengeleyememesi sonucunda testis histolojisinde bozulmalara yol açtığı anlaşılmaktadır.

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada Cd verilerek oluşturulan testis hasarı sonucunda ölçülen serum testosteron düzeylerinin önemli derecede azaldığı, Cd ile birlikte Se verilmesi durumunda ise testosteron düzeyindeki azalmanın yavaşladığı gösterilmiştir (3). Bizim çalışmamızda da her ne kadar EDS'nin yol açtığı Leydig hücre hasarı Se ile tam olarak engellenememiş olsa da tek başına EDS verilen gruba göre Leydig hücre hasarında hafif bir azalma olduğu dikkati çekmektedir. Dolayısıyla bizim çalışmamızda bulguları yukarıda belirtilen çalışmanın bulguları ile paralellik

göstermektedir. Çünkü bilindiği gibi testosteron başlıca Leydig hücrelerinin bir ürünüdür.

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada yeterli Se içeren yemle beslenen hayvanlarda Se'den fakir yemle beslenen hayvanlara göre fertilizasyon oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (79). Bu çalışmanın bulguları Se'nin üreme işlevi üzerindeki olumlu etkisini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın ilginç bir sonucu Leydig hücre hasarının Se ile tam olarak engellenmemesine karşı, seminifer tübüllerin daha korunmuş olmasıdır. Her ne kadar literatürde Se'nin seminifer tübüller üzerindeki doğrudan etkisine dair bir veri olmasa da, seminifer tübüllerin korunmasının nedeninin kan testis bariyeri ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Se, EDS'nin kan testis bariyerini bozucu etkisini engellemiş olabilir. Ancak, bu konunun aydınlatılması için başka çalışmalara gerek vardır.

Makrofaj artışı bakımından grupları karşılaştırdığımızda EDS ile birlikte 2mg/kg Se verilen grupta kontrole benzer bir durum gözlenmiştir. Ancak Se'nin testis makrofajları üzerindeki olası etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlamadığımızdan bu konuda fazla yorum yapamıyoruz.

EDS uygulanmış grubumuzda fibroblasta benzer hücrelerin bulunmasına karşın EDS'ye karşı koruyucu olarak denediğimiz Se'nin uygulandığı her iki grubumuzda da fibroblast benzeri hücrelerin artışını gözlemleyemedik. Bunun sebebi olarak olasılıkla koruyucu etkisinin olmasından dolayı bu hücrelerin belki de ortaya çıkmasının gecikmesi ya da deney süresi olarak 1 haftanın yetersiz gelmiş olabileceğini düşündük.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- EDS ile birlikte verilen Se'nin sıçanların vücut ağırlığı, toplam testis ağırlığı ve hasarları önleyici etkileri 1 mg/kg ve 2 mg/kg dozunda verilmesine göre değişmektedir.

2- 1 mg/kg dozundaki Se EDS'nin yol açtığı vücut ağırlığı azalmasını önlerken, 2mg/kg dozundaki Se önleyememektedir.

3- EDS'nin yol açtığı toplam testis ağırlığındaki azalma ne 1mg/kg dozunda, ne de 2 mg/kg dozunda verilen Se ile önlenememektedir. Ancak, her iki dozda verilen Se de testis ağırlığındaki azalmayı yavaşlatmaktadır.

4- EDS'nin testis histolojisinde oluşturduğu bozulmalar, testisin değişik histoloji elemanları bakımından incelendiğinde, Se tarafından özellikle seminifer tübüllerin korunduğu bu çalışmanın en dikkat çekici sonucudur.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Abney, T.O., 1999, The potential roles of estrogens in regulating Leydig cell development and function: A review, *Steroids*, Vol. 64, 9, 610-617 p.
2. Acharya, U.R., Mishra, M., Mishra. I., Tripathy, R.R., 2004, Potential role of vitamins in chromium induced spermatogenesis in swiss mice, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 15:53–59 p.
3. Alhazza, I.M., 2005, Effect of selenium on cadmium induced gonadotoxicity in male rats, *Journal of Biological Sciences*, 5 (3): 243-249 p.
4. Amrolia, P., Sullivan, M.H.F., Garside, D., Baldwin, S.A. at Cooke, B.A., 1988, An investigation of glucose uptake in relation to steroidogenesis in rat testis and tumour Leydig cells, *Biochem. J.*, 249, 925-928 p.
5. Arıncı, K. ve Elhan, A., 1999, *Anatomi*, Cilt 1-2, Güneş Kitabevi, Ankara, 390 s.
6. Ariyaratne, H.B.S., at Mendis-Handagama, S.M.L.C., 2000, Changes in the testis interstitium of sprague dawley rats from birth to sexual maturity, *Biology of Reproduction*, 62, 680–690 p.
7. Ariyaratne, H.B.S., Mills, N., Mason, J.I. at Mendis-Handagama, S.M.L.C., 2000, Effects of thyroid hormone on Leydig cell regeneration in the adult rat following ethane dimethane sulphonate treatment, *Biology of Reproduction*, 63, 1115–1123 p.
8. Ariyaratne, S., Kim, I., Millis N., Mason, I. at Mendis-Handagama, C., 2003, Effects of ethane dimethane sulfonate on the functional structure of the adult rat testis, *Archives of Andrology*, 49, 313–326 p.
9. Atanassova, N., Koeva, Y., Bakalska, M., Pavlova, E., Nikolov, B. at Davidoff, M., 2006, Loss and recovery of androgen receptor protein expression in the adult rat testis following androgen withdrawal by ethane dimethanesulfonate, *Folia Histochemica Et Cytobiologica*, Vol. 44, No. 2, 81-86 p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

10. Avlan, D., Erdoğan, K., Çimen, B., Düşmez Apa, D., Cinel, I. at Aksöyek, S., 2005, The protective effect of selenium on ipsilateral and contralateral testes in testicular reperfusion injury, *Pediatr Surg. Int.*, 21, 274–278 p.
11. Ayaz, M., Celik, H., Aydin, H.H. at Turan, B., 2006, Sodium selenite protects against diabetes-induced alterations in the antioxidant defense system of the liver, *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*, 22, 295–299 p.
12. Bakalska, M., Atanassova, N., Angelova, P., Koeva, I., Nikolov, B., Davidoff, M., 2001, Degeneration and restoration of spermatogenesis in relation to the changes in Leydig cell population following EDS treatment in adult rats, *Endocrine Regulations*, 35:209-215 p.
13. Bakalska, M., Mourdjeval, M., Russinova, A., Kyurkchiev, S. at Kehayov, I., 1999, Localization of atrial natriuretic factor (anf) in rat testis after Leydig cell destruction: evidence for a potential role in regulating gonadal function, *Endocrine Regulations*, Vol. 33, 183.191 p.
14. Bankroft, J.D., Gamble, M., 2002, *Theory and Histological Techniques*, 5Th Edition, 436 p.
15. Behne, D., Duk, M. at Elger, W., 1986, Selenium content and glutathione peroxidase activity in the testis of the maturing rat, *J. Nutr.*, 116, 1442-1447 p.
16. Behne, D., Hafer, T., Vonberswordt-Wallrabe, R. at Elger, W., 1982, Selenium in the testis of the rat: studies on its regulation and its importance for the organism, *J. Nutr.*, 112, 1682-1687 p.
17. Bilgin, U.Y., Karaöz, E., Bengisu, H., 1991, Sıçanlarda bleomisinin neden olduğu akciğer fibrozisi üzerine e vitamininin etkisi, *Tr J of Medical Sciences*. 15:270-277 p.
18. Carlson, B.M., 1996, *Patten's foundations of embriyology*, Sixth Edition, McGraw-Hill Inc., 752 p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

19. Chen, H., Liu, J., Luo, L., Baig, M.U., Kim, J. M. at B. R., Zirkin, 2005, Vitamin E, aging and Leydig cell steroidogenesis, *Experimental Gerontology* , 40, 728–736 p.
20. Chung, A.S., Maines, M.D., 1987, Differential effect of cadmium on GSH-peroxidase activity in the Leydig and the Sertoli cells of rat testis suppression by selenium and the possible relationship to heme concentration, *Biochem Pharmacol.*, 36(8):1367-72 p.
21. Claveria, C., Corbella, R., Martin, D., Diaz, C., 2000, Protective effects of zinc on cadmium toxicity in rodents, *Biol Trace Elem Res*, 75(1-3):1-9 p.
22. Demiralp, A.S., 2001, Deneysel Diyabetiklerde Selenyumun Diş Çekim Yarasının İyileşmesi Üzerine Etkisinin İncelenmesi.
23. Dere, F., 1988, Anatomi ders kitabı, Cilt 1-2, Adana.
24. Erbeni, T., 1990, Temel histoloji, 2. Baskı, 2. Cilt, Güneş Kitabevi, Ankara.
25. Fawcett, D.W., 1994, *Histology*, twelfth edition:Chapman & Hall., 964 p.
26. Fawcett, D.W., 1997, Bloom and Fawcett: Concise histology, Chapman And Hall, U.S.A., 964 p.
27. Flohé, L., 2005, Selenium in mammalian spermiogenesis, *Annual Review of Nutrition*, Vol. 25, 215-235 p.
28. Friberg, L., 1984, Cadmium and the kidney, *Environmental Health Perspectives*, Vol.54, 1-11 p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

29. Fujisawa, M., 2001, Cell to cell cross talk in the testis, *Urol. Res.*, 29, 144-151 p.
30. Gartner, L.P. at Hiatt, J., 1997, Colour text book of histology, First edition, Philadelphia:W. B. Saunders Company, 458 p.
31. Gaytan, F., Bellido, C. at Aguilar, E., 1994, Requirement for testicular macrophages in Leydig cell proliferation and differentiation during prepubertal development in rats, *Journal of Reproduction and Fertility*, 102, 393-399 p.
32. Gaytan, F., Bellido, C. at Morales, C., 1995, Response to Leydig cell apoptosis in the absence of testicular macrophages., *Journal of Reproductive Immunology*, 29, 81-94, p.
33. Gaytan, F., Bellido, C., Morales, C., Reymundo, C., Aguilar, E., at Van Rooen, N., 1994, Effects of macrophage depletion at different times after treatment with ethylene dimethane sulfonate (EDS) on the regeneration of Leydig cells in the adult rat, *Journal of Andrology*, Vol. 15, No. 6, 558-564 p.
34. Giakoustidis, D., Papageorgiou, G. at Iliadis, S., 2002, Intramuscular administration of very high dose of alpha-tocopherol protects liver from severe ischemia/reperfusion injury, *World Journal of Surgery*, 26(7):872-877 p.
35. Gürsoy, E. ve Koptagel, E., 1997, Embriyoloji atlası, Esnaf Ofset Matbaacılık, 222 s.
36. Hassa, H., 2003, İnfertil olgulara klinik yaklaşım ve IVF laboratuvar uygulamaları, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi, Eskişehir, 418 s.
37. Hawkes, W.C. and Turek, P.J., 2001, Effects of dietary selenium on sperm motility in healthy men *Journal of Andrology*, Vol. 22, No. 5, 764–772 p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

38. Henriksen, K., Kangasniemi, M. at Parvinen, M., 1996, In vitro, follicle-stimulating hormone prevents apoptosis and stimulates deoxyribonucleic acid synthesis in the rat seminiferous epithelium in a stage-specific fashion, *Endocrinology*, 137(5):2141-2149.
39. 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.
40. [http://dietary-supplements.info.nih.gov/Health\\_Information/Vitamin\\_and\\_Mineral\\_Supplement\\_Fact\\_Sheets.aspx](http://dietary-supplements.info.nih.gov/Health_Information/Vitamin_and_Mineral_Supplement_Fact_Sheets.aspx)
41. <http://www.nutrifarma.com.tr/index.asp?s=vitamin&id=selenyum>
42. 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.
43. Jackson, C.M. and Jackson, H., 1984, Comparative protective actions of gonadotrophins and testosterone against the antispermatogenic action of ethane dimethane sulphonate, *Journals of Reproduction and Fertility*, 393-401 p.
44. Junqueira, L.C., Carneiro, J. at Kelley, R.O., 2003, *Basic histology*, Tenth edition, Appleton&Lange, Stamford, 512 p.
45. Kalaycı, Ş., 1986, *Histoloji*, Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa, 565 s .
46. Karaöz, E., Dalçık, H., Etlik, Ö., 1996, Sülfürdioksite bağlı karaciğer toksisitesine C ve E vitamini kombinasyonu etkisi, *Yeni Tıp Dergisi*, 13(2):96-99 p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

47. Karataş, F., Aşkın, U., Halifeoğlu, İ. ve Dönder, E., 2006, Guatr'lı hastalarda antioksidan vitaminler (A, E ve C), selenyum ve glutatyon peroksidaz (GSH-PX) düzeylerinin araştırılması, F.Ü. Sağ.Bil.Der., 20 (4), 277 – 280 s.
48. Karataş, S., 1998, Sıçanlarda kadmiyum klorür'ün (CdCl<sub>2</sub>) testis dokusuna etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
49. Kaur, P at. Bansal, M.P., 2005, Effect of selenium-induced oxidative stress on the cell kinetics in testis and reproductive ability of male mice, Nutrition, 21, 351–357 p.
50. Kayalı, H., Şatıroğlu, G. ve Taşyürekli, G., 1992, İnsan embriyolojisi, Alfa Basım Yayım Dağıtım, İstanbul.
51. Khattab, F. K. I., 2007, Effects of sodium selenite on the ultrastructure of the kidney cortex in normal rats, Journal of Applied Sciences Research, 3, 9, 803-810 p.
52. Kılıç, A., Selek, S. ve Erel, Ö., 2007, Effects of melatonin on serum arylesterase activity and cataract formation induced with selenite rats, Tıp Araştırma Dergisi, 5 (2), 67 -70 s.
53. Kierszenbaum A.L, Histoloji ve hücre biyolojisi, 2006, (çev.: Demir R.), Palme yayıncılık, Ankara, 618 s.
54. Kim, J.M., Luo, L. at Zirkin, B.R., 2000, Caspase-3 activation is required for Leydig cell apoptosis induced by ethane dimethanesulfonate, Endocrinology, Vol. 141, No. 5, 1846-1853 p.
55. Koeva, Y., Bakalska, M., Atanassova, N., Georgieva, K. at Davidoff, M., 2007, 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in the newly formed Leydig cells after ethane dimethanesulphonate treatment of adult rats, Folia Histochemica Et Cytobiologica Vol. 45, No. 4, 381-386 p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

56. Koga, M., Tanaka, H., Yomogida, K., Tsuchida, J., Uchida, K., Kitamura, M., Sakoda, S., Matsumiya, K., Okuyama, A., at Nishimune, Y., 1998, Expression of selenoprotein-P messenger ribonucleic acid in the rat testis, *Biology Of Reproduction* 58, 261-265 p.
57. Kołodziejczyk, L., Put, A. at Gizela, P., 2000, Liver morphology and histochemistry in rats resulting from ingestion of sodium selenite and sodium fluoride, *Fluoride*, Vol.33, No.1, 6-16 p.
58. Koyuncu, D., Açıklan, E., Bayçu, C. ve Şahintürk, V., 1998, Etan 1,2-dimetan sülfonat (EDS) ve insan koryonik gonadotropin (Hcg)'in erişkin sıçan testisindeki hücresel etkileşimler üzerine etkisi, *Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 20(1-2):1-15 p.
59. Koyutürk, M, Yanardağ, R, Bolkent, S at Tunalı, S., 2006, Influence of combined antioxidants against cadmium induced testicular damage, *Environmental Toxicology And Pharmacology*, 21, 235–240 p.
60. Köhrle, J., Jakob, F., Contempre´, B., at Dumont, J. E., 2005, Selenium, the thyroid, and the endocrine system, *Endocrine Reviews*, 26(7):944–984 p.
61. Marin-Guzman, J., Mahan, D. C. at Whitmoyer, R., 2000, Effect of dietary selenium and vitamin E on the ultrastructure and ATP concentration of boar spermatozoa, and the efficacy of added sodium selenite in extended semen on sperm motility, *J. Anim. Sci.*, 78, 1544–1550 p.
62. 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.
63. Matsumoto, K.I., Takuwa, A., Terashi, A., Ui, I., Okajo, A., at Endo, K., 2005, Correlation between keton body level in selenium-deficient rats and oxidative damages, *Biol. Pharm. Bull.*, Vol. 28, No., 728(7) 1142—1147p.



## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

64. Moore, K.L., 2002, Klinik yönleri ile insan embriyolojisi, (Çev.: Yıldırım, V., Okar, İ. ve Dalçık, H.), Nobel matbaacılık, İstanbul, 560 s.
65. Morris, A. J., Taylor, M. F. at Morris, I. D., 1997, Leydig cell apoptosisin response to ethane dimethane sulphonate after both in vivo and in vitro treatment, *Journal of Andrology*, 18, 3, 274-280 p.
66. Muroño, E.P., Derk, R.C., de León, J.H., 2001, Differential effects of octylphenol, 17 $\beta$ -estradiol, endosulfan, or bisphenol A on the steroidogenic competence of cultured adult rat Leydig cells, *Reproductive Toxicology*, 15, 551–560 p.
67. Murugesan, P., Muthusamy, T., Balasubramanian, K., Arunakaran, J., 2007, Effects of vitamins c and e on steroidogenic enzymes mRNA expression in polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) exposed adult rat Leydig cells, *Toxicology*, 232(3):170-82 p.
68. Nandi, S., Banerjee, P.P. at Zikrin, B.R., 1999, Germ cell apoptosis in the testes of sprague dawley rats following testosterone withdrawal by ethane 1,2-dimethane sulfonate administration: relationship to fas?, *Biology Of Reproduction*, 61:70-75 p.
69. Newairy, A.A, El-Sharaky, A.S., Badreldeen, M.M., Eweda, S.M. at Sheweita, S.A., 2007, The hepatoprotective effects of selenium against cadmium toxicity in rats, *Toxicology*, 242, 23–30 p.
70. Odar, İ.V., 1986, *Anatomi, Hacettepe Kitapçılık*, 458 s.
71. Plecas, B., Glavaski, A., Savic, V., Hristic, V., Duric, D. at Solarovic, T., 1997, Effects of ethane dimethanesulfonate on the structure of adult male rat adrenal cortex, *Pharmacological Research* , Vol. 35, No. 6, 541-546 p.
72. Ranawat, P. at Bansal, M.P., 2008, Decreased glutathione levels potentiate the apoptotic efficacy of selenium: possible involvement of P38 and JNK maps—in vitro studies, *Mol Cell Biochem*, 309:21–32 p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

73. Richburg, J.H., Johnson, K.J., Schoenfeld, H.A., Meistrich, M.L., Dix, D.J., 2002, Defining the cellular and molecular mechanisms of toxicant action in the testis, *Toxicology Letters*, 135:167-183 p.
74. Rommerts, F.F.G., Kühne, L. Cappellen, G.W.A., Stocco, D.M., King, S.R. at Jankowska, A., 2004, Specific dose-dependent effects of ethane 1,2-dimethanesulfonate in rat and mouse Leydig cells and non-steroidogenic cells on programmed cell death, *Journal of Endocrinology*, 181, 169–178 p.
75. Roveri, A., Casasco, A., Maiorino, M., Dalan, P., Calligaro, A. at Ursini U.F., 1992, Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase of rat testis gonadotropin dependence and immunocytochemical identification, *The Journal of Biological Chemistry*, Vol., 267, No. 9., 6142-6146 p.
76. Russell, L.D., Etlin, A.R., Hikim, A.P.S. at Clegg E.D., 1990, *Histological and histopathological evaluation of the testis*, Cache River Press, St. Louis, 286 p.
77. Sadler, T.W., 2005, *Langman medikal embriyoloji*, (Çev.:Başaklar, A. C.), Palme Yayıncılık, Ankara, 507 s.
78. 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.
79. Sánchez-Gutiérrez, M., García-Montalvo, E.A., Izquierdo-Vega, J.A. at Del Razo, L.M., 2008, Effect of dietary selenium deficiency on the in vitro fertilizing ability of mice spermatozoa, *Cell Biol Toxicol*, 24:321–329 p.
80. Selenium and Selenium Compounds  
[www.oehha.ca.gov/air/chronic\\_rels/pdf/selenium.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/selenium.pdf)
81. Shalini, S. at Bansal, M.P., 2007, Alterations in selenium status influences reproductive potential of male mice by modulation of transcription factor nfkb biometals, *Springer*, 20:49–59 p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

82. Skowerski, M., Konecki, J., Czechowicz, K. at Glowacka, M., 1997, Effects of interaction between cadmium and selenium on hepatic metabolism in mice. Part I: The study on DNA, RNA and protein synthesis activities in mouse hepatocytes, *Med. Sci. Monit.*, 3, 5, 642-647 p.
83. Sprando, R. L., Santulli, R., Awoniyi, C.A., Ewing, L.L. at Zirkin, B.R., 1990, Does ethane 1,2-dimethanesuiphonate (EDS) have a direct cytotoxic effect on the seminiferous epithelium of the rat testis?, *Journal of Andrology*, Vol. 11, No. 4, 344-352 p.
84. Sriraman, V., Sairam, M.R. at Rao, A.J., 2003, Evaluation of relative roles of LH and FSH in regulation of differentiation of Leydig cells using an ethane1,2-dimethylsulfonate-treated adult rat model, *Journal of Endocrinology*, 176, 151–161 p.
85. Swathy, S.S., Panicker, S. at Indira, M., 2006, Effect of Exogenous Selenium on The Testicular Toxicity Induced by Ethanol In Rats, *Indian J Physiol Pharmacol*, 50 (3) : 215–224 p.
86. Şeftalioğlu, A., 1998, Genel ve özel insan embriyolojisi, Üçüncü Baskı, Ankara:Tıp ve Teknik Yayıncılık, 620 s.
87. Şenel O.N., Yazar Ş., Çetinkale O., Bulan R., Konukoğlu D. ve Özdemir S., 2007, Elektrik Yaralanması Sonrası Kan Akışkanlığındaki Değişiklikler Ve Serbest Oksijen Radikallerinin Kan Akışkanlığı Üzerine Etkileri, *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*, Cilt15 / Sayı 1 Sayı 40-46 s.
88. Tarka-Leeds, D.K., Suarez, J.D., Roberts, N.L., Rogers, J.M., Hardy, M.P. at Klinefelter, G.R., 2003, Gestational exposure to ethane dimethane sulfonate permanently alters reproductive competence in the cd-1 mouse, *Biology of Reproduction*, 69, 959–967 p.
89. Taylor, M. F., Boer-Brouwer, M., Woolveridge, I., Teerds, K.J. at Morris, I.D., 1999, Leydig cell apoptosis after the administration of ethane dimethanesulfonate to the adult male rat is a fas-mediated process, *Endocrinology*, 140, 3797–3804 p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

90. Teerds, K.J., Boer-Brouwer, M., Dorrington, J.H., Balvers, M. at Ivell, R., 1999, Identification of markers for precursor and Leydig cell differentiation in the adult rat testis following ethane dimethyl sulphonate administration, *Biology of Reproduction*, 60, 1437–1445 p.
91. Teerds, K.J., Rooij, D.G. at Rommerts, F.F.G., 1992, Hormone induced resistance of rat Leydig cells to the cytotoxic effects of ethane 1,2-dimethane sulphonate, *Journal of Endocrinology*, 134, 85-90 p.
92. Tekelioğlu, M., 1998, Genel tıp histolojisi, Beta Basım Yayım Dağıtım, İstanbul, 233 s.
93. Tena-Sempere, M., Pinilla, L., at Aguilar, E., 1993, Follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone secretion in male rats orchidectomized or injected with ethylene dimethane sulfonate, *By The Endocrine Society*, Vol. 133, No. 3.
94. Tos-Luty, S., Obuchowska-Przebirowska, D., Latuszynska, J., Musik, I. at Tokarska-Rodak, M., 2003, Comparison of histological and ultrastructural changes in mice organs after supplementation with inorganic and organic selenium, *Ann Agric Environ Med.*, 10, 87–91 p.
95. Tsuchida, J., Dohmae, K., Kitamura, Y. at Nishimune, Y., 2003, The role of the c-kit receptor in the regenerative differentiation of rat Leydig cells, *International Journal of Andrology*, 26, 121–125 p.
96. Turna, G., 2008, Ehrlich asit solid tümör modeli oluşturulmuş farelerde thymus sipyleus ve taurinin karaciğer MDA, Glutasyon, AOPP düzeylerine ve SOD aktivitesine etkileri, yüksek lisans tezi T.C. Gazi Üniversitesi, Sağlık bilimleri enstitüsü, Tıbbi biyokimya anabilimdalı, 72 s.
97. Vernie, L.N., 1984, Selenium in carcinogenesis, *Biochim. Biophys. Acta.*, 738, 203-217 p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

98. Wang, J., Wreford, N.G.M. at Lan, H.Y., 1994, Leukocyte populations of the adult rat testis following removal of the Leydig cells by treatment with ethane dimethane sulphonate and subcutaneous testosterone implants, *Biology of Reproduction*, 51, 551-561 p.
99. Wu, A.S.H., Oldfield, J.E., Shull, L.R. at Cheeke, P.R., 1979, Specific effect of selenium deficiency on rat sperm, *Biology of Reproduction*, 20, 793-798 p.
100. Wu, S.H., Oldfield, J.E., Whanger, P.D. at Weswig, P.H., 1973, Effect of selenium, vitamin e, and antioxidants on testicular function in rats, *Biology of Reproduction*, 8, 625-629 p.
101. Yang, Z.W., Kong, L.S., Guo, Y., Yin, J.Q. at Mills, N., 2006, Histological changes of the testis and epididymis in adult rats as a result of Leydig cell destruction after ethane dimethane sulfonate treatment: a morphometric study, *Asian J Androl*, 8, 3, 289–299 p.
102. Yazama, F., Furuta, K., Fujimoto, M., Sonoda, T., Shigetomi, H., Horiuchi, T., Yamada, M., Nagao, N., at Maeda, N., 2006, Abnormal spermatogenesis in mice unable to synthesize ascorbic acid, *Anatomical Science International*, 81, 115–125 p.
103. Yıldırım, M., 1999, İnsan anatomisi, Beşinci Baskı, Nobel tıp kitapevleri, Ankara, 351 s.
104. Yiin, S.J., Chern, C.L., Sheu, J.Y. at Lin, T.H., 1999, Cadmium induced lipid peroxidation in rat testes and protection by selenium, *BioMetals*, 12, 353–359 p.
105. Young, B., Heath, J.W., 2000, Wheater's functional histology, Forth edition, London: Churchill Livingstone, 413 p.

## ÖZGEÇMİŞ

### Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı : Fatma Jale KARAASLAN  
Doğum tarihi ve yeri : 21.06.1982 – Lefkoşa/KIBRIS  
Uyruğu : T.C.  
Medeni durumu : Bekâr  
İletişim adresi : karaaslanj@hotmail.com

### Eğitim durumu

Kubilay İlköğretim Okulu (İlkokul), Şehit Kemal İlköğretim okulu (Orta okul), Menemen Lisesi, Ege Üniversitesi.  
Yabancı dil : İngilizce

### Mesleki deneyim

### Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar

### Yayınlar

Erinç Aral, Berna Tezcan, **Fatma Jale Karaaslan**, Sagım hayvanlarında kullanılacak meme dezenfektanlarının deneysel olarak sıçanlara uygulanışı, Uluslararası Katılımlı IX. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi, 20-23 Mayıs 2008 Adana, Çukurova Üniversitesi, Cell&Tissue Biology Research, Turkish Histology and Embryology Association, Volüme 1-(62)/ 2008 Supplement. (poster)

### Bilimsel Etkinlikler

17 Mayıs 2008 : Klinik Çalışmalarda Stereolojik Yöntemler, Ankara .  
21-22 Şubat 2008 : Uygulamalı Temel Hücre Kültürü Teknikleri Kursu.  
25-29 Haziran2007 : Yardımcı Üreme Teknikleri ve Transgenik Hayvan Üretiminde Kullanılan Yöntemler Uygulamalı Eğitim Kursu (TUBITAK MAM- GMBE, GEBZE/İZMİT)  
Temmuz 2007 : Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Kursu (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi)  
26-29 Ağustos 2007 : Uluslararası Katılımlı 18. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi, Eskişehir  
5 Ekim 2007 : 3. Kök Hücre Biyolojisinde Güncel Kavramlar ve Klinik Uygulamalar Sempozyumu, Ankara  
20-23 Mayıs 2008 : IX. Uluslararası Katılımlı Histoloji-Embriyoloji Kongresi ADANA