



T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

GÜNLÜK YAŞANTIDA SIK OLARAK GIDA
SEKTÖRÜNDE KULLANILAN ALÜMİNYUM
POTASYUM SÜLFATIN (ŞAP) RAT TESTİSLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

GÖKÇE GİZEM GÖKÇAY
HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet Ali SÖZEN

Tez No: 2020/033
2020-AFYONKARAHİSAR

**GÜNLÜK YAŞANTIDA SIK OLARAK GIDA
SEKTÖRÜNDE KULLANILAN ALÜMİNYUM
POTASYUM SÜLFATIN (ŞAP) RAT TESTİSLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**GÖKÇE GİZEM GÖKÇAY
HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet Ali SÖZEN**

**Tez No: 2020/033
2020-AFYONKARAHİSAR**

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**GÜNLÜK YAŞANTIDA SIK OLARAK GIDA SEKTÖRÜNDE
KULLANILAN ALÜMİNYUM
POTASYUM SÜLFATIN (ŞAP) RAT TESTİSLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

GÖKÇE GİZEM GÖKÇAY

**HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet Ali SÖZEN**

**Bu Tez Afyonkarasahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Komisyonu Tarafından 19. LİS. 001 Proje Numarası İle
Desteklenmiştir.**

Tez No: 2020/033

2020-AFYONKARAHİSAR

KABUL ve ONAY

Afyonkarahisar Sağlık Bilimlerin Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı

çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri üyeleri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 03.../01.../2020



Doç. Dr. Mehmet Ali SÖZEN

Jüri Başkanı



Dr. Öğr. Üyesi Fatma FIRAT

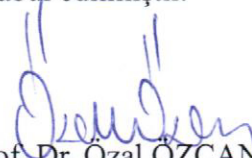
Üye



Prof. Dr. Korhan ALTUNBAŞ

Üye

Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Gökçe Gizem GÖKÇAY'ın "Günlük Yaşantıda Sık Olarak Gıda Sektöründe Kullanılan Alüminyum Potasyum Sülfatın (Şap) Rat Testisleri Üzerine Etkilerinin Histolojik Olarak Araştırılması" başlıklı tezi 28.../01.../2020 günü saat 13.00...da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Özal ÖZCAN

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen kıymetli merhum Hocam eski Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Murat TOSUN'a; desteğini esirgemeyen yeni Danışmanım Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Mehmet Ali SÖZEN'e; yüksek lisans eğitimim boyunca tez çalışmamda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Dr. Öğr. Üyesi Fatma FIRAT'a; tez çalışmam sürecinde Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'ndeki çalışmalarına katkıda bulunan Dr. Öğr. Üyesi Hasan Hüseyin DEMİREL'e; yüksek lisans eğitimime, laboratuvar uygulamalarıma ve tez çalışmama kattığı değerli bilgilerle Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Sayın Dr. Esra ASLAN'a; ve Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Dr. Çiğdem KARACA'ya ve çalışmamın istatistiksel değerlendirilmesinde yardımlarından dolayı İstatistik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İsmet DOĞAN'a; lisans eğitimimden bu yana dek her zaman yanımda olup bana destek olan değerli arkadaşım Tuğçe ALADAĞ'a; tez sürecim boyunca bana maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, herşeyin ötesinde bugünlere kadar gelebilmemi sağlayan çok değerli annem Hatice TÖRE, babam Mustafa TÖRE, kardeşim Cengizhan TÖRE'ye ve her zaman yanımda olan eşim Mehmet GÖKÇAY'a en içten duygularıyla teşekkür ve saygılarımı sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	Santigrat derece
a.	Arteria
AEC	3-amino-9-etilkarbozol
ALTA	Alüminyum potasyum sülfat ve tannik asit
DNA	Deoksiribonükleik asit
FSH	Folikül uyarıcı hormon
GH	Growth hormon
gr.	Gram
HcG	İnsan koryonik gonadotropin
im	İntramüsküler
$KAl(SO_4)_2(OH)_6$	Aluminyum potasyum sülfat
kg	Kilogram
LH	Luteinizan hormon
Lig.	Ligament
m.	Musculus
mg	Miligram
MIS	Müllerian İnhibe Edici Madde
ml	Mililitre
MTBS	Johnsen'in ortalama testiküler biyopsi skoru
PAP-PEN	Hidrofobik kalem
PAS	Periyodik Asit Schiff
pH	Power of hydrogen
SPSS	Statistical package for the social sciences
STRY	Sex determining region on Y
STH	Somatotropin
TBS	Tris tampon çözeltisi
TDF	Testis determining factor
TT	Tetanoz toksoidi
v.	Vena
Vv	Venae

ŞEKİLLER

Şekil 1. 1. Erkek üreme organları ve kanallarının görünüşü.....	4
Şekil 1.2. Testis ve epididimis, sagittal kesit.....	8
Şekil 1.3. Seminifer tübül ve çevresindeki dokunun görünüşü. Seminifer epitel iki tip hücreden oluşmuştur. Spermatogenez serisine ait hücreler ve destek ya da Sertoli hücreleri.....	11
Şekil 1.4. Spermatogenez aşamaları.....	14
Şekil 1.5. Testis gelişiminin görünümü.....	21
Şekil 3.1. Johnsen Skoru	44
Şekil 3.2. Calretinin boyanma şiddeti	45
Şekil 3.3. Cytokeratin 18 boyanma şiddeti	47
Şekil 3.4. CKİT boyanma şiddeti	48
Şekil 3.5. DDX boyanma şiddeti	50
Şekil 3.6. Plazma total testosteron seviyesi	51
Şekil 3.7. Plazma serbest testosteron seviyesi	52

RESİMLER

Resim 1.1. Testis ve epididimis.....	6
Resim 1.2. Şap	25
Resim 2.1 Ratlara gavaj uygulanması.....	31
Resim 2.2 Ratlara diseksiyon aşaması	32
Resim 3.1 Gruplardan Alınan Testis Dokularının Histolojik Görüntüsü, X20, H-E..	40
Resim 3.2. Gruplardan Alınan Testis Dokularının Histolojik Görüntüsü, X20, PAS	41
Resim 3.3. Gruplardan Alınan Testis Dokularının Histolojik Görüntüsü, X20, Masson Trikrom.....	42
Resim 3.4 Gruplardan Alınan Testis Dokularının İmmünohistokimyasal Görüntüsü, X20, Calretinin.....	45
Resim 3.5 Gruplardan Alınan Testis Dokularının İmmünohistokimyasal Görüntüsü, X20, Cytokeratin 18.	47
Resim 3.6. Gruplardan Alınan Testis Dokularının İmmünohistokimyasal Görüntüsü, X20, Ckit.....	48
Resim 3.7. Gruplardan Alınan Testis Dokularının İmmünohistokimyasal Görüntüsü, X20, DDX.	50

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Gruplara 30 gün boyunca verilenler	30
Tablo 2.2. Johnsen' in Ortalama Testiküler Biyopsi Skoru (MTBS)	37
Tablo 3.1. Grupların Johnsen Skoru Değerleri	44
Tablo 3.2. Grupların İmmünohistokimya Değerleri	51
Tablo 3.3. Grupların Total Testosteron, Serbest Testosteron Değerleri	52



İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİLLER	iv
RESİMLER	v
TABLolar.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1.GİRİŞ	1
1.1.Erkek Genital Sistem Anatomisi	1
1.1.2. Dış Genital Organlar	1
1.1.3. Testis.....	4
1.1.3.1 Testis Anatomisi	4
1.1.2.2 Testis Histolojisi.....	10
1.1.2.3 Testis Fizyolojisi	15
1.2. Erkek Genital Sistem Histolojisi.....	15
1.2.2. Erkek Genital Sistemin İletici Kanalları Histolojik Yapılanması.....	16
1.2.3.Yardımcı Genital Bezler.....	17
1.2.4.Penis	18
1.3.Erkek Genital Sistem Embriyolojisi.....	19
1.3.1.Gonadların Gelişimi	20
1.3.2.Testis Gelişimi.....	21
1.3.3.Genital Kanalların Embriyonik Dönemde Gelişimi.....	23
1.3.4.Erkek Dış Genital Organların Gelişimi	24
1.4. Şap (Alüminyum Potasyum Sülfat).....	25

1.4.1. Şapın Tarihçesi	26
1.7.2. Şapın Kullanım Alanları.....	26
2. GEREÇ VE YÖNTEM	29
2.1.Etik Kurul.....	29
2.2. Kimyasal Maddeler	29
2.3. Deney Hayvanları	30
2.4. Deney Grupları	30
2.5.1. Histolojik Doku Takibi.....	32
2.5.2. Hematoksilen-Eozin Boyama.....	33
2.5.2. Periyodik Asit Schiff Boyama.....	33
2.5.2. Masson Trikrom Boyama.....	34
2.5.3. İmmunohistokimyasal Boyama.....	35
2.6. Görüntü Analizi.....	36
2.7. Biyokimyasal Yöntemler.....	37
2.7.1. Total ve Serbest Testosteron Ölçümü	37
2.8. İstatiksel Analiz.....	38
3. BULGULAR	39
3.1. Hematoksilen Eosin Bulgular	39
3.2.Periyodik Asit Schiff Bulgular	41
3.3.Masson Trikrom Bulgular	42
3.4. Genel Histolojik Bulgular	43
3.5. Johnsen Skorlama Sonuçları	43
3.6.İmmunohistokimyasal Bulgular	44
3.7. Biyokimyasal Analiz	51
3.7.1. Testosteron Ölçümleri	51
4. TARTIŞMA.....	53

5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	62
ÖZET.....	63
SUMMARY.....	65
KAYNAKLAR.....	67
ÖZGEÇMİŞ.....	76



1.GİRİŞ

1.1.Erkek Genital Sistem Anatomisi

Erkek genital organları, iç ve dış genital organlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Dış genital organlar arkus pubis ile ürogenital diyafram' ın aşağısında bulunur. Dış genital organlar penis ve skrotumdur. İç genital organları ise, kısmen perineum'da bulunan, kısmen de pelvis boşluğunda bulunan testis, duktus deferens, epididimis, seminal vezikül, prostat ve bulboüretral bezden oluşturmaktadır (Arıncı ve Elhan 2006).

1.1.2. Dış Genital Organlar

Penis

Erkek çiftleşme organı penis normalde sert yapıya sahip değildir. (Gartner ve Hiatt, 2009)Normal durumda 8-10 cm uzunluğunda ve 3 cm çapındadır. Ereksiyon durumunda 14-15 cm uzunluğunda ve 4 cm çapındadır. Penis korpus penis ve radiks penis olmak üzere iki bölümden oluşur. Penis ucundan pubis'e kadar olan bölüme, çiftleşmeye yarayan serbest bölüme korpus penis, perineumda bulunan sabit kısma radiks penis denilmektedir. Normal pozisyonda olan korpus penis'in ön kısmına dorsum penis, arka kısmına ise facies urethralis denilmektedir. Ereksiyon durumunda peniste ise facies urethralis ise ön ve aşağıya doğru, dorsum penis arka ve yukarı bakar. Normal pozisyonda silindir şeklinde olan penis, ereksiyon durumunda kenarları küt olan üçgen prizma şeklini alır. Bu üçgen prizmanın bir yüzüde, dorsum penise uyar. Penis, deri fibröz doku ile sarısi üç silindirik kitleden oluşur (Arıncı ve Elhan 2006). Erotik uyayanda oluşan bu kitlelerin 2 si korpus kavernosum, biri korpus spongiyozumdur. Ereksiyon durumunda bu kitleler kanla dolar. Eretil dokudaki damar boşluklarında kan basıncı penisi büyütetek sert yapı almasını sağlar (Gartner ve Hiatt, 2009) İki kısım hem korpus peniste hem de radiks penis de bulunur (Arıncı ve Elhan 2006).

Radiks penis, erkek çiftleşme organının perineum'un alt yüzüne yapışan sabit kısımdır. Radiks penis, fasial bir aralık içinde bulunur. Tuber ischiadicum'un hemen ön tarafından başlayarak krus penis, iskion-pubis boyunca symphysis pubicaya doğru uzanır. symphysis pubicanın hemen ön alt kısmında iki tarafın krus penisi bir araya gelerek öne ve aşağıya doğru yön değiştirir. Bundan sonraki bölümüne korpus kovernosum penis denilir. Bu yapı korpus spongiosum penis ile birlikte korpus penisi oluşturur (Arıncı ve Elhan 2006).

Penis derisi diğer bölge derilerine göre daha koyu renkli ve incedir. Derindeki yapılara gevşek olarak bağlandığı için kolay kolay hareket ettirilebilir. Derialtı yağ dokusu bulunmaz (Arıncı ve Elhan 2006). Arteria pudenda externa penis derisini beslemektedir (Ozan, 2014). Arka yüzde uzunlamasına seyreden kaynaşma çizgisine raphe penis denilir. Penis derisi kök kısmında mons pubis, skrotum ve perineum derisi ile devam eder. Uç kısımda ise kendi üzerinde kıvrılarak sünnet derisinde denilen preputium openis yapısını oluşturur (Arıncı ve Elhan 2006). Glans penisi örten ince deride bez ve kıl bulunmaz buna karşın duyu alan küçük papillalar bulunur.

- Penis'in faciaları: facia penis superficialis ve facia penis profunda olmak üzere iki tanedir.
- Penis kasları: Musculus (m.) ischiocavernosus, m. bulbospongiosus ve m. transversus perinei profundus.
- Penis arteleri: Arteria (a.) pudenda internanın dalları olan a. bulbi penis, a. urethralis, a. dorsalis penis ve a. profunda penis tarafından beslenir (Arıncı ve Elhan 2006).

Skrotum

Funikulus spermatikus ile testisin alt kısmını içine alan deridir. Testis funikulus spermatikus ile skrotuma asılı bir şekildedir (Moore ve Agur, 2006; Moore ve Dalley, 2007). Sol funikulus spermatikus sağa göre uzundur. Bundan dolayı sol testis daha aşağı yerleşmiştir (Yücel, 2003; Snell, 2004; Usta, 2005; Hatipoğlu, 2006; Yıldırım, 2006). Skrotum fibromuskuler yapıda torbadır (Sancak ve Cumhuriyet 2004). Skrotum yetişkin

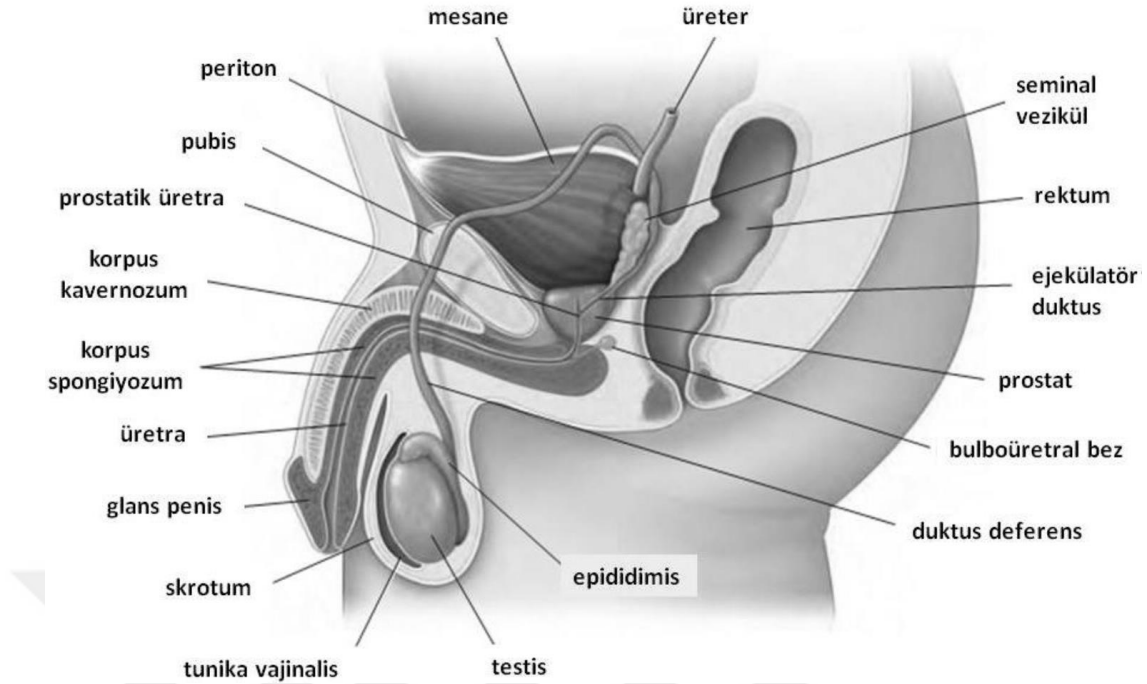
bireylerde hareketli ve yumuşıktır. Yaşa bağlı şekli ve büyüklüğü değişir (Ozan, 2014). Erkek dış genital organlarında penisin alt arka kısmında iki uyluk arasında, symphysis pubica'nın altında yer alır. Dış yüzü üzerinde görülen deri tabakası skrotumu sol ve sağ olmak üzere iki kısma ayırmaktadır. Bu ikiye ayıran deri kısmına raphe scroti adı verilmektedir (Sancak ve Cumhuriyet 2004).

Skrotum dış kısmından içe doğru, deri, tunika dartos facia spermatica externa, facia cremasterica ve facia spermatica interna tabakalarından oluşmaktadır. Skrotum vücudun diğer kısımlarına göre daha koyu olan çok ince bir deriye sahiptir (Şekil 1.1.). Skrotum derisi üzerinde ince kıllar bulunmaktadır. Skrotumda salgısı özel bir kokuya sahip yağ bezleri ve ter bezleri bulunur. Buradaki sinir sonlanmaları ısı değişikliklerine çok hassastır (Sancak ve Cumhuriyet 2004).

Tunika dartos düz kas liflerinden oluşan derinin iç kısmında yer alan ince bir tabakadır. Bu kas tabakası deriye tutunmaktadır. Skrotum kasın kasılması için büzüşür. Bu kasılma ısı regülasyonu açısından önemlidir. Tunika dartos, önde facia superficialis'in yüzeysel yaprağı ile arkada ise facia perinei superficialis ile devam eder. Septum scroti, tunika dartos'tan ayrılan içeriye doğru uzanan skrotumu testisleri içine alan iki boşluğa böler. Septum scroti'de deri dışında tüm tabakalar bulunur (Sancak ve Cumhuriyet 2004).

Facia spermatica externa, m. obliquus externus abdominis'i sarar. Facia spermatica externanın altında m. cremaster ve facia cremasterica bulunur. Facia spermatica externayı m. transversus abdominis ile m. obliquus internus abdomininden ayrılan skrotuma sürüklenen kas lifleri oluşturur. M. cremaster kasılınca, testisler yukarıya çekilir. Bu duruma cremaster refleksi denilmektedir (Sancak ve Cumhuriyet 2004).

Facia cremastericanın iç kısmında bulunan facia spermatica interna, karın ön duvarında olan facia transversalisin skrotumdaki devamıdır. Facia spermatica internanın içi yüzü tunika vaginalis, testisin parietal yaprağına gevşek şekilde tutunur (Sancak ve Cumhuriyet 2004).



Şekil 1. 1. Erkek üreme organları ve kanallarının görünüşü. (Ross ve Pawlina, 2006)

1.1.3. Testis

1.1.3.1 Testis Anatomisi

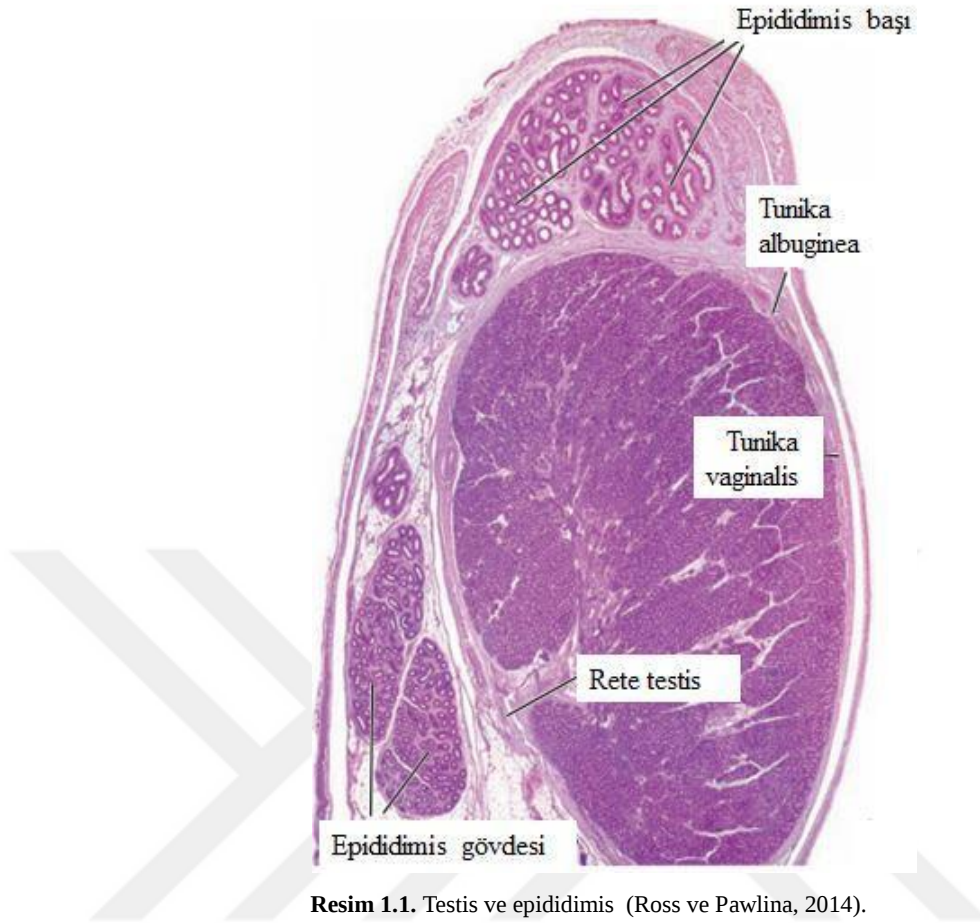
Testis ovalimsi bir organ olup sağlı sollu bir çifttir ve skrotumun içinde funikulus spermaticus'a asılı halde bulunurlar. Testisler iri bir badem büyüklüğündedir. 4-5 cm boyutlarında olan testis, 2,5 cm genişliğinde, kalınlığı 3 cm ve her bir testis 20-25 gr ağırlığındadır (Arıncı ve Elhan 2006, Şahinoğlu 2007). Aynı büyüklükte oldukları halde sol testis sağ testise göre daha aşağıda bulunur. Ayrıca, sağ testis %10 daha ağırdır (Drake, Vogl ve Mitchell, 2007). Testisler sperm (spermatozoa) ve hormon (özellikle testosteron) üretirler (Arıncı ve Elhan 2006, Şahinoğlu 2007).

Fetal dönemde posterior abdominal duvarda gelişmeye başlayan testisler, doğumdan önce normalde aşağı inerek anterior abdominal duvardaki canalis inguinalis'ten geçer ve skrotum'a iner. Testisler iniş sırasında esas boşalma kanalları duktus deferens (vas deferens) gibi kendi damarlarını, lenfatiklerini ve sinirlerini

taşıır. Testislerin lenf damarları bundan dolayı inguinal veya pelvik lenf nodlarına değil para-aortik lenf nodlarına gider (Yıldırım 2011).

Testis'in facies lateralis ve facies medialis olmak üzere iki yüzü bulunur. Margo posterior ve margo anterior olmak üzere iki kenarı bulunan testisin, extremitas inferior ve extremitas superior olmak üzere de iki ucu bulunur (Arıncı ve Elhan 2006). Skrotum içerisindeki testislerin yönü düz değildir, üst ucu dışa ve öne doğrudur, alt ucu ise içe arkaya doğrudur. Konveks şekilli ön kenarı aşağı dışa doğru, daha düz görülen arka kısmı da, içe yukarıya doğru bakar. Böylece uzun eksen, dıştan-içe, önden-arkaya ve yukarıdan-aşağıya doğru bir şekilde bulunur (Arıncı ve Elhan 2006, Sarsılmaz 2014).

Testis'in ön kenarın iki yüzü ve uçları, arka kenarın ise sadece lateral kısmı visseral periton ile kaplıdır. Peritonsuz medial bölümüne epididimis tutunur ve buradan testisin damarları, sinirleri ve kanalları geçer (Arıncı ve Elhan 2006). Testis'in yan ve ön yüzleri asıl olarak cavitas abdominis ile bağlantılı kapalı bir periton kesesi (tunica vaginalis)(Resim 1.1.) ile örtülüdür. Normalde testis indikten sonra bağlantı kapanır ve fibröz bir kalıntı kalır (Yıldırım 2011).

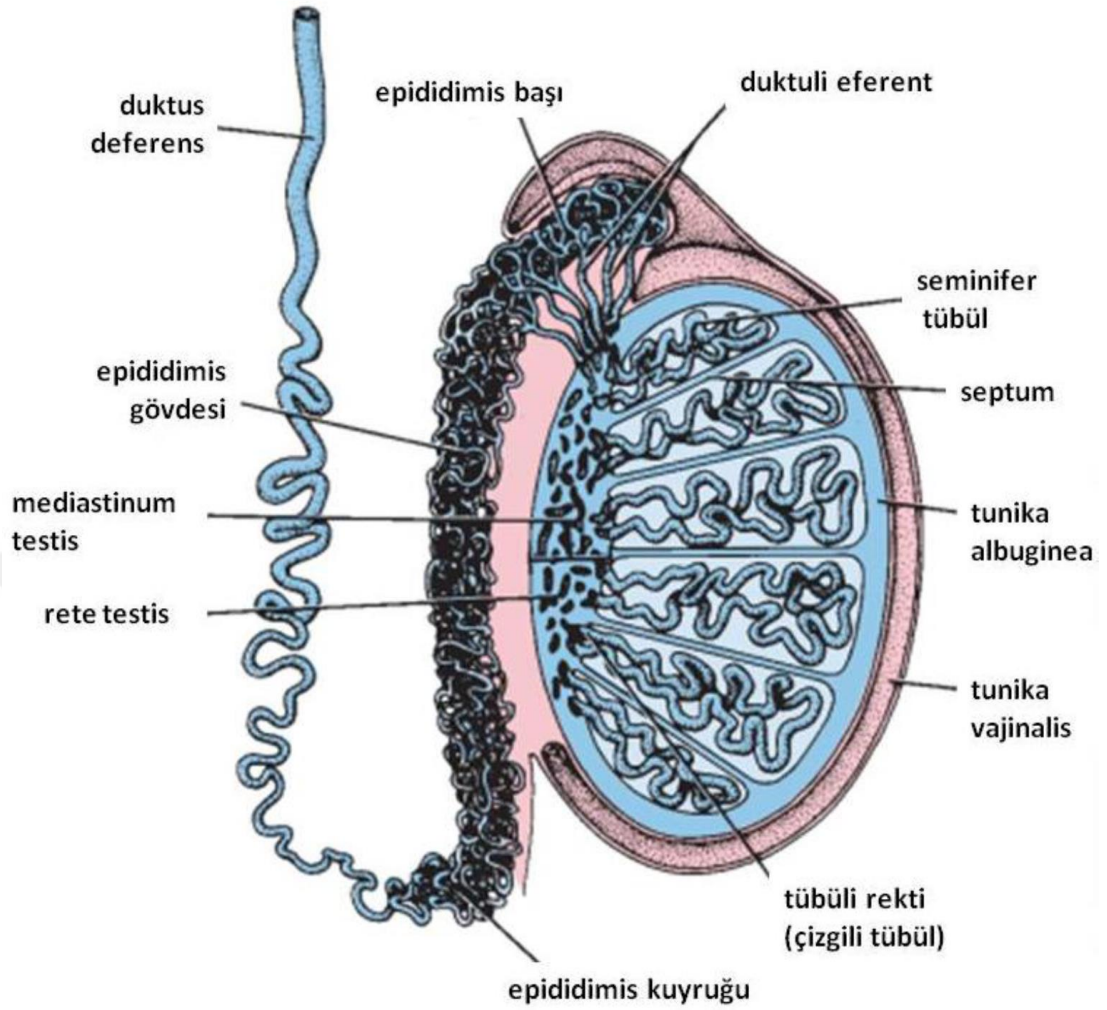


Resim 1.1. Testis ve epididimis (Ross ve Pawlina, 2014).

Testis tunika vaginalis, tunika albuginea ve tunika vaskulosa olmak üzere üç tabaka ile sarılmıştır. Fascia spermatica interna'nın içini, testis'in de dışını saran seröz zar tunika vaginalisdir. Parietal periton embriyolojik dönemde karın boşluğunu döşer ayrıca parietal peritonun skrotum'a doğru cep şeklinde çıkıntısı bulunur. Saccus vaginalis denilen bu çıkıntı, skrotum'un tabakalarından en içte bulunan fascia spermatica interna'ya gevşek bir şekilde yapışır. Testis, saccus vaginalis'e arka tarafından gömülerek peritonla kaplanır., Lamina visceralis (epiorchium) saccus vaginalis'in bir testis'i örten kısmıdır. Lamina parietalis (periorchium) testisin fascia spermatica interna'ya yapışan kısmıdır. Erişkinlerde bu iki yaprağa tunika vaginalis testis denilir. Saccus vaginalis'in testis'in üst ucundan başlayarak anulus inguinalis profundus'a kadar olan bölümü, kapanarak kordon şeklini alır ve böylece karın boşluğu ile bağlantısı kesilir. Cavum serosum scroti iki yaprak arasında kalan kılcal aralıktır ve içinde eklem sıvısına benzer, kaygan bir sıvı bulunur (Arıncı ve Elhan 2006). Tunika vaginalis testis'in lamina visceralis'i, kaygan şeffaf seröz bir membran

olup testis'e, epididimis'e ve duktus deferens'in alt kısmına sıkıca yapışıktır. Testis ve epididimis'in arka kenarlarından, lamina parietalis olarak fascia spermatica interna'nın iç yüzüne geçer. Epididimis'in baş kısmını testis'in üst ucuna bağlayan tunika vaginalis bölümüne ligament (lig.) epididimis superius, kuyruk kısmını testis'in alt ucuna bağlayan tunika vaginalis bölümüne ise lig. epididimis inferius denilir (Arıncı ve Elhan 2006). Peritoneum'un fascia spermatica interna'yı döşeyen kısmı lamina parietalistir. Funikulus spermaticus'un iç ön kısmından yukarıya doğru uzar. Bu nedenle lamina visceralis'den lamina parietalis daha geniştir. Lamina parietalis'in iç yüzü mezotelle kaplı ve düzdür (Arıncı ve Elhan 2006). Saccus vaginalis'in oblitere olan üst bölümü, genellikle gevşek bağ dokusu içerisinde bir kordon şeklinde görülür. Bazen zamanla kaybolur (Arıncı ve Elhan 2006).

Tunica albuginea, testisleri örten, fibröz kalın bir tabakadır. Elastikiyeti ve genişleme özelliği yoktur. Tunika albuginea, arka kenardan testisin içine sokulur ve böylece vertikal bir bölme oluşur (Şekil 1.2.). Bu bölme mediastinum testistur. Mediastinum testis, extremitas superior'undan başlayarak extramitas inferior yakınına uzanır. Mediastinum testis'ten çıkan uzantılara septula testis adı verilir. Testis parankiminden geçen septula testis tunika albiginea'nın iç yüzüne ulaşır, testis'i koni biçiminde lobuluslara böler. Bu lobuluslara lobuli testis adı verilir. Kıvrımlı şeklinden dolayı tubuli seminiferi contorti adı verilen lobuli testis içinde bulunan kanalcıklar testis parankimini oluşturur (Sancak ve Cumhuriyet 2004). Her testis kanalcığı, mediastinum testis yakınındaki tubuli seminiferi recti denilen düz kanalcığa uzanır. Lobulus'lardan gelen kanallar mediastinum testise girer ve rete testis adı verilen bir kanal ağı oluşturur (Aktümsek, 2016). Lobuli testislerde yapılan spermiumlar rete testis'ten duktuli efferentes testis adı verilen kanalcıklar aracılığı ile epididimis'e gelir (Sancak ve Cumhuriyet 2004).



Şekil 1.2. Testis ve epididimis, sagittal kesit. (Ross ve Pawlina, 2006)

Tunica vaskulosa tunika albuginea'nın iç yüzündeki damar ağı tabakasıdır. Damarlar arasındaki aralıklar gevşek bağ dokusu doludur. Tunika vaskulosa tunika albuginea'nın tüm bölmelerin yüzlerini döşer. Tunika vaskulosa, testis'in içindeki lobuli testis'i de sarar. (Arıncı ve Elhan 2006).

Tunica albuginea ve septula testisler arasındaki boşluklarda uzun tüplerin oluşturduğu bez kümeleri bulunur. Lobuli testis sayıları 200-300 arasında değişir, bez kümelerinin büyüklükleri bulundukları yere göre farklıdır. Testis'in ortasındakiler uzun ve daha büyüktür. Lobuli testislerde piramit şeklinde olanların tepe kısımları mediastinum testis'e, taban kısımları ise periferiye yönelmiştir. Her lobcuk, küçük bir veya daha fazla tüpler şeklindeki bezden oluşur. Kıvrıntılı şekilli bu tüplere tubuli seminiferi contorti adı verilir. Tubuli seminiferi contorti, kör uçla başlar ve bu tüpler

arasında bağ dokusu bulunur. Bu tüplerin sayıları yaklaşık olarak 400-600, uzunlukları ise 70-80 cm, çapları da 0,1-0,3 mm'dir. Mediastinum testis'e bakan lobcukların tepe kısımlarındaki boruların şekli gittikçe düzleşir, birbirleriyle birleşir ve sayıları 20-30'a iner. Bu tüplere tubuli seminiferi recti adı verilir, çapları genişler ve 0,5 mm olur. Mediastinum testis'in fibröz dokusu içine giren tubuli seminiferi recti'ler arkasında yukarıya uzanır. Bu kanalların seyrinde birbiriyle anastomoz yaparak oluşturduğu rete testis, mediastinum testis'in üst kısmında sayıları 12 ile 15 arasında olan kanallara dönüşür. Duktuli efferentes testis denilen bu kanallar, testis'in arka kenarının üstünden tunika albuginea'yı deler ve buradan dışarı çıkar. Dışarı çıkan kanallar düz uzanır, sonra kalınlaşarak kıvrıntılı bir seyirle lobcukları oluştururlar. Lobuli coni epididimis adı verilen lobcukların yükseklikleri 1 cm civarındadır. Bunların tepe kısımları testis'e, taban kısmı ise epididimis'e bakar. Her lobcuk açıldığında boyu 15-20 cm olan kanaldan oluşmuştur. Duktuli efferentes testisler caput epididimis'de duktus epididimis adı verilen kanala açılır. İşte caput epididimis'i, sayıları 12-15 arasında olan lobuli coni epididimis ve duktus epididimis'in başlangıç kısmı oluşturur. Açıldığı zaman yaklaşık 6 m uzunluğunda olan duktus epididimis, testis'in arka kenarında kümeler oluşturarak corpus epididimis ve cauda epididimis'i oluşturur. Epididimis'in kıvrımlarını gevşek bağ dokusu birbirine bağlar. Epididimis'de, spermiumlar depo edilir ve olgunlaşmasının son safhasını tamamlar (Arıncı ve Elhan 2006).

İnce ve uzun a. testicularis, aorta abdominalis'in ön yan yüzünden hemen a. renalis'in altından çıkar. Anulus inguinalis profundus'a ulaşmak için a. testicularis eğik seyrinde retroperitonel bölgeye geçerek ureter ve a. iliaca externa'nın alt kısmını çaprazlar. A. testicularis anulus inguinalis profundus'dan kanala girer ve burada ilerler. Anulus inguinalis superficialis'ler aracılığıyla kanaldan çıkar ve funikulus spermaticus'a testisleri beslemek için girer. A. testicularis veya dallarından olan a. duktus deferentis ile anastomoz yapar (Şahinoğlu 2007).

Vena testiculares, testis ile epididimis'ten çıkar ve birleşirler. Bu birleşme venöz ağ olan plexus pampiniformis'i oluşturmak içindir. 8 ila 12 venden oluşan plexus pampiniformis funikulus spermaticus içinde duktus deferens'in önünde a. testicularis'i sarar. Plexus pampiniformis testis'in termoregülatör sisteminin bir

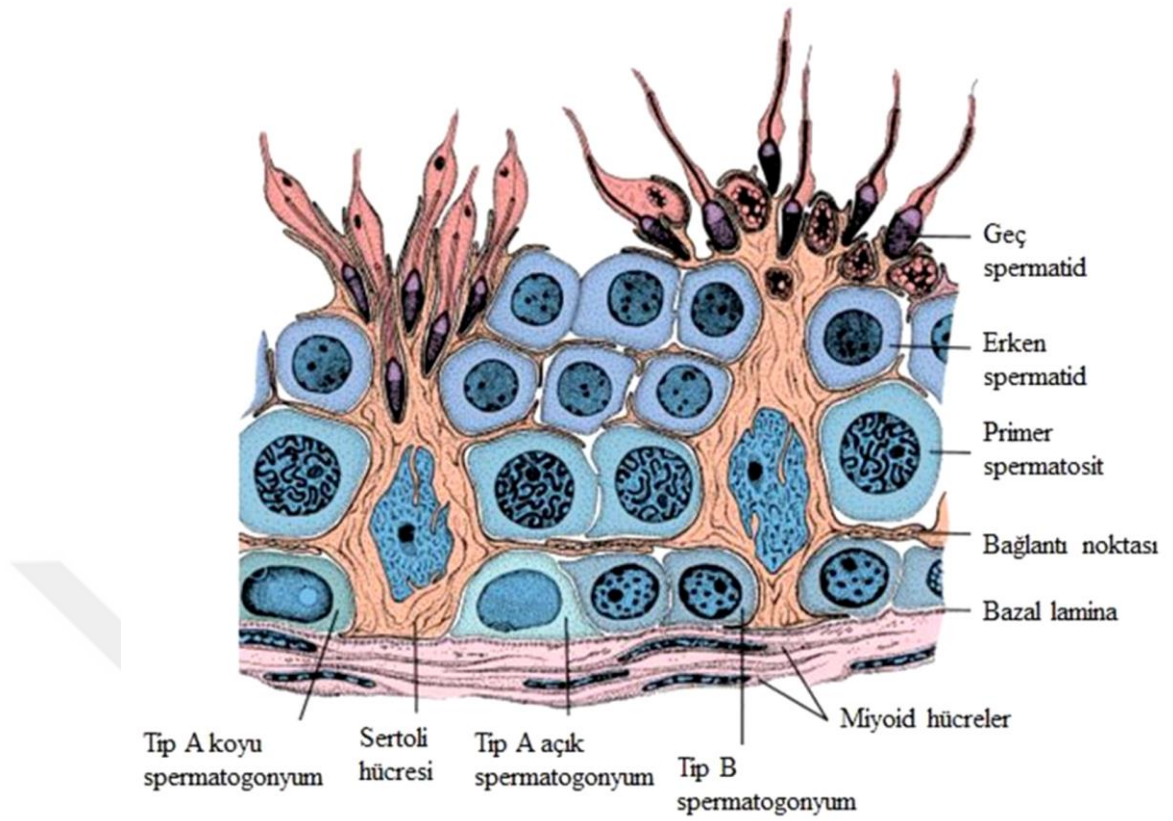
bölümü olarak bezi sabit ısıda tutar. Plexus pampiniformis'ten çıkan sol v. testicularis sol v. renalis'e dökülür. (Şahinoğlu, 2007).

Testis'in lenfatik drenajı, nodi lymphatici lumbales ve nodi lymphatici preaortici'ye olur. Testis otonom sinirlerle inerve edilir. Sinirleri; Torakal 10-11 medulla spinalis segmentlerinden kaynaklanan simpatik lifler, damarlarının çevresindeki plexuslar aracılığı ile gelir. Parasempatik lifler 2-4 sakral spinal segmentten çıkar ve plexus pelvicius'a gelir (Arıncı ve Elhan 2006, Sancak ve Cumhur 2004).

1.1.2.2 Testis Histolojisi

Karın boşluğun arka duvarında bulunan testisler, retroperitoneal olarak gelişir. Fetüsün gelişmesinde göç ederler ve skrotum içinde asılı olarak spermatik kordonların uçlarında bulunurlar. Skrotuma doğru gerçekleştirilen göç nedeniyle testis peritondan gelişmiş seröz kese olan tunika vaginalis taşır. Tunika vaginalis dışında parietal, iç kısmında ise visseral tabakadan oluşur. Tunika vaginalis testisin ön ve yan kısımları tunika albuginea'yı örter. Skrotum, testislerin karın içinden düşük ısıda tutulmasında önemli rol oynamaktadır (Aytekin 2006).

Spermatozoonlar seminifer tübüllerde üretilir (Şekil 1.3.). Her testiste 250-1000 seminifer tübül bulunmaktadır. Karmaşık yapıda çok katlı epitelle döşeli olan seminifer tübüller, takribî 150-250 µm çapında ve 30-70 cm uzunluğundadır. Testisteki tübüllerin uzunluğu yaklaşık olarak 250 metredir. Tübüller kıvrımlı bir şekildedir ve başlangıçta kör uçludur. Sonlanırken lümen daralır ve düz tübüller ya da tubuli recti kısa segmentler şeklinde devam etmektedir. Düz tübüller, seminifer tübüllerin rete testise bağlanmasını sağlar. Rete testis kanalları anastomoz yapar, takribî 10-20 duktuli efferentesle epididimis'in baş bölümüne bağlanmıştır.



Şekil 1.3. Seminifer tübül ve çevresindeki dokunun görünüşü. Seminifer epitel iki tip hücreden oluşmuştur. Spermatogenez serisine ait hücreler ve destek ya da Sertoli hücreleri (Ross ve Pawlina, 2011).

Tubuli seminiferi contorti'nin duvar yapısı (seminifer epitel), ve spermatogenik seri hücreleri ve sertoli (sustentakular) hücreleri olmak üzere farklı iki tip hücre içeren germinal doku ile döşenmiştir. Spermatogenik seri hücreleri 4-8 sıra şeklinde tabaka halinde bazal lamina ile tübül lümeni arasında dizilmiştir. Bu hücre grubu bölünmeler sonunda farklılaşan ve en sonunda olgun spermi oluşturacak olan spermatidleri içerir. Hücre bölünmesiyle meydana gelen hücrenin farklılaşma süreci spermatogenezdir (Gövs Gökmen 2003, Aytekin 2006).

Fibröz bağ dokusu kılıfından oluşan seminifer tübüller, bazal lamina ve seminifer epitel ya da karmaşık bir germinal dokudan oluşur. Tunika propria seminifer tübülü sarar, fibröz bir doku ile birkaç fibroblast katmanından oluşur. Bazal laminaya yapışık bir biçimde olan iç tabaka, yassılaştırmış miyoid hücreler düz kas özellikleri gösterir (Aytekin 2006). Seminifer epitel bir bazal membran, kollajen lifler, fibroblastlar ve kasılabilir miyoid hücrelerden bir duvarla çevrelenmiştir.

Hareketsiz olan spermleri miyoid hücreler, rete testise iletirler ritmik kasılmalardan sorumludur. Epididimal kanaldan geçen spermler ileri motilite özelliği kazanır. Seminifer tübüller arasındaki boşluklarda makrofajlar, kan damarları, lenfatik kanallar veya sinüzoidler ve androjen üreten Leydig hücre gruplarıyla doludur (Gartner ve Hiatt, 2007).

Sertoli Hücreleri;

Sertoli hücreleri seminifer tübüller içinde spermatosit serisinin değişik hücreleri ile sıkı sıkıya bağlı hücrelerdir. Görevleri,

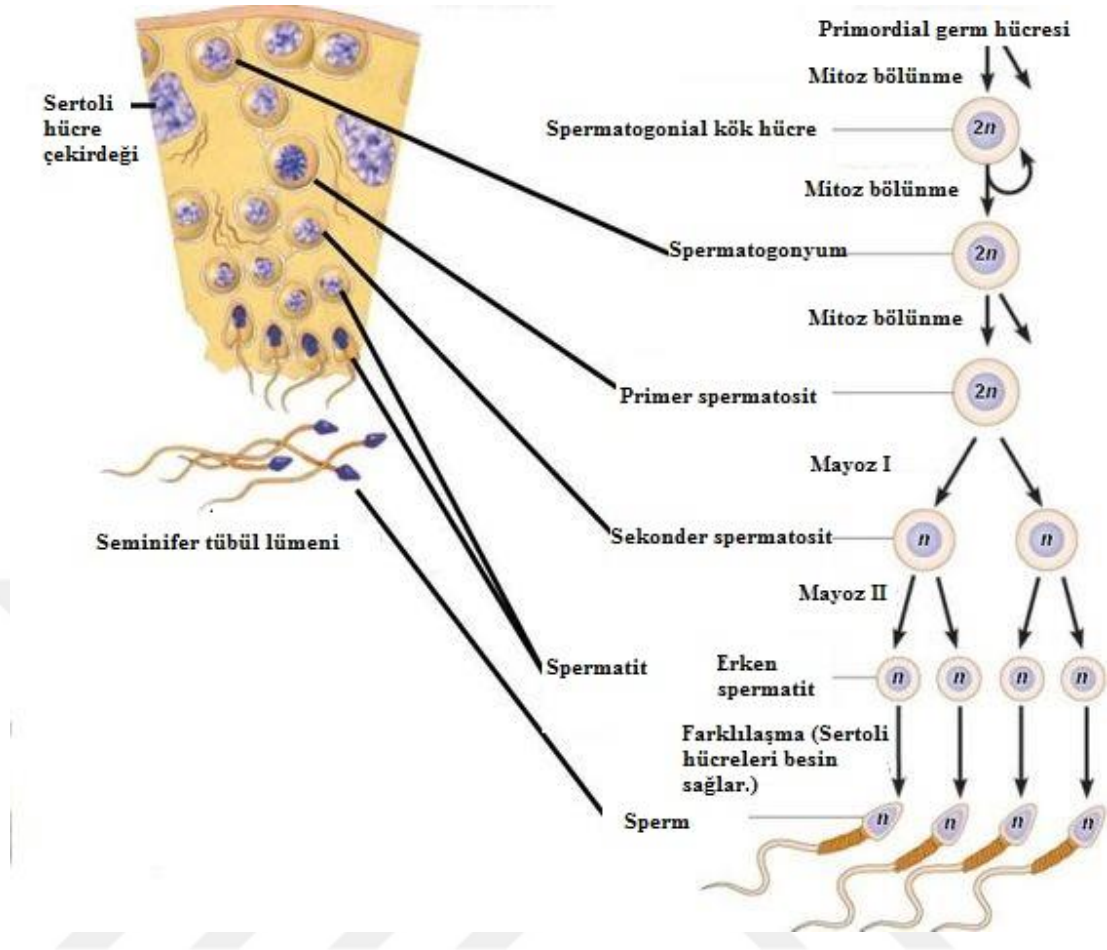
- Gelişen spermatozoonları desteklemek, korumak ve beslemek.
- Spermatidlerin olgunlaşmasında ortaya çıkan fazla sitoplazma parçalarını fagozite etmek.
- Kan- testis bariyerini oluşturmak.
- Fetal gelişim döneminde antimüllerian hormon sentez ve sekresyonu yaparak erkek özelliklerin belirmesini sağlamak.
- Spermatogenik hücreleri olgunlaştırmak üzere demirin serum transferrininden taşınımını kolaylaştırıcı protein olan testiküler transferrini üretir ve salgılamak.
- Seminifer tübüllerden genital kanallar boyunca spermatozoonların taşınmasını kolaylaştıran ve besleyen fruktozca zengin olan salgıyı lümene salgılamak.
- FSH'nın etkisi altında Androjen Bağlayıcı Protein (ABP) sentezlerler. ABP ise seminifer tübülde gerekli testosteron konsantrasyonunu sağlayarak spermatogenezin ilerlemesine yardımcı olmak.

Önhipofiz tarafından salgılanan FSH' ın sentezini ve salınımını durduran inhibin hormonu salgılar. Aynı zamanda ön hipofizden FSH hormonunu yüksek miktarda salgılatan aktivin sekresyonu yapmaktır. (Gartner ve Hiatt, 2016).

Spermatogenez, spermatogonyumların spermatozoon haline dönüşmesini sağlayan bir süreçtir. Bu süreç spermatogonyum adı verilen ilkel primitif germ

hücresi ile başlar. Spermatogonyum, 12 µm çapındadır. Spermatogonyum bazal laminanın üst kısmında bulunan küçük bir hücredir. Cinsel olarak olgunluk döneminde spermatogonyum hücreleri mitoz bölünmeyle sayısını artırır ve yeni hücreler oluşur. Oluşan yeni hücreler iki şekilde birini izleyebilir: A tipi spermatogonyumlar adı verilen kök hücre olarak bölünmeyi sürdürür ya da mitotik sikluslar boyunca farklılaşarak B tipi spermatogonyumları oluştururlar. B tipi spermatogonyumlar primer spermatositlere farklılaşan öncül (progenitor) hücrelerdir. 46 kromozom (44+XY) ve 4N DNA içeren primer spermatositler oluşmalarından sonra bu hücreler birinci mayoz bölünme profaz safhasına geçerler. Bölünmenin profaz safhası 22 gün kadar sürdüğü için kesitlerde spermatositlerin çoğu bu safhada görülecektir.

Primer spermatositler spermatogenik serideki en büyük hücreleridir ve nükleuslarında kangal oluşturma sürecinin değişik safhalarında kromozomların bulunmasıyla tanınır. Birinci mayoz bölünme bittikten sonra sekonder spermatositler oluşur. Sekonder spermatositler 23 kromozom (22+X veya 22+Y) içeren küçük hücrelerdir (Şekil 1.4.). Kromozomlardaki bu sayıya azalmaya her hücredeki DNA miktarının eksilmesi eşlik eder. Kesitlerde sekonder spermatositlerin gözlenmesi çok zordur, çünkü sekonder spermatositler interfazda çok kısa süre kalmaktadır ve çabucak ikinci mayoz bölünme geçiren kısa ömürlü hücrelerdir. Sekonder spermatositin bölünmesi 23 kromozom içeren spermatidlerin oluşumuyla sonuçlanır. Spermatositlerde birinci ve ikinci mayoz bölünme arasında S fazı (DNA sentezi) görülmez bu yüzden ikinci bölünme sonunda her hücrede DNA miktarı yarıya iner. Mayoz bölünme sürecinin sonunda haploid sayıda kromozom içeren hücreler oluşur. Döllenme ile normal diploid sayıda kromozoma dönerler (Aytekin 2006).



Şekil 1.4. Spermatogenez aşamaları (<https://tr.pinterest.com/pin/397724210817187021/>) Erişim Tarihi: 23.Ocak.2020

Leydig Hücreleri (İnterstisyel Doku)

Seminifer tübüllerin arasında bulunan gevşek bağ dokusunda çokgen ya da yuvarlak şekilde, eozinofilik sitoplazmalı, küçük lipit damlacıkları ve merkez dışında çekirdek bulunan hücrelerdir. Çok sayıda mikrovillus hücre yüzeyinde bulunur (Ovalle ve Nahrney, 2009). Leydig hücreleri görevleri, sayıları hormonal uyarılara bağlı değişmektedir.

Leydig hücreleri gebeliğin 8. haftasında, testosteron üretir. (Sadler, 2011). Hamilelikte plasentadan üretilen gonadotropik hormon, kan yoluyla anneden fetüse geçmektedir. Androjenik hormonları sentezleyen fetal testis interstisyel hücreleri etkinleştirir (Carlos, 2009). Ergenlikte belirginleşen leydig hücreleri interstisyel

dokudadır. Sekonder seks karakterlerinden sorumlu olan erkeklik hormonu testosteronu Leydig hücresi üretir (Junqueira ve Carneiro 2006). Leydig hücrelerinin testosteron üretmesi yaş artması ile azalır (Chen ve ark 1994).

1.1.2.3 Testis Fizyolojisi

Testisler sperm (spermatozoa) ve hormon (özelikle testosteron) üretirler (Arıncı ve Elhan 2006). Testisteki dış salgı işlevi, seminifer tübüllerin aktif holokrin salgı ürünü olan spermatozoonları üretmesidir (Hassa, 2003). Testislerden günlük ortalama 200 milyon spermatozoon üretilir. Testosteron, testislerde interstisyumda yerleşim gösteren Leydig hücrelerinden salgılanır. Sperm yapımında testisin germinal hücrelerinin bölünme ve gelişmeleri için gereklidir. Luteinizan hormon (LH), ön hipofiz bezinden salgılanarak, Leydig hücrelerini uyarır ve testosteron salgılanmasını sağlar (Guyton 1996). Testosteron, spermatogenezi, erkek aksesuar bezlerin (prostat bezi ve vesikula seminalis) fonksiyonlarını sürdürmektedir (Kierszenbaum 2006). Leydig hücreleri testosteron, dihidrotestosteron ve östradiol üretirken LH, somatotropin (STH), folikül uyarıcı hormon (FSH), growth hormon (büyüme hormonu, GH), prolaktin, östrojen, human chorionic gonadotropinin (HcG)'nin etkileriyle uyarılır (Noyan 1993, Guyton 1996).

1.2. Erkek Genital Sistem Histolojisi

Erkek üreme sistemi testisler, yardımcı bezler, penis ve genital kanallardan oluşur. Testisin önemli iki görevi spermatozoon ve hormon üretmektir. Testiste üretilmekte olan hormon testosteron olmakla birlikte, erkek fizyolojisi hem testosteron hemde metaboliti dehidrotestosteron gereklidir. Testosteron spermatogenezde, embriyonun ve fetüsün gelişimindeki cinsel farklılaşmada ve gonadotropin salgı kontrolünde önemli bir hormondur. Dihidrotestosteron, ergenlik ve erişkinlik çağlarında pek çok organ ve doku üzerinde etkili olmaktadır.

Yardımcı bezler ve genital kanallar, düz kasların kasılmalarının yardımıyla spermatozoonları dışarıya sürekleyen salgı üretmektedir. Üretilen salgılar ayrıca

erkek üreme sistemi içindeki spermatozoonlara gereken besinleri sağlamaktadır. Spermatozoonlarla yardımcı bezlerin ve genital kanalların salgısı, semen'i oluşturmaktadır (Junqueira ve Carneiro 2006).

1.2.2. Erkek Genital Sistemin İletici Kanalları Histolojik Yapılanması

Testiste üretilen spermatozoonları penise doğru taşıyan kanallar duktus epididimis, duktus deferens ve üretradır. Duktus epididimis 4-6 m uzunluğundaki kıvrıntılı kanaldır. Yuvarlak bazal hücreler ve silindirik hücrelerden oluşan yalancı ve çok katlı silindirik epitel ile döşelidir. Bu hücreler, peristaltik kasılmalarıyla spermin kanallar boyunca ilelemesine yardım eden düz kas hücreleri ve kapiller damarlardan zengin bağ dokusu ile çevrelenmiş bir bazal lamina üzerine oturur. Epitel hücrelerinin yüzeyleri stereosilya adı verilen, uzun, dallanmış düzensiz mikrovilluslar ile kaplanmıştır. Duktus epididimis epiteli spermatogenez süresince oluşan artık cisimciklerin ortadan kaldırılması ve sindirilmesine katılır (Junqueira ve Carneiro 2006)

Epididimisten duktus deferens adı verilen kalın musküler duvarlı düz kanal devam ederek prostatik üretraya açılır. Bu kanal tipik olarak dar bir lümeni ve kalın bir düz kas tabakası vardır. Mukozası uzunlamasına kıvrımlar oluşturur; çoğunlukla stereosilyalara sahip yalancı çok katlı silindirik epitel ile kaplıdır. Lamina propria elastik liflerden zengin bir bağ dokusu katmanıdır. Kalın kas tabakası, sirküler bir katmanla ayrılan, içte ve dışta yer alan uzunlamasına katmanlardan oluşturulmuştur. Bu kalın düz kas katmanı, ejakülasyon sırasında spermatozoonların fişkırtılmasını sağlayan güçlü peristaltik kasılmalar oluşturur (Junqueira ve Carneiro 2006).

Duktus deferens, spermatik kordonun bir parçasını oluşturur. Bu kordon testiküler arter, pampiniform pleksus ve sinirleri içerir. Duktus deferens prostata girmeden önce genişler ve ampulla denilen bölümü oluşturur. Bu alanda epitel kalınlaşır ve oldukça fazla kıvrımlanır. Ampullanın son kısmında seminal veziküller duktusa katılırlar. Bundan sonra duktus deferens prostata girer ve prostatik üretraya açılır. Prostata giren segmente ejakülatuar duktus denir. Duktus deferensin mukoza

katmanı ampulla boyunca ejakülatuvar duktusun içine kadar devam ederken, kas katmanı ampulladan sonra bitmektedir.

1.2.3.Yardımcı Genital Bezler

Yardımcı genital bezler, erkeklerde üreme işlevinin sürdürülmesi için gerekli salgıları üretir. Bu bezler seminal veziküller, prostat bezi ve bulboüretal bezlerdir.

Seminal veziküller, uzunlukları 15 cm olan iki adet oldukça kıvrımlı kanaldır. Organdan kesitler alındığında aynı kanal farklı yönlerde gözlenebilir. Salgılayıcı granüllerden zengin, kübik ya da yalancı çok katlı silindirik epitel ile döşeli kıvrımlı bir mukozası vardır. Seminal veziküllerin lamina propria elastik liflerden zengindir ve ince bir düz kas katmanı ile çevrilidir. Bu seminal veziküller spermatozoonlar için depolanma yeri değildir. Seminal veziküller visköz, sarımsı renkte, sitral, inozol, prostaglandinler ve çeşitli proteinler gibi spermatozoonları aktive eden maddeleri içeren bir salgı üretir. Erkek üreme sistemi ile ilişkili bu bezler tarafından üretilen ve seminal sıvıya salınan karbonhidratlar, sperm hareketi için enerji kaynağını oluştururlar. Früktoz, bu karbonhidratlar içinde en fazla bulunan monosakkarittir. İnsan ejakülatının %70' ini seminal veziküllerden kaynaklanır. Seminal veziküllerdeki epitel hücrelerinin boyutları ve salgılama süreçlerinin işlevsellik derecesi testosteron düzeylerine bağlıdır (Junqueira ve Carneiro 2006).

Prostat 30-35 adet dallanmış tübüloalveoler bezden oluşur. Bu bezlerin kanalları üretraya boşalır. Prostatta üç ayrı bölge bulunur. Birincisi merkezi bölgedir. Bezin hacminin % 25' ini kaplar. Yalancı çok katlı bir epiteli vardır. Geriye kalan bezin %70' lik kısmını periferik kısım oluşturur. Bu bölge prostat kanserinin başladığı başlıca bölgedir. Geçiş bölgesi prostat hastalıkları açısından önemlidir. Bu bölge prostat hiperplazilerinin büyük bir bölümünün kaynaklandığı bölgedir.

Prostatın tüboalveoler bezleri kübik ya da yalancı çok katlı silindirik epitel içerir. Bezleri son derece zengin bir fibromusküler stroma çevreler. Prostat bezi, düz kas liflerinden zengin bir fibroelastik kapsül ile örtülüdür. Kapsülden çıkan septumlar

bezin içine doğru uzanırlar ve bezi bölmelere ayırırlar; bu bölmeler erişkin erkekte kolayca seçilmez. Prostat sıvısını prostat bezi üretir ve ejakülasyonda fırlatma gücünü sağlamak için biriktirir. Seminal vezikülde olduğu gibi, prostatın yapısı ve işlevi testosteron düzeyine bağlıdır. Prostat bezlerinin lümeninde sıklıkla 0,2-2 mm çapında, glukoprotein yapısında küresel küçük cisimler bulunur. Bunlar prostat taşları olarak bilinmektedir. Önemi anlaşılmamış olmakla birlikte, sayıları ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır.

Bulbuüretal bezler, çapları 3-5 mm olan ve üretranın membranöz kısmının proksimalinde yerleşerek buraya boşalan bezlerdir. Bulbuüretal bez, tek katlı silindirik epitelle döşeli olan ve mukus salgılayan tübüloalveoler bezdir. Her bezi loblara ayıran septumlarda iskelet ve düz kas hücreleri bulunur. Salgısı, kayganlaştırıcı işlevi gören berrak bir mukustur (Junqueira ve Carneiro 2006).

1.2.4.Penis

Başlıca üç silindirik erektile doku kitlesi ve üretrayı içermekte olup, dıştan deri ile sarılmıştır. Bu silindirlerden ikisi penisin kovernozumu olarak adlandırılır ve dorsal olarak yerleşmiştir. Üretranın korpus kovernozumu ya da korpus spongiyozum olarak adlandırılan üçüncüsü ventral olarak yerleşmiştir ve üretrayı çevreler. Bu yapı en sonunda genişleyerek glans penisi oluşturur. Penil üretranın büyük bölümü yalancı çok katlı silindirik epitel ile döşelidir; glans peniste bu, çok katlı silindirik epitele dönüşür. Mukus salgılayan Littre bezleri penil üretra boyunca bulunur.

Prepisyum, içinde düz kas lifleri ile bağ dokusu içeren geriye çekilebilir bir deri katlantısıdır. Glansı çevreleyen deride ve katlantı içinde yağ bezleri bulunur. Korpus kovernosumlar, tunika albuginea denilen ve bağ dokusundan oluşan dayanıklı bir katman ile örtüdür. Penisin ve üretranın korpus kovernozumu erektile dokudan oluşmuştur. Erektile doku, endotel hücreleri ile döşeli ve bağ dokusu lifleri ile düz kas hücrelerinden oluşan trabekülalarla ayrılan çok sayıda venöz boşluklar içerir.

Penisin arteriyel kan akımı internal pudental arterlerden gelir, bunlardan da penisin derin arterleri ve dorsal arterleri çıkar. Derin arterler, besleyici ve helisin arterleri oluşturmak üzere dallanır. Besleyici arterler trabekülalara gerekli oksijen ve besini sağlarken, helisin arterler doğrudan kavernoz boşluklara açılır. Helisin arterler ve derin dorsal venler arasında arteriyovenöz şantlar vardır.

Penisin ereksiyonu hemodinamik bir olaydır ve penisteki vasküler boşluk duvarındaki düz kaslar ve arteriyel kasların aldığı sinirsel uyarılarla kontrol edilmektedir. Yumuşak durumda iken peniste en az kan akımı vardır. Parasempatik kaynaklı vazodilatör uyarılar penil damarların ve kavernöz düz kasın gevşemesini sağladığında, ereksiyon oluşur. Vazodilatasyon, aynı zamanda penil dokuya gelen sempatik vazokonstriktör uyarıların baskılanmasını sağlar. Penil artelerde ve kavernöz boşluklardaki genişleme, kan akımında artışa yol açarak bu boşlukların kan dolmasını ve sonuçta penisin sertleşmesini sağlar. Korpus kavernozumların kasılması ve gevşemesi hücre içi kalsiyum düzeyine bağlıdır ve bu da guanozin monofosfataz tarafından denetlenir (Junqueira ve Carneiro 2006). Ejekülasyon ve orgazmdan sonra parasempatik aktivite azalır ve penis önceki yumuşak durumuna döner.

1.3.Erkek Genital Sistem Embriyolojisi

Embriyonun cinsiyetine fertilizasyon sırasında karar verilse de, gonadlar morfolojik özelliklerini 7. haftaya kadar kazanmazlar. Genital sistemin gelişimi Y kromozomunun üzerindeki SRY genine (sex-determining region on Y) bağlıdır. Bu bölge tarafından kontrol edilen SRY proteini testis gelişimine yol açan ana faktördür. (Eşrefoğlu M., 2017)

Gonadlar yaklaşık 5. haftada bir çift uzunlamasına katlantı (genital veya gonadal katlantı) olarak belirirler. Bu dönemde gonad taslağının kaderine karar verilmiş olsa da ovaryum veya testis dokusunu hatırlatacak bir özellik henüz yoktur. Genital katlantılar çöлом epitelinde proliferasyon ve mezenşim kalınlaşması şeklinde olup, zaten 6. haftaya kadar germ hücresi içermezler. Primordiyal germ hücreleri ilk

olarak vitellüs kesesi duvarında endoderm hücreleri arasında görülürler. Buradan yola çıkarak ameboid hareketle göç edip 5. haftada primitif gonad bölgesine ulaşırlar. Primordiyal germ hücrelerinin gonadlara girişinin gonad gelişimini indüklediği bilinmektedir. Primordiyal germ hücrelerinin genital katlantılara girmesinden kısa bir süre önce ve girişleri sırasında genital katlantıların epiteli çoğalıp mezenşime ilerleyen düzensiz hücre kordonları oluşturur. Her iki cinsten başlangıçta yüzey epiteli ile bağlantılı bu kordonlara primitif seks kordonları denir. (Eşrefoğlu M., 2017)

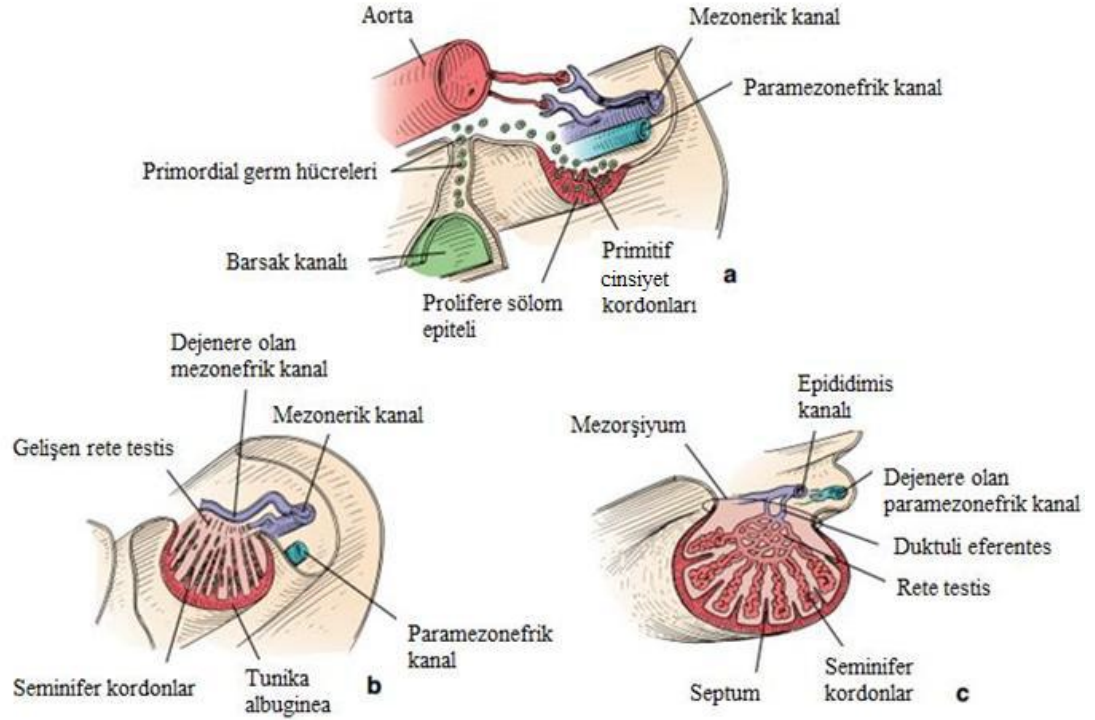
Döllenme yolu ile embriyonun cinsiyetinin belirli olmasına rağmen iki cinsiyette de 7. haftadan önce genital sistem morfolojik olarak benzerdir. Genital sistemin başlangıç periyodu farklılaşmamış dönem olarak adlandırılmaktadır (Sadler, 2005).

1.3.1. Gonadların Gelişimi

Karın arka duvarını döşeyen mezotel, altındaki mezenşim (embriyonik bağ dokusu) ve ilkel cinsiyet hücrelerinden 3 farklı kaynaktan köken alarak gelişir (Coşgun, 1998; Moore ve Persaud, 2002).

3. haftada epiblast kökenli olan primordiyal germ hücreleri vitellus kesesine doğru göç eder. 4. haftanın başlarında primordiyal germ hücreleri vitellus kesesi endoderminde ilk kez görülür. 5. haftanın sonuna doğru geldiğinde embriyo katlanır ve vitellüs kesesinde bulunan primordiyal germ hücreleri ameboid hareket ederek arka barsağın dorsal mezenter boyuna göç ederler. Mezonefrozun medialinde 5. haftada ara mezoderm kökenli ilkel gonadlar bulunur. İlkel gonadlara doğru primordiyal germ hücreleri göç eder. Göçle hem epitel hücrelerinde hem de ilkel gonaddaki mezenşimde mitotik aktivite başlar. Parmak şeklini alan epitel hücreleri mezenşim içine girer ve sonra farklılaşmamış gonadları oluşturur. Primordiyal germ hücreleri 6. haftada parmak şeklindeki ilkel olan gonad kordonlarına ulaşırlar. İlkel

gonad kordonları sertoli hücrelerini oluşturur ve erkeklerde testis kordonlarını geliştirir (Şekil 1.5.) (Moore ve Persaud, 2002; Dağdeviren ve Biricik, 2007).



Şekil 1.5. Testis gelişiminin görünümü. (Ross ve Pawlina, 2006)

1.3.2. Testis Gelişimi

Testis belirleyici faktörü y kromozomu kodlar. Y kromozomunda bulunan SRY geninin etkisiyle, primitif cinsiyet kodonları meduller kordonları ya da testisi meydana getirmek için çoğalır. Primitif cinsiyet kodonları medullanın derinliklerine doğru ilerler. Kordonlar bezin hilusuna ilerler ve sonra rete testis tübüllerini oluşturacak küçük hücre sıraları şeklinde ağ oluşturacak biçimde dağılırlar. Tunika albuginea, yüzey epitelinden testis kodonlarını ayırmaktadır (Sadler, 2005).

Dördüncü ayda, rete testis kordonları ile bağlantılı olan testis kordonları at nalı şeklini alırlar. Bu dönemde testis kordonlarında yüzey epitelinden kaynaklanan Sertoli hücrelerinin yanı sıra primordiyal germ hücreleri de bulunur. Testis kordonları rete testis aracılığı ile mezonefroz tübüllerinin arta kalan bir kısmı olan

duktuli efferentesle birleşmiştir. Buradan da mezonefrik kanaldan gelişen duktus epididimis ve duktus deferense bağlanırlar. Gonad katlantılarının mezenşiminden köken alan Leydig hücreleri testis kordonlarının farklılaşmaya başlamasından hemen sonra kordonlar arasında görülürler. İlk 2 ay içinde Leydig hücrelerinin tanınması mümkün değildir. Bu hücrelerden testosteron üretimi 8. haftada başlar.

Ara mezodermdaki mezenşim hücrelerinden kan damarları, bağ doku ve leydig hücreleri gelişir. Puberteye kadar medulla (testis) kordonlarının içi testesterondan zengin sıvı ile doludur. Pubertede medullar kordonlardaki testosterondan zengin olan sıvı drene olur ve drene olan sıvının yeri lümen olarak kazanılır. Böylece medullar kordonlar seminifer tübüle dönüşür ve erkek boşaltım kanallarına açılır. Fibröz ve kalın kapsül olan tunika albuginea intrauterin yaşamın 12. haftasında gelişir. Tunika albuginea' nın gelişimiyle yüzey epiteliyle medulla kordonları bağlantısı kesilir.

12. haftada kalın tunika albugineanın oluşması testislerin geliştiğini gösterir. Testisin hilus bölgesine yakın olan kalın testis kordonları incelir ve parçalanarak rete testisi oluşturur. Kalan testis kordonları 16. haftada birleşerek at nalı şeklinde tubuli rektleri oluşturur. Testisin gelişimi tamamlanırken yüzey epiteli yassılaştır ve erişkinde testisin dış yüzü döşemekte olan tek katlı mezotelyumu oluşturur. Fetal dönemde büyüyen testis gerilemekte olan mezonefrozdaki ayrılır ve kendi mezenteriyale asılır (Moore ve Persaud, 2002; Kayalı ve ark., 1992).

Dış genital organların gelişmesinde erkeklerde fetal testislerdeki Leydig hücrelerince salgılanan testosterona ve sertoli hücrelerinden salgılanmakta olan MIS (Müller inhibe edici faktör)'e ihtiyaç duyulur. Plasentadan salgılanmakta olan HCG'nin etkisiyle leydig hücrelerinden androstenedion ve testosteron salgılanır. Testosteron ve androstenedion skrotum şişkinliklerinin birleşmesini, penil üretranın gelişmesini, penisin büyümesini, seminal vezikül, prostat ve bulboüretal bezin gelişmesinde etkilidir. MIS ise Müller kanalının gelişimini baskılar.

1.3.3.Genital Kanalların Embriyonik Dönemde Gelişimi

Duktuli Efferentesin Gelişimi;

Testislere yakın mezonefroz kanalı geriler. Kalıcı epigenital tübüleri kalan mezonefrik kanallar oluşturmaktadır. Epigenital kanallar, duktuli efferentesleri oluşturur. Testis ile duktus epididimisi birbirine bağlar. Yaklaşık 10-12 tanedir.

Duktus Epididimisin Gelişimi;

Duktuli efferenteslerle dejenere olmadan kalan mezonefroz kanalı birleşir ve bu birleşim sonucu duktus epididimis oluşur. Spermlerin hareket kazandığı ve spermlerin depolandığı yer duktus epididimistir. Spermler baş ve kuyruk olmak üzere iki kısımdan oluşur.

Duktus Deferensin Gelişimi;

Seminal vezikül tomurcuğundan epididimis kuyruğuna kadar kalın kas kılıfına bürünen mezonefroz kanalı duktus deferensi meydana getirir. Her bir duktus deferensin kaudal ucundan yanlara çıkan tomurcuklar glandula veziküloza'yı (seminal vezikülü) meydana getirir. Seminal vezikülün salgısı yapışkandır ve hafif alkali, sarı, fruktozca zengin yapıya sahiptir. Salgı globulin, askorbik asit ve prostaglandinleri içerir. Ayrıca bu salgı spermlerin beslenmesi için çok önemlidir.

Duktus Ejakulatoriusun Gelişimi;

Duktus ejakulatorius, üretra ile seminal vezikül arasında bulunan mezonefroz kanal parçasından gelişmektedir (Şeftalioğlu, 1998; Sadler, 2005; Tosun, 1998; Tekelioğlu, 1995).

1.3.4. Erkek Dış Genital Organların Gelişimi

Gelişimin 3. haftası farklılaşmamış evredir. Farklılaşmamış evrede primitif çizgiden gelişen mezenşim hücreleri göç ederek kloakal katlantıyı oluşturur. Ayrıca bu evrede her cinsten dış genital organlar köken alır. Kloakal membranın baş kısmında kloakal katlantılar birleşir. Birleşen bu kloakal katlantılar genital tüberkülü oluşturmaktadır. Kloakal membran 6. haftada ürogenital ve anal membrana ayrılır. Kloakal katlantı ön kısımda üretral katlantılara, arka kısımda ise anal katlantılara bölünür. Bu arada da üretral katlantının her iki yanında genital kabartılar oluşur. Kabartılar erkeklerde skrotal şişkinliği oluşturmaktadır (Petorak, 1986; Karateke, 2013).

Fetal testosteronun etkisi ile genital tüberküller uzayıp fallus adını alırlar (Şekil 6.28). Fallus üretral kıvrımları iyice itip, üretral oluğun lateral duvarını yapmalarını sağlar. Bu oluk fallusun kaudal yüzü boyunca uzanır ama en distal uca (glans) ulaşmaz. Oluğun endodermal epiteli üretral plağı yapar. Üçüncü ayın sonunda iki üretral kıvrım üretral plağın üzerini örtüp kapalı bir kanal olan penil üretrayı oluşturur. Bu kanal 4. haftaya kadar fallusun tepesine ulaşmaz. Bu dönemde glanstan ektodermal hücreler içeri doğru göçüp hücre kordonları oluştururlar. Kordonlar daha sonra lümen kazanarak distalde eksternal dışide labium majörleri yapacaktır. Fetal testosteronun etkisi ile genital tüberküller uzayıp fallus adını alırlar. Fallus üretral kıvrımları iyice itip, üretral oluğun lateral duvarını yapmalarını sağlar. Bu oluk fallusun kaudal yüzü boyunca uzanır ama en distal uca (glans) ulaşmaz. Oluğun endodermal epiteli üretral plağı yapar. Üçüncü ayın sonunda iki üretral kıvrım üretral plağın üzerini örtüp kapalı bir kanal olan penil üretrayı oluşturur. Bu kanal 4. haftaya kadar fallusun tepesine ulaşmaz. Bu dönemde glanstan ektodermal hücreler içeri doğru göçüp hücre kordonları oluştururlar. Kordonlar daha sonra lümen kazanarak distalde eksternal üretral meatusu yaparlar (Eşrefoğlu M., 2017).

Erkeklerde genital şişkinlikler inguinal bölgede başlangıçta yerleşmiştir. Gelişimin ileri döneminde kaudal yönde ilerleyen şişkinlik kendi tarafındaki hemiskrotumu

oluşturur. Septum skrotum ile iki hemiskrotum birbirinden ayrılır (Sadler, 2005; Karateke, 2013).

1.4. şap (Alüminyum Potasyum Sülfat)

şap alüminyum potasyum sülfat mineralidir., Yaygın olarak kullanılmakta olan şapın kimyasal formülü $KAl(SO_4)_2(OH)_6$ şeklindedir. Sıcak suda hemen erir. Saf şapın rengi genelde beyazdır ama pembemsi veya gri olanları da vardır (Resim 1.2.). Kokusuzdurlar ve kristal toz olarak bulunurlar.



Resim 1.2. şap (https://en.wikipedia.org/wiki/Ammonium_aluminium_sulfate) Erişim Tarihi: 24 Ocak 2020)

Önemli Dünya rezervlerinin bir kısmı sırasıyla Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, Türkiye Fransa, Kore, Çin, İtalya, Rusya, Macaristan, İspanya ve Japonya' da olduğu bilinmektedir. Türkiye'nin en büyük yatakları Yeni Foça (İzmir), şebinkarahisar (Giresun) ve Gediz (Kütahya) yörelerinde bulunur. Mezopotamya uygarlığı döneminden beri, tıpta ilaç olarak kullanıldığı gibi deri, boya ve cam sanayinde temizleme maddesi olarak kullanılmıştır (Levey M, 1958).

1.4.1. Şapın Tarihçesi

Ebers papirusunda kayıtlı olan şap, eski Çin'de kan durdurucu olarak bilinirdi (Mettler, C.C., 1947). Dioskorides'in Matcria Medica'sında madeni ilaçlar arasında kayıtlıdır. İslam tıbbında ise İbni Sina şapı yanıklarda kullanılmıştır (Ünver, A.S., 1938). Şap XVI. yüzyılda Almanya'da kan durdurucu olarak, XVIII. yüzyıl Avrupasında ise sinir cerrahisinde uygulanmıştır. Ayrıca Düstur al-Edviye'de kayıtlı olan şap, Osmanlılar devrinde de hemostatik olarak kullanılmıştır (Asil, E., 1974). Antik çağlarda kuvars içeriğinden dolayı değirmen taşı olarak bilir.

1.7.2. Şapın Kullanım Alanları

- Deri sanayii,
- Alüminyum üretimi,
- Kâğıt sanayii,
- Eczacılık ve tıp,
- Tekstil sanayii,
- Gübre sanayii,
- Çimento sanayii,
- Koku ve renk giderici olarak,
- Su arıtılmasında,
- Yangın söndürücüde katkı maddesi olarak,
- Gıda sanayiinde,
- Alçı katkı maddesi olarak,
- Vernik ve boya imalatında kullanılmaktadır.

Şapın birçok çeşidi vardır;

- Sodyum şapı, gıdalardaki bir asitleştiriciye ek olarak kabartma tozu imalatında kullanılır.
- Amonyum şapı, su arıtmada, vejetaryen tutkallarda, seramik çimentolarda, deodorantlarda (potasyum şap çok daha yaygın olarak kullanılır), bronzlaşma, boyamada kullanılır.

- Potas şapı, dekapaj ve fermantasyon gibi çeşitli gıda hazırlama prosedürlerinde bir büzücü ve antisepsi olarak ve ayrıca su arıtımı için bir topaklaştırıcı olarak kullanılır.
- Soda şapı, kabartma tozunun yaratılmasıyla birlikte gıdanın asitliği içinde kullanılır.
- Krom Şapı, deri sanayinde deri içinde kollojen liflerin çapraz bağlanmasında kullanılmaktadır.
- Selenyum Şapı, antiseptikler için kullanılacak güçlü oksitleyici ajanlardır.
- Alüminyum sülfat, kâğıt yapımcısı şapı olarak bilinir. Tuzlardan alüminyum sülfat yüzeysel sulardaki doğal organik maddelerin giderimini sağlamaktadır.

Şap ayrıca potasyum kaynağı olarak çok değerlidir. Alüminyum fosfat ve alüminyum sülfat içeren gübre üretiminde kullanılan hammaddelerin en önemlisidir. Yüksek Al_2O_3 içeriği, şapın ayrıca alüminyum cevheri olarak değer kazanmasını sağlar. Dericilikte, kâğıt, tekstil sanayiinde, vernik üretiminde, yangın söndürme aletlerinde, boya ve şehir sularının arıtılmasında da şaptan faydalanılır. İnşaat sektöründe beton su yalıtımı ve betonun kurumasını hızlandırıcı olarak kullanılmaktadır. Alev geciktirici olarak kumaş, ahşap ve kâğıt malzemeleri daha az yanıcı hale getirmek için kullanılmaktadır.

Su arıtımında kullanılan en yaygın pıhtılaştırıcıdır (koagülant). Tarımda bahçe toprağının ph değerini azaltmak için kullanılır. Gıda sektöründe şeker üretiminde, süt ürünlerinde, turşuların ve konserve ürünlerin gevrek kalması için, asidik bileşen olarak bazı kabartma tozlarında kullanılmaktadır. Şap ilaç sektöründe antiseptik etkilerden dolayı kanamayı durdurucu, sivilce kurutucu, hemoroid ağrılarını gidermede, diş etlerini kuvvetlendirici, ağız yaralarında antiseptik olarak da kullanılabilir. Şap, antibakteriyel özellik taşır ve mikrop öldürücü özelliği de vardır. Bundan dolayı şap deodorantların içinde de kullanılır. Tıpta ise alüminyum tuzları tedavi amacı ile kullanılmaktadır. Zayıf adjuvan olan Alüminyum hidroksit ve Alüminyum fosfat gibi alüminyum tuzları, humoral immün yanıtı uyarmaktadır ve antijene verilen antikor cevabını artırmaktadır (Yurdakök K, 2008; Clapp T ve ark., 2010).

Son zamanlarda besin işleminde kullanımı yan etkileri üzerine endişe duyulmasından dolayı yavaş yavaş kullanımı azaltılmıştır. Ama tıp ve sağlık hizmetinde yaralanma ve hastalıkları tedavi etmek için şap malzemesi hala kullanılmaktadır.

Şap yatılı okul veya askeriye gibi toplu insan çalışma/barınma kurumlarında tuz amacıyla yemeklere konan bir bileşiktir. Ayrıca tekstil, inşaat, ilaç ve tarım endüstrisinde kullanılan bu bileşiğe bağlı uzun süre kullanımda erkeklerde cinsel isteksizlik, ereksiyon sorunları hatta infertilite olduğu/olabileceği yönünde halk arasında yaygın şikâyetler ve inanışlar bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı şap'ın erkek rat testislerinde oluşturabileceği histomorfolojik, moleküler ve hormonal değişikliklerin değerlendirilmesidir.

Her ne kadar yemek katkı maddelerinin yan etkileri birçok çalışma ile incelenmiş olsa da bu çalışmada nispeten daha az çalışılmış bir konu incelenecektir. Bu çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olmak üzere uygun olmayan kullanım olması durumunda şap'ın rat testisleri üzerinde oluşturabileceği olası etkiler hem histomorfolojik, hem moleküler ve hemde hormonal değişiklikleri aynı çalışma içinde yapmayı planladık. Bu nedenle çalışmamız diğer çalışmalardan daha özel niteliklere sahip olduğunu düşünmekteyiz.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Etik Kurul

Çalışmamızda öncelikle Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu'ndan (AKÜHADYEK) 13.08.2018 tarihli 49533702/38 sayılı etik kurul onayı alındı.

2.2. Kimyasal Maddeler

Çalışmada kullanılan ŞAP ($KAl(SO_4)_2(OH)_6$)

Primer antikorlar; CKİT (Sc-5535, Santa Cruz Biotechnology), Calretinin (1205A, Thermo, USA), Cytokeratin 18 (CK18) (ab668, Abcam), Vaso (DDX) (ab13840, Abcam)

Sekonder antikorlar; Large Volume HRP Polymer (RTU), (Thermo, USA)

Mayer's Hematoxylin, (Thermo, USA)

Hydrogen Peroxide % 35, (Merck Millipore, Almanya)

Methanol, (Merck, Almanya)

Large Volume UltrAb Diluent, (Thermo, USA)

Hydrophobic PAP PEN, (Japonya)

Large Volume Vision Mount, (Thermo, USA)

AEC Single /Plus (Abcam, UK)

PBS (Sigma, USA)

PAS Kit (Merck Millipore, Almanya)

Masson Trichrome Stain Kit (Atom Scientific, UK)

Citrate buffer, pH 6.0 (Thermo, USA)

Su Bazlı Kapatma Solüsyonu, (Thermo, USA)

Bouin Solüsyonu, (A.D.R., TR)

Hematoksilen (Sigma, USA)

Eozin (Thermo, USA)

2.3. Deney Hayvanları

Ağırlıkları 250-300 gr arasında değişmekte olan toplam 24 adet Wistar Albino tipi erişkin erkek rat çalışmamızda kullanılmıştır. Hayvanlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nde suya ve yiyeceğe serbest erişime sahip standart koşullar altında ve doğal gündüz / gece döngüsü (12/12 saat) korunacak şekilde % 45-55 nem olan ve $21\pm1^{\circ}\text{C}$ sıcaklığındaki laboratuvar ortamında standart plastik kafeslerde tutuldu büyütüldü ve beslendi.

2.4. Deney Grupları

Hayvanlar her grupta 6 hayvan olacak şekilde aşağıdaki gösterildiği üzere 4 gruba ayrılmıştır (Tablo 2.1.);

Tablo 2.1. Gruplara 30 gün boyunca verilenler

Grup 1	Kontrol + Normal Gıda + Su
Grup 2	250 mg/kg/gün Şap (1 ml) + Normal Gıda + Su
Grup 3	500 mg/kg/gün Şap (1 ml) + Normal Gıda + Su
Grup 4	1 g/kg/gün Şap (1 ml) + Normal Gıda + Su

Grup 1'e 30 gün süreyle normal gıda ve su verilmiştir.

Grup 2'ye 30 gün süreyle normal gıda ve su verilmiştir. Buna ek olarak 1 l suda 250 mg şapı (FAO/WHO, 1989) çözerek hazırladığımız karışım 30 gün boyunca oral yoldan gavajla verilmiştir.

Grup 3'e 30 gün süreyle normal gıda ve su verilmiştir. Buna ek olarak 1 l suda 500 mg (FAO/WHO, 1989) şapı çözerek hazırladığımız karışım 30 gün boyunca oral yoldan gavajla verilmiştir.

Grup 4'e 30 gün süreyle normal gıda ve su verilmiştir. Buna ek olarak 1 l suda 1 g şapı (FAO/WHO, 1989) çözerek hazırladığımız karışım 30 gün boyunca oral yoldan gavajla verilmiştir.

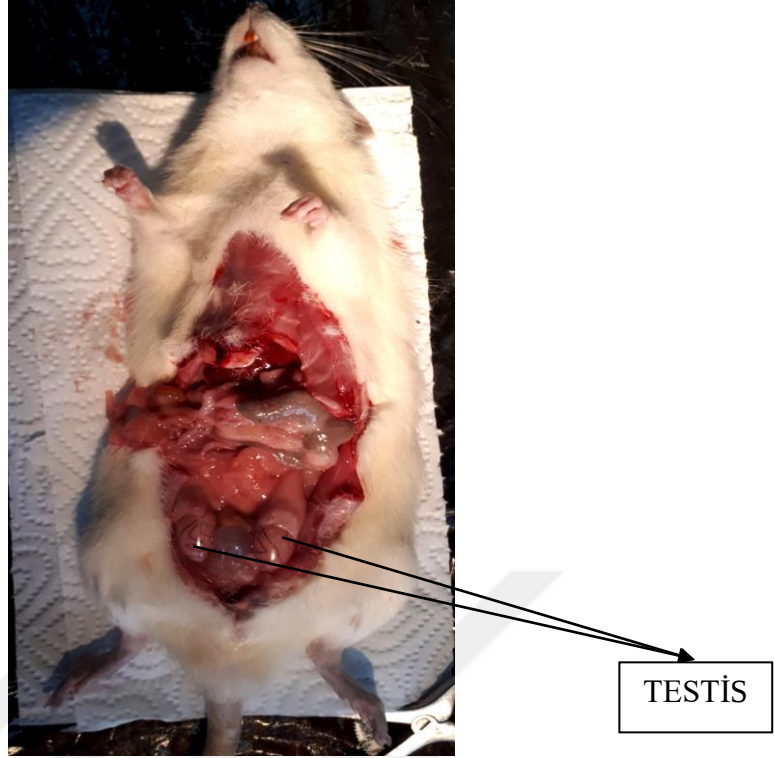
2.5.Deneyin Yapılışı

Her gün oral yoldan gavajla su içerisinde çözünmüş ilaç uygulandı (Resim 2.1.).



Resim 2.1 Ratlara gavaj uygulanması

Cerrahi işlemden 12 saat öncesinden aç bırakılan hayvanlar, 5 mg/kg Xylazine ve ketamin flakon 40 mg/kg intramusküler (im) yoldan verilerek uyutuldu ve hayvanların karın bölgesi açılarak testisleri çıkarıldı ve fikasyonu sağlamak amacıyla bouin solüyonu içerisine konuldu (Resim 2.2.). Ayrıca sakrifikasyon öncesi ratların kalplerinden biyokimyasal değerlendirme için kan örnekleri alındı ve hayvanlar sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen hayvanlardan arta kalan vücut parçaları Deney Hayvanları Ünitesinin rutin uygulaması kapsamında sakrifiye edildi ve özel atık poşetleriyle Deney Hayvanları Ünitesine teslim edildi ve imha edilmeleri sağlandı.



Resim 2.2 Ratlara diseksiyon aşaması

2.5.1. Histolojik Doku Takibi

Operasyon sonucu çıkarılan testislerin enjektör ucu ile uzun eksenlerine dik olacak şekilde testislerin kapsüllerine karşılıklı delikler açıldı ve Bouin tespit solüsyonuna konuldu. Bu şekilde 2 gün fikse edilen testisler daha sonra transvers ekseninde önce ortadan iki parçaya ve bu parçalar da daha sonra yeniden ikiye bölünerek kasetlendi ve otomatik doku takip cihazında (Leica TP1050) histolojik olarak takip edilerek parafin bloklara gömüldü. Her bloktan 5 mikron kalınlığında seri kesitler alındı. Kesitler hematoxilen eozin boyama için normal lam üzerine, immünohistokimyasal boyama amacıyla polilizinli lamalar üzerine alındı.

2.5.2. Hematoksilen-Eozin Boyama

- Deparafinizasyon;
 - Dokular bir gece 65 °C lik etüvde parafinden temizlenmeleri için bekletildi.
 - Preparatların temizlenmesi için xylene solüsyonunda 2 saat bekletildi.
- Rehidratasyon;
 - Azalan alkol serilerinin her birinde 1 dk tutularak suyu alındı.
 - Distile suda 5 dk bekletildi.
- Boyama;
 - Hematoksilen 3 dk bekletildi. (Bekletme sonrasında akarsuda bolca yıkandı.)
 - Eozin 1,5 dk bekletildi.
- Dehidratasyon;
 - Artan alkol serisinde bekletilmeksizin yıkama işlemi yapıldı.
 - Xylene solüsyonunda bekletildi.
- Entellan ile kapatıldı.

2.5.2. Periyodik Asit Schiff Boyama

- Deparafinizasyon;
 - Dokular bir gece 65 °C lik etüvde parafinden temizlenmeleri için bekletildi.
 - Preparatların temizlenmesi için xylene solüsyonunda 2 saat bekletildi.
- Rehidratasyon;
 - Azalan alkol serilerinin her birinde 1 dk tutularak suyu alındı.
 - Distile suda 5 dk bekletildi.
- Boyama;
 - 65 °C ısıtılmış bouin solüsyonunda 15 dk bekletildi.
 - Akarsu altında rengi açılana kadar yıkandı.
 - Periyodik Asit Solüsyonunda 5 dk bekletildi

- Distile su ile yıkandı.
- Schiff Reaktifinde 15 dk bekletildi. (Bekletme sonrasında akarsuda 10 dk yıkandı.)
- Hematoksilen Gill 3 çözeltisinde 6 dk bekletildi. (Bekletme sonrasında akarsuda 10 dk yıkandı.)
- Diferansiyasyon işlemi için Asit Alkol solüsyonunda 1-3 sn bekletildi. (Bekletme sonrasında akarsuda 10 dk yıkandı.)
- Dehidratasyon;
 - Artan alkol serisinde bekletilmeksizin yıkama işlemi yapıldı.
 - Xylene solüsyonunda bekletildi.
- Entellan ile kapatıldı.

2.5.2. Masson Trikrom Boyama

- Deparafinizasyon;
 - Dokular bir gece 65 °C lik etüvde parafinden temizlenmeleri için bekletildi.
 - Preparatların temizlenmesi için xylene solüsyonunda 2 saat bekletildi.
- Rehidratasyon;
 - Azalan alkol serilerinin her birinde 1 dk tutularak suyu alındı.
 - Distile suda 5 dk bekletildi.
- Boyama;
 - Weighert' s çalışma solüsyonunda 10 dk (Bekletme sonrasında akarsuda 10 dk yıkandı.)
 - Biebrich Scarlet - Asit Fuksin' de 15 dk bekletildi.
 - Distile su ile yıkandı.
 - Fosfomolibdik Asit - Fosfotungstik Asit içinde 15 dk bekletildi.
 - Kesitler yıkanmadan Anilin Mavisinde 5 dk bekletildi.
 - Distile su ile yıkandı.
 - Asetik Asit çözeltisinde 1 dk bekletildi.
 - Distile su ile yıkandı.

- Dehidratasyon;
 - Artan alkol serisinde bekletilmeksizin yıkama işlemi yapıldı.
 - Xylene solüsyonunda bekletildi.
- Entellan ile kapatıldı.

2.5.3. İmmunohistokimyasal Boyama

- Deparafinizasyon;
 - Dokular bir gece 65 °C lik etüvde parafinden temizlenmeleri için bekletildi.
 - Preparatların temizlenmesi için xylene solüsyonunda 2 saat bekletildi.
- Rehidratasyon;
 - Azalan alkol serilerinin her birinde 1 dk tutularak suyu alındı.
 - Distile suda 5 dk bekletildi.
- Antijen Retrieval;
 - Antikor alınan firmaların önerileri doğrultusunda boyama lamlarında sitrat buffer (pH 6.0) ile 28 dk mikrodalgada kaynatıldı.
 - 20 dk dışarıda sitrat buffer içinde soğutuldu.
 - 2 kez TBS ile yıkandı.
- Peroksidaz aktivitesinin kaldırılması için %3 Metanol + Hidrojen peroksitte 12 dk bekletildi.
 - 2 kez TBS ile yıkandı.
 - Dokuların çevresi hidrofobik kalem (PAP-PEN) ile çizildi.
- Sekonder HRP kit içindeki, Protein blok damlatıldı, 10 dk oda sıcaklığında bekletildi ve zemin boyaması giderildi.
 - TBS ile yıkandı.
- İşaretleme;
 - Her dört primer antikorda 1:50 oranda sulandırıldı ve lamaların üzerine damlatıldı.
 - +4 °C 1 gece inkübe edildi.

- Ertesi gün boyamaya devam etmeden önce preparatlar 10 dk oda ısısına alınarak bekletildi.
 - 3 kez TBS ile yıkandı.
- Sekonder Antikor ile Boyama
 - Kit içinde yer alan “Primary Antibody Enhancer” solüsyonu damlatılıp 10 dk oda sıcaklığında bekletildi.
 - 2 kez TBS ile yıkandı.
 - Kit içinde yer alan “HRP conjugate” damlatıldı ve oda sıcaklığında 15 dk bekletildi.
 - 4 kez TBS ile yıkandı.
- Renklendirme;
 - AEC single solüsyon damlatıldı ve 10-12 dk oda sıcaklığında bekletildi.
 - 2 kez TBS ile yıkandı.
- Zıt Boyama
 - Mayers Hematoksilen’de 1,5 dk bekletilerek zıt boyama yapıldı.
 - 2 kez distile su ile yıkandı.
- Kapatma
 - Su bazlı kapatma solüsyonu ile kapatılması.

2.6. Görüntü Analizi

Boyamalar sonunda tüm kesitler ışık mikroskobu (Nikon Eclipse E600) altında değerlendirildi. Her bir hayvana ait kesitlerden Hematoksilen Eozin Boyaması yapılarak genel histolojik yapısı görüntülendi. Ayrıca yine her kesitten 10 farklı tübül seçilerek Johnsen skorlaması uygulandı (Tablo 2.1.). Ölçümler yapılırken Nikon NIS Elements. 4.2 Görüntü Analiz programı kullanıldı. Daha sonra elde edilen bu veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Görüntü Analizi sırasında kesitlerdeki testiküler yaralanma ve spermatogenezis, Johnsen'in ortalama testiküler biyopsi skoru (MTBS) kriterleri

kullanılarak histopatolojik olarak değerlendirildi (S.G., Johnsen, 1970). Johnson skorlaması spermatogenetik sürecin değerlendirilmesinde kullanılan güvenilirliği yüksek bir skorlamadır. Bu skorlamaya göre (Tablo 2.2.);

Tablo 2.2. Johnsen' in Ortalama Testiküler Biyopsi Skoru (MTBS)

Skor	Histolojik Bulgular
1	Tübüllerde hiçbir hücre yoktur.
2	Sadece Sertoli hücreleri vardır.
3	Sadece spermatogonyumlar vardır.
4	Az sayıda (5/tübül) spermatosit vardır.
5	Fazla sayıda spermatosit mevcuttur.
6	Az sayıda (5/tübül) spermatid mevcuttur.
7	Farklanma işareti olmaksızın fazla sayıda spermatid vardır.
8	Olgun spermatozoa olmaksızın geç spermatidler mevcuttur.
9	Az sayıda (5/tübül) spermatozoa vardır.
10	Fazla sayıda spermatozoanın görüldüğü tam spermatogenez mevcuttur.

Immunohistokimyasal olarak yapılan boyamalar mikroskop altında değerlendirildi. . Her preparatda birbirinden bağımsız rastgele 5 alanda x20 objektif büyütmede CKit, Calretinin, CK18 ve DDX immunopozitif hücreler sayıldı. Hücrelerin sayımı Işık Mikroskobu (Nikon E-600) altında Nikon NIS 4.2 Image Analysis Software aracılığıyla yapıldı.

2.7. Biyokimyasal Yöntemler

2.7.1. Total ve Serbest Testosteron Ölçümü

Deneyin sonunda ratlardan alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumun ayrılması sağlandı. Serumda total testesteron düzeyleri, Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya laboratuvarında kemiluminesans yöntemi ile serbest testesteron düzeyleri ise, DiaMetra marka kit ile ELİSA yöntemi ile ölçüldü.

2.8. İstatiksel Analiz

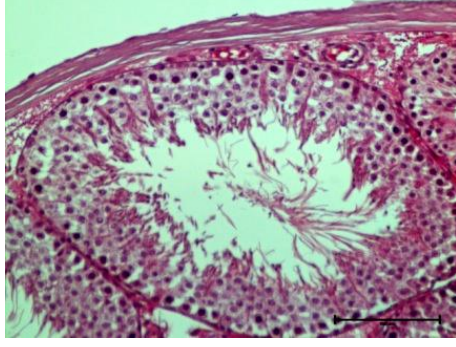
Tüm veriler SPSS for Windows 21.0 ticari istatistik analiz yazılımı ile analiz edildi. Gruplar arası farklılığın belirlenmesinde Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Kruskal Wallis testi sonucunda farklılığı yaratan grup ya da grupların belirlenmesinde ise çoklu karşılaştırma testlerinden Dunn testi kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



3. BULGULAR

3.1. Hematoksilen Eosin Bulgular

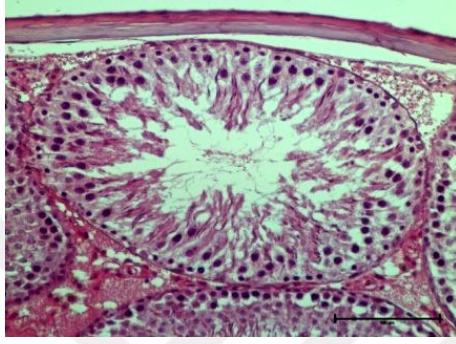
Gruplara ait testis örneklerinin hematoksilen boyamasında genel testis yapısının bozulmadığı ve seminifer tübüllerin histolojik olarak varlığı gözlemlendi (Resim 3.1.). Tüm gruplarda seminifer tübüle ait hücresel komponentlerin spermatogoniaların, seminifer tübül ve sertoli hücrelerinin dışındaki intertübüler alanda bağ dokusuna ait hücrelerin ve leydig hücrelerinin varlığı gözlemlendi. Kontrol grubu, grup 2 ve 3'te seminifer tübüllerin büyük, yuvarlak veya oval şekilli olduğu, Tip A ve B spermatogoniaların belirgin olduğu, sertoli hücrelerinin sayılarında bir değişim yoktur ama zorlukla gözlenmekte ve tübül içinde bolca bulundukları tespit edildi. Tübül içerisinde lümen çevresinde spermatidlerin ve olgun spermilerin dizili oldukları tespit edildi. İntertübüler alanda damarlar, bol bağ dokusu lifleri ve ara madde içinde Leydig hücreleri olduğu gözlemlendi. 4. grupta ise seminifer tübüllerin epitel yapısında bir miktar bozulma olduğu gözlenirken bütünlüğünün korunduğu izlendi.



Grup 1



Grup 2



Grup 3



Grup 4

Hematoksilen Eosin Boyama

Resim 3.1 Gruplardan Alınan Testis Dokularının Histolojik Görüntüsü, X20, H-E

3.2.Periyodik Asit Schiff Bulgular

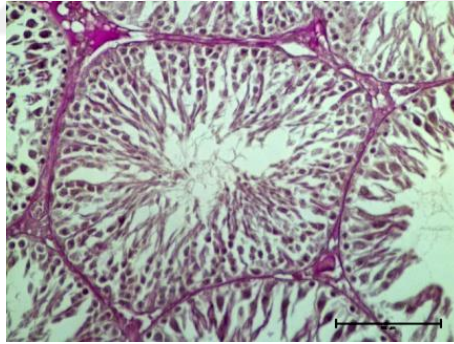
Periyodik asit schiff boyaması yapılan çalışma örneklerinden kontrol grubuna ait olan testisler PAS pozitif olarak boyanmıştı (Resim 3.2.). Tunika albuginea ile bazal membran normal yapıda ve PAS ile koyu mor-mavi renkte gözlendi. Grup 2, grup 3 ve 4'te ise seminifer tübüllere ait bazal membran yapısının aralıklı olarak anormal seyrettiği ve dejenerasyon olduğu görüldü.



Grup 1



Grup 2



Grup 3



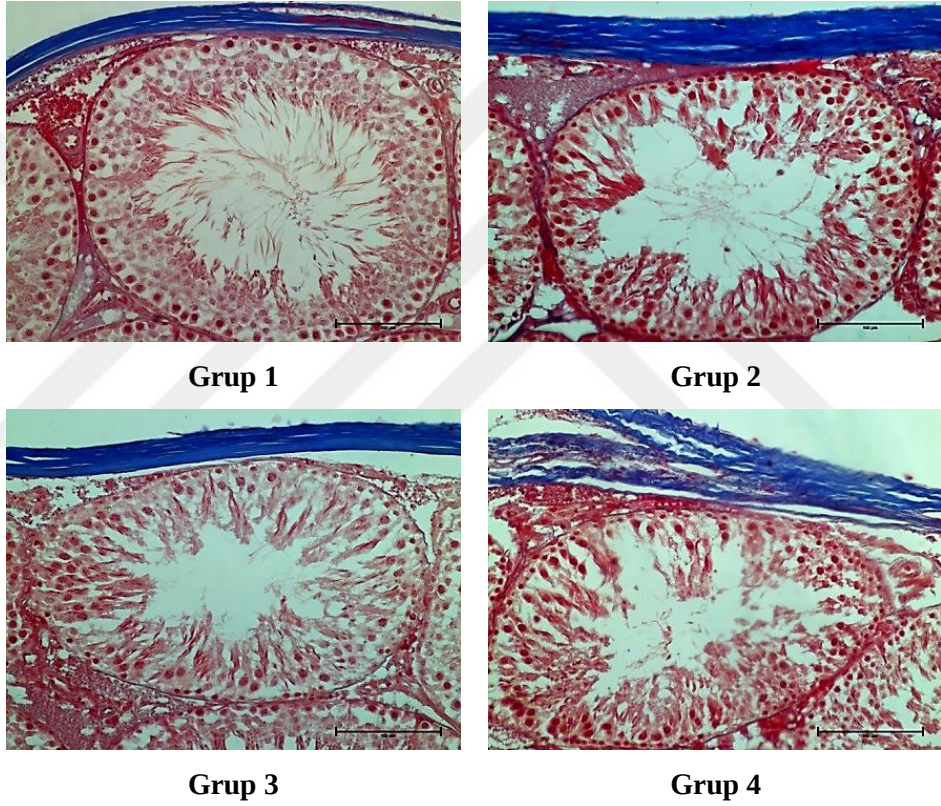
Grup 4

Periyodik Asit Schiff Boyama

Resim 3.2. Graplardan Alınan Testis Dokularının Histolojik Görüntüsü, X20, PAS

3.3.Masson Trikrom Bulgular

Masson trikrom boyaması yapılan kesitlerde tunika albuginea ve kapilar damarların genel yapısı incelenmiştir. Kapiller damarlarda kontrol grup ile diğer deney grupları arasında bir farklılık gözlenmezken, tunika albuginea yapısının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında grup 2, 3 ve 4'te kalınlaştığı görülmektedir (Resim 3.3.). Ayrıca diğer gruplardan farklı olarak grup 4'te tunika albuginea yapısının hücre katmanları arasında boşluklar oluştuğu ve genel yapısının dejenerasyona uğradığı görülmüştür.



Masson Trikrom Boyama

Resim 3.3. Gruplardan Alınan Testis Dokularının Histolojik Görüntüsü, X20, Masson Trikrom.

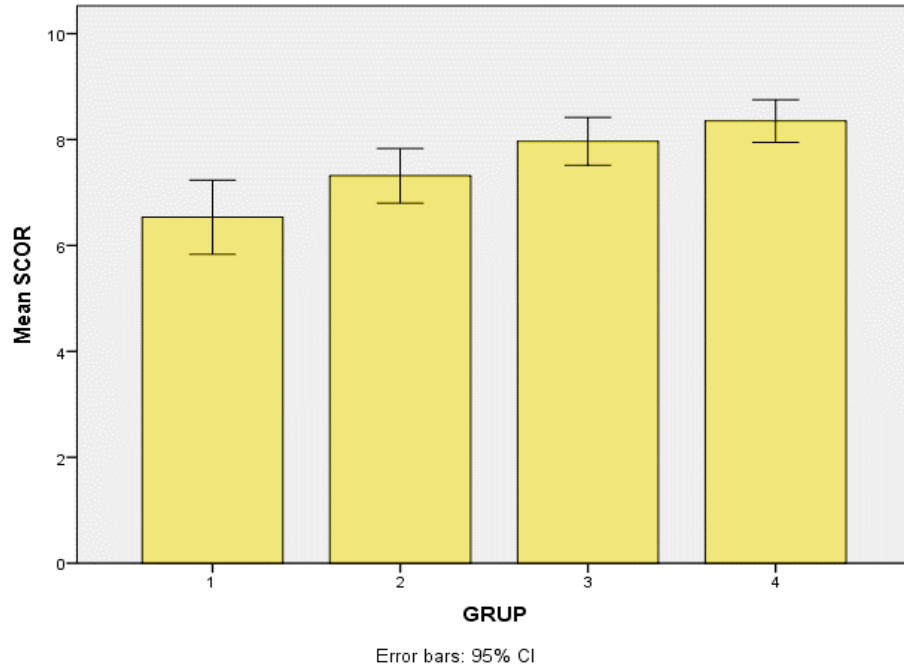
3.4. Genel Histolojik Bulgular

Yapılan histolojik boyamaların sonucunda Kontrol grubuna kıyaslandığında grup 2 ve 3' testis histolojik yapısında herhangi bir farklılığa rastlanmazken grup 4 te genel testis histolojik yapısında bozulmalar olduğu saptanmıştır. Seminifer tübül epitelinde ve bazal membranında yer yer dejenerasyon varlığı ve ayrıca tunika albuginea yapısında kalınlaşmanın yanı sıra hücre katmanları arasında boşlukların oluşmaya başladığı saptanmıştır. Bunun yanında intertisyal alandaki leydig hücrelerinin varlığı tüm gruplarda saptanmış ve bu alandaki bağ doku yapısı ve miktarında radikal bir değişiklik saptanmamıştır. Grupların genel histolojik yapısının normal olmasının yanında kan damarları ve sinir yapılarının da normal seyrettiği ve gruplar arasında farklılık olmadığı görülmüştür.

3.5. Johnsen Skorlama Sonuçları

Testiküler yaralanma ve spermatogenezis, Johnsen'in ortalama testiküler biyopsi skoru (MTBS) kriterleri kullanılarak histopatolojik olarak değerlendirildi (S.G., Johnsen, 1970). Her gruba ait ratlardan elde edilen kesitlerden her preparat için 10 farklı tübül Johnsen skorlamasına dahil edildi. Bu puanlama sistemine göre incelenen seminifer tübüllere verilen puanların toplamı, sayılan tübül sayısına bölünerek ortalama puan hesaplanmıştır (Ivan 1993).

Yapılan analiz sonucu kontrol grubunun çoğunda skor sonucu 7 olarak tespit edildi (Tablo 3.1.). Kontrol grup ile diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi (Şekil 3.1.). 3 ve 4. gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artış tespit edildi ($p<0,05$). Kontrol grubu ile 2. grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). 4. grubun skorlamasının 2. gruba göre anlamlı olarak arttığı tespit edildi ($p<0,05$). 2. grup ile 3. grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). 3. grup ile 4. grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). 4. grubun skorlaması, diğer tüm gruplardan yüksek olarak değerlendirildi ($p<0,05$).



Şekil 3.1. Johnsen Skoru

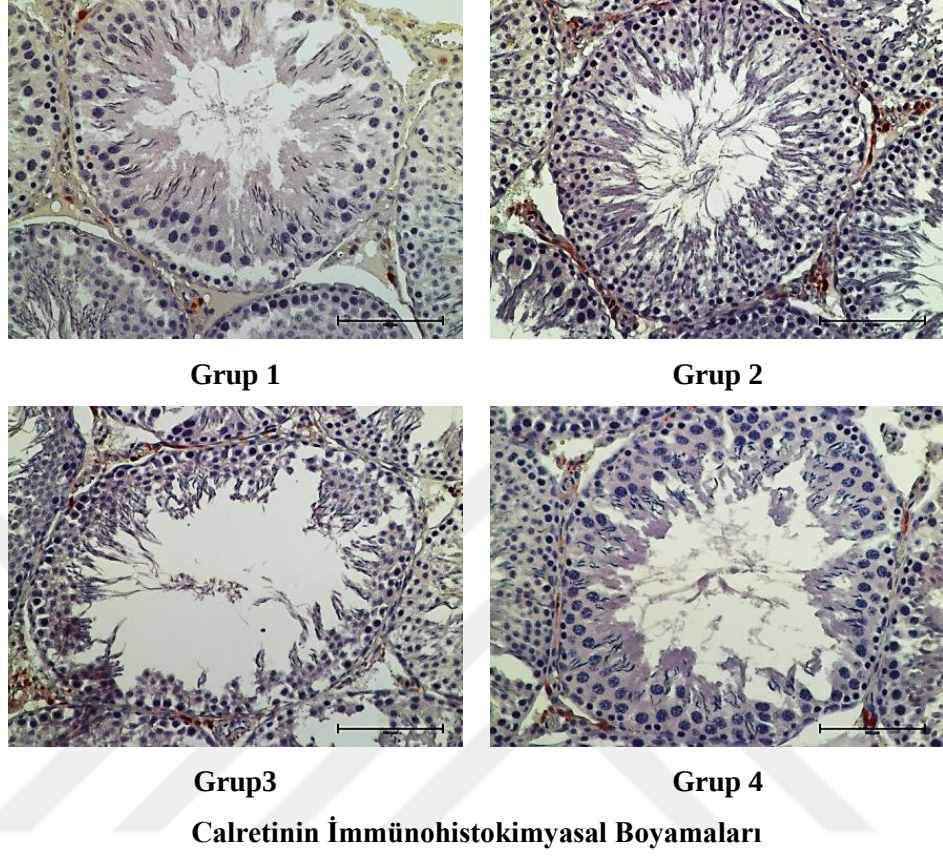
Tablo 3.1. Grupların Johnsen Skoru Değerleri (Değerler ortalama±standart sapma değeri şeklinde verilmiştir.).

Grup	G1	G2	G3	G4	P
	(KONTROL)	(ŞAP250)	(ŞAP500)	(ŞAP1000)	
Johnsen Skoru	6,53±2,715 (7)	7,32±1,996 (7)	7,97±1,746 (8)	8,35±1,560 (9)	<0,001

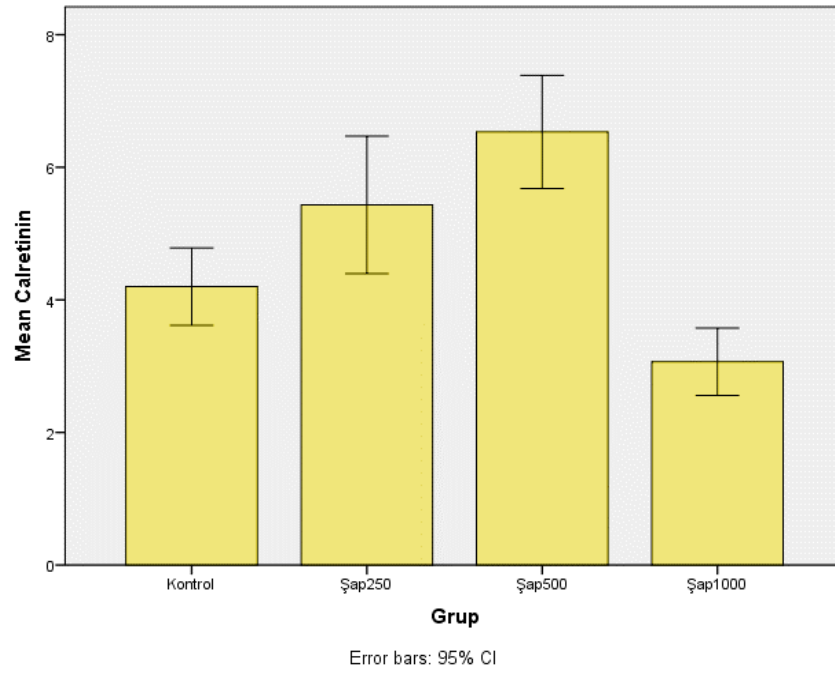
3.6.İmmünohistokimyasal Bulgular

Yapılan immünohistokimyasal boyamalar değerlendirildiğinde Calretinin boyanma şiddetinin (Resim 3.4.), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 2 ve 3. gruplarda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiş 4. Grupta ise diğer gruplara göre boyanma şiddetinin daha az olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Şekil 3.2.). Grup 2 ve 3 karşılaştırıldığında 3'ün boyanma şiddetinin grup 2'den anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Calretinin immünohistokimyasal boyaması

değerlendirildiğinde kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 3.2.).



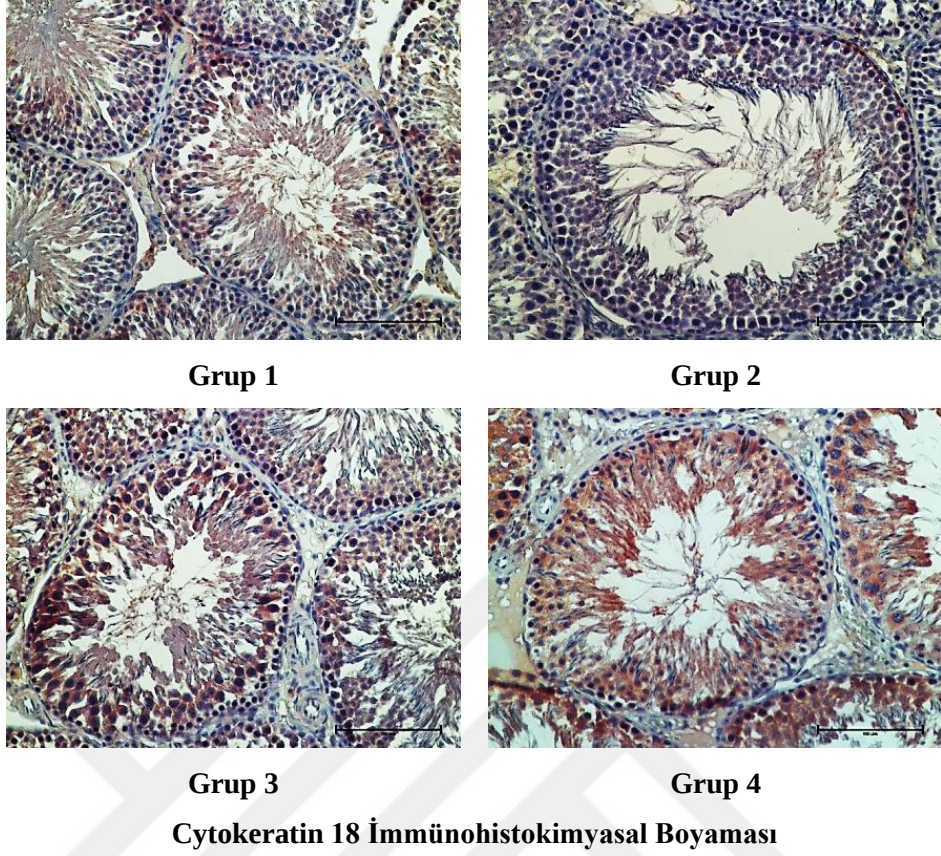
Resim 3.4 Gruplardan Alınan Testis Dokularının İmmünohistokimyasal Görüntüsü, X20, Calretinin.



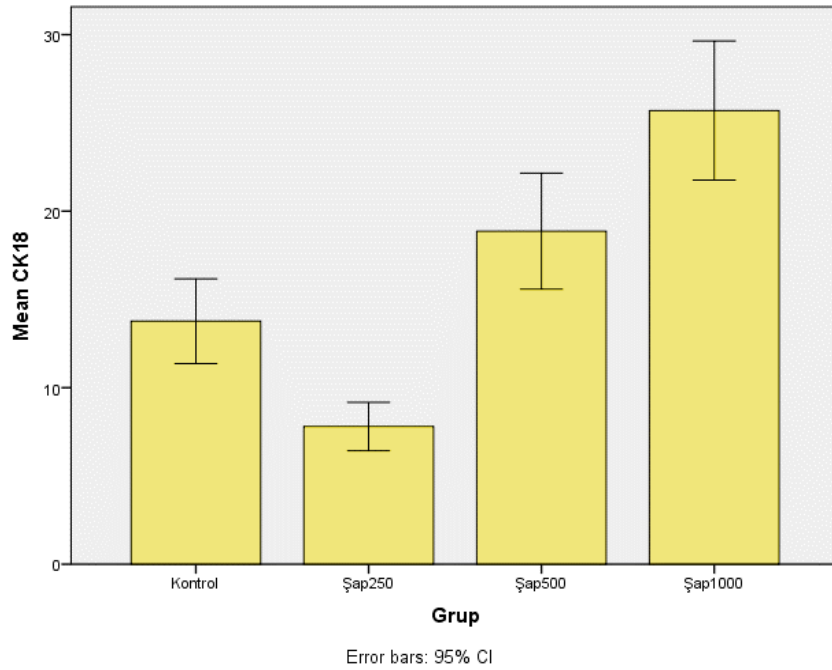
Şekil 3.2. Calretinin boyanma şiddeti

Cytokeratin 18 (CK18) immunohistokimyasal boyaması (Resim 3.5.) gruplar arasında karşılaştırıldığında 2. grubun boyanma şiddetinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede az olduğu, 3. ve 4. grubun ise kontrol gruba göre boyanma şiddetinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Şekil 3.3.). 3 ve 4. gruplar arasında CK 18 immunohistokimyasal boyamasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Cytokeratin 18 (CK18) immunohistokimyasal boyamasında kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 3.2.).



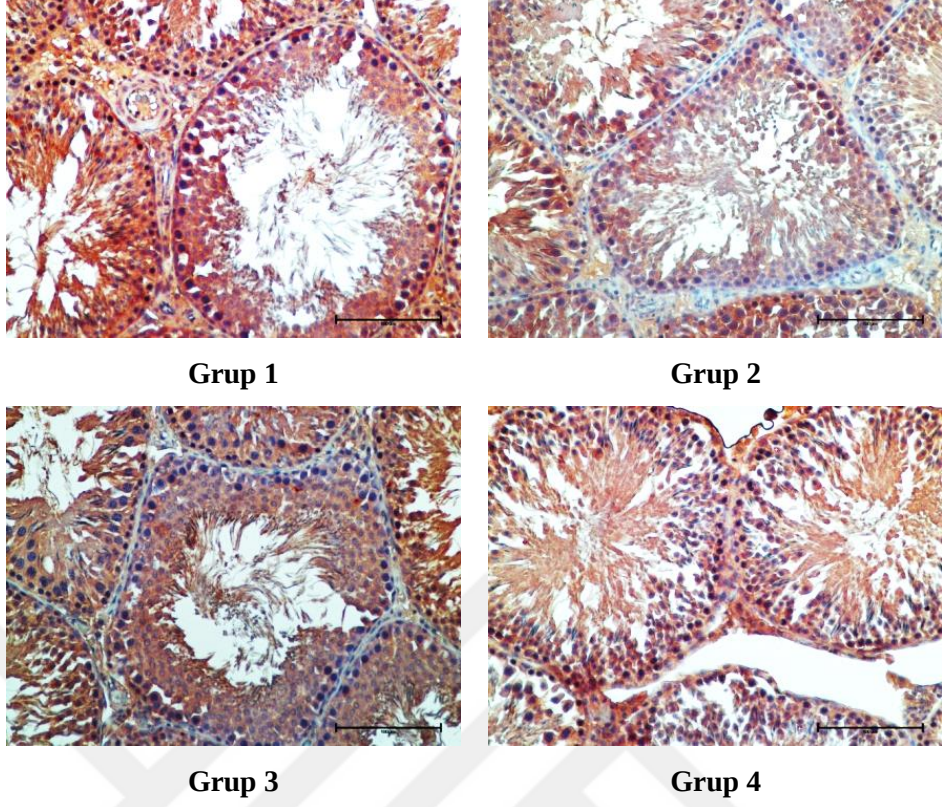


Resim 3.5 Gruplardan Alınan Testis Dokularının İmmünohistokimyasal Görüntüsü, X20, Cytokeratin 18.



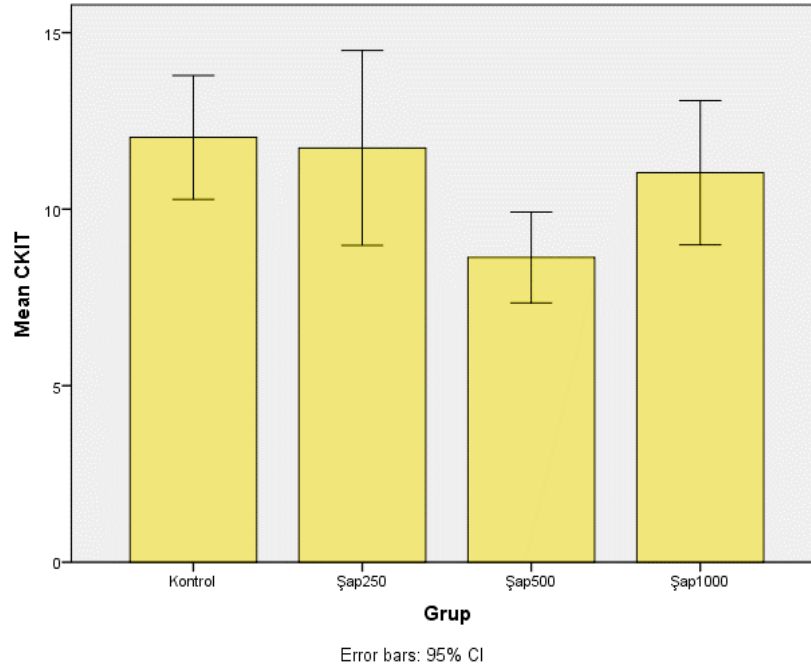
Şekil 3.3. Cytokeratin 18 boyanma şiddeti

Ckit boyamasında (Resim 3.6.) gruplar arasında ile diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. ($p>0,05$) (Şekil 3.4.) (Tablo 3.2.).



CKİT İmmünohistokimyasal Boyaması

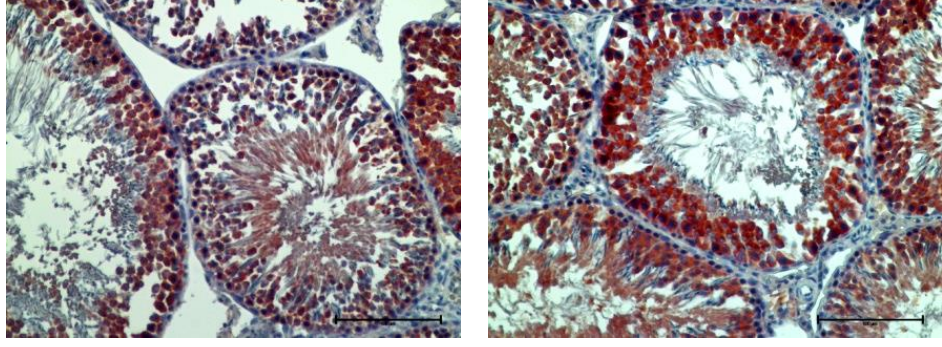
Resim 3.6. Gruplardan Alınan Testis Dokularının İmmünohistokimyasal Görüntüsü, X20, Ckit..



Şekil 3.4. CKİT boyanma şiddeti

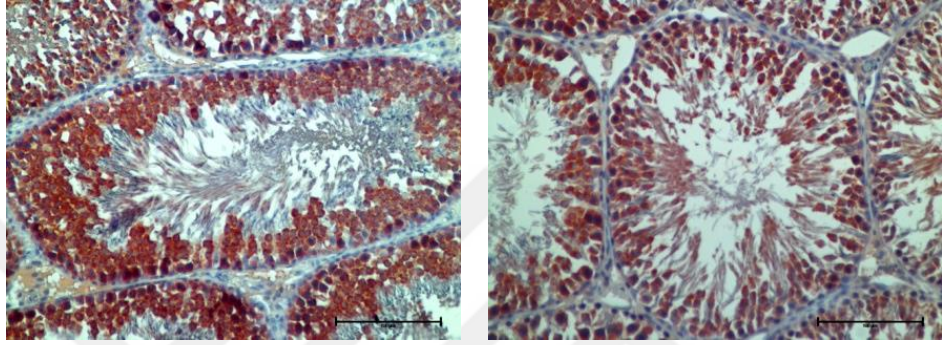
DDX boyamasında (Resim 3.7.) kontrol grubu ile 2. grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilirken ($p<0,05$), 3 ve 4. gruplar ile arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 3.5.). Boyama şiddetinin 2. grubun kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). 3. Ve 4. grubun 2. gruba göre boyama şiddetinin anlamlı olarak daha az olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). 3. grubun 4. grup ile arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$) (Tablo 3.2.).





Grup 1

Grup 2

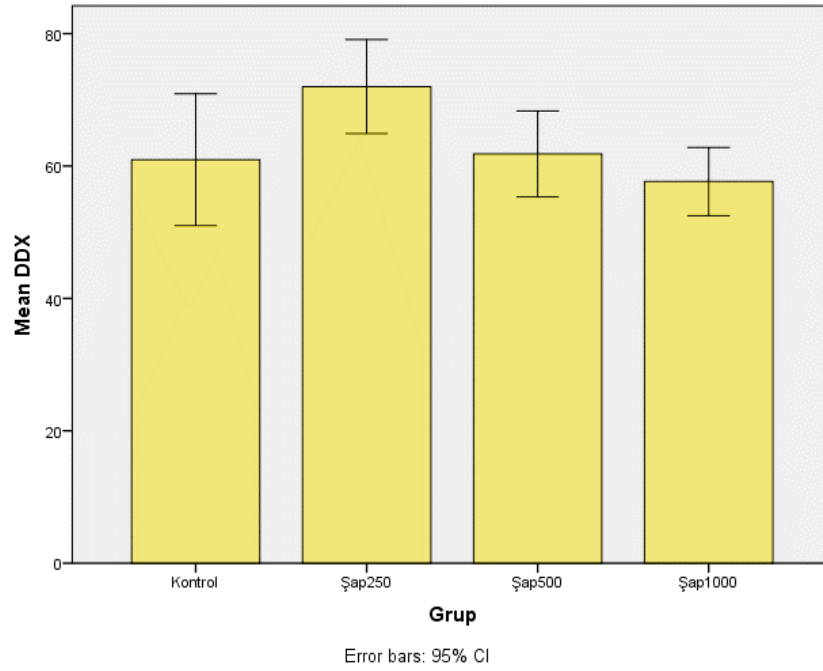


Grup 3

Grup 4

DDX immünohistokimyasal boyaması

Resim 3.7. Gruplardan Alınan Testis Dokularının İmmünohistokimyasal Görüntüsü, X20, DDX.



Şekil 3.5. DDX boyanma şiddeti

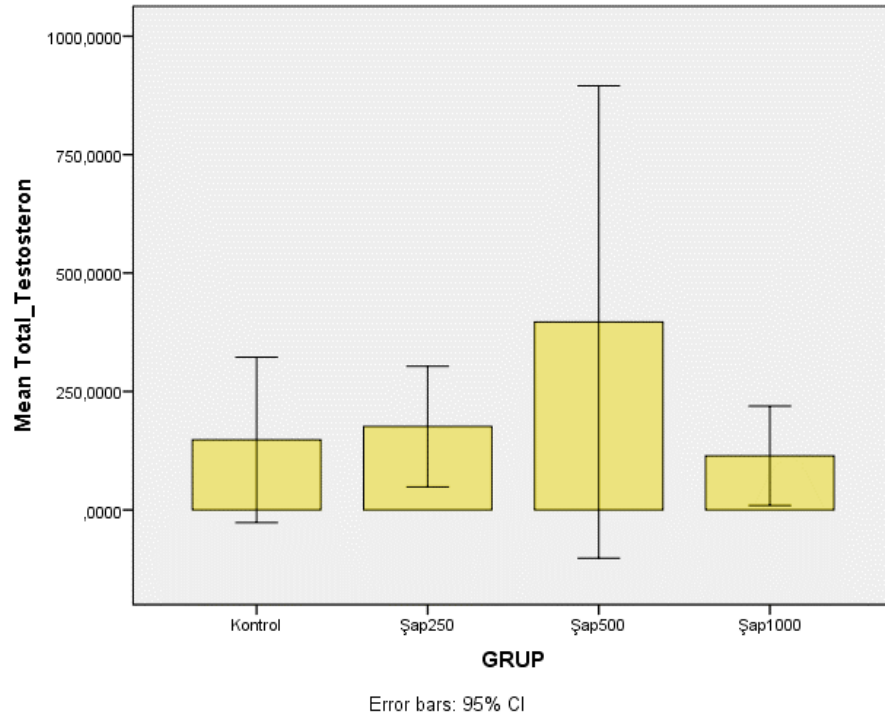
Tablo 3.2. Grupların İmmünohistokimya Değerleri (Değerler ortalama±standart sapma değeri şeklinde verilmiştir.)

Grup	KONTROL	G2	G3	G4	P
CAL	4,2±1,562	5,43±2,775	6,53±2,285	3,07±1,363	<0,001
CK18	13,77±6,431	7,8±3,671	18,87±8,799	17,5±10,554	<0,001
CKİT	12,03±4,701	11,73±7,390	8,63±3,439	11,03±5,474	0,066
DDX	60,97±26,674	72±19,019	61,83±17,386	57,67±13,780	0,016

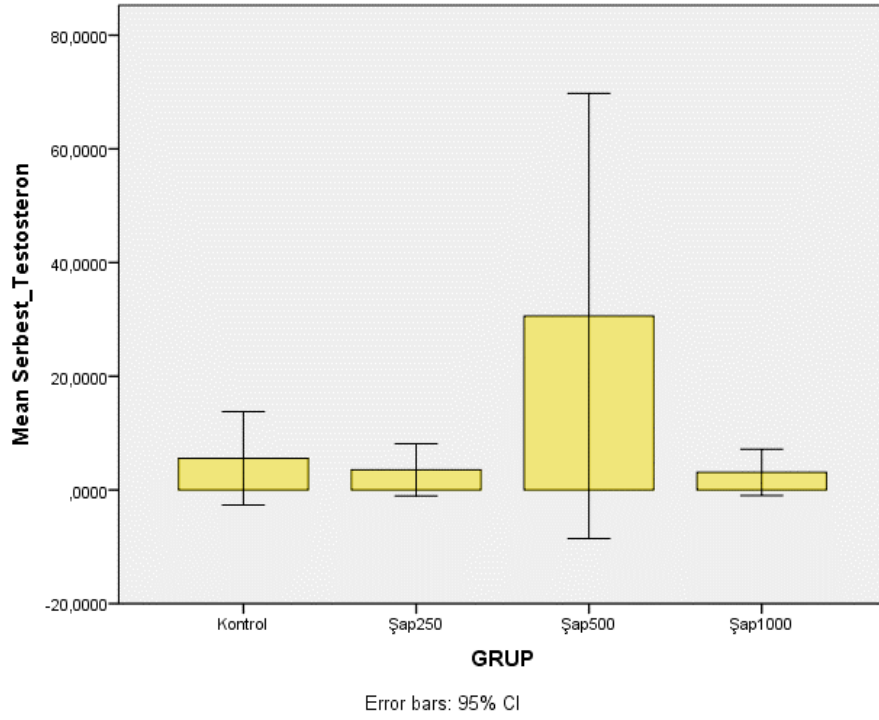
3.7. Biyokimyasal Analiz

3.7.1. Testosteron Ölçümleri

Gruplara ait ratlardan alınan kanların serumu ayrılarak total (Şekil 3.6.) ve serbest testosteron (Şekil 3.7.) ölçümleri yapıldı. Total ve serbest testosteron seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 3.3.).



Şekil 3.6. Plazma total testosteron seviyesi



Şekil 3.7. Plazma serbest testosteron seviyesi

Tablo 3.3. Grupların Total Testosteron, Serbest Testosteron Değerleri (Değerler ortalama±standart sapma değeri şeklinde verilmiştir.).

Grup	KONT.	G2 (ŞAP250)	G3 (ŞAP500)	G4 (ŞAP1000)	P
TOTAL	147,846667	175,951667	396,735000	114,155000	0,751
TESTOSTERON	±	±	±	±	
	166,2968435	121,2868076	475,0189074	99,9612400	
SERBEST	5,570300	3,545150	30,605300	3,085300	0,486
TESTOSTERON	±	±	±	±	
	7,8339000	4,3681110	37,3305145	3,8825261	

4. TARTIŞMA

Erkek üreme sistemi, androjenleri salgılayan ve sperm üreten testislerden, erkek genital duktuslarından, erkek yardımcı bezlerinden ve penisten oluşur. Erkek üreme sisteminin parçası olan testisler, seks hücreleri olan spermatozoonların devamlı üretimi ve beslenmesi ile erkek seks hormonlarının sentezi ve sekresyonundan sorumlu bir çift organdır (Kaya ve ark., 2006).

Erkek üreme sisteminin spermatozoonların yapısından sorumlu kısmı olan testislerin yapılarının ve fonksiyonlarının bilinmeyen yönlerinin açıklığa kavuşturulmasına yönelik çalışmalar yıllar öncesinde başlamış ve halen de devam etmektedir. İnsanlarda spermatozoon yapısının pnömoni nedeniyle durmasının fark edilmesiyle araştırmacılar çeşitli toksik ajanların testiste oluşturduğu değişiklikleri araştırmaya yönelmiştir (Mills, 1919). Bu toksik ajanlar arasında tarım ilaçları, kemoterapötik tıbbi ilaçlar, çeşitli hastalıkların tedavisinde bilinçsizce kullanılan doğal maddeler, doğadan elde edilen kaya tuzları ve bazı çözünebilir elementler bulunmaktadır.

Alüminyum (Al), toplam mineral bileşenlerinin yaklaşık % 8'ini temsil eden, dünya kabuğunda en yaygın üçüncü element ve en bol metaldir. Bu element esas olarak hem doğal kaynaklardan hem de arıtma yöntemlerinden elde edilen gıda ürünlerinde ve içme suyunda görülür (S. M. Rawi ve F. M. Seif Al Nassr, 2015). Gıda ürünlerinde bulunmasının yanında alüminyum potasyum sülfat özellikle tıp alanında ilaçlar ve aşılar da sıkça kullanılmaktadır. Alüminyum aşırı miktarda alınması, beyin, kaslar, mide ve üreme organları gibi hedef organlarda birikmesine yol açar. İnsan ve hayvan aşılarında adjuvan olarak birçok çözünmez alüminyum tuzu kullanılır, ancak 'şap' terimi sadece alüminyum potasyum sülfat için geçerlidir (Alexander T. Glenn ve ark., 1926). Antijenin , 'potas alum' olarak bilinen çözünmez alüminyum potasyum sülfat parçacıkları üzerine çökeltilmesinin, aşılama öncesi, sadece çözünebilir antijenden daha iyi antikor tepkileri ürettiğini görülmüştür. Bu keşfin ardından, sırasıyla tetanoz ve difteri toksoidleri ile aşı preparasyonlarında, sırasıyla C. tetani ve C. diphtheriae'ye karşı korunmak için alüminyum tuzları

kullanılmıştır. Günümüzde klinik aşılar da temel adjuvanlar olarak dünya çapında çözünmeyen alüminyum tuzları kullanılmaktadır (Alexander T.Glenny ve ark., 1926). Alüminyum adjuvanlar, 1932'den beri yüz milyonlarca insanda başarıyla kullanılmaktadır ve minimum toksisite ile morbidite ve mortaliteyi büyük ölçüde azaltmaktadır (Marrack P., 2009). Alüminyum içeren adjuvanlar, geçmişte aşılar da immüno-güçlendirici olarak görev yapmışlardır ve en yaygın kullanılan klinik adjuvanlar olmaya devam etmektedir (Naim, J.O ve ark., 1997).

Aşı ve ilaçlar lar kullanılması nın yanında şapın immün tepkinin güçlendirilmesinde rolü olduğu bilinmektedir ve alum Tetanoz toksoidi (TT) dozları ile immünizasyondan gözlenenlerden iki ila üç kat daha yüksek antikör titresi üretmiştir (Katare YK., 2006). Alüminyum hidroksit ve alüminyum fosfat adjuvanları onlarca yıldır kullanılmaktadır ve rutin insan aşılması için lisanslanan tek adjuvanlardır.

Şapın humoral bağışıklığı indüklediği yaygın bir bilgidir. Sağlıklı popülasyonlara milyonlarca doz alüminyum içeren adjuvan verilmiş olmasına rağmen, bağışıklık sistemini güçlendirdikleri mekanizmalar konusunda fikir birliği olmaması şaşırtıcıdır (Brewer, J.M. 2006). Bir dizi in vivo deney yoluyla, şap adjuvanının, endojenik tehlike sinyali ürik asidini serbest bırakarak, enflamatuar dendritik hücrelerinin içe alınan monositlerin farklılaşmasını indükleyerek uyarlanabilir bağışıklığı desteklediğini göstermiştir (Kool M. ve ark, 2008). Sağlıklı popülasyonlara milyonlarca doz alüminyum içeren adjuvan verilmiş olmasına rağmen, bağışıklık sistemini güçlendirdikleri mekanizmalar konusunda fikir birliği olmaması şaşırtıcıdır (Brewer, J.M., 2006). Şapın lizozomal dengesizleştirmeyi içeren bir mekanizma ile bağışıklık hücrelerini NALP3 iltihabı yoluyla aktive ettiğini gösterilmiştir (Hornung V ve ark., 2008). Şap, etki şekli belirsiz olmasına rağmen, çeşitli aşı formülasyonlarında etkinliğini kanıtlamıştır. Şapın, antikör üreten plazma hücreleri ve nötrofiller (White RG ve ark, 1955) içeren granülomlara neden olduğu komplemanı (Ramanathan ve ark, 1979) sabitlediği gösterilmiştir (Li H ve ark, 2008).

Alüminyum potasyum sülfat ve tannik asit (ALTA), hemoroitlerin tedavisi için enjekte edilebilir bir sklerosanttir (Abe T., 2014). Hemoroid hastalarında bir hemoroidektomi kullanıldığında elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında, bir hemoroidektomi ve Alüminyum potasyum sülfat ve tannik asit (ALTA) enjeksiyonunun hibrid tedavisi kullanılırken elde edilenler postoperatif daha az ağrı, anal striktür, daha az yara iyileşme süresi ve normal yaşama daha hızlı geri dönüş gibi daha az komplikasyon içerdiği gösterilmiştir (Lim SW, 2012)

Şapın bilinen pozitif etkilerinin yanında yapılan bazı çalışmalarda beklenmeyen ve olumsuz etkileride olduğundan bahsedilmiştir. Sarıkaya, (2011) yaptığı çalışmada, enjeksiyon yoluyla 1 ay boyunca verdiği 5mg/kg dozundaki alüminyum sülfatın ince bağırsak dokusunda histolojik farklılıkları incelemiş, ince bağırsak epitel hücrelerinde parçalanma, hiperplazi, vakuolizasyon, villus bütünlüğünde bozulma ve kayıp, mukozada nekrotik alan gözlemlenmiştir (Sarıkaya G., 2011). Sindirim sisteminde neden olduğu histolojik bozuklukların yanında hematopoietik hastalıklar, osteomalazi, demans, Alzheimer hastalığı ve Parkinson gibi çeşitli bozuklukların etiyolojisinde vücut dokularındaki yüksek Alüminyum seviyeleri görülmüştür (Chen ve ark., 2010; Cyrill ve ark., 1999; Farina ve ark., 2005; Poirier ve ark, 2011). Bunların yanında birçok araştırmacı tarafından yapılan çalışmalarda alüminyumun dokularda birikmesinden kaynaklı olarak reproduktif organlarda da hasar sebep olduğu bildirilmiştir.

Llobet ve arkadaşları (1995), alüminyum nitrat ile tedavi edilen erkek farelerle çiftleşen dişi farelerin gebelik oranının azaldığını göstermişler ayrıca spermatositlerin ve spermatidlerin nekroza uğradığını ve daha yüksek dozlarda alüminyum nitrata maruz kalan farelerde testis ve epididimal ağırlığın azaldığını belirtmişlerdir. Alüminyum amonyum sülfatla muamele edilen sıçanlarda (0, 50 ve 500 ppm) kauda epididimisdeki sperm sayısı ve morfolojik olarak anormal sperm yüzdesi değişmemiştir (Hirata Koizumi M ve ark., 2011). Biz de yaptığımız çalışmada Llobet ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumlu olarak, testis dokusunun histopatolojik incelemesinde hematoksil-eosin ve masson boyamalarında, alüminyum sülfat'ın seminifer tübül duvar yapısında düzensizliğe sebep olduğu ve bazal mebran bütünlüğünü negatif etkilediğini saptadık. Seminifer tübül lümeninin

morfometrik analizini gösteren Johansen skorlamasının sonuçlarına göre seminifer tübül lümeni kalınlığının, şap uygulanan gruplarda, uygulama miktarı ile doğru orantılı olarak azaldığını tespit ettik. Şap uygulamasının literatürde yer alan çalışmalarla benzer şekilde spermatogenik seriye ait hücre sayısında azalmaya, seminifer tübüllerin duvarında vakuolizasyona neden olduğu gördük (Llobet ve ark. 1995). Fakat literatürden farklı olarak bulgularımız arasında spermatogenik seriye ait nekrozun histolojik göstergelerine rastlamadık. Hücrelerde nekroz göstergesine rastlanmamasının sebebi verilen şap miktarının literatürden farklı olarak düşük dozlarda olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Benzer bulgular daha önceki çalışmalarda da gözlenmiştir (Esparza J.L. ve ark., 2003, Pratico D. ve ark., 2002, Luo Y. ve ark., 2007).

Spermatogonial germ hücre belirteçleri, testislerin embriyonik ve doğum sonrası gelişiminde önemli yol gösterici olarak önem arz etmektedir. Yapılan çalışmalarda VASA, Stella, SMAD1, Dazl, GCNF, HSP90 α ve c-kit'in spermatogonia ve spermatogonial germ hücre belirteçleri içinde yer almaktadır (Zhang ve ark., 2014). Çalışmamızın immunohistokimya basamağında bu belirteçlerden ikisini kullanarak deney gruplarına ait spermatogonial kök hücre yapılarını değerlendirdik. c-kit ve VASA (AntiDDX) kullanıldı ratlardaki normal gelişimsel süreçte oluşabilecek değişiklikler incelenmiş ve literatür bilgileriyle karşılaştırılmıştır.

Spermatogenezis sürecinde etkin DDX proteininin incelendiği bir çalışmada, bu protein hem kadınlarda hem de erkeklerde fetal ve erişkin gonadal germ hücrelerinde bulunduğu ve olgun oositlerde ve spermatositlerde bol miktarda olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular spermatogonial germ hücresi belirteci olarak DDX proteininin kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Castrillon ve ark., 2000). Başka bir çalışmada, DDX protein ekspresyonunun aygırların testiküler dokularında spermatosit, yuvarlak spermatidlerin ve spermatogonia'nın belirlenmesinde belirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Kim ve ark., 2015).

Çalışmalarda bulunan bulgular ile güvenilirliği sağlanmış olan DDX proteini ile ilgili çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç 3. ve 4. grupta bulunan ratlarda az sayıda

ve hafif DDX ekspresyonları görülmektedir. 2. grupta oldukça belirgin immunopozitivite gösteren spermatogonialar grup 3 ve 4'te uygulanan şap miktarının artışına bağlı olarak hem sayıca hem de boyanma şiddeti bakımından azalmıştır. Sonuçlarımıza göre belirgin bir spermatogonial germ hücre belirteci olan DDX ve kontrol grubu ve grup 2'de şiddetli boyanma gösterirken diğer gruplarda azalmıştır. Fakat grup 3 ve 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmaması grup 3'te kullanılan şap miktarının spermatagoniyal kök hücreleri etkilediği açıkça görülmektedir. Şap uygulamasına bağlı olarak spermatagoniyal kök hücrelerin zarar görmesi ve sayıca azalmaları literatür ile uyumlu sonuçlar vermiştir (Kim ve ark., 2015; Castrillon ve ark., 2000; Zhang ve ark., 2014). Mouro (2017) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Al'ye maruz bırakılan sıçanların testis doku yapısında, Sertoli hücrelerinde, farklı gelişim aşamalarındaki germ hücrelerinde (spermatogonia, spermatositler, erken ve geç spermatidler) ve spermatozoa ile seminifer tübül lümeninde histolojik değişiklikler olduğunu gözlenmemişlerdir (Mouro GSV vd 2018). Bizim çalışmamızda da özellikle grup 3 ve grup 4 ün benzer şekilde histolojik olarak anormal spermatogenik hücrelere sahip olmasının yanında DDX boyanma şiddetinin de az olduğu ve dolayısıyla spermatagoniyal kök hücrelerin yapısal olarak bozulmaları şap uygulamasının getirisi olduğu görülmektedir.

Yapılan çalışmalar C-kit'in farklılaşmamış olan Tip A spermatogoniaların farklılaşmış Tip A spermatogonialara dönüşümünde belirteç olarak kullanılmasının uygunluğu ileri sürmektedirler (Schrans-Stassen ve ark., 1999). Ayrıca c-kit'in farklılaşmış Tip A spermatogoniaların yaşamlarını devam ettirebilmeleri veya çoğalabilmeleri için eksprese olması gerektiği ortaya koymuş olmasına rağmen c-kit'e spermatogenik kök hücreler ve farklılaşmamış Tip A spermatogonia için ihtiyaç olmadığı gösterilmiştir (Yoshinaga ve ark., 1991). Doğum sonrası dönemde spermatogenezis sürecinde c-kit'in oldukça önemli etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan deneysel çalışmada kan kökenli mezenşimal kök hücrelerin testis transplantı uygulamasında, içinde c-kit'inde olduğu VASA, Stella, SMAD1, Dazl, GCNF, HSP90 α gibi spermatogonia ve spermatogonial germ hücre belirteçlerinde transplantasyon sonrasında artışın meydana geldiği ortaya konmuştur.

Böylece transplante olan testis dokusunundaki dokuda yeni spermatogonialar oluşturduğu öngörüsü bulunmaktadır (Zhang ve ark., 2014). Elde edilen sonuçlar ile spermatogenezis sürecinde c-kit'in önemli reseptör olduğunu ortaya koymaktadır. Dolayısıyla eksikliği veya fazlalığına bağlı olarak karşımıza klinik tablolar hatta infertilite karşımıza çıkabilir. Biz de çalışmamızda spermatogonial tip A hücrelerde ileri farklılaşma üzerine şapın herhangi etkisi olup olmadığını karşılaştırma amaçlı olarak C-kit belirtecini kullandık. Elde ettiğimiz verilere göre c-kit ekspresyonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Grup 3 ve grup 4'ün benzer şekilde histolojik olarak anormal spermatogenik hücrelere sahip olmasının yanında DDX boyanma şiddetinin de az olduğu ve dolayısıyla spermatogoniyal kök hücrelerin yapısal olarak bozulmaları şap uygulamasının getirisi olduğu görülmektedir.

Calretinin, kalsiyum bağımlı yapıda intrasellüler bir proteindir (King ve Hasleton, 2001; Rogers,1987). Kalsiyum retinal protein 2 (calb2) olarak da adlandırılan Calretinin, bir hekza-EF-el Ca^{2+} bağlayıcı proteindir (Camp AJ., 2009). Calretininin ana rolü, Ca^{2+} aşırı yüklenmesini önlemek için kullanılan hücre içi bir Ca^{2+} tamponu olarak işlev görmektir (Schwaller B., 2010), ancak Ca^{2+} reseptörü olarak da işlev görebilir (Schwaller B., 2014, Rogers ve ark., 1990). Kalsiyum bağlayıcı proteinler hücre içinde kalsiyum konsantrasyonundaki değişime bağlı yapısal, enzim ve kanal proteinlerin aktivitelerini düzenlerler (Ivanov ve ark., 2001). Bu proteinlerin çoğu EF-el adında ortak kalsiyum bağlayıcı motife sahiptir. Kalsiyum iyonu, üremeden apoptozise kadar hücre fonksiyon kontrolünden sorumlu ikincil habercidir (Bouschet ve Henley, 2005). Calretinin, hücre canlılığının ve proliferasyonunun düzenlenmesine katılır (Wendan Xu ve ark., 2017). İlk kez santral ve periferel nöral dokularda bulunmuş (Doglioni ve ark., 1996; Festch ve ark., Abati, 2001; Leers ve ark.,1998). Daha sonra non-nöral hücreler, adipositler, böbrek tubulusları, Leydig ve Sertoli hücreleri, ekrin bezler ve mezotelyal hücrelerde de bulunmuştur (Dei Tos ve Doglioni, 1998; Doglioni ve ark., 1996). Calretinin leydig hücrelerinin canlılığını ve proliferasyonunu muhtemelen artırır ve muhtemelen mitokondriyal ilişkili apoptotik yolu inhibe ederek hücre apoptozunu baskılar (Xu W., 2017). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda calretinin ekspresyonunu belirgin bir

leyding belirteci olarak kullandık ve şapın leydig hücrelerine etkisini Calretinin açısından değerlendirdik. Çalışmamızda kullandığımız istatistiksel analiz sonuçlarına göre kontrol grubu ve diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu ve bu anlamlı farklılığın özellikle grup 3'te etkisinin yüksek olduğu görülmektedir. Grup 3'teki boyama şiddetinin en fazla olması, kullanılan doz miktarının leydig hücrelerinin aktivitesini artırıcı etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Ancak grup 4 te boyanma şiddetinin azalması ve anlamlı bir azalış göstermesi grup 4 için kullanılan dozun leydig hücre aktivitesi açısından negatif etki yaratmaya başladığını düşündürmektedir. Benedict Falana ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları çalışmada 39 gün boyunca ratlara 300mg/kg şap uygulaması yapmışlar ve sonuçta hiperplazik leydig hücrelerinin varlığını saptamışlardır. Kullandıkları doz bizim kullandığımızdan daha yüksek olmasının yanında uygulama zamanında bizim uygulamamızdan daha uzun tutulmuştur. Bunun sonucu olarak yaptıkları histopatolojik incelemede leydig hücrelerinde anormal morfolojiye rastlamışlardır. Bu bulgular çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Cytokeratin 18 pankreas asiner hücresi gibi çeşitli epitelyal dokulardan sentezlenen hücre iskeletini yapan ara filamentlerdir. Cytokeratin 18'in apoptozisle alakalı olarak serum seviyelerinin artmış olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Cummings ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada insan kolon ksenograftı taşıyan ratlarda, auro kinaz inhibitörü ile apoptotik hücre ölümünü indüklemişlerdir. M30 yöntemi ile apoptotik değişiklikleri ölçmüşlerdir ve cytokeratin 18 (M30'in) ilaçla indüklenmiş apoptotik hücre ölümü için iyi bir biyomarker olduğunu ifade etmişlerdir (Cummings J. ve ark., 2008). Şentürk ve arkadaşları başka bir çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda, M30 antiijen düzeylerinin hastaneye kabulde, 24 saat ve 48 saat sonra olacak şekilde seri ölçümlerini yapıp, akut miyokart infarktüsülü hastalarda bu cytokeratin 18 in, 24 saat sonraki ölçümlerde pik yaptığını ve koroner hastalığın apoptozisle ilişkisini göstermişlerdir (Senturk T. ve ark., 2009). Kramer ve arkadaşları ekstrasellüler alanda total ve kırılmış CK-18'in oranına bakılmasının hücre ölüm şeklinin nekroz, apoptozis açısından değerlendirilmesinde uygun bir metod olduğunu ifade etmişlerdir (G.Kramer ve ark., 2004). Sertoli hücrelerinin farklı spermatojenik bozukluklara katılımı, olgunlaşmamış Sertoli hücreleri için bir

marker olarak cytokeratin 18 (CK-18) kullanılarak bir immünohistomorfometrik teknikle araştırılmıştır. Çalışmamızda cytokeratin 18 hücre içi belirtecini kullanarak, şapın apoptotik olarak sertoli hücrelerinde herhangi bir değişikliği sebep olup olmadığı konusunda değerlendirme yaptık. Elde ettiğimiz sonuçlara bakıldığında kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu, grupların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında boyama şiddetinin 4. grupta yüksek olduğu görülmüştür. Grup 4'teki bu yükselişe bağlı olarak şap uygulamasının sertoli hücrelerinde 30 gün sonunda arttığı ve bu artışın sertoli hücre iskeletinde bozulma olduğunun göstergesi olarak kabul edilmiştir ve literatür ile uyumlu olarak, testis dokusunun şapa sistematik olarak uzun süreli maruziyetten etkilendiğini ve sertoli hücre yapısını olumsuz etkilediğini düşündürmüş ve göstermiştir.

Toksik etkilere bağlı olarak semen kalitesindeki düşüş, erkek üreme sisteminin çevresel toksikantlar için ana hedeflerden biri olduğunu göstermektedir. Bu da çevresel kirlenmeler gibi farkında olmadan maruz kaldığımız düşük dozlardaki toksik maddelerin bile erkek üreme sistemini etkilediği anlamına gelmektedir (Nordkap L ve ark., 2012). Al klorür ile muamele edilen sıçanlarda sperm sayısının, hareketliliğin, canlılığın, morfolojisinin, vücut ve testis ağırlıklarının anlamlı olarak azaldığı yapılan çalışmalarla saptanmıştır. 112 gün boyunca Al'a maruz bırakılmış sıçanların kontrol gruplarına göre düşük parankima ve testis ağırlığı gözlemlenmiştir (Mouro GSV ve ark., 2017). Zhu YZ (2014) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, $AlCl_3$ maruziyeti kontrol grupları ile karşılaştırıldığında testislerin ve epididimisin ağırlık ve katsayılarını önemli ölçüde baskılamış, bu da $AlCl_3$ maruziyetinin sıçanlarda testis ve epididimisin büyümesini engellediğini göstermektedir (Zhu YZ ve ark., 2014). Sayed ve arkadaşlarını (2015) yaptığı çalışmada, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, 50 mg/kg Al sülfat uygulanan sıçanlarda vücut ağırlığı artışında ve testis ağırlığında anlamlı bir düşüş olduğunu göstermişlerdir (Khattab HAM ve ark., 2010). Çinko sülfat ve E vitamini ayrı ayrı veya Al intoksikasyon ile kombinasyon halinde muamele edilen sıçanların vücut ağırlığı kazancı ve testis ağırlığında bir iyileşme gösteren çalışmalar da mevcuttur, bu çalışmada hem çinko hem de Vit E'nin alüminyum ile kombine etkisi daha güçlü bir iyileştirici etki yaratmıştır ancak bu sonuçlara bakıldığında kullanılan alüminyum miktarının az

olmasından kaynaklı olarak pozitif etki yarattığı düşünülmektedir (Sayed MR, 2015). Yang ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çalışmada, 2,4 ve 8 mg/kg dozunda verilen kadmiyumun alüminyuma benzer olarak testis ağırlığında, spermatidler ve leydig hücre sayısında azalma, Sertoli ve inflammatür hücre sayısında artışa neden olmuştur. Vit E ile tedavi edilen sıçanların testis ağırlıklarında, nekroz ve inflammatuar hücre sayısında düşüş gözlenmiştir (Yang H ve ark., 2006). Üreme organlarındaki ağırlığın azalması, mevcut çalışmada gözlemlenen testosteron düzeyindeki azalmaya bağlı olabileceği gibi, sıçan testislerinde indüklenen oksidatif hasara da bağlı olabilir (El-Ashmawy IM ve ark., 2007). Al bazı araştırmacılar tarafından bildirildiği üzere hem insan hem de hayvanlar üzerinde üreme toksisitesine sahiptir. Lobet ve arkadaşları, daha önce alüminyum nitratla muamele edilen erkek fareler ile çiftleştirilen dişi farelerde gebelik oranının azaldığını bulmuşlardır. Ayrıca, daha yüksek dozlarda alüminyum nitrata maruz kalan farelerin testislerinde spermatosit ve spermatidlerin nekrozunu ve testis ve epididimal ağırlığın azaldığını gözlemlemişlerdir (Sayed M ve ark., 2015). 2012 yılında yapılan bir çalışmada, 8 haftalık bir periyodun son 3 gününde gavaj yolu ile verilen Al klorür (100 mg/kg) diğer gruplarla karşılaştırıldığında testis ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Ige SF ve ark., 2012). Tüm bu çalışmalar ve sonuçlarımız birlikte değerlendirildiğinde alüminyumun düşük dozlarda uzun süreli kullanımı testis dokusu ve hücreleri açısından pozitif etkiye sahiptir. Ancak kullanılan doz miktarı 250mg/kg/gün'ün üzerine çıktığında ve 30 günden daha uzun süreli maruziyetlerde hem testis dokusunda histolojik bozukluklar ve ağırlık azlığı hemde özellikle leydig ve sertoli hücrelerinde hücresel bozukluk hücre iskeleti ve çekirdeğinde anormallikler belirmeye başlamıştır. Bunun da sonuç olarak dölleme yeteneğini azalttığı ve hatta sperm kalitesini düşürerek gebelik oranlarını dahi olumsuz etkileyeceği düşünülmektedir. Çalışmamızın sonuçları da bu düşüncayı ve dolayısıyla literatürü destekleyici niteliktedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda testis dokusunun histopatolojik incelemesinde hematoksileneosin ve masson boyamalarında, alüminyum sülfat'ın seminifer tübül duvar yapısında düzensizliğe sebep olmuş ve bazal mebran bütünlüğünü negatif etkilemiştir. Şap uygulamasının spermatogenik seriye ait hücre sayısında azalmaya, seminifer tübüllerin duvarında vakuolizasyona neden olduğu görülmüştür. Bulgularımız arasında spermatogenik seriye ait nekrozun histolojik göstergelerine rastlamadık. Hücrelerde nekroza sürükleyecek yeterli süre şap alımı olmadığından nekroz belirtisine rastlanmadığını düşünmekteyiz.

Kullanılan doz miktarı 250mg/kg/gün'ün üzerine çıktığında ve 30 günden daha uzun süreli maruziyetlerde hem testis dokusunda histolojik bozukluklar ve ağırlık azlığı hemde özellikle leydig ve sertoli hücrelerinde hücresel bozukluk hücre iskeleti ve çekirdeğinde anormallikler belirmeye başlamıştır. Sonuç olarak döllenme yeteneğini azalttığı ve hatta sperm kalitesini düşürerek gebelik oranlarını dahi olumsuz etkileyeceği düşünülmektedir. Daha net bilgiler ortaya konması için ileri biyokimyasal, enzimatik, moleküler ve immünohistokimyasal düzeyde yapılacak araştırmalar ek kanıtlar ve bilgiler sağlayabilir. Bununla birlikte gözlenen olumlu etkinin geniş katılımlı ve klinik çalışmalarda değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

Günlük Yaşantıda Sık Olarak Gıda Sektöründe Kullanılan Alüminyum Potasyum Sülfatın (Şap) Rat Testisleri Üzerine Etkilerinin Histolojik Olarak Araştırılması

Kullanılan birçok gıdanın fabrikadan halka ulaştırılmasında çok değişik kimyasal maddeler kullanılmaktadır. Gıdaların kişilere sunulması sürecinde tercih edilen tuz, biber vb. gıdaların kalitesi ve olası yan etkileri halk sağlığı problemlerine neden olabilmektedir. Bunun yanında normal yemek tuzu yerine erkeklerin yoğun olarak bulunduğu yatılı okullarda ve askeri yerleşim yerlerinde olası aşırı cinsel aktiviteyi azaltabilmek için suda kolayca eriyebilen şap kullanıldığı uzun yıllardır bilinmektedir. Çalışmamızın amacı şap'ın erkek rat testislerinde oluşturabileceği histomorfolojik, moleküler ve hormonal değişikliklerin değerlendirilmesidir.

Çalışmamızda toplam 24 Wistar Albino cinsi erişkin erkek rat kullanıldı ve 4 grup olarak düzenlendi. Kontrol grubuna hiçbir madde verilmezken 2. gruptaki hayvanlara 250/mg/kg suda çözünmüş şap verildi. 3. gruptaki hayvanlara 500 mg/kg suda çözünmüş şap verildi ve son olarak 4. gruptaki hayvanlara ise 1 g/kg suda çözünmüş şap verildi. Çalışma 30 gün boyunca sürdürüldü. Çalışma sonunda ratlar sakrifiye edilip sol testisleri alındı.

Alınan örnekler bouin solüsyonuna konulup histolojik olarak takip edilerek ve parafine gömüldü. Bu örneklerden kesitler alındıktan sonra Hematoksilen eozin, PAS, Masson Trikrom ve immunohistokimyasal olarak VASA, c-kit, Calretinin, cytokeratin 18 ile boyandı. Hematoksilen eosin boyama Johansen skorlamada kullanıldı. Işık mikroskobu altında değerlendirme sonunda elde edilen sonuçlar görüntü analiz programı ile incelendi. Biyokimyasal olarak total ve serbest testosteron seviyelerin ölçüldü. Biyokimyasal incelemede kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir.

Histolojik incelemede hematoksilin eosin boyamada deney grubunda seminifer tübül epitelinde bozulma gözlenmiştir. PAS boyamada deney gruplarında interstisyel alanda aralık gözlenmiştir. Masson trikrom boyaması yapılan kesitlerde deney gruplarında tunika albuginea kalınlığının arttığı gözlenmiştir. Johsensens scorlamada çoğunda skor sonucu 7 olarak tespit edildi.

İmmünohistokimyasal incelemede calretininin leyding hücresinin, cytokeratin 18'in sertoli hücresinin, Ckit'in spermatogonia, VASA'nın spermatogonial germ hücresi, spermatogonia, spermatosit ve yuvarlak spermatidlerin belirteci olduğu kanıtlanmıştır. Calretinin en yüksek leyding hücrelerinin boyanma şiddeti 3. grupta en az 4. grupta görülmektedir. Bu da bize 3. gruptaki testosteron seviyesindeki artışın sebebini açıklamaktadır. Cytokeratin 18 boyama sertoli hücrelerinin boyanma şiddeti en yüksek 4. grupta en az 2. grupta görülmüştür. Ckit boyamada gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. VASA boyamada spermatogonial germ hücre ve spermatogoniaların boyanma şiddeti en fazla 2. grupta en az 4. grupta görülmüştür.

Kullanılan doz miktarı 250mg/kg/gün' n üzerine çıktığında ve 30 günden daha uzun süreli maruziyetlerde hem testis dokusunda histolojik bozukluklar ve ağrılık azlığı hemde özellikle leydig ve sertoli hücrelerinde hücresel bozukluk hücre iskeleti ve çekirdeğinde anormallikler belirmeye başlamıştır. Bunun da sonuç olarak döllenme yeteneğini azalttığı ve hatta sperm kalitesini düşürerek gebelik oranlarını dahi olumsuz etkileyeceği düşünülmektedir. Daha net bilgiler ortaya konmasında ileri enzimatik, moleküler, biyokimyasal ve immünohistokimyasal düzeyde yapılacak araştırmalar bu konuya ek kanıtlar ve bilgiler sağlayabilir. G zlenen olumlu etkinin geniş katılımlı ve klinik  alışmalarda değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alüminyum potasyum sülfat, testis, infertilite, beslenme, besin katkıları.

SUMMARY

Histological Investigation Of The Effects Of Aluminum Potassium Sulphate (Alum), Which Is Frequently Used In Food Sector In Daily Life, On Rat Testes.

Many different chemicals are used in the transportation of many foods from the factory to the public. In the process of presenting the food to the people, preferred salt, pepper and so on. The quality and possible side effects of foods can cause public health problems. In addition, it has been known for many years that water-soluble alum is used to reduce possible excessive sexual activity in boarding schools and military settlements where men are densely replaced with normal food salt. The aim of our study was to evaluate the histomorphologic, molecular and hormonal changes that can be caused by alum in male rat testes.

A total of 24 adult male Wistar Albino rats were used in this study. While no substance was given to the control group, animals in group 2 were given 250 / mg / kg water-soluble alum. Group 3 animals were given 500 mg / kg water-soluble alum and finally Group 4 animals were given 1 g / kg water-soluble alum. The study was continued for 30 days. At the end of the study, rats were sacrificed and left testes were removed.

The samples were placed in bouin solution, followed histologically and embedded in paraffin. Hematoxylin eosin, PAS, Masson Trichrome and immunohistochemically VASA, c-kit, Calretinin, cytokeratin 18 were stained. Hematoxylin eosin staining was used for Johansen scoring. The results obtained under the light microscope were evaluated with the image analysis program. Biochemically, total and free testosterone levels were measured. Biochemical analysis revealed no significant difference between the control and other groups.

Histological examination revealed hematoxylin eosin staining in the experimental group. Interstitial interval was observed in PAS staining in

experimental groups. Masson trichrome stained sections showed increased tunika albuginea thickness in experimental groups. In most Johensens scoring scores, the score was 7.

Immunohistochemical examination showed that calretinin is a marker of leyding cell, cytokeratin 18's sertoli cell, Ckit's spermatogonia, VASA's spermatogonial germ cell, spermatogonia, spermatocytes and round spermatids. The highest staining intensity of calretin leyding cells is seen in group 3 and group 4. This explains the increase in testosterone levels in group 3. Cytokeratin 18 staining was observed in at least the second group in the 4th group with the highest staining intensity of sertoli cells. There was no significant difference between groups in ckit staining. In VASA staining, the staining intensity of spermatogonial germ cells and spermatogonials was highest in group 2 and at least group 4.

When the dose used exceeds 250mg / kg / day and exposures lasting more than 30 days, both histological disorders in the testicular tissue and lack of weight and especially cellular disorders in Leydig and Sertoli cells have started to show abnormalities in the cell skeleton and nucleus. As a result, this is thought to decrease fertilization ability and even adversely affect pregnancy rates by decreasing sperm quality. Further research on advanced enzymatic, molecular, biochemical and immunohistochemical levels may provide additional evidence and information on this subject. The observed positive effect needs to be evaluated in large-scale and clinical studies.

Key Words: Aluminum potassium sulphate, testes, infertility, feeding, food additive.

KAYNAKLAR

- ALKAN U, TEKSOY A, BAŞKAYA SH. Yüzeysel Sulardaki Doğal Organik Maddelerin Gideriminde Uygun Koagülasyon Şartlarının Belirlenmesi. Ekoloji. 2006; 15(59): sy. 18-26.
- ARINCI, K., ELHAN, A. . 2006. Anatomi. 1. Cilt. 4. Baskı. Güneş Kitabevi, Ankara.
- ASİL, E., Osmanlı Saray Eczacılığı ve Osmanlılar Devrinde Kullanılan Drogların Farmakoloji ve Farmakognozi Yönünden İfade Ettiği Değerler. A.Ü . Eczacılık Fakültesi, Doktora Tezi, 1974.
- AKTÜMSEK, A., (2016). Anatomi ve Fizyoloji-İnsan Biyolojisi. Gözden Geçirilmiş 10. Basım. Nobel Akademik Yayıncılık.
- AYTEKİN, Y., SOLAKOĞLU, S. 2006. Temel Histoloji. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul.
- BOUSCHET T, HENLEY JM. (2005) Calcium as an extracellular signalling molecule: Prespectives on the calcium sensing receptor in the brain. C. R. Biol.;328:691-700.
- BREWER JM. (How) do aluminium adjuvants work? Immunol Lett. 2006 Jan 15;102(1):10-5. Epub 2005 Aug 30. Review. PubMed PMID: 16188325.
- CAMP AJ, WİJESİNGHE R. Calretinin: modulator of neuronal excitability. Int J Biochem Cell Biol. 2009;41:2118–21. doi: 10.1016/j.biocel.2009.05.007.
- CASTRILLON DH, QUADE BJ, WANG TY, QUIGLEY C, CRUM CP, (2000). The Human Vasa Gene İs Specifically Expressed İn The Germ Cell Lineage, Current Issue, Volume 97(17).
- CHEN TJ, HUNG HS, WANG DC AND CHEN SS (2010) The protective effect of Rho-associated kinase inhibitor on aluminium-induced neurotoxicity in rat cortical neurons. Toxicological Sciences 116(1): 264–272.
- CLAPP T, SIEBERT P, CHEN D, ET AL. Vaccines with Aluminum-containing Adjuvants: Optimizing Vaccine Efficacy and Thermal Stability. Wiley Online Library, 2010.

CONRAD S, RENNİNGER M, HENNENLOTTER J, WİESNER T, JUST L, BONIN M, AİCHER W, (2008). Generation Of Pluripotent Stem Cells From Adult Human Testis, *Nature* 513(172).

CUMMİNGS J, HODGKİNSON C, ODEDRA R, SİNİ P, HEATON SP, MUNDT KE, WARD TH, ROBERT WİLKİNSON RW, GROWCOTT J, HUGHES A, DİVE C. Preclinical evaluation of M30 and M65 ELISAs as biomarkers of drug induced tumor cell death and antitumor activity. *Mol Cancer Ther* 2008; 7(3):455-463.

ÇABUŞ N, OĞUZ E.O, TUFAN A.Ç, ADİGÜZEL E, A histological study of toxic effects of aluminium sulfate on rat hippocampus, *Med Sci Monit.* 2012; 18(3): BR103–BR108.,

CHEN H, HARDY MP, HUHTANİEMİ I, ZİRKİN BR. Age-related decreased Leydig cell testosterone production in the brown Norway rat. *J Androl.* 1994; 15 (6): 551-557.

CYRİLL VS, KUNJAN RD AND SURENDRA SK (1999) Effect of aluminium-induced Alzheimer like condition on oxidative energy metabolism in rat liver, brain and heart mitochondria. *Mechanisms of Ageing and Development* 112(1): 27–42.

DAĞDEVİREN A,BİRİCİK SS, (2007b). *Fizyoloji Histoloji-Embriyoloji*, 3. Baskı, Klinisyen, İstanbul Tıp Kitabevleri.

DEİ TOS AP, DOGLİONİ C. (1998) Calretinin: A novel tool for diagnostic immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol.* ;5:61-66.

DOGLİONİ C, DEİ TOS AP, LORİNO L. (1996) Calretinin: A novel immunocytochemical marker for mesothelioma. *Am J Surg Pathol.*;20:1037-1046. edged sword. *Science.*, 306(5698): p. 990-5.

EL-ASHMAWY IM, SALEH A AND SALAMA OM. Effects of marjoram volatile oil and grape seed extract on ethanol toxicity in male rats. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2007; 101 (5): 320–327.

ESPARZA J.L., GO'MEZ M., ROMEU M., MULERO M., SA'NCHEZ D.J., MALLOL J., DOMİNGO J.L., Aluminum-induced pro-oxidant effects in rats: protective role of exogenous melatonin. *J. Pineal Res.* 2003; 35:32 – 39

EŞREFOĞLU, M. (2017). *Embriyoloji*. 1.Baskı. İstanbul Tıp Kitabevleri.

- FALANA B, ADELEKE O, ORENOLU M, OSİNUBİ A, OYEWOPO A. Effect of D-ribose-L-cysteine on aluminum induced testicular damage in male Sprague-Dawley rats. JBRA Assist Reprod. 2017 Jun 1;21(2):94-100.
- FAO/WHO (1989) Aluminium. In: Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization, pp. 113-154 (WHO Food Additives Series 24).
- FARİNA M, ROHA LN, SOARES FA, JARDİM F, JACQUES R, SOUZA DO, ET AL. (2005) Hematological changes in rats chronically exposed to oral aluminium. Toxicology 209(1): 29–37.
- FESTCH PA, ABATİ A. (2001) Immuncytochemistry in effusion cytology: A contemporary review. Cancer;93:293-308.
- GARTNER, L.P. AND HİATT, J.L., 2007, Color textbook of histology, Saunders Company, 3. Edition, Phiadelphia, 489-498 p.
- G.KRAMER, H.ERDAL, HJ.MERTENS, M.NAP, J.MAURMANN, G.STEİNER. Differentiation between cell death modes using measurements of different soluble forms of extracellular cytokeratin 18, Cancer Res 2004; 64: 1751-56.
- GLENNY AT, BUTTLE GAH, STEVENS MF. Tavşanlara ve kobaylara enjekte edilen difteri toksoidinin kaybolma oranı: şapla çöktürülmüş toksoit. J Pathol Bacteriol. 1931; 34 : 267-287.
- GÖVSA GÖKMEN, F. 2003. Sistematik Anatomi. 1. Baskı. İzmir Güven Kitabevi, İzmir.
- GUYTON, A.C., HALL, J.E. 1996. Textbook Of Medical Phsyiology. Çeviri: Cavusoglu, H., Caglayan Yegen, B. 2007. Tıbbi Fizyoloji. 11. Basım. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul.
- HASSA H. İnfertil Olgulara Klinik Yaklaşım ve İvivo Laboratuar Uygulamaları. Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi; 2003.
- HATİPOĞLU, M.T., Hatipoğlu, H.G., 2006. Yüksekokullar Anatomi Ders Kitabı. 1. Baskı. Selvi Yayınevi, Ankara.
- HESS RA, FRANCA LR, (2008). Spermatogenesis And Cycle Of The Seminiferous Epithelium In: Molecular Mechanisms İn Spermatogenesis (Ed: Cheng Cy). Landes Bioscience And Springer Science+Business Medicine Llc, Texas Usa. P:1-14.

- HORNUNG V. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nature Immunol.* 2008;9:847–856.
- IGE SF, AKHİGBE RE. The role of Allium Cepa on aluminuminduced reproductive dysfunction in experimental male rat models. *J Hum Reprod Sci* 2012; 5 (2): 200–205.
- IVAN D. Clinical evaluation of the infertile couple. In: *Pathology of Infertility*. Mosby- Year Book. 1993;7-42.
- IVANOV DB, PHİLİPOVA MP AND TKACHUK VA. (2001). Structure and functions of classical cadherins. *Biochemistry*;10:1174-11786.
- JOHNSON, V. J ., KİM, S. H ., SHARMA, R. P . (2005) Aluminum-Maltolate Induces Apoptosis and Necrosis in Neuro-2a Cells: Potential Role for p53 Signaling *Toxicol Sci.*, Feb; 83(2): 329-39.
- JUNQUEİRA L.C., CARNEİRO J. 2006 *Temel Histoloji* 10. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
- KARATEKE H, (2013). *Ratlarda Postnatal Dönemde Testis Dokusu İle Kan Testis Bariyerinin Gelişiminin Histomorfometrik Ve İmmunohistokimyasal Değerlendirilmesi*, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi (Tıp) Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi-Afyonkarahisar.
- KATARE YK, PANDA AK. Immunogenicity and lower dose requirement of polymer entrapped tetanus toxoid co-administered with alum. *Vaccine*. 2006 Apr 24;24(17):3599-608. Epub 2006 Feb 17. PubMed PMID: 16513224.
- KAYALI H, ŞATIROĞLU G, TAŞYÜREKLİ M, (1992). *İnsan Embriyolojisi*, 7. Baskı, Alfa Basın Yayın Dağıtım.
- KHATTAB HAM, ABDALLAHA IZA AND KAMEL GM. Grape seed extract alleviate reproductive toxicity caused by aluminium chloride in male rats. *Journal of American Sciences* 2010; 6 (12): 1200–1209.
- KİM JY, JUNG HJ, YOON MJ, (2015). Vasa (Ddx4) İs A Putative Marker For Spermatogonia, Spermatocytes And Round Spermatids İn Stallions, *Reprod Domest Anim*, Dec;50(6):1032-8.
- KİNG JE, HASLETON PS. (2001). Immunohistochemistry and the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology*.;38:471-476.

- KOOL M, ET AL. Cutting Edge: alum adjuvant stimulates inflammatory dendritic cells through activation of the NALP3 inflammasome. *J Immunol*. 2008;181:3755–3759.
- LEERS MPG, AARTS MMJ, (1998). Theunissen PHMH. E-cadherin and Calretinin:a useful combination immunohistochemical markers for differentiation between mesothelioma and metastatic adenocarcinoma. *Histopathology*;32:209-216.
- LEVEY, M., Alum in Ancient Mezopotamien Tecnology, *Isis*, 49,1958.
- Lİ H, WILLİNGHAM SB, TİNG JP, RE F. Cutting edge: inflammasome activation by alum and alum’s adjuvant effect are mediated by NLRP3. *J Immunol*. 2008;181:17–21.
- LİM SW. Aluminum potassium sulfate and tannic Acid injection for hemorrhoids. *J Korean Soc Coloproctol*. 2012 Apr;28(2):73-7. doi: 10.3393/jksc.2012.28.2.73. Epub 2012 Apr 30. PubMed PMID: 22606645; PubMed Central PMCID: PMC3349813.
- LUO Y, NİE J, GONG QH, LU YF, WU Q, SHİ JS., Protective effects of icariin against learning and memory deficits induced by aluminum in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34:792–795.
- MCKEE AS, MUNKS MW, MACLEOD MK, FLEENOR CJ, VAN ROOIJEN N, KAPPLER JW, MARRACK P. Alum induces innate immune responses through macrophage and mast cell sensors, but these sensors are not required for alum to act as an adjuvant for specific immunity. *J Immunol*. 2009 Oct 1;183(7):4403-14. doi: 10.4049/jimmunol.0900164. Epub 2009 Sep 4. PubMed PMID: 19734227; PubMed Central PMCID: PMC2912728.
- MOORE KL, DALLEY AF, (1995). Clinically Oriented Anatomy, Williams & Wilkins, Int Ed. 1995. İlgili Bölüm No: 3 (The Pelvis And Perineum, Sayfa: 278-281, 307-313)
- MOORE KL, PERSAUD TVN, (2002). Çeviri Editörü: Yıldırım M., Dalçık H., Okar İ., İnsan Embriyolojisi, 6. İngilizce Baskıdan Çeviri, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
- MOURO VGS, MENEZES TP, LİMA GDA, DOMİNGUES RR, ANA SOUZA CF, OLİVEİRA JA, MATTA SLP, MARİANA MACHADO N. How Bad Is Aluminum Exposure to Reproductive Parameters in Rats? *Biol Trace Elem Res* 2018; 183: 314–324.
- METTLER, C.C., History of Medicine, Blakistan Company, Toranto,1947.

- NAİM JO, VAN OSS CJ, WU W, GIESE RF, NICKERSON PA. Mechanisms of adjuvancy: I--Metal oxides as adjuvants. *Vaccine*. 1997 Aug;15(11):1183-93. PubMed PMID: 9286042.
- NAYEMIA K, NOLTE J, MICHELMANN HW, LEE JH, RATHSACK K, DRUSENHEIMER N. (2006). In Vitro-Differentiated Embryonic Stem Cells Give Rise To Male Gametes That Can Generate Offspring Mice, *Developmental Cell*, Volume 11, 125-132.
- NORDKAP L, JOENSEN UN, BLOMBERG MJ, JORGENSEN N. Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. *Mol.Cell. Endocrinol* 2012; 355: 221–230.
- NOYAN, A. 1993. Fizyoloji. 8. Baskı. Meteksan Anonim Şirketi, Ankara.
- OZAN, H. (2014). Ozan Anatomi. Klinisyen Tıp Kitabevleri. Ankara.
- PETORAK İ, (1986). Medikal Embriyoloji, Beta Basım.
- PİNEREST [https://tr.pinterest.com/pin/397724210817187021/] Erişim Tarihi: 23.Ocak.2020
- POIRIER J, SEMPLE H, DAVIES J, LAPOINTE R, DZIWENKA M, HILTZ M, ET AL. (2011) Double-blind, vehicle-controlled randomized twelve-month neurodevelopmental toxicity study of common aluminium salts in the rat. *Neuroscience* 193: 338–362.
- PRATICO D, URYU K, SUNG S, TANG S, TROJANOWSKI JQ, LEE VMY.. Aluminum modulates brain amyloidosis through oxidative stress in APP transgenic mice. *FASEB J* 2002; 16:1138–1140.,
- ROGERS J, KUAN M, ELLIS J. (1990). Calretinin and other CaBPs in the nervous system. *Adv Exp Med Biol*;269:195-203.
- ROSS MH, PAWLINA W. *Histology A Text And Atlas With Correlated Cell and Molecular Biology*. 6. Edition. Lippincott W&W. Philadelphia, 2011, 786-801.
- ROSS MH, PAWLINA W. *Histology* (5th edition). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2006.
- ROSS MH, PAWLINA W. *Histoloji Konu Anlatımı Ve Atlas* (6.baskı) Philadelphia: Lippincott Williams –Wilkins, 2014.
- ROSS, M.H., ROMRELL, L.J., 1989. *Histology A Text and Atlas*. 578-86 Second Edition; Williams & Wilkins; Baltimore / Hong Kong / London / Munich / San Francisco / Sydney / Tokyo.

ROSSİ P, SETTE C, DOLCİ S, GEREMİA R , (2000). Role Of C-Kit in Mammalian Spermatogenesis, J Endocrinol Invest, Oct;23(9):609-15.

SADLER TW, (2005). Çeviri Editörü: Başaklar Ac., Langman Medikal Embriyoloji, 9. Baskı, Palme Yayıncılık, Aayıncılık, Ankara.

ŞAHİNOĞLU, K. 2007. Kliniğe Yönelik Anatomi. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul.

SANCAK, B., CUMHUR, M. 2004 Fonksiyonel Anatomi 3. Baskı Odtü Yayıncılık, Ankara.

SARIKAYA G., 2011. Alüminyum ile oluşturulan sıçan ince bağırsak toksisitesi üzerinde melatoninin rolü. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

SARSILMAZ M. 2014. İnsan Anatomi. 1. Baskı. Akademi Basım ve Yayıncılık, İstanbul.

SAVORY, J., HERMAN, M. M., GHRİBİ, O. (2003). Intracellular mechanisms underlying aluminium-induced apoptosis in rabbit brain. J Inorg Biochem., 97 : 151-4.

SAYED M, RAWİ AND FATMA M, SEİF AL NASSR. Zinc sulphate and vitamin E alleviate reproductive toxicity caused by aluminium sulphate in male albino rats. Toxicology and Industrial Health 2015; 31 (3): 221–234.

SCHRANS-STASSEN BH, VAN DE KANT HJ, DE ROOIJ DG, VAN PELT AM, (1999). Differential Expression Of C-Kit In Mouse Undifferentiated And Differentiating Type A

SCHWALLER B. Cytosolic Ca²⁺ buffers. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010;2:a004051. doi: 10.1101/cshperspect.a004051.

SCHWALLER B. Calretinin: from a “simple” Ca(2+) buffer to a multifunctional protein implicated in many biological processes. Front Neuroanat. 2014;8:3. doi: 10.3389/fnana.2014.00003.

SENTURK T, AYDİNLARA A, YİLMAZ Y, YİLMAZTEPE ORAL A, OZDABAKOĞLU O, ULUKAYA E. Serial changes in circulating M30 antigen, a biomarker of apoptosis, in patients with acute coronary syndromes: relationship with the severity of coronary artery disease. Coron Artery Dis 2009; 20:494–498.

SNELL, R.S., 2004. Klinik Anatomi. 6. Baskı, Çev. Yıldırım, M. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.

ŞEFTALİOĞLU A, (1998). Genel & Özel İnsan Embriyolojisi, 3. Baskı, Tıp&Teknik Yayıncılık, Ankara.

TANAKA SS, TOYOOKA Y, AKASU R, FUKUI YK, NAKAHARA Y, SUZUKİ R. (2000). The Mouse Homolog Of Drosophila Vasa Is Required For The Development Of Male Germ Cells, Genes Development, 14:841-853.

TEKELİOĞLU M, (1995). İnsan Üremesi Ve Gelişmesi, Dumat Ofset Matbaacılık.

TOSUN M, (1998). İnsan Gonadlarının İntrauterin Gelişiminin Histolojik Değerlendirilmesi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji Embriyoloji Tıp Anabilim Dalı, Doktora Tezi-Konya.

USTA, A., 2005. Leptinin Yenidoğan Sıçanların Testis Germ Hücrelerine Etkisinin Işık Mikroskopi Düzeyinde İncelenmesi. Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Denizli.

ÜNVER, A.S., "Tcdbirül Misafirin Risalesi" (İbni Sina) (Çev. Hazmi Tura), Türk Tıp Tarihi Arşivi, 3 (10), 1938.

WHITE RG, COONS AH, CONNOLLY JM. Studies on antibody production. III The alum granuloma. J Exp Med. 1955;102:73–82.

WIKİPEDIA, Ammonium aluminium sulfate, 2019 Erişim: [https://en.wikipedia.org/wiki/Ammonium_aluminium_sulfate] Erişim Tarihi: 24 Ocak 2020

WU YH, ZHOU ZM, XİONG YL, WANG YL, SUN JH, LİAO HB, LUO XD. Effects of aluminum potassium sulfate on learning, memory, and cholinergic system in mice. Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1998 Nov;19(6):509-12. PubMed PMID: 10437134.

XIA W, MRUK DD, LEE WM, CHENG CY, (2005). Cytokines And Junction Restructuring During Spermatogenesis-A Lesson To Learn From The Testis. Cytokine Growth Factor Rev. Aug-Oct;16(4-5):469-493.

XU W, ZHU Q, ZHANG B, LİU S, DAİ X, GAO C, GAO L, CUİ Y. Protective effect of calretinin on testicular Leydig cells via the inhibition of apoptosis. Aging (Albany NY). 2017 Apr;9(4):1269-1279. doi: 10.18632/aging.101226. PubMed PMID: 28437248; PubMed Central PMCID: PMC5425126.

YANG H, HAN D, KİM JR, SİM JC. Effects of -Tocopherol on Cadmium-Induced Toxicity in Rat Testis and Spermatogenesis. J Korean Med Sci 2006; 21: 445-51.

YILDIRIM, M. 2011. Gray's Anatomi. Güneş Kitabevi. Ankara

YILDIRIM, M., 2006. İnsan Anatomisi. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara.

YOSHINAGA K, NISHIKAWA S, OGAWA M, HAYASHI S, KUNISADA T, FUJIMOTO T. (1991).
Role Of C-Kit In Mouse Spermatogenesis: Identification Of Spermatogonia As A Specific Site Of
C-Kit Expression And Function, Development, Oct;113(2):689-99.

YURDAKÖK K, İnce T. Aşı Adjuvanları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008; 51: 225-39.

YÜCEL, H.A., 2003. Erkek Genital Sistemi. Gökmen-Gövsu, F. (Ed.), Sistemik Anatomi. İzmir
Güven Kitabevi, İzmir.

ZHANG D, LIU X, PENG J, HE D, LIN T, ZHU J. (2014), Potential Spermatogenesis Recovery With
Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells In An Azoospermic Rat Model. Int J Mol Sci. Jul
24;15(8):13151-65.)

ZHU YZ, SUN H, YANG FU, WANG J, SONG M, LI M, LI YF, MIAO LG. Effects of sub-chronic
aluminum chloride on spermatogenesis and testicular enzymatic activity in male rats. Life
Sciences 2014; 102: 36-40.

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Amasya Merzifon ilçesinde doğdum. İlkokul eğitimimi Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nin Girne ilçesindeki, 23 Nisan İlköğretim Okulunda, ortaokul eğitimimi Tekirdağ'ın Malkara ilçesindeki Mehmet Akif Ersoy İlköğretim Okulunda lise eğitimimi, İstanbul'un Tuzla ilçesindeki Tuzla Lisesinde tamamladım. 2009 yılında Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat fakültesinde Biyoloji Bölümünde eğitime başladım. 2014 yılında lisans eğitimini tamamladım ve 2015 yılında pedagojik formasyon sertifikamı aldım. 2015 yılında Anadolu Üniversitesi Sağlık Kurumları İşletmesini tamamladım. 2017 yılında yüksek lisans eğitimine başladım. 2018 Anadolu Üniversitesinde Kamu Yönetimi bölümünü bitirdim.



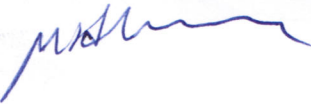
T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(AKUHADYEK)

Sayı: 49533702/38

Tarih : 13/03/2018

Konu: AKÜHADYEK-28-18-Referans nolu araştırma
Prof. Dr. Murat TOSUN
A.K.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD.
Afyonkarahisar

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na sunmuş olduğunuz "Günlük yaşantıda sık olarak gıda sektöründe kullanılan alüminyum potasyum sülfatın (şap) rat testisleri üzerine etkilerinin histolojik olarak araştırılması" isimli araştırma projesi AKUHADYEK yönetmeliğine ve evrensel etik ilkelere uyumlu olduğuna karar verilmiş ve **onaylanmıştır**.

Görevi	Adı	İmza	Görevi	Adı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Yahya KUYUCUOĞLU		Üye	Vet. Hekim Engin GÖKSEL	
Üye	Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ		Üye	(sivil toplum kuruluş üyesi) Halil KARGA	
Üye	Prof. Dr. Hatice ÇİÇEK		Üye	(Halk üyesi) Yunus DOLU	
Üye	Doç. Dr. Murat Sırrı AKOSMAN				

YÜKSEK LİSANS TEZİ 5

ORIJINALLIK RAPORU

% 15	% 12	% 3	% 6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikerisim.aku.edu.tr İnternet Kaynağı	% 5
2	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 2
3	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
5	burkonturizm.com İnternet Kaynağı	% 1
6	sagens.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
7	www.forumfokurtu.com İnternet Kaynağı	<% 1
8	ARTIRAN, M. Özge, DÖNMEZ, Dilek Burukoğlu, BAYÇU, Cengiz and YILMAZ, Hülya. "Gentamisin'le Testis Hasarı Oluşturulan sıçanlarda C Vitamininin Koruyucu Etkisi",	<% 1

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Rektörlüğü, 2017.

Yayın

9	tgkdc.dergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
10	Submitted to Mersin Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
11	Submitted to Afyon Kocatepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
12	Submitted to İstanbul Medeniyet Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
13	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
14	www.egetipdergisi.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
15	"Sözlü Sunum Özetleri / Abstracts Of Oral Presentations", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
16	Submitted to Beykent Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
17	Submitted to Nigde University Öğrenci Ödevi	<% 1

Submitted to Syiah Kuala University

18

Öğrenci Ödevi

<% 1

19

www.oftalmoloji.org

İnternet Kaynağı

<% 1

20

Submitted to Pamukkale Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% 1

21

egetip.net

İnternet Kaynağı

<% 1

22

www.fusabil.org

İnternet Kaynağı

<% 1

23

www.tfbd.org.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

24

acikerisim.bartın.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% 1

25

hippocratescongress.com

İnternet Kaynağı

<% 1

26

www.iccdss.org

İnternet Kaynağı

<% 1

27

sbk2017.org

İnternet Kaynağı

<% 1

28

www.pratiquesoptimalesavc.ca

İnternet Kaynağı

<% 1

29

www.sporbilim.com

İnternet Kaynağı

<% 1

30	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
31	www.iecses.org İnternet Kaynağı	<% 1
32	ekap.net İnternet Kaynağı	<% 1
33	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
34	izdokongreleri.org İnternet Kaynağı	<% 1
35	upcommons.upc.edu İnternet Kaynağı	<% 1
36	tbgder.org İnternet Kaynağı	<% 1
37	wcssr.org İnternet Kaynağı	<% 1
38	Submitted to Abant İzzet Baysal Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
39	ERDEMLİ, Esra, Atabenli, ERGENECİ, Deniz, ATAHAN, Şafak and IŞIKAY, Levent. "Cisplatinin sıçan böbrek ve testisleri üzerine etkileri", Ankara Üniversitesi, 1999. Yayın	<% 1

40

www.akademikbilgisistemi.com

İnternet Kaynağı

<% 1

41

Submitted to Ataturk Universitesi

Öğrenci Ödevi

<% 1

42

KOCABAŞ, Volkan, BÜYÜKBAŞ, Sadık, ŞAHİN, Dursun Ali and BAŞARILI, Mustafa Kemal.

"Hemorajik şoku izleyen iskemi-reperfüzyon hasarının karaciğer oksidan-antioksidan durumuna etkisi", Selçuk Üniversitesi, 2009.

Yayın

<% 1

43

Bryant. 21st Century Sociology A Reference Handbook

Yayın

<% 1

44

Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat