

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

**SIÇAN TESTİS DOKUSUNDA KADMIYUM İLE
OLUŞTURULAN HASAR ÜZERİNE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ
EKSTRESİNİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Tezi Hazırlayan
Simge TAŞCIOĞLU

Danışman
Doç.Dr. Mehmet Fatih SÖNMEZ

Yüksek Lisans Tezi

Haziran 2012
KAYSERİ

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

**SIÇAN TESTİS DOKUSUNDA KADMIYUM İLE
OLUŞTURULAN HASAR ÜZERİNE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ
EKSTRESİNİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Tezi Hazırlayan
Simge TAŞCIOĞLU**

**Danışman
Doç.Dr. Mehmet Fatih SÖNMEZ**

Yüksek Lisans Tezi

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TSY- 09-775 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**HAZİRAN 2012
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı:

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

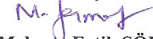
“Sıçan Testis Dokusunda Cadmium İle Oluşturulan Hasar Üzerine Üzüm Çekirdeği Ekstresinin Etkilerinin Araştırılması” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Simge TAŞCIOĞLU



Danışman



Doç.Dr. Mehmet Fatih SÖNMEZ

Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR

Doç.Dr. Mehmet Fatih SÖNMEZ danışmanlığında Simge TAŞCIOĞLU tarafından hazırlanan “Sıçan Testis Dokusunda Cadmium İle Oluşturulan Hasar Üzerine Üzüm Çekirdeği Ekstresinin Etkilerinin Araştırılması” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

..... / / 2012

JÜRİ

Danışman : Doç. Dr. M. Fatih SÖNMEZ

İmza

M. Fatih Sönmez

Üye : Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR

Saim Özdamar

Üye : Doç. Dr. Niyazi ACER

Niyazi Acer

Üye : Yrd. Doç. Dr. Tolga ERTEKİN

Tolga Ertekin

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yapmış olduğum bu çalışmada verdiği destek ve emekten dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Fatih SÖNMEZ'e ve bilgilerinden faydalandığım Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. BirkanYAKAN'a, bölüm arkadaşlarım Derya AKKUŞ ve Ayşegül Burçin TÜRKMEN'e ve maddi manevi her zaman yanımda olan AİLEM'e teşekkürlerimi sunarım.

SIÇAN TESTİS DOKUSUNDA KADMIYUM İLE OLUŞTURULAN HASAR ÜZERİNE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRESİNİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Simge TAŞCIOĞLU

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı

Yüksek Lisans Tezi, Haziran 2012

Danışman: Doç.Dr. Mehmet Fatih SÖNMEZ

ÖZET

Kadmiyum mineral madenciliği, tarım ve endüstri gibi birçok değişik insan aktivitesi sonucu çevremizde açığa çıkan toksik bir metaldir. Bu metal yaşlı ve sigara içenlerin kanında, seminal plazmasında ve folliküler sıvısında artış göstermektedir. Kadmiyum hücrenin çoğalması, farklılaşması, apoptozunu ve diğer hücresel aktivitelerini etkilemektedir. Kadmiyumun gen transkripsiyonu ve translasyonu üzerine de etkilerinin olduğu bilinmektedir. Üzüm çekirdeği de antioksidan özelliği çok fazla olan bir maddedir. Biz bu çalışmada kadmiyum ile testis dokusunda oluşturulan hasar üzerine üzüm çekirdeği ekstresinin koruyucu etkisini araştırmayı amaçladık. Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde (DEKAM) yetiştirilen ergin erkek Wistar albino türü sıçanlar kullanıldı. Denekler rastgele 4 gruba ayrıldı. Grup I; (n=6) kontrol grubu, grup II; (n=6) 2,5 mg/kg (intraperitoneal) kadmiyum uygulanan sıçanlar, grup III; (n=6) 2,5 mg/kg kadmiyum + 100 mg/kg üzüm çekirdeği ekstresi (intragastrik), grup IV; (n=6) 100 mg/kg üzüm çekirdeği ekstresi (intragastrik) uygulanarak oluşturuldu. Üzüm çekirdeği ekstresi uygulamasının 8. gününde 2. ve 3. gruplara kadmiyum uygulandı ve uygulamadan 48 saat sonra deneklere dekapite edilerek testis dokuları alındı. Parafine gömülen örneklerden alınan kesit örnekleri incelendi ve değerlendirildi. Kadmiyum uygulanan grupta germinal epitelde düzensizlik, lümene epitel hücre dökülmesi, epitel hücreleri arasında vakuol oluşumu ve yer yer nekrotik tübüller gözlendi. Kadmiyum uygulanan grupta seminifer tübül çapları ve Johnsen'in tübüler biyoksi skoru kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalmış olarak belirlendi. Koruyucu amaçlı verilen üzüm çekirdeği ekstresinin ise bu skorları artırdığı gözlendi. Sonuç olarak kadmiyum uygulaması testis dokusunda çok ciddi histopatolojik değişiklikler oluşturmakta olduğu ve koruyucu amaçlı verilen üzüm çekirdeği ekstresinin bu hasarı engellediği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kadmiyum, Üzüm Çekirdeği Ekstresi, Testis, Sıçan.

A RESEARCH ON EFFECTS OF GRAPE SEED EXTRACT ON RAT TESTICAL TISSUES WHICH WAS DAMAGED WITH CADMIUM

Simge TAŞÇIOĞLU

Erciyes University, Depertman of Histology and Embryoloji

MS Thesis, June 2012

Advisor: Doç.Dr. Mehmet Fatih SÖNMEZ

ABSTRACT

Cadmium is a toxic metal in our environment which comes out of many activities such as mining, agriculture and industry. This metal shows an increase in the blood, seminal fluids and follicular cells of elder and smoking people. Cadmium effects proliferation, apoptosis, diferansation and all other activities of cell. It is also known that cadmium is effective on genetic transcription and translation. Grape seed is a highly antioxidant natural material. Grape seed is a natural extract of vitis vinifera. And it is known with antioxidant and protective features under the oxidative stress and effects of heavy metals. In this study we established to investigate the protective effect of grape seed extract on cadmium damage to testis tissue. In this study, adult male Wistar albino rats that raised in DEKAM (Erciyes University Experimental And Clinic Researches Centre) are used. Rats are seperated into four random groups. Group 1; (n=6) control group, group 2; (n=6) 2.5 mg/kg (intraperitoneal) cadmium administrated rats, group 3; (n=6) 2.5 mg/kg cadmium plus 100 mg/kg grape seed was administrated (intragastric), group 4; (n=6) 100 mg/kg grape seed extract (intragastrik) was administrated. Cadmium were application grape extract seed groups 2 and 3 on day of 8 and all the subjects are killed by decapitation. Testes of samples are taken and identified and it was buried into paraffine. Section examples which was buried into paraffine is analysed and reviewed. Germinal epithelium irregularities, epithelial cell loss in lumen, formation of the vacuoles between epithelial cells and necrotic tubules was observed to applied cadmium in the group. The diameters of seminiferous tubules and tubular biyoksi score of Johnsen compared to control group; significantly decreased. These scores was increased by the grape seed extract for protective purposes. As a result of application of cadmium create a very serious changes on testicular tissue and the grape seed extract for protective purposes inhibited this damage.

Key Words: Cadmium, Grape Seed Extract, Testis, Rat.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI	ii
ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİL LİSTESİ	xii
TABLO LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Genital istemin embriyolojisi	3
2.1.1. Gonadların Gelişimi	3
2.1.2. Farklanmamış Gonad	4
2.1.3. Testis	5
2.2. Testisin anatomisi.....	7
2.3. Testisin histolojisi	8
2.3.1. Seminifer Tübül.....	8
2.3.2. Sertoli Hücreleri	9
2.3.2.1. Kan-testis bariyeri	11
2.3.3. İntersitisyum.....	11
2.3.3.1. Leydig hücreleri	11
2.4. KADMİYUM.....	12
2.4.1 Kadmiyumun Metabolizması	13
2.4.2. Kadmiyumun Organlar Üzerine Etkileri	15
2.5. ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRESİ.....	20
2.5.1. Üzüm çekirdeğinin antioksidan özellikleri.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1 Deneysel Prosedür	25
3.2. Seminifer Tübül Çaplarının Ölçümü	27

3.3. Johnsen Testiküler Biyopsi Skoru	27
3.4 İstatistiksel analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Işık Mikroskopik Bulgular	29
4.2. Seminifer Tübül Çapları Ölçüm Sonuçları.....	29
4.3. Johnsen Testiküler Biyopsi Skoru Sonuçları.....	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	37
6. KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	51

KISALTMALAR

DEKAM	:	Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi
IARC	:	Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi
Cd	:	Kadmiyum
Zn	:	Çinko
CdCl ₂	:	Kadmiyum klorür
ZnCl ₂	:	Çinko klorür
µg	:	Mikrogram
ml	:	Mililitre
mg	:	Miligram
kg	:	Kilogram
MT	:	Metallotionein
CdMT	:	Kadmiyum-metallotionein kompleksi
CaBP	:	Kalsiyum Bağlayan Protein
HE	:	Hemotoksilen-Eozin
LH	:	Lüteinleştirici hormon
FSH	:	Folikül stimulan hormon
AMH	:	AntiMüllerian hormon
MIS	:	Müllerian inhibitör madde
Cu	:	Bakır
Fe	:	Demir
GPx	:	Glutatyon Peroksidaz
TDF	:	Testis belirleyici faktör
Gsh	:	Glutatyon
Gshr	:	Redüklenmiş glutatyon

GER	:	Granüler endoplazmik retikulum
SER	:	Agranüler endoplazmik retikulum
ABP	:	Androjen bağlayıcı protein
KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
PKC	:	Protein kinaz-C
ACE	:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
GSE	:	Grape seed extract (Üzüm çekirdeği ekstresi)
JTBS	:	Johnsen Testiküler Biyopsi Skoru
GSSG	:	İndirgenmiş formdaki glutatyon

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 2.1:	A. 3 haftalık embriyoda yolk kesesi duvarında, allantois bağlantısına yakın bir yerde primordiyal germ hücrelerini gösteren şematik çizim. B. Primordiyal germ hücrelerinin, son bağırsak ve dorsal mezenter boyunca genital kıvrıma doğru göç yolu. (Langman's Medikal Embriyoloji'den alınmıştır)	4
Şekil 2.2:	Gelişimin 8. haftasında testisten geçen ve tunika albuginea, testis kordları, rete testis ve primordial germ hücrelerini gösteren transvers kesiti gösteren şematik çizim. B: Testis ve genital kanalın 4.aydaki görünümünün şematik çizimi. At nalı şeklindeki testis kordonları rete testis kordonlarıyla devam etmektedir. Mezonefrik kanala giren duktuli eferentelere dikkat ediniz. (Langman's Medikal Embriyoloji'den alınmıştır)	5
Şekil 2.3:	Testisin anatomisi (Sobotta Atlas of Human Anatomy)	7
Şekil 2.4:	Testis ve üreme yollarını gösteren şematik çizim (Ross, Romrell, Histoloji. A Text and Atlas, 5th ed.'dan modifiye edilmiştir.)	8
Şekil 2.5:	Testiste seminifer tübüllerin ışık mikroskopunda görünümü. X20, hematoxilen ve eozin.	9
Şekil 2.6	Bir seminifer tübülde Sertoli hücrelerinin yerleşimi, birbirleri ile bağlantıları ve gelişimin farklı dönemlerindeki spermatojenik hücreleri gösteren çizim (Ross, Romrell, Histology A Text and Atlas'tan).	10
Şekil 4.1:	Kontrol grubuna ait sıçan testis dokusu. Seminifer tübüller normal olarak gözlenmekte (H&E)	31
Şekil 4.2:	Sadece üzüm çekirdeği verilen gruba (Grup IV) ait testis dokusu. Seminifer tübüller normal olarak gözlenmekte (H&E)	31
Şekil 4.3:	Sadece kadmiyum uygulanan gruba (Grup III) ait testis dokusu. Damarlarda konjesyon (ok), hemoraji (h) ve seminifer tübül epitelinde hücreler arasında vakuol oluşumu görülmekte (H&E)	32
Şekil 4.4:	Sadece kadmiyum uygulanan gruba (Grup III) ait testis dokusu. Damarlarda konjesyon (k), seminifer tübül lümenine hücre dökülmesi (ok) ve germinal epitelde düzensizlik (*) ayırt edilmekte (H&E).	33
Şekil 4.5:	Sadece kadmiyum uygulanan gruba (Grup III) ait testis dokusu. Seminifer tübül epitel hücreleri arasında vakuol oluşumu (*) ve çok çekirdekli hücreler (ok) gözlenmekte (H&E).	33

Şekil 4.6:	Sadece kadmiyum uygulanan gruba (Grup III) ait testis dokusu. Damarlarda konjesyon, seminifer tübül germinal epitelinde düzensizlik ve epitel hücreleri arasında vakuol oluşumu (*) görülmekte (H&E)	34
Şekil 4.7:	Sadece kadmiyum uygulanan gruba (Grup III) ait testis dokusu. Seminifer tübüllerin bazılarında eozinofilik boyanma (*) ayırt edilmekte (H&E).	34
Şekil 4.8:	Sadece kadmiyum uygulanan gruba (Grup III) ait testis dokusu. Seminifer tübüller arasındaki intertisyel alanda mononuklear hücre infiltrasyonu (ok) gözlenmekte (H&E)	35
Şekil 4.9:	Kadmiyum ile birlikte üzüm çekirdeği eksterisinin birlikte uygulandığı gruba (Grup III) ait testis dokusu. Seminifer tübül kontürlerinde düzensizlik (kalın ok) ve bazı tübüllerde lümene epitel hücre dökülmesi (ok) gözlenmekte (H&E)	36
Şekil 4.10:	Kadmiyum ile birlikte üzüm çekirdeği eksterisinin birlikte uygulandığı gruba (Grup III) ait testis dokusu. Seminifer tübüllerin bazılarında lümene epitel hücre dökülmesi (*) ve epitel hücreleri arasında vakuol oluşumu (ok) ayırt edilmekte (H&E)	36

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 3.1:	Işık Mikroskobu Doku Hazırlama Tekniği	26
Tablo 3.2:	Hematoksilen-Eozin Boyama Tekniği	26
Tablo 3.3:	Masson'un Üçlü Boyama Tekniği	27
Tablo 3.4:	Johnsen Testiküler Biyopsi Skolaması	28
Tablo 4.1:	Seminifer tübül çapı ölçüm sonuçları. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. * Grup I ile karşılaştırıldığında $p < 0.001$; ** Grup II ile karşılaştırıldığında $p < 0.001$	30
Tablo 4.2:	Johnsen Testiküler Biyopsi Sonuçları. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. * Grup I ile karşılaştırıldığında $p < 0.001$; ** Grup II ile karşılaştırıldığında $p < 0.001$	30

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kadmiyum mineral madenciği, tarım ve endüstri gibi birçok değişik insan aktivitesi sonucu çevremizde açığa çıkan toksik bir metaldir (1). Kadmiyum ve kadmiyum bileşikleri, 1993 yılında Uluslararası Kanseri Araştırma Merkezi (IARC) tarafından insan için karsinogenik olarak (grup I) sınıflandırılmıştır (2). Bu metal yaşlı bireylerde ve sigara içenlerin kanında, seminal plazmasında ve folliküler sıvısında artış göstermektedir (3). Kadmiyum hücrenin proliferasyonunu, diferansiyasyonunu, apoptozunu ve diğer hücresel aktivitelerini etkilemektedir. Kadmiyumun gen transkripsiyonu ve translasyonu üzerine de etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra, oksidatif hasarda DNA tamir sürecinin savunma mekanizmalarını etkiliyor olması genotoksik etki mekanizmalarından diğer bir tanesidir (4). Kadmiyum gonadotropin, ovarial progesteron ve ovulasyon oranını düşürmekte, plasenta yapısını bozarak gebeliği de ters yönde etkilemektedir (5, 6). Kadmiyum organizmada direk olarak ya da immün sistem gibi homeostatik mekanizmaları etkileyerek toksik etki göstermektedir (7). Uzun süre kadmiyuma maruz kalınması sonucu birçok organda özellikle erkek ve dişi üreme sisteminde, böbrekler ve endokrin sistemde yapısal ve fonksiyonel bozukluklar meydana gelmektedir (1).

Kanser oluşumunun engellenmesi için vücutta antioksidan miktarının azalmaması, yaşlanma ile birlikte antioksidan takviyesi yapılması gerekir. Üzüm çekirdeği de antioksidan özelliği çok fazla olan bir maddedir (8). Oksidatif stres ve ağır metallere maruz kalma sırasında antioksidan ve hücreyi koruyucu etkisi olduğu bilinen üzüm çekirdeği ekstresi, vitis vinifera'nın tohumlarının doğal ekstresidir. Bitki flavonoidlerinin pro-antosiyanın oligomerlerinin en yararlı gruplarından birinin zengin

bir kaynağıdır (9). Bu flavonodilerin sağığı a birçok etkisi bulunur; intrasellüler vitamin C seviyelerini arttırabilir kapiller geçirgenliğini, kırılğanlığını, rtc oksidanları, serbest radikalleri azaltır (10, 11).

Bu çalışmanın amacı, testislerdeki kadmiyumun oluşturduğu hasar üzerine oral uygulanan üzüm çekirdeğinin koruyucu etkisinin olup olmadığının ışık mikroskopik olarak belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GENİTAL SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

Embriyonun genetik ve kromozomal cinsiyeti ovumu dölleyen sperm çeşidi ile fertilizasyon sırasında belirleniyor olsa da erkek ve dişi morfolojik karakteristikleri embriyonik 7. haftaya kadar gelişime başlamazlar. Genital sistem erken dönemde her iki cinsten de birbirine benzer, bu nedenle genital sistemin gelişiminin başlangıç periyodu seksüel gelişimin farklanmamış safhası olarak adlandırılır (12).

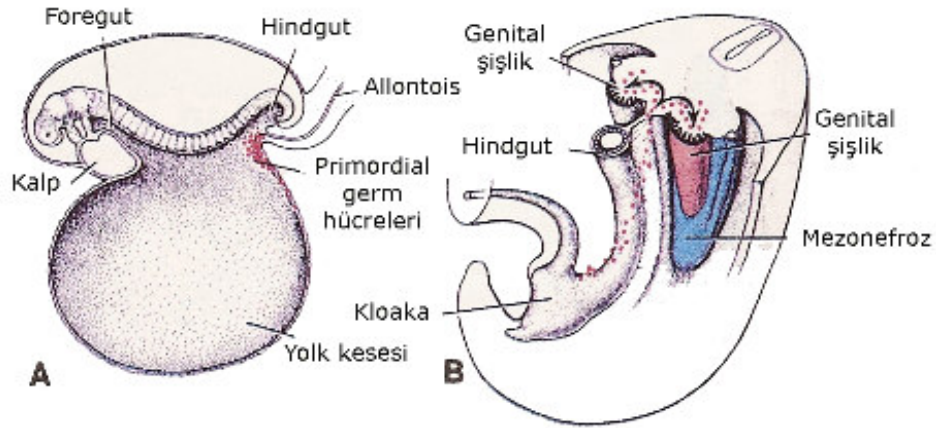
Cinsiyetin ikiye ayrılmasındaki anahtar, seksüel belirleyen bölgesinde testis belirleyici faktör genini taşıyan Y kromozomudur. Bu faktörün varlığı ya da yokluğu gonadal farklılaşma üzerinde doğrudan etkilidir ve aynı zamanda bir şelale gibi Y kromozomundan aşağı doğru birçok başka genin de rudimenter cinsiyet organlarının kaderini tayin etmek için harekete geçmesini sağlayacak olan düğmeyi çevirir (13).

2.1.1. Gonadların Gelişimi

Embriyonun cinsiyeti genetik açıdan daha fertilizasyon sırasında belirlenmiş olmasına rağmen gelişimin 7. haftasına kadar gonadlar erkek ve dişi morfolojik özelliklerine sahip değildirlir (13).

Gonadlar (testisler ve overler) üç kaynaktan köken alırlar (Şekil 2.1) (12).

- Posterior abdominal duvarın mezotel döşesi (mezodermal epitel),
- Altındaki mezenşim (embriyonik bağ dokusu),
- Primordial germ hücreleri.



Şekil 2.1: A. 3 haftalık embriyoda yolk kesesi duvarında, allantois bağlantısına yakın bir yerde primordiyal germ hücrelerini gösteren şematik çizim. B. Primordiyal germ hücrelerinin, son barsak ve dorsal mezenter boyunca genital kıvrıma doğru göç yolu. (Langman's Medikal Embriyoloji'den alınmıştır.)

Gonadlar başlangıçta bir çift uzunlamasına kölomik epitelin proliferasyonu ve altındaki mezenşimin yoğunlaşmasıyla oluşmuş genital veya gonadal kabarıklık halinde belirirler. Gelişimin 6. haftasına kadar genital kabarıklıklar içinde germ hücreleri mevcut değildir. Primordiyal germ hücreleri insan embriyosunda gelişimin erken devrelerinde yolk kesesinin allantoise yakın duvarındaki endoderm hücreleri arasında belirmektedir. Ameboid hareketlerle son bağırsağın mezenterinin dorsali boyunca ilerleyerek 5. haftanın başında primitif gonadlara ulaşır ve 6. haftada da genital kabarıklıkları işgal eder. Kabarıklıklara ulaşamadıkları takdirde gonadlar gelişemez. Gonadların over ve testise farklanmasında primordiyal germ hücrelerinin indükleyici etkisi vardır (13).

2.1.2. Farklanmamış Gonad

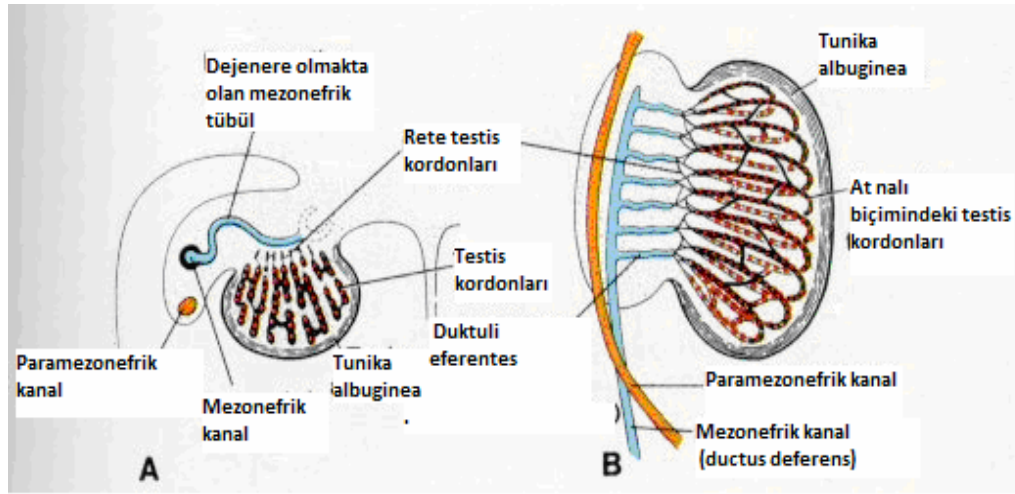
Gonadal gelişimin ilk safhaları 5. haftada ortaya çıkar. Primordiyal germ hücrelerinin primitif gonadlara ulaşmasından hemen önce ve ulaşması sırasında genital kabarıklığın kölomik epiteli proliferate olur ve epitel hücreleri altındaki mezenşim içine girerler. Burada primitif cinsiyet kordonları denilen irregüler şekilli kordonları oluşturur. Hem erkek hem dişi embriyolarında bu kordonlar yüzey epiteline bağlıdır. Bu dönemde erkek veya dişi gonadlarının birbirinden ayırt edilmesi mümkün değildir ve bu evredeki gonada farklanmamış gonad adı verilir (13).

2.1.3. Testis

Y kromozomunun kısa kolu üzerindeki testis belirleyici faktörler için SRY geni farklanmamış gonadın testis olarak gelişiminde bir anahtar fonksiyonu görmektedir (12). Testis belirleyici faktörü kodlayan Y kromozomunun etkisiyle, primitif cinsiyet kordonları çoğalmaya devam ederler ve testis veya meduller kordonları oluşturmak üzere medullanın iç kesimlerine doğru ilerlerler. Kordonlar bezin hilusuna doğru daha sonra rete testis tübüllerini oluşturacak ince hücre sıralarından ibaret bir ağ şekline dönüşürler. Gelişimin daha ileri evrelerinde testis kordonları yüzey epiteliyle olan ilişkilerini kaybederler. Daha sonra testisin karakteristik bir özelliği olan tunika albuginea adlı yoğun fibröz bir bağ dokusu bu kordonları yüzey epitelinden ayırır. Dördüncü ayda testis kordonları at nalı şeklini alır ve bu at nalının uçları rete testis ile devam eder. İnterstisiyel Leydig hücreleri gonadal kabarıklığın orijinal mezenşiminden köken alır ve bu kordların farklanmaya başlamasından hemen sonra gelişmeye başlarlar. Gebeliğin 8. haftasında Leydig hücrelerinden testosteron üretimi başlar. Bununla birlikte testis genital kanal ve dış genital farklanmasını etkileyecek hale gelmiştir. Puberteye kadar solid halde kalan kordların pubertede lümenleri açılarak seminifer tübüller oluştururlar. Seminifer tübüller bir kere kanalize olduktan sonra rete testis tübülleri katılır ve daha sonra duktuli efferenteslere girerler. Bu duktuli efferentesler mezonefrik sistemin geri kalan boşaltım tübülleridir. Duktus deferens olarak bilinen bu kanallar rete testis ile mezonefrik veya Wolffian kanalları arasında bir bağlantı işlevi görürler (Şekil 2.2) (13).

Testislerin büyümesi ve mezonefrik böbreklerin atrofisi, testislerin posterior abdominal duvar boyunca kaudal yönde hareketine müsaade etmektedir. Müllerian inhibitör madde (MIS) ile uyarılan paramezonefrik duktusların atrofisi, testislerin transabdominal olarak derin inguinal halkaya doğru hareketini sağlamaktadır. Processus vaginalisin büyümesi, testislerin inguinal kanal boyunca skrotuma ilerlemelerinde rehberlik etmektedir. Yirmialtıncı haftada testisler posterior abdominal duvardan, retroperitoneal olarak derin inguinal halkaya doğru inerler. Testislerdeki bu pozisyonel değişiklik fetal pelvisin genişlemesi ve embriyonun boyutlarında uzama ile birlikte olmaktadır. Testislerin inguinal kanal boyunca skrotuma inmelerindeki sebepler çok az oranla bilinmekle birlikte, bu durumun fetal testislerce üretilen androjenlerle (testosteron) kontrol edildiği kabul edilmektedir. Testislerin inguinal kanala geçişinde karın içi organların

büyümesine bağlı olarak intraabdominal basınç artışının rol oynadığı düşünülmektedir. Testislerin inguinal kanallardan skrotuma inişi genellikle 26. haftada başlar ve 2-3 gün devam eder. Testisler periton ve processus vaginalis dışından geçerler. Testisler skrotuma girdikten sonra, inguinal kanal spermatik kord etrafına kasılır. Terminde doğmuş yeni doğanların %97'den fazlasında, her iki testis de skrotum içerisinde bulunur. Doğumdan sonra ilk üç ay içerisinde inmemiş testislerin çoğu skrotuma iner. Bir yaşında sonra testislerin kendiliğinde (spontan) skrotuma inişleri gözlenmez (12).



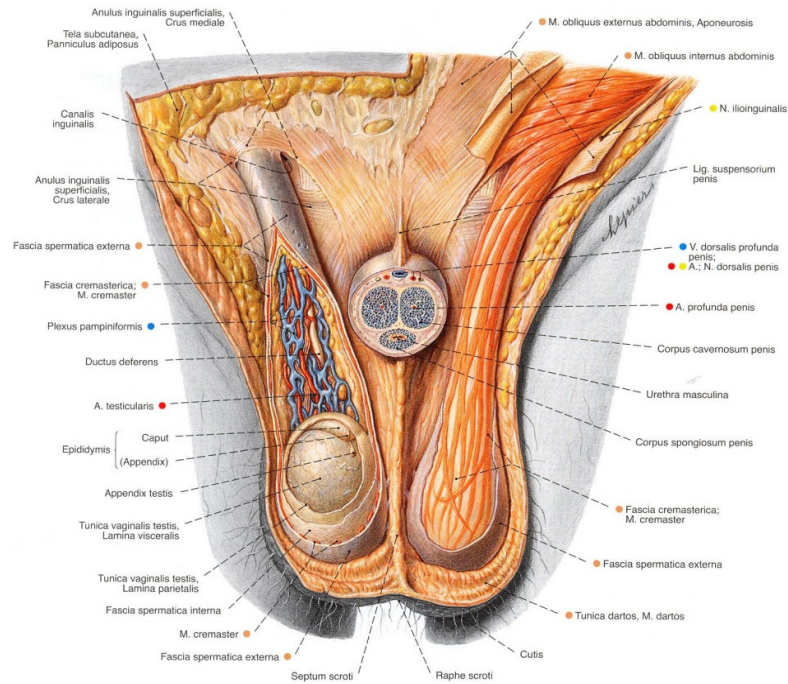
Şekil 2.2: Gelişimin 8. haftasında testisten geçen ve tunika albuginea, testis kordları, rete testis ve primordial germ hücrelerini gösteren transvers kesiti gösteren şematik çizim. **B:** Testis ve genital kanalın 4.aydaki görünümünün şematik çizimi. At nalı şeklindeki testis kordları rete testis kordlarıyla devam etmektedir. Mezonefrik kanala giren duktuli eferenteslere dikkat ediniz (Langman's Medikal Embriyoloji'den alınmıştır).

Deri ve fibromuskuler yapıdaki skrotum içinde spermatik kordon ile asılı duran testisler hem ekzokrin hem endokrin salgı yapan bir organdır. Ekzokrin salgısı seminifer tübül adı verilen bileşik tübüler yapıdaki kanalcıklarda yapılır (Şekil 2.3). Testiküler sıvı ve spermatozoon testisin ekzokrin salgısını oluşturur. Endokrin salgısı ise Leydig hücrelerinde yapılan steroid yapıdaki testosterondur (14).

Testisin ön kenarı ile yan yüzleri çift yapraklı bir seröz zar, tunika vaginalis testis ile örtülüdür (15).

2.2. TESTİSİN ANATOMİSİ

Testisler erkek üreme hücrelerini (spermatozoon) ve erkeğe özgü seks hormonlarını üreten kuş yumurtası büyüklüğünde oluşumlar olup skrotum içerisinde asılı olarak bulunur. Sağlı sollu bir çift olan testisler 4-5 cm uzunluğunda, 2.5 cm genişliğinde, 3 cm kalınlığında ve 10-14 gr ağırlığındadır. Oval biçimde olup yanlardan basıktır ve skrotum içerisinde bulunur. Sol testis sağ testisten 1 cm daha aşağıdadır. Testisin facies medialis ve facies lateralis olmak üzere iki yüzü; margo anterior ve margo posterior olmak üzere iki kenarı; extremitas superior ve extremitas inferior olmak üzere iki ucu vardır. Testislerin uzun eksenleri tam vertikal yönde bulunmaz. Üst ucu biraz önde ve dışta, alt ucu ise biraz arkada ve içte bulunur. Konveks ön kenarı biraz da dışa-aşağı doğru, daha düzce olan arka kenarıda biraz yukarı-içe doğru meyilli olarak bulunur. Testis'in ön kenarı, her iki yüzü ve uçları düz konveks olup visseral periton ile kaplıdır. Arka kenarının sadece lateral kısmı peritonla örtülüdür. Peritonsuz olan medial bölümüne, epididimis tutunur ve buradan damar-sinirleri ve kanalları geçer (şekil 2.3) (15).



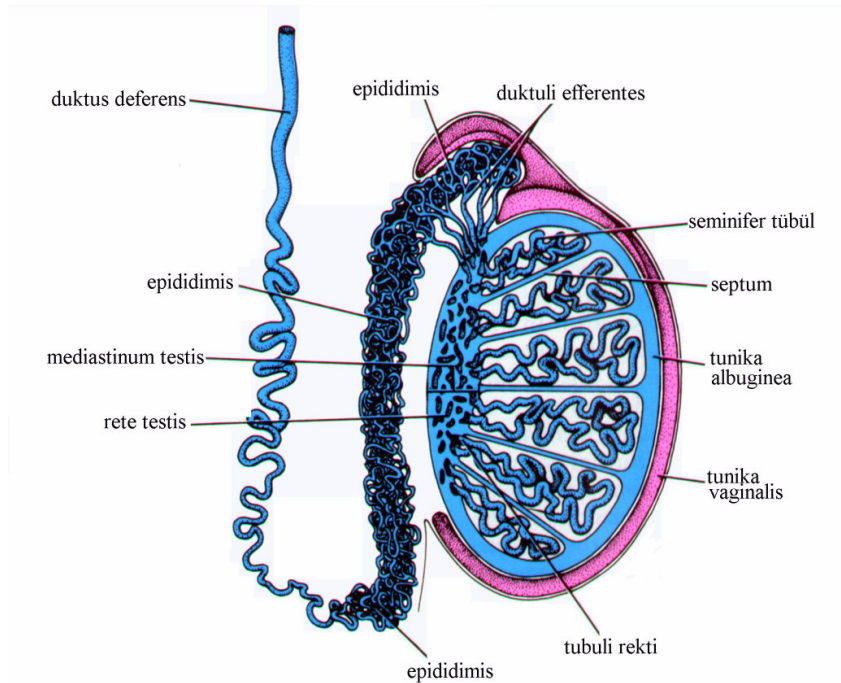
Şekil 2.3: Testisin anatomisi (Sobotta İnsan Anatomisi Atlası'ndan alınmıştır).

2.3. TESTİSİN HİSTOLOJİSİ

Testisler, tunika albuginea denilen yoğun bağ dokusundan oluşan kalın bir kapsül ile çevrilidir. Tunika albuginea testisin arka yüzünde kalınlaşarak mediastinum testis denilen yapıyı oluşturur. Buradan bezin içine giren fibröz uzantılar (septum), bezi testiküler lobüller denilen piramidal bölmelere ayırırlar. Her lobülde gevşek bağ dokusuyla sarılı 1-4 seminifer tübül bulunur. Bu bağ dokusu bol miktarda kan ve lenf damarı, sinirler ve interstisyel hücreleri (Leydig hücreleri) içerir. Seminifer tübüller erkek üreme hücreleri olan spermatozoonları üretirler. İnterstisyel hücreler ise testiküler androjenleri salgırlar.

2.3.1. Seminifer Tübül

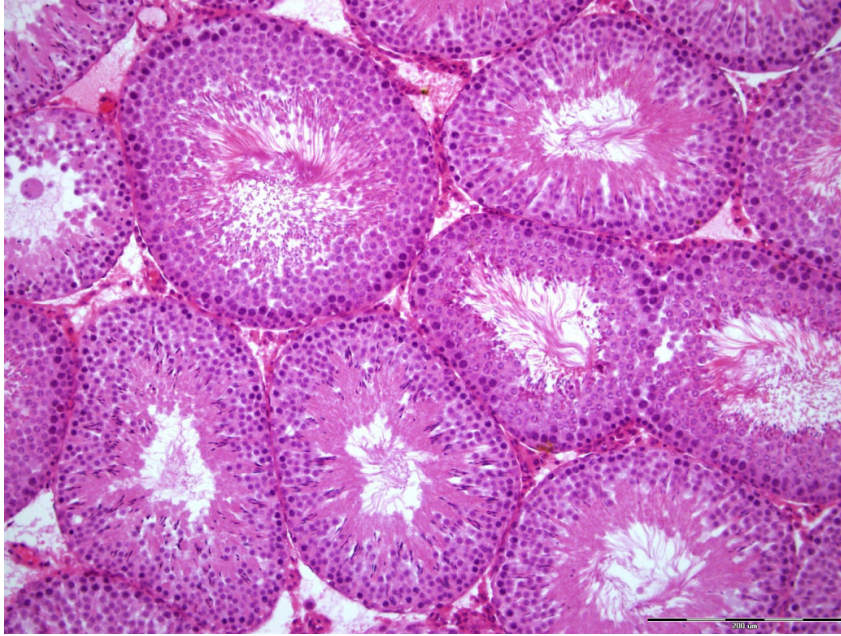
Çok katlı epitel hücrelerinden oluşan 150-250 µm çapında, 30-70 cm uzunlukta tübüllerden oluşmuştur. Bir testisteki tübüllerin toplam uzunluğu 250 m kadardır. Spermatogenez bu tübüllerde meydana getirilir. Tübüller arasında, bağ dokusu yapısındaki interstisiyel doku yer alır. Bir-dört adet tübül bir araya gelerek testis lobüllerini oluşturur. Tübüller lobülün tepesine doğru sonlanırken daralır ve düz tübüller (tubuli rekti) adı verilen kısa bölümü oluşturur (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: Testis ve üreme yollarını gösteren şematik çizim (Ross, Romrell, Histoloji. A Text and Atlas, 5th ed.'dan modifiye edilmiştir.)

Düz tübüller seminifer tübüllerin dolambaç şeklindeki birbiri ile bağlantı yapan rete testis denilen kanallara bağlanmasını sağlar. Rete testis 10-20 adet kanaldan oluşan duktuli efferentese bağlanır. Duktuli efferentes de duktus epididimis adı verilen 4-6 m. uzunlukta aşırı derecede kıvrıntılı bir kanal ile duktus deferense bağlanır. Duktus deferens daha sonra prostata girer; burada duktus ejakulatoryus ile devam ederek prostatik üretraya açılır (14).

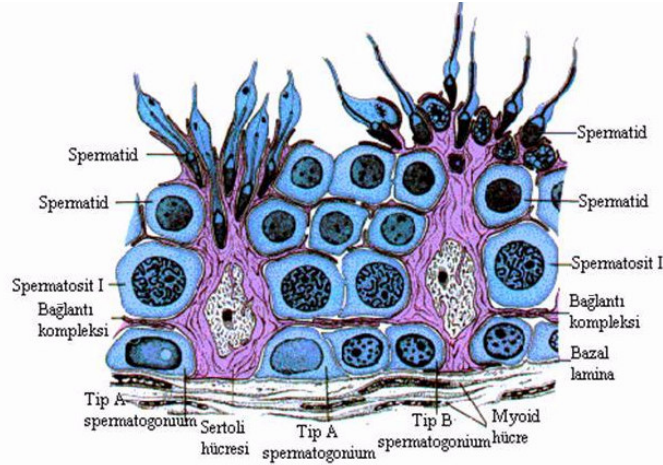
Seminifer tübüller dıştan bazal membran ile çevrili germinal epitelden oluşur. Germinal epitel, dıştan bazal lamina ile kollagen lifler ve kasılabilir miyoid hücrelerden oluşan özelleşmiş bir fibröz doku tarafından sarılmıştır (Şekil 2.5). Bu fibröz dokuya peritübüler doku ya da membrana propria denir (16).



Şekil 2.5: Testiste seminifer tübüllerin ışık mikroskopunda görünümü. X20, hematoksilin ve eozin.

2.3.2. Sertoli Hücreleri

Destek hücreleri adını da alan Sertoli hücreleri, bazaldan lümene kadar uzanan büyük, prizmatik hücrelerdir. Tübül boyunca düzgün aralıklarla yerleşim gösteren Sertoli hücreleri arasında bazale yakın yerde özel tip bağlantılar bulunmaktadır. Oval veya üçgen şekilli çekirdek büyük olup, 1–2 belirgin çekirdekçik içerir. Çekirdeğin en önemli özelliği bir ya da daha fazla derin invaginasyonlar göstermesidir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6: Bir seminifer tübülde Sertoli hücrelerinin yerleşimi, birbirleri ile bağlantıları ve gelişimin farklı dönemlerindeki spermatojenik hücreleri gösteren çizim (Ross, Romrell, Histology A Text and Atlas'tan).

Elektron mikroskopta sertoli hücre sitoplazmalarının lipid damlacıkları yönünden zengin oldukları görülür. Ayrıca gelişmiş granüler endoplazmik retikulum (GER), yaygın agranüler endoplazmik retikulum (SER) sisternaları, dağınık halde serbest ribozomlar, primer ve sekonder lizozomlar, glikojen granülleri, mikrotübüller ve filamanlara sahiptir. İnsanlarda ender olarak da, çekirdek yakınında yer alan protein yapısında olduklarına inanılan kristalloid cisimcikler olan Charcot-Böttcher kristali de görülebilir. Sitoplazmada çok miktarda gözlenen elektron yoğun cisimciklerin, steroid senteziyle ilgili oldukları düşünülür. Mitokondriyonlar, tübüler tipte olup şekil değiştirebilirler. Sitoplazmada iyi gelişmiş Golgi kompleksi de yer almaktadır. Sertoli hücreleri, puberteye kadar seminifer epitelin baskın hücre tipidir. Puberteden sonra, seminifer tübülleri döşeyen hücrelerin yaklaşık % 10'unu oluşturur. Daha ileri yaştaki erkeklerde spermatojenik hücre popülasyonu azaldığı zaman, Sertoli hücreleri tekrar seminifer epitelin ana elamanı haline gelir.

Sertoli hücreleri, bazolateral bölgelerinde komşu Sertoli hücreleri ile okludens tipi bağlantıları oluştururlar. Bazolateral okludens bağlantılar, seminifer epiteli bazal ve adluminal kompartmana bölerler ve gelişmekte olan spermatositleri ve spermatidleri otoimmün reaksiyonlardan koruyan kan-testis bariyerinin esas yapısını oluştururlar (16,17).

Sertoli hücrelerinin çok çeşitli görevleri bulunmaktadır. Bunların başlıcaları:

- 1- Gelişmekte olan spermatojenik hücreleri desteklemek, korumak ve beslemek,
- 2- Spermiyogenezin sonunda atılan artık cisimcikleri fagosit etmek,

- 3- Olgun spermatidlerin aktin aracılı kasılmalarla, spermiyasyon sürecinde, seminifer tübül lümenine salınımını kolaylaştırmak,
- 4- Seminifer tübül lümenine proteinler ve iyonlardan zengin bir sıvı salgılamak,
- 5- Follikül stimüle edici hormon (FSH) uyarımıyla, androjen bağlayıcı protein (ABP) sentezlemek. Bu protein, seminifer tübül içinde spermatogenez için gerekli olan testosteronun yoğunlaşmasını sağlar.
- 6- Anterior hipofiz bezinden FSH sentez ve salınmasını önleyen inhibin ve uyarıcı aktivin adı verilen peptidleri salgılamak,
- 7- Anti-Müllerian hormonu (AMH) üretmek. Bu hormon embriyonik gelişim sırasında, erkek fetusta Müller (Parametonefrik) kanallarının gerilemesini sağlar (17,18).

2.3.3.1. Kan-Testis Bariyeri

İnterstitiyel kan damarları ile seminifer tübülleri arasında yer alan kan-testis bariyeri, Sertoli hücrelerinin arasındaki sıkı bağlantılar ile oluşturulur ve germ hücrelerinin kandan gelen zararlı ajanlara karşı korunmasını sağlar.

Spermatogonyumların farklılaşması sperme özgü proteinlerin ortaya çıkmasına yol açar. Seksüel olgunlaşmanın, immünolojik yeteneğin gelişmesinden daha sonra meydana gelmesi sonucu, farklılaşmakta olan sperm hücreleri yabancı olarak algılanmaktadır. Bu durum, germ hücrelerinin ölümüne sebep olabilecek bir immün yanıtı teşvik etmektedir. Kan-testis bariyeri, gelişen sperm ve immün sistem arasında oluşabilecek herhangi bir etkileşimi ortadan kaldıracaktır. Bu bariyer seminifer tübüllere immünoglobulinlerin geçmesini önler ve bu nedenle serumlarında çok yüksek düzeylerde sperm antikorları bulunan hastalarda herhangi bir fertilité bozukluğu görülmemektedir (16, 17).

2.3.3. İnterstitiyum

Testis kütlelerinin yaklaşık %25-30'unu gevşek bağ doku oluşturur, bu ara doku içerisinde Leydig hücreleri, fibroblastlar, mast hücreleri, farklılaşmamış meşenkim hücreleri, sinirler, kan ve lenfatik damarlar bulunur.

2.3.3.1 Leydig hücreleri

Seminifer tübüller arasındaki üçgenlerde gruplanırlar. Testosteron hormonu üretimi ve salgılanmasından sorumludurlar. Nöroendokrin görevleri de vardır. Parakrin olarak oksitosin, substans-P, β -endorfin vb. salgırlar. İki çekirdekli olabilirler. İyi gelişmiş Golgi kompleksi, tübüler tip kristal mitokondriyonlar ve asidofil sitoplazmalarında yağ damlacıkları içerirler. Çok iyi gelişmiş granülsüz endoplazmik retikuluma sahiptirler. Bu hücrelerde salgı granülü bulunmaz, üretilen testosteron ihtiyaca göre sentezlenir ve bekletilmeden kana verilir (18).

2.4. KADMIYUM

En önemli endüstriyel ve çevresel kirleticilerden biri olan ve canlılar üzerindeki çeşitli toksik etkileri bilinen kadmiyum (Cd), çinko (Zn) üretimine eşlik eden bir metal olarak üretilmiştir (19, 20). Çinko üretiminde kullanılıncaya kadar havaya, yiyeceklere ve suya doğal süreçlerle önemli miktarlarda karışmamıştır. Ancak günümüzde kadmiyum da çevre kirliliğine sebep olan ağır metaller arasında yerini almıştır (21, 22). Kadmiyumun tüm canlılar için esas çevresel kaynağı yiyecekler ve içme suyudur (23, 24). Metal alaşımları halinde pillerin, plastik maddelerin ve pigmentlerin yapısına giren kadmiyum organizmada pek çok toksikolojik etkiye sahiptir (25-27). Kadmiyumun çevresel miktarında son birkaç yüzyıl içinde önemli derecede artış göstermesinin önemli nedenlerinden biri de, biyolojik yarılanma ömrünün oldukça uzun olmasıdır (21, 28, 29). Kadmiyum, düşük konsantrasyonda bile biyolojik sistemler üzerinde son derece zararlı bir etkiye sahiptir. Kadmiyum toksisitesinin moleküler mekanizması henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Çoğu metallerde olduğu gibi kadmiyum için de esas hedef organ karaciğer olmasına rağmen, bu toksik metalin böbrek, akciğer, duodenum, pankreas, kemik ve testis dokularında birikip, sitolojik ve histolojik hasara sebep olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (30-32). Deneysel ve çevresel olarak bu metale maruz kalınması halinde testis atrofisi, infertilite, böbrek fonksiyon kaybı, karaciğer hasarı, solunum ve sindirim sistemi bozuklukları ve anemi gibi ciddi rahatsızlıklar oluşmaktadır. Kadmiyumun çeşitli hücrelerin ince yapısı üzerindeki toksik etkileri ise çekirdek membran hasarı, kromatin yoğunlaşması, mitokondri kristalarında hasar ve sonunda hücre ölümüdür (33-36).

Kadmiyumun üretimi ve kullanımı arttıkça sadece endüstride çalışanlar değil, aynı zamanda genel popülasyon da kadmiyumun toksik etkisine maruz kalır. Kadmiyum

diğer ağır metallerle karşılaştırıldığında suda çözünme özelliği en yüksek olan elementtir (37). Bu nedenle doğada yayılma hızı yüksektir ve insan yaşamı için gerekli elementlerden biri değildir. Suda çözünebilir özelliğinden dolayı Cd^{+2} halinde bitki ve deniz canlıları tarafından biyolojik sistemlere alınır. Kadmiyumun canlılar üzerindeki toksik etkilerinin mekanizması günümüzde hala tartışmalı olup yoğun olarak araştırılmaktadır. Tarım sektöründe yaygın ve kontrolsüz sentetik gübre kullanımı ve bunun yanı sıra seracılıkla üretilen sebze ve meyvelerin, kadmiyumla kirlenmiş topraklarda yetişen tahılların, sanayi ve diğer atıklarla kirlenen sularda beslenen su ürünlerinin, kadmiyumla kirlenmiş içme sularının, memeli hayvanların karaciğer, böbrek gibi iç organlarının tüketimi, hava kirliliği, kahve, çay, kömür yakılması, yüksek sigara bağımlılığı oranı ve buna bağlı yüksek oranda pasif içicilik göz önüne alındığında toplumumuzun hem gıdalarla hem de solunum yoluyla büyük ölçüde kadmiyum toksisitesi tehdidi altında olduğu açıkça bilinmektedir. Kadmiyumun yıllık doğaya yayılma miktarı 25.000–30.000 tondur ve bunun 4.000–13.000 tonu insan faaliyetlerine bağlı olarak ortaya çıkar (19, 22).

Kadmiyum yarı ömrünün uzun olması nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir ve insan vücudunda hemen hemen tüm sistemler üzerine toksik etkiler gösterebilmektedir. Bu metalin organizmadan atılımı için herhangi bir vücut mekanizması olmadığından dokularda birikim gösterir. Organizmaya alınan kadmiyum öncelikle böbreklerde ve karaciğerde olmak üzere, kemikler ve akciğerde birikir (38). Dolayısıyla günümüzde kadmiyumla ilgili olarak yapılan çalışmalar genellikle kadmiyumun böbrek, karaciğer ve akciğer üzerindeki etkileri konusunda yoğunlaşmıştır (26, 30, 39).

2.4.1 Kadmiyumun Metabolizması

Kadmiyum vücuda oral ya da inhalasyonla alındıktan sonra absorpsiyona uğrar (40-42). Absorpsiyondan sonra kan hücrelerine ve albümine bağlanarak taşınır. Kadmiyum, hücrelerin antioksidan sistemlerini değiştirerek ve membran lipidlerinin peroksidasyonunu artırarak farklı dokularda oksidatif hasarı indükleyebilir (43, 44, 45). Kadmiyumdan etkilenen hücrelerde, metal bağlayıcı bir protein olan metallothionein (MT) sentezini takiben, metallothionein-kadmiyum (MT-Cd) kompleksi oluşur. Metallothioneine bağlanamayan kadmiyumun ise toksikolojik değişikliklere sebep olabildiği ileri sürülmektedir (46, 47, 48).

Molekül ağırlığı yaklaşık 6000 kDa olan metallothionein, düşük molekül ağırlıklı bir proteindir ve kadmiyum metabolizmasında anahtar rol oynar (49). Metallothionein sentezinin indüksiyonu, çok sayıda genin kontrolü altındadır ve glukokortikoidler, çinko ve bakır gibi esansiyel metallerin etkisi ile uyarılır. Yapılan hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalar, metallothioneinin kadmiyum toksisitesine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (46, 47). Metallothioneinin karaciğerden kadmiyum salınımında da rol oynadığı bilinmektedir. Hepatik kadmiyum- metallothionein salgılanması ya da bu kadmiyum-metallothioneinin kanda varlığı, kadmiyumun böbreklerde birikmesiyle sonuçlanır. Metallothionein-kadmiyum kompleksi, glomerüllerde filtre edilir, ancak proksimal tübülüslerden reabsorbe edildiğinden atılımı önlenmektedir. Kadmiyuma maruz bırakılan hayvanlarda en yüksek kadmiyum seviyeleri genellikle karaciğer ve böbrek korteksinde saptanmıştır (50, 51). Bununla birlikte, vücuttaki dağılımı, kadmiyumun alınıp yolu, dozu ve süresi ile değişiklik göstermektedir (52). Metallothioneinin, oksidatif stres veya ağır metallerle muameleden sonra kemiricilerin böbrek, karaciğer, akciğer, bağırsak ve testislerinde artış göstermekte olduğu ve hücreyi koruyucu etkisi ile açığa çıktığı bilinmektedir (14, 22). Tüm dokularda kadmiyum metallothioneine bağlanır ve toksik olmayan metallothionein-kadmiyum kompleksi olarak depolanır. Metallothionein, oksidatif stresi baskılayarak kadmiyumun sebep olduğu toksisiteye karşı korunmaya yardım eder, serbest radikal savıcı etkisinden dolayı antioksidan savunma sisteminin önemli bir unsurudur (53, 54, 55).

Karaciğer ve böbrek, sistemik kadmiyumun elimine edilmesinde rol oynayan birincil organlardır ve kadmiyum toksisitesinin hedefidirler. Çünkü kadmiyum, yapısında sülfidril grupları taşıyan dokulara yüksek affinite gösterir (56, 57). Yapılan çalışmalarda, glomerüler mezenşimal hücrelerin kadmiyum alımının, metabolik enerji gerektirmeyen bir mekanizma ile çok sayıda yüzey bağlayıcı sahalardan gerçekleştiği gösterilmiştir (58). Yeni doğmuş bir bebeğin dokularında genel olarak kadmiyum bulunmamaktadır. Akciğerler ve gastrointestinal kanaldan emilen kadmiyum, vücutta ağırlıklı olarak böbrek ve karaciğerde depolanmaktadır ve bu oran vücuttaki toplam kadmiyum miktarının yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Kronik düşük doz kadmiyum alımında, en yüksek kadmiyum konsantrasyonları böbrek korteksinde bulunmaktayken, kadmiyum dozu arttığında karaciğerde depolanma ön plana çıkmaktadır (34, 36). Yapılan çalışmalarda, toplumda yaşla birlikte üriner kadmiyum atılımının arttığı görülmüştür. İdrarla kadmiyum atılımı, vücut yüküyle, kadmiyum

maruziyeti ve böbrek hasarının varlığı ile yakından ilişkilidir. Böbrek hasarı ile birlikte idrarla kadmiyum atılımı artmaktadır. Kadmiyumun saç ve anne sütü ile de atılımı mevcuttur, ama biyolojik yarı ömrünü etkileyecek düzeyde önemi yoktur.

Kadmiyum vücudun farklı bölgelerinde birikmektedir ve her dokudaki kadmiyum yarı ömrü farklı olabilir. İnsan vücudunda kadmiyumun yarı ömrü, karaciğer dokusunda 4–19 yıl, böbrekte ise 15–40 yıl olup, kanda ise 2,5 aydır. Bunun yanı sıra kadmiyuma maruz kalan işçiler ile doğal kadmiyum maruziyetinin görüldüğü toplum bireyleri arasında biyolojik yarı ömürde farklılıklar saptanmıştır (59). Eğer yüksek doz maruziyet söz konusu ise böbrek tübüler disfonksiyon nedeniyle kadmiyum yarı ömrü kısılacaktır. Örneğin proteinurisi olan, kadmiyum maruziyeti riski olan iş kollarının çalışanlarında, karaciğer kadmiyum yarı ömrünün 2 yıl olduğu gösterilmiştir (22, 28). Sigara kullanımı, kronik düşük doz kadmiyum maruziyetinin önemli bir nedenidir ve alınan kadmiyumun tahmin edilen biyolojik yarı ömrü 10 yıl kadardır. Kadmiyum taşıdığı bu özellikleri ile organizmada birçok sistem üzerinde oldukça toksik bir etki göstermektedir.

2.4.2. Kadmiyumun Organlar Üzerine Etkileri

Kadmiyumun nefrotoksik etkisi iyi bilinmektedir (60, 61). Memeli böbreğinin proksimal tübülüsleri, kronik kadmiyum aracılıklı toksisitenin ana hedefidir. Böbrek hasarının; kortekste kadmiyum konsantrasyonunun ağır metal bağlayıcı proteinlerin kapasitelerine ulaştığı ya da aştığı durumda ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Kadmiyum aracılıklı nefrotoksiteden, karaciğerde sentezlenip dolaşıma geçen ve böbrek tübülüs hücreleri tarafından alınan kadmiyum-metallotionein kompleksi sorumlu tutulmaktadır (62). Kadmiyuma maruz kalan işçilerde sıkça görülen kadmiyum nefrotoksitesinin en erken bulgusu düşük moleküler ağırlıklı proteinüri formunda, tübüler disfonksiyondur. Ancak proteinürinin derecesi zaman ile değişmektedir. Kadmiyumun indüklediği tübüler proteinürinin, birçok işçide en azından birkaç yıl süreyle geri dönüşümsüz olduğu ileri sürülmüştür (63). Böbrek proksimal tübülüsünün S1 bölgesi, kronik kadmiyum toksisitesinin ana hedefidir. Proksimal tübülüs hücrelerinin kadmiyum alımında temel mekanizma ise, kadmiyum-metallotionein kompleksinin apikal yoldan endositozudur. Kadmiyum nefrotoksitesinin moleküler mekanizmasını açığa çıkarabilmek için yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur (51, 60). Kadmiyum, tiyol grupları ile reaksiyona girerek çinko ile yarışabilir. Ayrıca, DNA kırılmalarına ve lipid peroksidasyona neden olabilir. Yapılan çalışmalarda, kadmiyum

toksitesinin proksimal tübülüs hücrelerinde apoptoza yol açtığı gösterilmiştir. Kadmiyumun önemli nefrotoksik etkilerinden birisi de, tübüler hücre nekrozu ve inflamasyonu sonucu intersitisyel fibrozise neden olmasıdır (61).

Kadmiyumun toksik etkilerine dair araştırmalar daha çok nefrotoksiste üzerine yoğunlaşmıştır (42, 58). Ancak, kadmiyum böbreklerden sonra en yüksek konsantrasyonda karaciğerde birikim gösterdiğinden, hepatotoksik etkilerinin belirlenmesi de oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda çevresel kadmiyum maruziyetinde, kadmiyum ile ilişkili karaciğer enzim yüksekliği ya da serum albümin düşüklüğü saptanmamıştır (64). Kadmiyum toksitesinin karaciğerdeki erken bulgularından biri de, mitokondriyal fonksiyonun bozulmasıdır (36). Kadmiyumun mitokondri üzerine toksik etkisi, mitokondriyal iç zarın geçirgenliğinin artışından daha çok, kadmiyumun karaciğer hücrelerinde glutatyon miktarını artırmasına ve glutatyon peroksidaz aktivitesini azaltmasına bağlanmaktadır. Kadmiyum, hücre lizozomları içinde birikmektedir ve lizozomal zarın bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır. Lizozomal proteazların ve fosfolipazların salınması, hepatosit sitotoksitesine neden olan bir dizi olaylar zincirini başlatmaktadır. Kadmiyum karaciğerde, hücresel iletişimde önemli rol oynayan hücreler arası sıkı bağlantıları bozmaktadır (65, 66). Böylece kadmiyum, karaciğerde hücresel hemostazisi bozarak, hücreleri apoptoza, nekroza ve hücresel proliferasyona sürüklemektedir (60, 66).

Akut olarak yüksek dozda kadmiyum içeren gaz karışımlarına maruz kalmak ölümcül seyreden akut kimyasal pnömoniye neden olabilir. Ancak kronik kadmiyum maruziyetinin solunum sistemi üzerine etkileri daha önemli gibi görünmektedir. Toplumda sigara kullanımı, sürekli ve düşük doz kadmiyum maruziyetinin en önemli nedenidir. Kadmiyumun gerek sigara kullanımı ile gerekse mesleki risk grubunda çalışanlarda solunum yolu ile kronik olarak alınması, solunum sisteminde zararlı etkilere neden olmaktadır. Bu hasarın şiddeti ve oluşma zamanı, kadmiyumun alınan dozuna ve süresine bağlıdır ve genellikle yıllar içinde ortaya çıkar. Kadmiyum endüstrisi çalışanlarında burun, farinks ve larinkste kronik inflamasyon geliştiği bildirilmiştir (67). Kadmiyuma maruz kalan işçilerde ve sigara kullanıcılarında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) sıklıkla görülmektedir. Bu hastalarda, amfizemin varlığı gerek klinik gerekse radyolojik olarak da gösterilmiştir. Son yapılan çalışmalar ile kadmiyumun, akciğer dokusunda fibroblastlar tarafından sentezlenen proteoglikan ve

prokollajen sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (68). Kadmiyum klorid solunması ile sentri-asiner amfizem olduğu ve kadmiyumun özellikle respiratuar bronşiyoller başta olmak üzere peribronşiyal ve interstisyel fibroze neden olduğu deneysel olarak gösterilmiş ayrıca kadmiyum bileşiklerinin solunmasının, solunum yollarında polimorfonükleer lökositlerin infiltrasyonuna ve pulmoner epitel hasarına neden olduğu bildirilmiştir. Bir diğer araştırmada ise akciğer dokusunun ışık mikroskopik incelenmesinde, kadmiyumun diffüz alveolar kollapsa ve bronşiyal daralmaya neden olduğu gösterilmiş bunun yanı sıra intra-alveolar makrofaj sayısında da artış gözlenmiştir (29, 52). Akciğer dokusunun elektron mikroskopik incelemelerinde ise değişiklikler nonspesifiktir ve akciğer endoteli üzerine toksik etkilerin olduğunu düşündürmektedir. Kadmiyumun, akciğer dokusunda apoptoza ve serbest oksijen radikallerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (27, 30). Kadmiyum aracılıklı apoptoza, Clara hücreleri ve tip II hücrelerin duyarlı olduğu ve bu apoptotik etkinin p53 ve Bax genlerindeki artış ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (27). Kadmiyuma maruziyet, ciddi ve sık rastlanılan akciğer bulgularına ve buna bağlı olarak yüksek mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Kadmiyuma solunum yolu ile maruziyetin, kadmiyum endüstrisi çalışanı olmak ve sigara kullanmanın yanı sıra, hava kirliliği ile de olabileceği bilinmektedir.

Kadmiyum maruziyeti nedeniyle oluşan kalsiyum metabolizma bozuklukları ve kemik hastalıkları, normal çevresel maruziyetin olduğu Japon toplumunda görülmektedir ve Itai-itai hastalığı olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalığın ana özellikleri, ağırlı kemik kırıklarına eğilim yaratan osteomalazi, osteoporoz ve böbrek tübüler disfonksiyondur. Kadmiyum, kalsiyum fosfat ve vitamin D metabolizmasını bozarak kemikler üzerine etkili olabilmektedir. Kadmiyuma maruz kalan işçilerde kemik metabolizma bozuklukları olduğu bildirilmiştir. Bu kişilerde kadmiyuma bağlı osteomalazi görülebilmektedir. Kronik kadmiyum maruziyetinin, kemik kütlelerinin azalmasına, kemik kırılmalarının insidansının artışına neden olduğu gösterilmiştir (69). Vücut, kadmiyumu kalsiyum gibi algılar ve kadmiyum vücutta birikmeye başlar. Vücutta kalsiyum eksilmesinden dolayı kemikler yavaş yavaş zayıflamaya başlar. Ayakta durmak hatta öksürmek bile kemiklerin kırılmasına, hatta iskeletin ufalanarak neticede hastanın ölmesine neden olur. Yapılan histolojik çalışmalarda, kronik kadmiyum uygulanmasının kemiklerde Havers kanallarında dilatasyona, perisellüler sahanın ve metafizyal kortikal kemik içine doğru hiperplastik kemik iliğinin genişlemesine neden

olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra, kadmiyum, progenitor hücrelerden yeni osteoklastların farklılaşmasını hızlandırır ve matür osteoklastların aktivitesini artırır. Benzer şekilde, yapılan çalışmalarda kronik kadmiyum maruziyetinin, özellikle yaşlı kadınlar başta olmak üzere her iki cinsten de osteoporoz ve osteoporoza bağlı kemik kırıkları riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (69).

Böbrek ve karaciğerin yanı sıra kadmiyum kalpte de depolanmaktadır. Ancak böbrek ve karaciğerle karşılaştırıldığında, kalp dokusundaki kadmiyum konsantrasyonu nispeten düşüktür. Düşük konsantrasyonlarda da olsa kadmiyumun, kalpte metabolik ve yapısal bozukluklara neden olduğu ve hipertansiyon etiyolojisinde rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (53, 70). Kadmiyumun kardiyotoksik etkisi tek bir mekanizmadan çok birbiri içine geçmiş kompleks bir süreç gibi gözükmektedir. Metallotionein, hücrel mekanizmalarda anahtar rol oynamaktadır ve kadmiyumu detoksifiye etmektedir. Metallotionein aynı zamanda nitrik oksit sistemini etkileyerek bir antioksidan gibi görev yapabilir. Daha önce yapılan çalışmalar, endotel hücreleri ve fibroblastlar ile karşılaştırıldığında, metallotioneinin düz kas hücrelerinde iyi indüklenemediğini dolayısıyla bu hücrelerin kadmiyum toksisitesine daha duyarlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (28, 70). Kadmiyum, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonun yanı sıra, vasküler endotel üzerine de toksik etki göstermektedir. Kadmiyum kontaminasyonu olan bölgelerde yaşayan kişilerde ateroskleroz insidansında artış olduğu bildirilmiştir (28). Bu bulgular sigara içicilerinde sık rastlanan ateroskleroz etiyolojisine de ışık tutabilir.

Yapılan birçok deneysel çalışmanın sonucunda, gebeliğin geç döneminde kadmiyum tuzlarının verilmesinin plasental hasara neden olduğu ve gebeliğin erken döneminde kadmiyumun, eksensefali, hidrosefali gibi teratojenik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Fare embriyo kültürlerinde 123mg/L dozunda kadmiyumun, kapanmış olan nöral tüpün yeniden açılmasına neden olduğu bildirilmiştir. İnsan plasentası toksik kadmiyum aktivitesine duyarlıdır (28, 71). Maternal dolaşımın yüksek konsantrasyonlarda kadmiyum ile perfüzyonunun stromal ödeme, 6-8 saat içinde sinsityotrofoblastik vezikülasyon ile vakuolizasyon ve plasental nekroza neden olduğu bildirilmiştir (28, 71). Dolayısıyla, bu metalin plasental birikimi, plasentada hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere neden olur.

Kadmiyum, çinko, bakır, demir, selenyum gibi diğer elementlerin metabolizmasını etkileyerek fetusa zarar verebilir. Gebelikte kadmiyum toksisitesinden önemli oranda sigara içimi sorumludur. Sigara içen annelerin bebeklerinde düşük doğum ağırlığı görülme insidansı artmıştır ve plasental kütlenin artışı söz konusudur. Ancak sigara içen annelerde anne sütünde kadmiyum bulunmamıştır (19, 59).

Uzun süre kadmiyuma maruz kalınması sonucu özellikle erkek ve dişi üreme sisteminde, yapısal ve fonksiyonel bozukluklar meydana gelmektedir (72-74). Memeli testisleri kadmiyuma oldukça duyarlıdır. Kadmiyum, spermilerin motilitesinde ve spermatogenez indeksinde azalmaya neden olmaktadır (75, 76). Kadmiyumun sebep olduğu testiküler nekroz, kalıcı infertiliteye neden olabilmektedir. Kadmiyumun erkek infertilitesindeki moleküler etkileri tartışmalı olmakla birlikte, kronik kadmiyum uygulamasında, kadmiyumun sperm kromatinine katılarak fertilitede azalmaya neden olduğu ileri sürülmüştür (30). Dişi sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, ovulasyona yakın zamanda kadmiyum verilmesinin ovulasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra kadmiyumun ovaryan granüloza hücrelerinde, folikül stimule edici hormon (FSH) ve cAMP ile uyarılan progesteron birikimini önlediği bildirilmiştir (77, 78, 79).

Kadmiyumun birçok doku ve organ üzerindeki etkisi vücutta basit hücresel fonksiyonları bozması ile açıklanabilir. Hücresel düzeyde kadmiyumun kromatin yoğunlaşmasına yol açtığı gösterilmiştir. Oluşan kromatin yoğunlaşması ve membran bütünlüğünün geri dönüşümsüz olarak bozulması hücre ölümü ile sonuçlanır. Kadmiyumun etkilerinde hücre çekirdeğinin primer hedef olduğu düşünülmektedir (80). Kadmiyumun toksisitesinde hedef organlardan biride testistir (81). Kadmiyumun testiküler tümörler dahil olmak üzere birçok patolojik olguda etiyolojik bir faktör olduğu düşünülmektedir. Kadmiyum sıçanlarda üreme üzerine toksik etki yapmakta ve testiküler nekroz oluşturmaktadır. Kadmiyum spermatojenik hücrelere de etki etmekte ve fertilitiyi önemli ölçüde düşürmektedir (82, 83). Oral yolla 52 hafta boyunca Cd verilen sıçanlarda üreme kapasitesinin hayvanların %39,98'inde yok olduğu saptanmıştır (84). Deney hayvanlarında kadmiyum karaciğer, böbrek ve testiste ciddi lezyonlara sebep olur. Ancak kadmiyum sıçan testisinde diğer organlara toksik olan dozlara göre daha düşük dozlarda ciddi zararlı etkiler oluşturur. Bu etkiler ciddi hemoraji, ödem, nekroz ve seminifer tübüllerin tahribatıyla birlikte oluşan atrofi olarak

özetlenebilir (85, 86). Kadmiyum 3 mg/kg dozda verildikten 7 gün sonra oluşan atrofi sonucu testis ağırlığı azalmaktadır (83). Seminifer tübüllerdeki atrofi sonucu sperm yapımı da durmaktadır (87, 88).

2.5. ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRESİ (VİTİS VİNİFERA)

Vitis vinifera: Botanik tanımlamada yıllık odunsu üzüm asması olarak tanımlanmaktadır ve Asya'ya özgündür. Daha sonraları, Avrupa ve diğer ülkelerde de kültüre edilmiştir. Bu bitkinin farklı kısımlarından özellikle de meyveleri kullanılarak yapılan ilaçlar, geleneksel tıpta yüzyıllarca kullanılmıştır. M.Ö. 2400 yılında mısır hiyerografilerinde; üzüm ve şarabın üretim tasvirleri duvar resimlerinde tespit edilmiştir. Antik çağlardan beri proantosiyanidinlerin en önemli diyetik kaynağı olan şarabın farmakolojik değeri bilinmektedir. Hipokrat, Pliny ve Galen birçok hastalığın tedavisinde şarap kullanmışlardır. Eski çağlarda; üzüm çekirdeğinden yapılan yağın; laksatif, antiasit, safra üretimini artırıcı özellikleri bildirilmiştir. Yanık ve ağrısız ülserlere karşı da yararlı olduğu belirlenmiştir. Geleneksel tıpta özellikle de, siyah üzüm meyveleri; afrodizyak, diüretik, laksatif, purgatif ve serinletici olarak kullanılırken, bronşiyal astım, kan hastalıkları, göz hastalıkları, ateş, sarılık ve boğaz ağrısında ilaç olarak kullanıldığı belirtilmektedir. Afrika'da koyu renkli vitis vinifera, antiskorbut özellikleri nedeniyle kullanılmış ve üzüm şurubunun difteri tedavisinde faydalı olduğu belirtilmiştir. Lübnan'da yaşayan insanlar üzümü; ateş, sinirlilik, karaciğer hastalıkları ile çiçek hastalığında ve tüberküloz tedavisinde ilaç olarak kullanmışlardır. Bunun yanında kara üzümünden yapılan kırmızı şarap farklı ağrılarda analjezik olarak kullanılmıştır. Vitis vinifera içerisinde bulunan proantosiyanidinlerin vasküler bozuklukların tedavisinde terapotik etkinliklerinin oldukları gösterilmiştir. Üzüm çekirdeği içindeki biyoaktif antioksidan proantosiyanidinleri içeren özel farmositik ürünler, başta Fransa olmak üzere, Avrupada, venoz-lenfatik yetmezlik ve periferik kapiller permeabilite artışı gibi mikrosirkulasyon bozukluklarının tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır.

Önceden de belirtildiği gibi şarabın farmakolojik etkilerinin olduğu bilinmekte idi, ancak bu etkinliğin alkole bağımlı ortaya çıktığı önceleri düşünüldü. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda kırmızı şarap içerisinde bulunan proantosiyanidinlerin bu farmakolojik etkilerden sorumlu olduğu gösterildi. İlk defa 1979'da Lancet'te St. Leger ve arkadaşları daha sonra da 1992'de yine aynı dergide S. Renaud ve arkadaşları Fransız paradoksunu tanımlamışlardır (89). Fransızların diyetlerinde tereyağı ve krema gibi yüksek oranda doymuş yağdan besinleri kullanmaları, sigara tüketiminin fazla olması,

yeterli egzersiz yapmamalarına rağmen kardiyovasküler hastalıklardan ölüm risklerinin diğer ülkelerle karşılaştırıldığında daha az olduğu gözlenmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ortaya çıkan paradoksun nedeni olarak Fransızların içinde yüksek konsantrasyonda proantosiyanidinleri bulunduran kırmızı şarabı fazla tüketmeleri olduğu gösterilmiştir.

Proantosiyanidinler C4 - C6 veya C4 - C8 bağları ile düzenli olarak bağlanmış çok sayıda flavon ünitelerinden oluşur. Basit proantosiyanidinler dimeriktir, fakat üzüm içerisinde proantosiyanidinlerin karışımı, 8 ünitenin üzerinde trimerler, tetramerler ve oligomerler içerir. 4 bağlantı ile karakterize prosiyanidinlerden B1-B4 en genel dimerlerdir, bazen 4-6 bağlı izomerlerle (B5-B8) beraber de bulunur. Siyah üzüm çekirdeği tohumlarında tanımlanan ve ayrımı yapılan proantosiyanidin dimerleri B1 - B4 ve B5 - B8 (gallik asidin C3 hidroksil grubuyla beraber esterleşmiş veya serbest forum içinde) ve trimerleri (aralarında trimer C1 en yaygın olanıdır) bulunur. Bu tanımlanan proantosiyanidin bileşikleri içerisinde farklı polifenolik bileşikler olan fenoldienonlar, epikateşin, epigallokateşin galat, ferulik asit, kaffeik asit, P – kumarik asit, kaempferol, quercetin ve myricetin'de bulunmaktadır.

Proantosiyanidinler, kondanse tanin olarak bilinen alt gruba aittir. Taninler hidroksile yapılardır, karbonhidratlar ve proteinler ile çözünmez kompleksler oluştururlar ve bu özellikleri ile bağ dokusu korunmasında önemli görevler üstlenirler. Dimer, trimer ve tetramerik proantosiyanidinler düşük molekül ağırlıklı olup, su ve etanolde çözünürler, bağırsaklardan emilerek tüm dokulara ve plazmaya dağılırlar, bunun ötesinde diğer suda eriyen antioksidan moleküllerden farklı olarak plazma ve dokuda 7-10 gün boyunca mevcudiyetlerini devam ettirerek güçlü antioksidan özelliklerinin ortaya çıkmasını sağlarlar.

Proantosiyanidinler meyvelerde, sebzelerde, kuruyemişlerde, çekirdeklerde, çiçeklerde ve kabukta bulunan doğal antioksidanlardır ve serbest oksijen radikallerine ve oksidatif strese karşı biyolojik, farmakolojik ve terapötik etkileri vardır. Proantosiyanidinler konsantrasyona bağlı olarak serbest oksijen radikallerinin inhibisyonunu sağlarlar. Proantosiyanidinlerin şimdiye kadar gösterilmiş çeşitli farmakolojik tıbbi ve terapötik etkileri arasında; vazodilatör, antikarsinojenik, anti-alerjik, antiinflamatuvar, antifungal, anti-artritik, antibakteriyel, kardiyoprotektif, immunostimulan, antiviral etkiler sayılabilir. Proantosiyanidinler inflamatuvar reaksiyonda rol oynayan fosfolipaz A2, siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini inhibe ederler, bunun yanı sıra hücre içi

sinyal iletişiminde rol oynayan protein kinaz-C (PKC), hipertansiyon oluşumunda rol oynayan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve bağ dokusu yıkımına yol açan hyaluronidaz ve kollajenaz enzim aktivitelerini düzenlerler. Aynı zamanda yapılan araştırmalarda proantosiyanidinlerin sitokrom P-450 aktivitesini, hücre proliferasyonunda rol oynayan DNA topoizomeraz II enzim aktivitelerini inhibe ettikleri gösterilmiştir. Proantosiyanidinler trombosit agregasyonu inhibisyonu yanında, kapiller fragilite ve permeabiliteyi de inhibe ederler. Bu inhibitor etki özellikle retinal mikrokapiller patolojilerin tedavisinde üzüm çekirdeği ekstresi'nin kullanımına yol açmaktadır. Proantosiyanidinler yüksek antioksidan aktiviteleri aracılığı ile serbest oksijen radikallerini süpürerek cilt yaşlanmasını ve ultraviyole radyasyonu ile ortaya çıkan lipid peroksidasyonunu önlerler ve kognitif fonksiyonlarda bozulmayı engellerler (89).

2.5.1. Üzüm çekirdeğinin antioksidan özellikleri

Serbest radikaller (SR), yüksek oranda reaktif bileşiklerdir. Sahip oldukları bu reaktivite ile hücre membranının yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitleri, DNA'daki nükleotidler ve proteinlerin sulfidril grupları ile reaksiyona girerek doku hasarına neden olurlar. SR fizyolojik şartlarda endojen olarak oluşurken aynı zamanda hava kirliliği, pestisitler, UV, radyasyon, X-ışını gibi eksojen faktörlerin etkisi ile de oluşumları artmaktadır. Serbest radikaller; artrit, hemorajik şok, ateroskleroz, yaşlanma, İ/R, alzheimer ve parkinson hastalığı, gastrointestinal disfonksiyonlar, tümör oluşumu, karsinogenez ile AIDS gibi insanlarda görülen yüzlerce hastalıkta işe karıştığı gösterilmiştir. Antioksidanlar güçlü serbest radikal süpürücüdürler. Çok sayıda sentetik ve doğal antioksidanın insan sağlığında ve hastalıkların önlenmesinde faydalı etkilerinin olduğu bilinmekte ve bundan yola çıkılarak SOR'lerine bağlı gelişen pek çok hastalıkta proantosiyanidinlerin kullanılabileceği bildirilmektedir. SR'nin ciddi hasar yapma potansiyellerine karşı hücreler, bu toksik ürünleri hızla metabolize edecek savunma mekanizmaları geliştirmişlerdir. Hücre ve dokuları serbest oksijen radikallerine karşı korumada oksijen radikallerinin yapımlarının inhibisyonu önemlidir. Superoksit karşı savunmanın ilk hattında süperoksit dismutaz enzimi yer alır. Sitozolik süperoksit dismutaz bakır-çinko içeren metalloenzimdir ve mitokondrilerde bulunan formu ise mangenez içerir. Süperoksitin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalize eder. Peroksizomlarda bulunan H_2O_2 yine aynı organelde bulunan katalaz enzimi tarafından metabolize edilir. Katalaz, sitoplazma içinde ve peroksizomlarda ve

hemen her hücrede bulunan enzimdir. Sitozolde ve mitokondrilerde bulunan H_2O_2 metabolizmasında rol alan bir diğer enzim glutatyon peroksidazdır. Tüm bu organizmada bulunan antioksidan enzimler endojen veya hastalık durumunda oluşup artan serbest radikallere karşı vücudun antioksidan savunma sisteminin önemli bir kısmını oluşturmaktadırlar. Bir diğer ciddi öneme sahip antioksidan savunma yöntemi ise fenton reaksiyonu ile hidroksil radikali oluşumunun engellenerek redoks aktif metallerin (bakır, demir gibi) transport veya depo proteinlerine bağlanarak ortamdan uzaklaştırılması ve serbest radikallerin lipidlerle oluşturduğu zincirleme reaksiyonların durdurulmasıdır. Farklı bir koruma mekanizması da antioksidan etkili vitaminler ile serbest oksijen radikallerinin detoksifiye edilmesidir. Vitamin E lipidden zengin membranlarda, vitamin C su bazlı ortamlarda temel korumayı oluşturur. E vitamini (alfa-tokoferol) lipid peroksidasyonunda oluşan zincirleme reaksiyonu yapısındaki hidrojen atomunu lipid peroksiline vererek önler. Kendisi ise oksidasyon sonucu alfa-tokoferol radikaline dönüşür. C vitamini (askorbik asit) ise bir elektron vererek dehidroaskorbat'a indirgenirken tokoferoksil radikalinin alfa-tokoferole dönüşümünü gerçekleştirir. Diğer antioksidan maddeler ürat, glutatyon (GSH) gibi hidrofilik radikal süpürücüler, flavonoidler, karotenoidler, ubiquinol gibi lipid radikal süpürücüler ve GSH reduktaz, dehidroaskorbate reduktaz gibi küçük moleküler antioksidanların okside formlarının indirgenmesinde etkili enzimler, protein tiyollerin devamlılığında sorumlu olan thioredoksin reduktaz, indirgenmiş formdaki glutatyon (GSSG)'un, glutatyona dönüşümünde elektron donörü olarak kullandığı NADPH yenileyen glukoz-6 fosfat dehidrojenez enzimi gibi enzimler antioksidan savunmaya katkıda bulunmaktadır. Proantosiyanidinler güçlü antioksidan özellikleri ile oksidatif hasara neden olan serbest radikallerin inhibisyonuna neden oldukları hem in-vivo hem in vitro çalışmalarla gösterilmiştir. Proantosiyanidinler indirgeyici ajanlardır ve bir elektron vererek serbest radikalleri (süperoksit ve hidroksil radikali) süpürürler. Bu özellikleri nedeniyle GSPE içindeki proantosiyanidinler oksidatif stres ile hasara uğrayan dokuların korunmasında çok etkilidirler. Proantosiyanidinler aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan süperoksit anyonunu (O^-) ve (OH^-) süpürür, lipid peroksidasyonunu önler, endojen antioksidanlar olan vitamin E ve C'nin rejenerasyonunu sağlar, şelasyon yapıcı etkisiyle pro-oksidan etkili demir ve bakır gibi geçiş metallerini inaktive ederek oksidatif strese karşı direnci artırır. Proantosiyanidinlerin antioksidan aktivitelerinin ortaya çıkmasında bir diğer önemli yol ise antioksidan enzim aktivitelerini artırmaları ile oksidan moleküllerin açığa

ıkmasında rol oynayan enzim aktivitesini inhibe etmeleridir. Proantosiyandinler özellikle süperoksit radikali oluşumuna neden olan ksantine oksidaz enzimini nonkompetatif olarak inhibe ettiği in-vitro deneylerde gösterilmiştir. 0,5mmol/L konsantrasyonda bulunan proantosiyandinler, ksantine oksidaz enzimi üzerinde %10,5 oranında inhibisyon oluşurmaktadırlar ve proantosiyandinlerin konsantrasyonu arttıkça ksantine oksidaz enzimi üzerinde yaptığı inhibisyon da aynı oranda artmaktadır (89).

3. GEREÇ-YÖNTEM

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde (DEKAM) yetiştirilen 250-300 gr ağırlığında ergin erkek Wistar albino türü sıçanlar kullanıldı. Kafesler içinde tutulan sıçanlara günün normal düzeninde 21 °C ve 12 saatlik aydınlık/karanlık ortamında bakım odalarında izin verilen ölçüde standart besin ve su ile yetiştirildi. Denekler rastgele 4 gruba ayrıldı.

Grup I (n=6); kontrol grubu,

Grup II (n=6); 2,5 mg/kg (intraperitoneal) kadmiyum uygulanan sıçanlar,

Grup III (n=6); 2,5 mg/kg kadmiyum + 100 mg/kg üzüm çekirdeği ekstresi (intragastrik)

Grup IV (n=6); 100 mg/kg üzüm çekirdeği ekstresi (intragastrik) uygulanarak oluşturuldu.

3.1 DENEYSEL PROSEDÜR

Üzüm çekirdeği ekstresi günlük olarak hazırlandı ve 100mg/kg olacak şekilde deneklere intragastrik olarak verildi. Deneyin 8. gününde grup II ve grup III'deki deneklere 2,5 mg/kg kadmiyum intraperitoneal olarak uygulandı. Kadmiyum uygulanmasından 48 saat sonra tüm denekler ketamin + xylazin anestezisi altında dekapite edilerek testis dokuları çıkarıldı.

Tüm prosedürler etik kurallara uygun bir şekilde gerçekleştirildi. Hayatlarına son verilen sıçanlardan alınan testisler %4'lük formaldehit ile tespit edildi. Tespit solusyununda 48 saat bekleyen testisler bir gece akan musluk suyunda bırakıldıktan

sonra artan alkol serilerinden geçirilerek sudan kurtarıldı ve ksilol ile şeffaflandırıldıktan sonra parafine gömülerek bloklandı. Yapılan bu işlemler aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 3.1).

Tablo 3.1 : Işık Mikroskobu Doku Hazırlama Tekniği

Sıra	Yapılan işlem	Süre	Sıra	Yapılan işlem	Süre
1	Musluk suyu	1 gece	8	Absolü Alkol	1 saat
2	%50 Alkol	1 saat	9	%50 Ksilen- Alkol	10 dakika
3	%70 Alkol	1 saat	10	%70 Ksilen-Alkol	10 dakika
4	%80 Alkol	1 saat	11	Ksilen	20 dakika
5	%96 Alkol	1 saat	12	Ksilen	20 dakika
6	Absolü Alkol	1 saat	13	Ksilen	20 dakika
7	Absolü Alkol	1 saat	14	Eriyik parafin	1 gece
			15	Bloklama	

Parafin bloklardan alınan 5-6 µm’lik kesitler polilizin kaplı lamlara yayıldı. Hazırlanan lamalar standart histolojik yöntemler kullanılarak ksilol ile parafini uzaklaştırıldı ve dereceli alkol serilerinden geçirilip sulandırıldı. Genel histolojik yapıyı görmek amacıyla kesitler hematoksilen-eozin (H+E) (Tablo 3.2) ve Masson’un üçlü (Tablo 3.3) boyası ile boyanarak önce artan alkol serilerinden daha sonra ksilolden geçirilerek incelendi.

Tablo 3.2 : Hematoksilen-Eozin Boyama Tekniği

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre
1	Etüv (60 °C)	1 saat	13	Akarsu	5 dakika
2	Ksilen I	20 dakika	14	Eozin	3-5 dakika
3	Ksilen II	20 dakika	15	Akarsu	5 dakika
4	Ksilen III	20 dakika	16	%50 Alkol	10 dakika
5	Absolu Alkol I	20 dakika	17	%70 Alkol	10 dakika
6	Absolu Alkol II	20 dakika	18	%80 Alkol	10 dakika
7	%96 Alkol	20 dakika	19	%96 Alkol	10 dakika
8	%80 Alkol	20 dakika	20	Absolu Alkol I	10 dakika
9	%70 Alkol	20 dakika	21	Absolu Alkol II	10 dakika
10	%50 Alkol	20 dakika	22	Ksilen I	20 dakika
11	Akarsu	5 dakika	23	Ksilen II	20 dakika
12	Hematoksilen	5-8 dakika	24	Kapatma	

Tablo 3.3 : Masson'un Üçlü Boyama Tekniği

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre
1	Etiv (60 °C)	1 saat	16	Distile Su	5 dakika
2	Ksilen I	20 dakika	17	Fosfomolibdik asit	5 dakika
3	Ksilen II	20 dakika	18	Anilin blue solüsyonu	2-5 dakika
4	Ksilen III	20 dakika	19	Distile Su	5 dakika
5	Absolu Alkol I	20 dakika	20	%1'lik asetik asit	2 dakika
6	Absolu Alkol II	20 dakika	21	Distile Su	5 dakika
7	%96 Alkol	20 dakika	22	%50 Alkol	10 dakika
8	%70 Alkol	20 dakika	23	%70 Alkol	10 dakika
9	%50 Alkol	20 dakika	24	%96 Alkol	10 dakika
10	Akarsu	5 dakika	25	Absolu Alkol I	10 dakika
11	Hematoksilen	5-8 dakika	26	Absolu Alkol II	10 dakika
12	Akarsu	5 dakika	27	Ksilen I	20 dakika
13	Asit alkol	3-5 dakika	28	Ksilen II	20 dakika
14	Akarsu	5 dakika	29	Kapatma	
15	Asit fuksin	5 dakika	30		

3.2. SEMİNİFER TÜBÜL ÇAPLARININ ÖLÇÜMÜ

Testisteki hasarın bir göstergesi olarak Seminifer Tübül Çaplarının ölçümü de kullanıldı. Hemotoksilen-Eozin ile boyalı kesitlerde, Olympus BX51 mikroskobundaki Analysis LS Reserach programı kullanılarak seminifer tübül çapları ölçüldü ve ortalama tübül çapları hesaplandı. Seminifer tübül çapı ölçümü, her gruptan rastgele seçilmiş 10 farklı preparattan 5'er farklı tübül çapı 20'lik objektifteki farklı alanlardan ölçülerek yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS paket programı kullanıldı.

3.3. JOHNSEN TESTİKÜLER BİYOPSİ SKORU

Bu skorlamaya göre, hasarlanmaya neden olan herhangi bir olay sonrasında, tübülün içindeki hücrelerin dağılımı belli bir sıra takip ederek progresif bir şekilde kaybolur. Tübüllerdeki bu hasarlanmanın derecesinin değerlendirilmesinde Johnsen Testiküler Biyopsi Skoru (JTBS) kullanıldı (Tablo 5). Histolojik incelemelerin sonuçları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalında iki uzman histolog

tarafından değerlendirildi. Her gruptan rastgele seçilmiş 10 farklı preparattan 20'şer farklı tübül 20'lik objektifteki farklı alanlar incelenerek yapıldı. Her grup için ayrı ayrı 200 adet tübül değerlendirilerek ortalama Johnsen Testiküler Biyopsi Skoru (JTBS) hesaplandı. Gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalar için SPSS paket programı kullanıldı. Elde edilen veriler önceden hazırlanan bir forma işlendi. Değerlendirme ölçütleri şöyleydi:

Tablo 3.4. Johnsen Testiküler Biyopsi Skolaması

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

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm istatistiksel analizler SPSS yazılım programında yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirlendi. Seminifer tübül çapları ve Johnsen'in tübüler biyopsi skorları ANOVA yöntemiyle değerlendirildi. Post hoc analiz için Tukey testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.001$ olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

4.1. Işıık Mikroskopik Bulgular

Kontrol grubuna ait testis dokusu kesitlerinde tunika albuginea, seminifer tübül kont rleri, seminifer tübüllerin germinal epiteli ve interstisyel alanda bulunan Leydig hücreleri normal yapıda gözlendi ( ekil 4.1). Sadece  z m çekirdeği ekstresi uygulanan sıçanların testis dokularında da kontrol grubuna benzer histolojik bulgulara rastlandı ( ekil 4.2).

Sadece kadmiyum uygulanan sıçanların testis dokularında damarlarda konjesyon, hemoraji ( ekil 4.3), seminifer tübüllerin kontürlerinde ve germinal epitelinde düzensizlik, lümene epitel hücre dökülmesi ( ekil 4.4), bazı tübüllerde çok çekirdekli hücreler ( ekil 4.5), germinal epiteller arası vakuol oluşumu ( ekil 4.6), bazı tübüllerde tübüler nekroz ve eozinofilik madde birikimine rastlandı ( ekil 4.7). Ayrıca bazı alanlarda interstisyel bölgedeki mononuklear hücre infiltrasyonu belirgindi ( ekil 4.8). Kadmiyum ile birlikte üzüm çekirdeği ekstresi uygulanan sıçanların testis dokularındaki seminifer tübüllerin büyük kısmının normal olduğu gözlendi. Ancak bununla birlikte bazı tübüllerde lümene epitel hücre dökülmesi seminifer tübüllerin kontürlerinde düzensizlik ( ekil 4.9), ve epiteller arası vakuol oluşumu gözlendi ( ekil 4.10). Sadece kadmiyum verilen grupta gözlenen hemoraji, mononuklear hücre infiltrasyonu ve nekrotik tübüllere rastlanmadı.

4.1. Seminifer Tübül Çapları Ölçüm Sonuçları

Seminifer tübül çapları açısından testisler incelendiğinde, sadece kadmiyum uygulanan gruptaki seminifer tübül çapları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı. Kadmiyum ile birlikte üzüm çekirdeği ekstresi uygulanan gruplarda ise tübül çaplarının sadece kadmiyum uygulanan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Seminifer tübül çapı ölçüm sonuçları. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. * Grup I ile karşılaştırıldığında $p < 0.001$; ** Grup II ile karşılaştırıldığında $p < 0.001$.

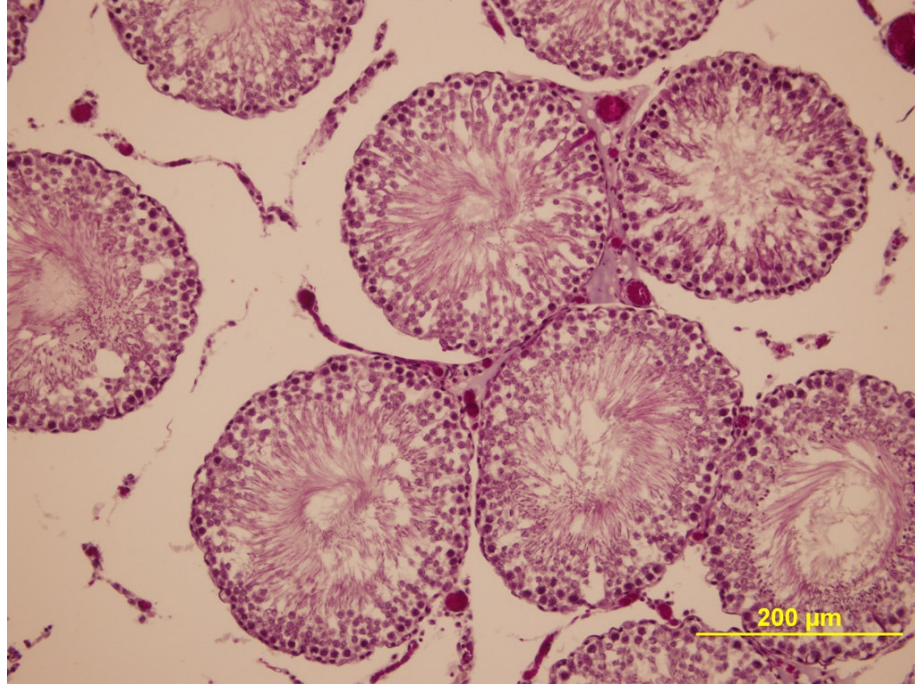
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Seminifer tübül çapı (μm) (n=50)	319.66 $\pm$ 27.76	225.73 $\pm$ 55.52*	301.03 $\pm$ 35.81**	336.45 $\pm$ 42.80

4.3. JOHNSEN TESTİKÜLER BİYOPSİ SKORU SONUÇLARI

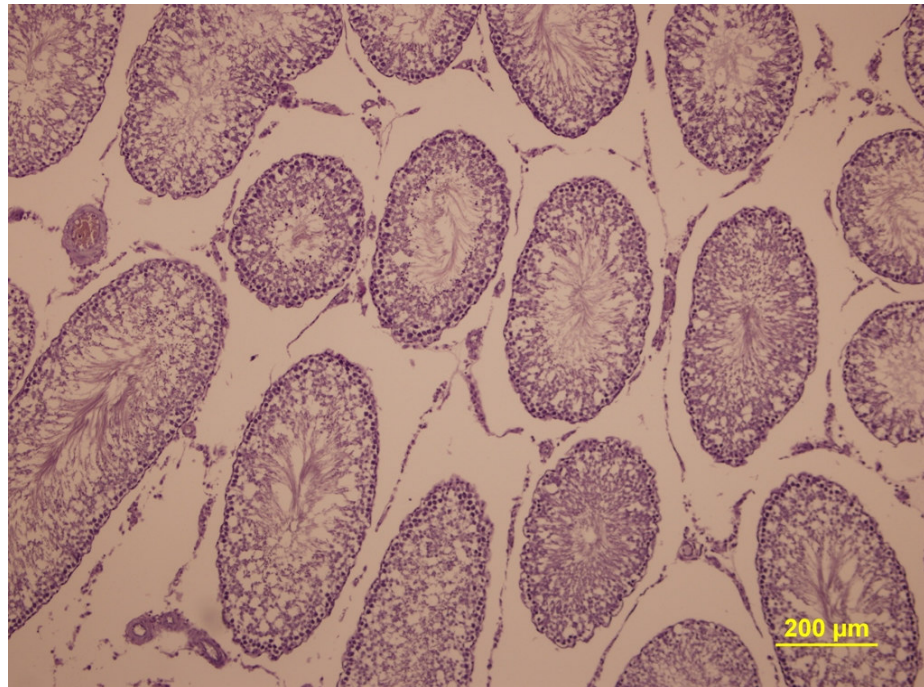
Johnsen testiküler biyopsi sonuçları Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Seminifer tübüllerdeki germinal epitelin değerlendirildiği Johnsen tübüler biyopsi sonuçlarına göre kontrol ve sadece üzüm çekirdeği alan gruplar birbirlerine yakın sonuçlar gösterdiler. Kadmiyum uygulanan grupta biyopsi skoru kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış olarak belirlendi. Kadmiyum ile birlikte üzüm çekirdeği verilen gruptaki biyopsi skoru sadece kadmiyum uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı.

Tablo 4.2: Johnsen Testiküler Biyopsi Sonuçları. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. * Grup I ile karşılaştırıldığında $p < 0.001$; ** Grup II ile karşılaştırıldığında $p < 0.001$.

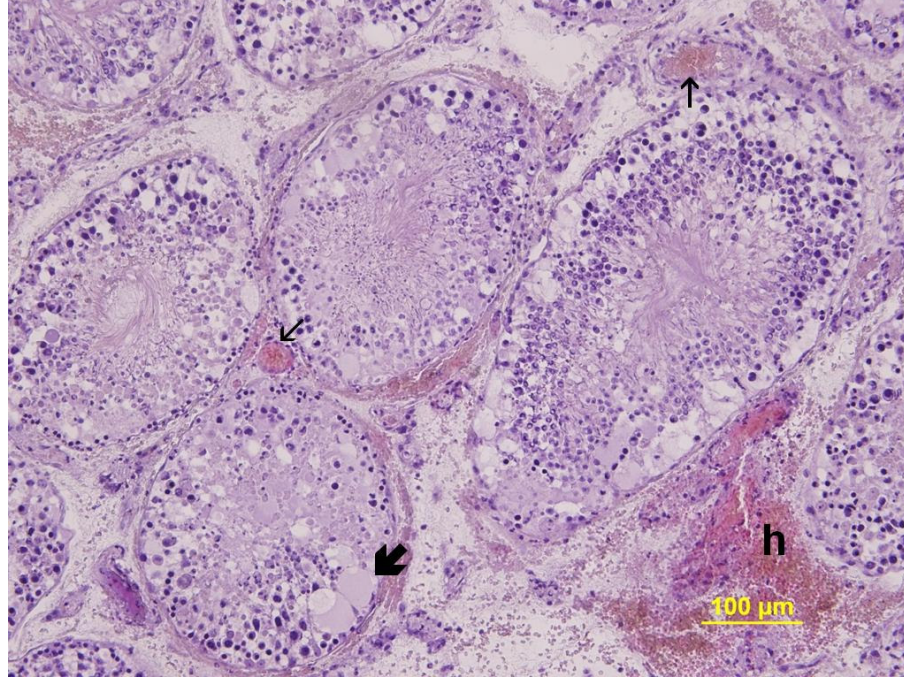
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Johnsen biyopsi skoru (n:200)	9.36 $\pm$ 1.79	5.11 $\pm$ 2.68	8.31 $\pm$ 1.74	9.16 $\pm$ 1.59



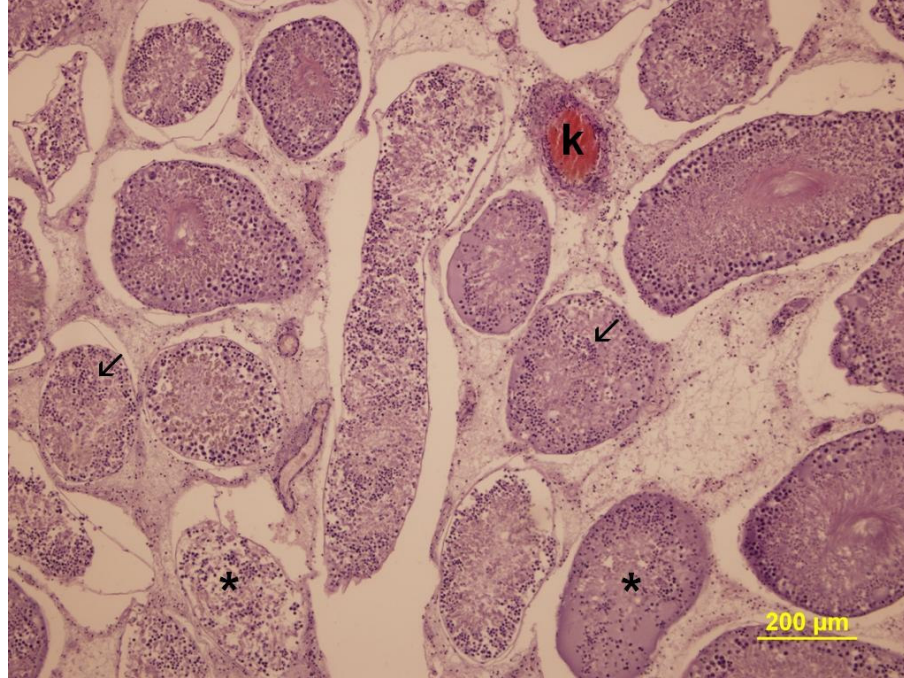
Şekil 4.1: Kontrol grubuna ait sıçan testis dokusu. Seminifer tübüller normal olarak gözlenmekte (H&E).



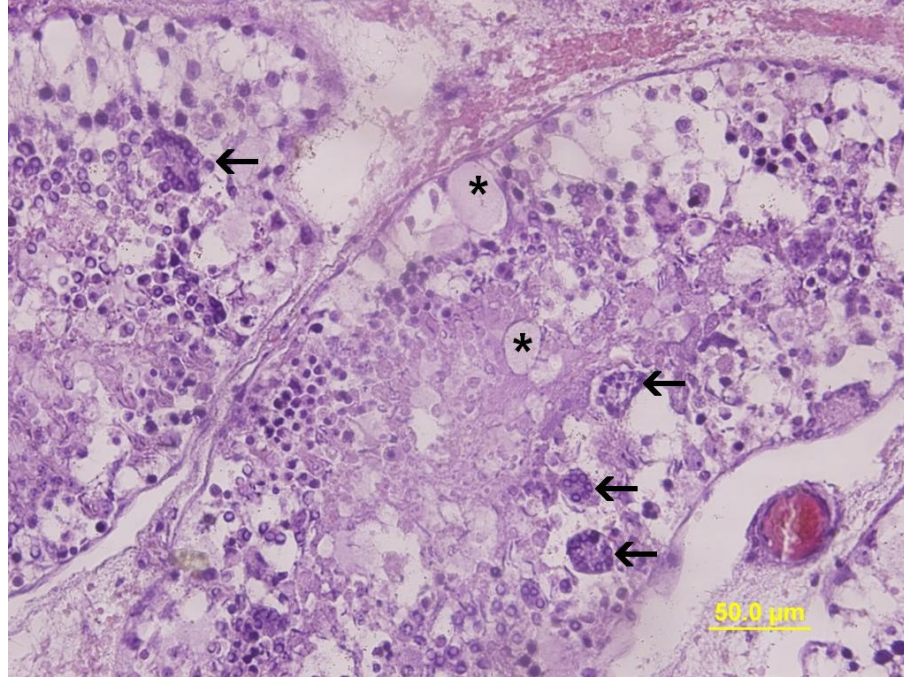
Şekil 4.2: Sadece üzüm çekirdeği verilen gruba (Grup IV) ait testis dokusu. Seminifer tübüller normal olarak gözlenmekte (H&E).



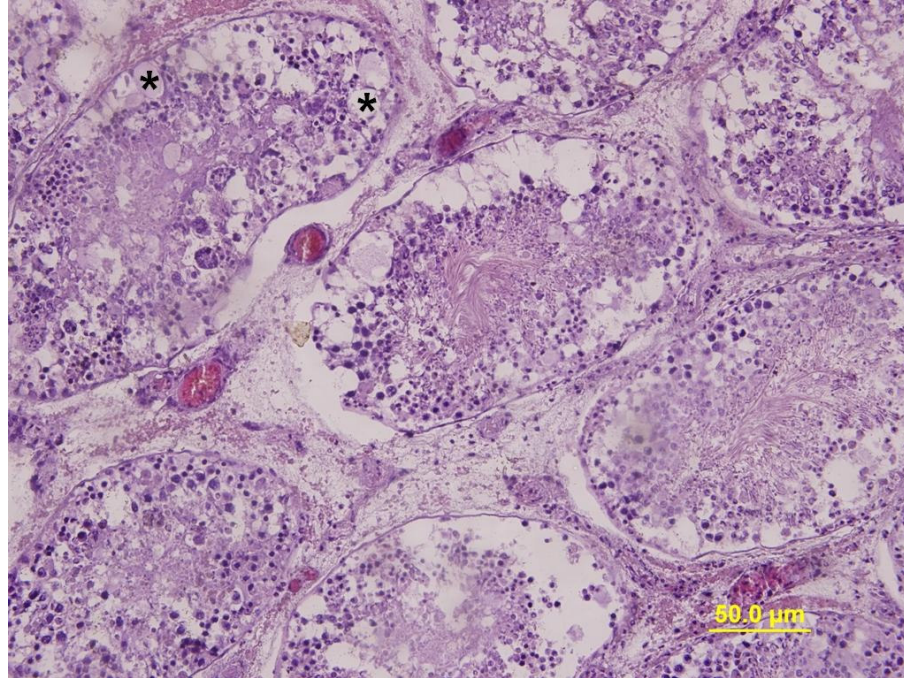
Şekil 4.3: Sadece kadmiyum uygulanan gruba (Grup II) ait testis dokusu. Damarlarda konjesyon (ok), hemoraji (h) ve seminifer tübül epitelinde hücreler arasında vakuol oluşumu görülmekte (H&E).



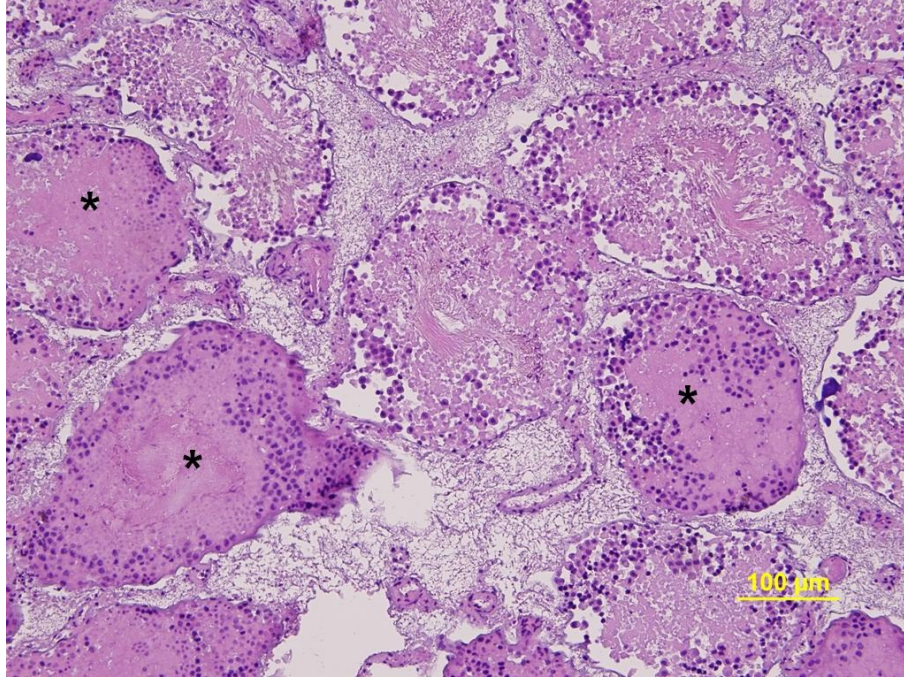
Şekil 4.4: Sadece kadmiyum uygulanan gruba (Grup II) ait testis dokusu. Kan damarlarında konjesyon (k), seminifer tübül lümenine hücre dökülmesi (ok) ve germinal epitelde düzensizlik (*) ayırt edilmekte (H&E).



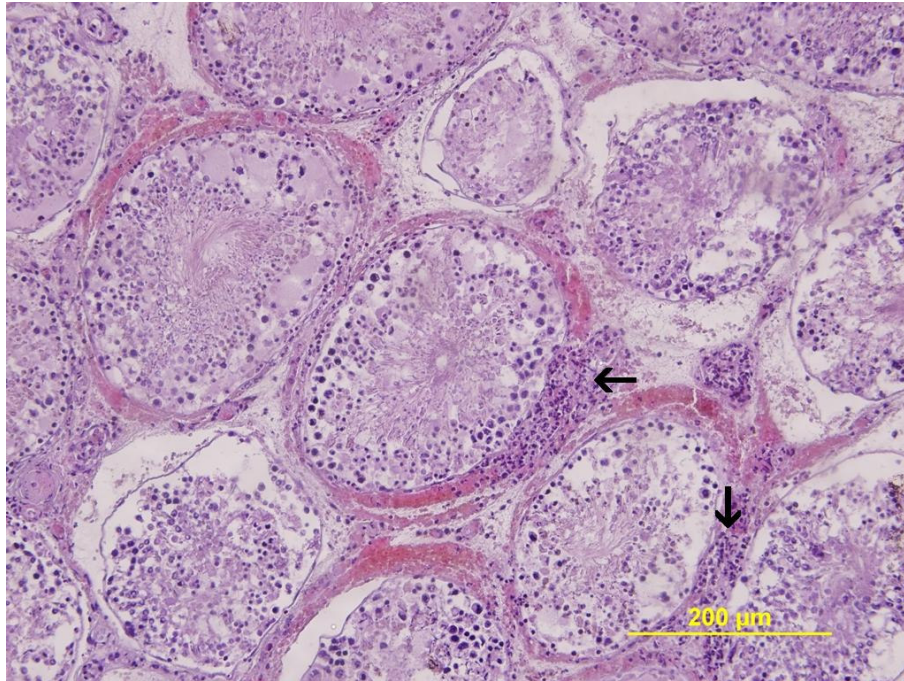
Şekil 4.5: Sadece kadmiyum uygulanan gruba (Grup II) ait testis dokusu. Seminifer tübül epitel hücreleri arasında vakuol oluşumu (*) ve çok çekirdekli hücreler (ok) gözlenmekte (H&E).



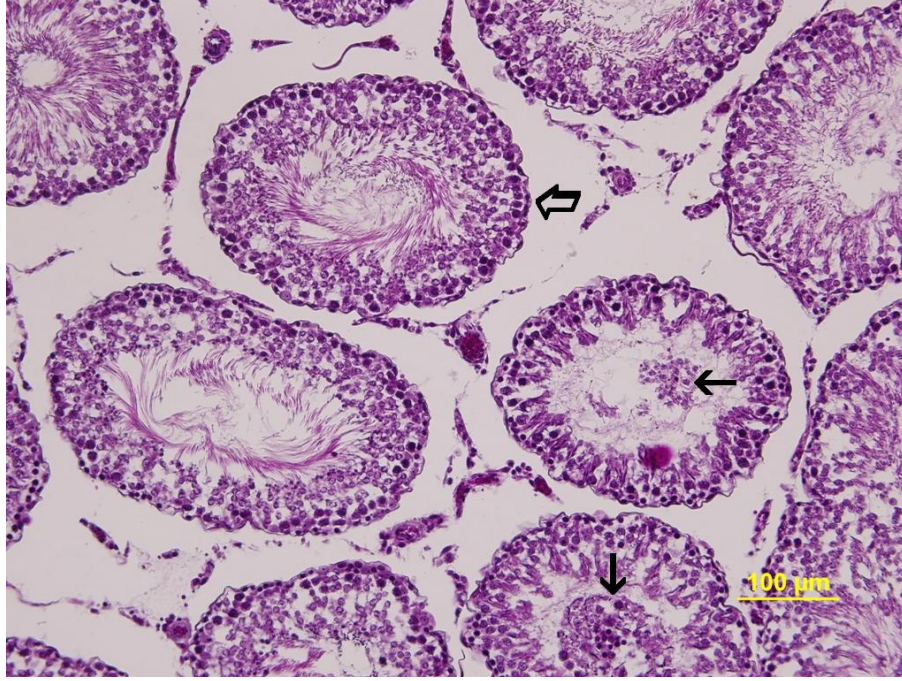
Şekil 4.6: Sadece kadmiyum uygulanan gruba (Grup II) ait testis dokusu. Damarlarda konjesyon, seminifer tübül germinal epitelinde düzensizlik ve epitel hücreleri arasında vakuol oluşumu (*) görülmekte (H&E).



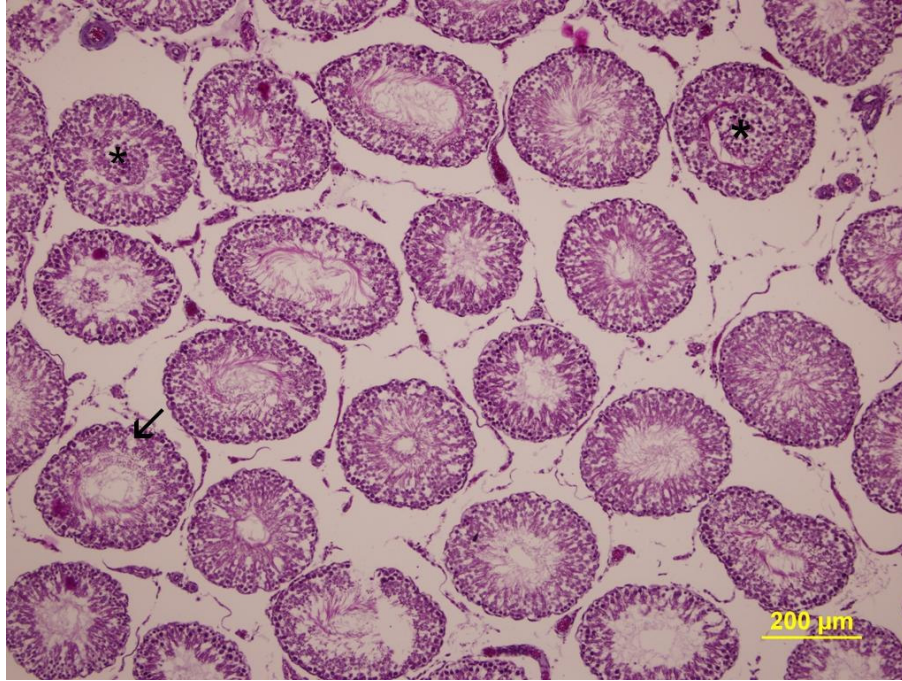
Şekil 4.7: Sadece kadmiyum uygulanan gruba (Grup II) ait testis dokusu. Seminifer tübüllerin bazılarında eozinofilik boyanma (*) ayırt edilmekte (H&E).



Şekil 4.8: Sadece kadmiyum uygulanan gruba (Grup II) ait testis dokusu. Seminifer tübüller arasındaki intertisyel alanda mononuklear hücre infiltrasyonu (ok) gözlenmekte (H&E).



Şekil 4.9: Kadmiyum ile birlikte üzüm çekirdeği eksterisinin birlikte uygulandığı gruba (Grup III) ait testis dokusu. Seminifer tübül kontürlerinde düzensizlik (kalın ok) ve bazı tübüllerde lümene epitel hücre dökülmesi (ok) gözlenmekte (H&E).



Şekil 4.10: Kadmiyum ile birlikte üzüm çekirdeği eksterisinin birlikte uygulandığı gruba (Grup III) ait testis dokusu. Seminifer tübüllerin bazılarında lümene epitel hücre dökülmesi (*) ve epitel hücreleri arasında vakuol oluşumu (ok) ayırt edilmekte (H&E).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kadmiyum, canlılarda herhangi bir fizyolojik işlevi olmayan, kanserojen ve mutajen etkileri bilinen ağır bir metaldir (19, 22). Günümüzde çeşitli endüstri kollarındaki gelişmeler, modern tekniklere dayalı tarımın yaygınlaşması ve kentleşme sonucu kadmiyum ve benzeri ağır metallerin çevredeki derişimi artış göstermiştir. Bu metalin çok düşük ortam derişimleri bile canlılar üzerinde toksik etki yaptığından, besin zincirinin çeşitli basamaklarındaki dağılımını belirlemek büyük önem taşımaktadır. Kadmiyumun düşük derişimlere duyarlı canlı türlerinde üremenin durmasına, gelişimin yavaşlamasına ve mortaliteye neden olabilmektedirler (21, 29). Buna karşın kadmiyuma toleransı daha yüksek olan türlerde yüksek metal derişimlerinin birikmesi ve bu türlerin daha üst trofik düzeylerdeki türlerce besin olarak alınmaları, bu metalin besin zincirinin üst basamaklarına daha derişik olarak aktarılmasına neden olmaktadır.

Kadmiyum, esansiyel olmayan, toksik, ağır metallerden biridir. Kadmiyum doğada serbest olarak çok az bulunur. Belli başlı kaynağı çinko ve kurşun cevherleridir. Çinkonun rafinasyonu sırasında yan ürün olarak elde edilir. Çinko cevheri % 0.2-4.5 kadmiyum içerir. Kadmiyum gümüş beyazı renginde bir metal olup paslanmaya karşı dayanıklıdır. Bıçak ile kesilebilecek kadar yumuşaktır. Kadmiyum bileşikleri, metallerin kaplanması, bakır gibi diğer metal alaşımlarında, alkali bataryalarında, plastiklerde stabilizer veya pigment olarak, fotoğraf malzemelerinde, boya ve cam üretiminde kullanılmaktadır (28, 29). Bu kadar çok kullanım alanı olması kadmiyumun toksikolojik önemini arttırmaktadır. Kadmiyum içeren madde veya eşyaların çevreye atılması ve kadmiyumun kullanımı sırasında yapılan aktiviteler atmosferik kadmiyum kirliliğini meydana getirir. Bu nedenle kadmiyum toksisitesi yüksek olan çevresel ve endüstriyel

kirletici maddelerden biri olarak bilinmektedir. Organik bileşiklerin aksine ağır bir metal olarak her yerde bulunabilmektedir ve çok uzun biyolojik yarılanma ömrüne sahiptir (90)

Kadmiyum çok yaygın kullanımı ve yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle doğada yıllarca kalabilmekte ve bunun sonucunda da insanları etkilemektedir. Kadmiyumun karaciğer, böbrek, akciğer, duodenum, pankreas, kemik ve testis dokularında birikip, sitolojik ve histolojik hasara sebep olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (30, 32). Deneysel ve çevresel olarak bu metale maruz kalınması halinde testis atrofisi, infertilite, böbrek fonksiyon kaybı, karaciğer hasarı, solunum ve sindirim sistemi bozuklukları ve anemi gibi ciddi rahatsızlıklar oluşmaktadır.

Bugüne kadar insanlarda üreme sistemiyle ilgili bozukluk saptanamamış olmakla birlikte deneysel olarak hem erkek hem de dişi sıçanlarda yüksek dozda kadmiyum maruziyeti sonucu fertilite bozuklukları olduğu gözlenmiştir. Gebelikte maruz kalındığında da kadmiyum intrauterin büyüme ve gelişmeyi etkilemektedir. Kadmiyuma maruz bırakılan gebe sıçanların yavruları daha küçük ve anemik doğdukları belirtilmiştir (91).

Yapılan çalışmalarda kadmiyumun plasentadan geçişi sonucunda fetal büyüme ve metabolizmada etkilerinin olabileceği sonucuna varılmıştır. Dişi cinsler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, ovulasyona yakın zamanda kadmiyum verilmesinin ovulasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (92). Bunun yanı sıra kadmiyumun, ovaryan granüloza hücrelerinde, FSH ve cAMP-stimule progesteron birikimini önlediği bildirilmiştir (93).

Kadmiyum, spermilerin motilitesinde ve spermatogenez indeksinde azalmaya neden olmaktadır. Kadmiyumun sebep olduğu testiküler nekroz, kalıcı infertiliteye neden olabilmektedir. Testiküler kadmiyum seviyeleri arttıkça, seminifer tübüllerdeki apoptozis oranı artmakta ve varikozel onarımı sonrası semen parametrelerindeki düzelme azalmaktadır. Kadmiyum spermatogenezis olayında etkili olan sertoli hücreleri arasındaki bağlantı kompleksini bozmakta spermatogenik seriye ait hücrelerde bozukluk oluşturmaktadır (10, 26).

Hew ve arkadaşları (94), kadmiyumun spermatogonia, spermatosit ve spermatidlerin nekrozuna sebep olduğunu bildirmektedir. Gouveia MA (95) 1mg/ml kadmiyumun periton içi enjeksiyonundan 24 saat sonra testislerde şiddetli ödem, 14 gün sonra ise

atrofi, tübüllerde nekroz ve tübüller arası bağ dokusunda fibrozis meydana geldiğini belirtmektedirler.

Boscolo ve ark. (72), 17 mililitresinde 20 mikrogram kadmiyum bulunan suyu 9 ay boyunca içen tavşanların spermatogenik hücrelerinde ve Leydig hücrelerinde önemli değişiklikler oluşmadığını tespit etmişlerdir. Fakat Sertoli hücrelerindeki lizozomların büyüklüklerinde artış saptamışlardır. Yapılan bu çalışmada 3.5 mg/kg kadmiyum klorür'ün deri altına verilmesi sonucu özellikle uygulamanın 3. gününden itibaren testis dokusunda şiddetli etkilenmenin olduğu saptandı. Kadmiyuma bağlı olarak tunika albugineada kalınlaşma, interstisiyel bağ dokusunda artış, tübüllerin çoğunda spermatogenik seriye ait olan hücrelerin önemli derecede azaldığı ve tübüllerin bazılarında spermatogenik hücrelerin yerini hiyalin maddeye bıraktığı saptanmıştır. Ayrıca deneyin 3. gününden itibaren interstisiyel bölgede normal yapıda Leydig hücresi gözlenmediği belirtilmiştir

Rajender ve ark. (96), yaptıkları çalışmada bir hafta boyunca deri altına yapılan kadmiyum uygulamasının testis dokusunda damarlarda konjesyon, seminifer tübül epitelinde düzensizlik ve çok çekirdekli büyük hücrelerin olduğunu belirlemişlerdir.

Aktas ve ark. (97), ise dört hafta boyunca deri altına uygulanan 1mg/kg kadmiyum uygulamasının serum testosteron, seminifer tübül çapı ve biyopsi skorunu azalttığını tespit etmişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada sadece kadmiyum uygulanan sıçanların testis dokularında damarlarda konjesyon, hemoraji, seminifer tübüllerin kontürlerinde ve germinal epitelinde düzensizlik, lümene epitel hücre dökülmesi, bazı tübüllerde çok çekirdekli hücreler, bazı tübüllerde tübüler nekroz ve bazı tübüller de ise eozinofilik madde birikimine rastlandı. Ayrıca yapılan seminifer tübül çap ölçümü ve tübüler biyopsi skorunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman azaldığı görüldü. Bizim çalışmamızın bulguları yukarıda bahsedilen kadmiyum toksisitesi bulgularına paralellik göstermektedir.

Antioksidanlar, çeşitli hastalıkların oluşmasında tetikleyici rol oynayan “oksidatif stres” sonucu açığa çıkan serbest radikallerin üretilmesini engellemekle görevlendirilmiştir. Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir. Vücutta bulunan antioksidan savunma sistemleri,

serbest radikalleri etkisiz hale getirmeye çalışır. Ancak savunma sistemlerinin yeterli olmadığı durumlarda güncel bir metod olarak erkek infertilitesinde de kullanılan antioksidan tedavi devreye girmektedir. Oksidatif stres kaynaklı rahatsızlığı bulunan hastalarda endojen kaynaklı antioksidanlar etkili olmadığından, oksidatif hasarı azaltabilecek diyet sadece dışarıdan alınacak antioksidanlardır (Örn: Vitamin E,C, Melatonin). Böylece uygulanan antioksidan terapi spermin kalitesini de geliştirmektedir. Antioksidan terapi ile lipid peroksidasyon potansiyelinin azaltılması; fertilizasyon oranlarının gelişmesiyle paralellik göstermektedir (98).

Kadmiyum ile oluşan hasara oksidatif sistemin aracılık ettiği bilinmektedir. Bu nedenle antioksidan kullanılarak kadmiyum toksisitesinin azaltılmasına yönelik çok sayıda çalışma vardır. Rajender ve ark. (96), kadmiyum ile oluşturulan testis hasarını birlikte verilen alfa-tokoferolün iyileştirdiğini rapor etmiştir. Benzer bir çalışmada Aktaş. ve ark. curcumin uygulamasının kadmiyum ile oluşturulan hasarı iyileştirdiğini belirlemişlerdir.

Li ark. (99), yaptıkları çalışmada kadmiyum ile oluşturulan testis hasarını engellemek amacıyla birlikte selenyum uygulamışlar. Deney sonucunda selenyum uygulamasının kadmiyumun neden olduğu histopatolojik, oksidatif, endokrin ve apoptotik değişiklikleri engellediğini tespit etmişlerdir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda antioksidan olarak fitokimyasalların kullanımı artmaktadır. Yaptığımız literatür taramasında testiste oluşan hasar üzerine üzüm çekirdeği ekstresinin etkilerini inceleyen herhangi bir yayına rastlayamadık. Bu nedenle bu çalışmada kadmiyum ile oluşan testis hasarına üzüm çekirdeği ekstresinin etkilerini araştırmayı amaçladık.

Antioksidan niteliği olan üzüm çekirdeği ekstresi, serbest radikal temizleyici aktiviteye sahiptir. Daha önce yapılan çalışmalarda üzüm çekirdeği ekstresinin kardiovasküler hastalıklarda (iskemik kalp hastalığı, kardiomiopati, aterosklerozis, kojestif kalp yetmezliği ve aritmi) tedavi edici etkinliği gösterilmiştir.

Bijak ve ark. (100), yaptıkları çalışmada üzüm çekirdeği ekstresinin plazma oksidan sistemini etkileyerek antioksidan aktivite gösterdiğini gözlemişlerdir.

Mahmoud (101), yaptığı çalışmada ovalbumin ile akciğer dokusunda astım modeli oluşturmuştur. Ovalbumin uygulaması sonucunda akciğer dokusunda alveol

boyutlarında küçülme, alveolar duvar kalınlığında artma, kan damarlarında konjesyon ve hücrel infiltrasyon alanları tespit etmiştir. Tedavi amaçlı verdiği üzüm çekirdeği ekstresinin ise tüm bu hasarları iyileştirdiğini belirlemiştir.

Başka bir çalışmada, Şehirli ve ark. (102), karaciğerde oluşturulan iskemi-reperfüzyon hasarı ve bu hasara Üzüm çekirdeği ekstresinin etkilerini araştırmışlardır. İskemi-reperfüzyon grubunda, ciddi sinüsoidal konjesyon ve hemoraji, santral vanda dilatasyon, subendotelyal ödem ve dejenere olmuş perinükleer vakuolizasyonlu hepatositler gözlemlenmiş. Üzüm çekirdeği ekstresi uygulamasıyla histolojisi iyi korunmuş karaciğer parankimini tespit etmişlerdir.

Üzüm çekirdeği ekstresi (75 mg/ kg) ve *Marjoram* esansiyel yağının (0,16 mL/ kg) birlikte verilmesinin; etanolün fertilité üzerindeki olumsuz etkileri ile karaciğer ve beyin dokularında yaptığı tahribatı, oksidatif hasarı önlemek suretiyle azalttığı bildirilmiştir.

Su ark. (103), yaptıkları çalışmada nikel sülfat ile testis dokusunda oluşturulan hasar üzerine üzüm çekirdeği ekstresinin etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada üzüm çekirdeği ekstresinin sperm motilitesini düzelttiği, apoptozisi azalttığı ve oksidatif hasarı engellediği belirlenmiştir.

Biz de yaptığımız çalışmada kadmiyum ile oluşturulan hasarı engellemek için üzüm çekirdeği ekstresi uyguladık. Kadmiyum ile birlikte üzüm çekirdeği ekstresi uygulanan sıçanların testis dokularındaki seminifer tübüllerin büyük kısmının normal olduğu gözlemlendi. Ancak bununla birlikte bazı tübüllerde lümene epitel hücre, dökülmesi seminifer tübüllerin kontürlerinde düzensizlik ve epiteller arası vakuol oluşumu devam etmekteydi. Seminifer tübül çapları ve tübüler biyopsi skorunun ise üzüm çekirdeği ekstresi uygulanması ile kontrol grubuna yakın sonuç gösterdiği belirlendi. Bizim sonuçlarımız üzüm çekirdeği ile ilgili yapılan daha önceki çalışmalarla uyumludur ve üzüm çekirdeği ekstresinin antioksidatif etkisini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak kadmiyum birçok organı etkilediği gibi testis dokusunda da çok ciddi histopatolojik değişiklikler oluşturmaktadır. Bu hasarı engellemek için koruyucu amaçlı verilen üzüm çekirdeği ekstresinin testisteki histopatolojik skoru iyileştirdiği belirlendi. Ancak bu faydalı etkinin klinik çalışmalar ile de desteklenmesi gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Leoni G, Bogliolo L, Deiana G, et al. Influence of cadmium exposure on in vitro ovine gamete dysfunction. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 371-377.
2. Verougstraete V, Lison, D, Hotz, P. Cadmium, lung and prostate cancer: a systematic review of recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B. Crit. Rev.*, 2003; 6: 227-255.
3. Lyon TD, Aughey E, Scott R, Fell GS. Cadmium concentrations in human kidney in the UK: 1978-1993. *J Environ Monit.* 1999 Jun;1:227-231.
4. Waisberg M, Joseph P, Hale B, et al. Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology*, 2003; 192: 95-117.
5. Paksy K, Varga B, Horvath E, et al. Acute effects of cadmium on preovulatory serum FSH, LH and prolactin levels and on ovulation and ovarian hormone secretion in oestrus rats. *Reprod Toxicol* 1989; 3: 241-7.
6. Wier PJ, Miller RK, Maulik D, et al. Toxicity of cadmium in the perfused human placenta. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 105: 156-71.
7. Olabarrieta I, L'Azou B, Yuric S, et al. In vitro effects of cadmium on two different animal cell models. *Toxicol In Vitro* 2001; 15: 511-517.
8. Cetin A, Kaynar L, Koçyiğit I, et al. The effect of grape seed extract on radiation induced oxidative stress in the rat liver. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 92-98.
9. Singth RP, Tuagi AK, Dhanalakshmi S, et al. Grape seed extract inhibits advanced human prostate tumor growth and angiogenesis and upregulates insulin-like growth factor binding protein-3. *Int J Cancer* 2004; 108: 733-740.

10. Schwitters B, Masquellier J. OPC in Practice: Bioflavanols and Their Application. Alfa Omega Rome, Italy 1993.
11. Facino RM, Carini M, Aldini G, et al. Free radicals scavenging action and antienzyme activities of procyanidines from *Vitis vinifera*. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 592–601.
12. Moore K.M, Persaud T.V.N. İnsan Embriyolojisi, 6. İngilizce Baskıdan Çeviri, Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H. 1.Türkçe baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, Türkiye; 2002; 305-341.
13. Sadler TW. Langman's Medical Embryology, 5th ed., William and Wilkins, Baltimore, 1985.
14. Özdamar S, Sorkun H. Genel Embriyoloji. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Kayseri 2002: 4-6.
15. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Güneş Kitabevi. Ankara 1997; 75, 160, 417-422.
16. Tekelioğlu M. Özel Histoloji, İnce Yapı ve Gelişme, Erkek Üreme Sistemi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara 2002; 231-244.
17. Abraham L, Demir R. Üreme Sistemi Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Palme Yayıncılık, Ankara, 2006; 531-564.
18. Ross MH, Pawlina W. Histology A Text And Atlas Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2006: 728-748.
19. Tekelioğlu M. Özel Histoloji, İnce Yapı ve Gelişme, Erkek Üreme Sistemi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara 2002; 231-244.
20. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Toxicological Profile for Cadmium, Draft for Public Comment. Public Health Service, US Department of Health and Human Service 1997.
21. Elinder CG, Piscator M. Cadmium and Zinc Relationships. *Environmental Health Perspectives* 1978; 25: 129-132.
22. Sab Dart ID. Committee Draft, Evidence on Developmental and Reproductive Toxicity of Cadmium. Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section (RCHAS), 1996.
23. Taylor J, Ennever FK. Toxicological Profile for Cadmium. Inc Cleveland September 2008.
24. Asagba SO, Obi FO. Effects of Oral Cadmium Exposure on Renal Glomerular and Tubular Functions in The Rat *J Appl Sci Environ Mgt* 2004; 8: 29–32.
25. Ughey E, Fell GS, Scott R, et al. Histopathology of Early Effects of Oral Cadmium in the Rat Kidney, *Environmental Health Perspectives* 1984; 54: 153-161.

26. Damek M, Poprawa A, Kapustab SK. Histopathological Changes in the Liver, Kidneys, and Testes of Bank Voles Environmentally Exposed to Heavy Metal Emissions from the Steelworks and Zinc Smelter in Poland. *Environmental Research* 2004; 96: 72–78.
27. Habeebu SSM, Liu J, Klaassen CD. Cadmium-induced Apoptosis in Mouse Liver. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 149: 203-209.
28. Suzuki KT. Studies of Cadmium Uptake and Metabolism by the Kidney, *Environmental Health Perspective*. 1984; 54: 21-30.
29. Koçak M. Kronik Kadmiyum Toksisitesinin Hemostatik Sisteme Etkileri, Doktora Tezi, Türkiye Cumhuriyeti Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2004.
30. Merian M, Weinheim NY. Cadmium and Their Compounds in the Environment, VCH, Basel, Cambridge 1991; 803-851.
31. Friberg L. Cadmium and the Kidney. *Environ Health Perspect* 1984; 54: 1–11.
32. Gavett SH, Oberdorster G. Cadmium Chloride and Cadmium Metallotionein-Induced Pulmonary Injury and Recruitment of Polymorphonuclear Leukocytes. *Exp Lung Res* 1994; 20: 517-537.
33. Kalay M, Karatas S. Kadmiyumun *Tilapia nilotica*'da Kas, Beyin ve Kemik (Omurga Kemigi) Dokularındaki Birikimi. *Tr J of Zoology* 1999; 3: 985-991.
34. Belgemen T, Akar N. Çinkonun Yaşamsal Fonksiyonları ve Çinko Metabolizması ile ilişkili Genler, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2004; 57: 161-166.
35. Coogan TP, Bare RM, Waalkes MP. Cadmium-induced DNA Strand Damage in Cultured Liver Cells: Reduction in Cadmium Genotoxicity Following Zinc Pretreatment, *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 113: 227-33.
36. Hamada T, Tanimoto A, Sasaguri Y. Apoptosis Induced by Cadmium. *Apoptosis* 1997; 2: 359–367.
37. Draft for Review Only, Public Healthy Goal for Cadmium in Drinking Water, February 2006.
38. Sultan SM, Habeebu LJ, Klaassen CD. Cadmium-Induced Apoptosis in Mouse Liver, *Toxicology and Applied Pharmacology* 1998; 149: 203–209.
39. Waalkes MP, Poirier LA. Interactions of Cadmium with Interstitial Tissue of the Rat Testes uptake of Cadmium by Isolated Interstitial Cells. *Biochemical Pharmacology* 1985; 34: 2513-2518.
40. Brzóska MM, Moniuszko-Jakoniuk J, Piat-Marcinkiewicz B, et al. Liver and Kidney Function and Histology in Rats Exposed to Cadmium and Ethanol. *Alcohol & Alcoholism* 2003; 38: 2–10.

41. Karatas S. Sıçanlarda Kadmiyum Klorür'ün (CdCl_2) Testis Dokusuna Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Eskisehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir 1998.
42. Friberg L, Elinder CG, Kjellstrom T. Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological. Appraisal 1986; 2: 247-255.
43. Nordberg M. General Aspects of Cadmium: Transport, Uptake and Metabolism by the Kidney, Environmental Health Perspective 1984; 54: 13-20.
44. El-Maraghy SA, Gad MZ, Fahim AT, et al. Effect of Cadmium and Aluminum Intake on the Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Rat Tissues. J Biochem Mol Toxicol 2001; 15: 207-214.
45. Jacquillet G, Barbier O, Coughnon M, Tauc M, Namorado MC, Martin D, Reyes JL, Poujeol P. Zinc protects renal function during cadmium intoxication in the rat. Am J Physiol Renal Physiol. 2006;290:127-137.
46. Tanimoto A, Hamada T, Higashi K, et al. Distribution of cadmium and metallothionein in CdCl_2 -exposed rat kidney: Relationship with apoptosis and regeneration, Pathology International 1999; 49: 125-132.
47. Webb M. Role of Metallothionein in Cadmium Metabolism in Handbook of Experimental Pharmacology 80, Cadmium (E. C. Foulkes, Ed.) 1986; 281-337.
48. Xu G, Zhou G, Jin T, et al. Apoptosis and P53 Gene Expression in Male Reproductive Tissues of Cadmium Exposed Rats. Biometals 1999; 12: 131-9.
49. Xu LC, Sun H, Wang SY, et al. The Roles of Metallothionein on Cadmium-induced Testes Damages in Sprague-Dawley Rats. Environmental Toxicology and Pharmacology 2005; 20: 83-87.
50. Ethel LB, Novelli EP, Vieira NL. Risk Assessment of Cadmium Toxicity on Hepatic and Renal Tissues of Rats. Environmental Research 1998; 79: 102-105.
51. Brzoska MM, Kaminski M, Supernak-Bobko D. Changes in The Structure and Function of The Kidney of Rats Chronically Exposed to Cadmium. I. Biochemical and Histopathological Studies Arch Toxicol 2003; 77: 344-52.
52. Andersen O, Nielsen JB, Svendsen P. Oral Cadmium Chloride Intoxication in Mice: Effects of Dose on Tissue Damage, Intestinal Absorption and Relative Organ Distribution, Toxicology 1988; 48: 225-236.
53. Bobillier SC, Maupoul V, Berthelot A. Metallothionein Induction in The Liver, Kidney, Heart and Aorta of Cadmium and Isoproterenol Treated Rats, Journal of Applied Toxicology 2006; 26: 47-55.

54. Dın WS, Frazier JM. Protective Effect of Metallothionein on Cadmium Toxicity in Isolated Rat Hepatocytes. *Biochem J* 1985; 230: 395-402.
55. Dudley RE, Gammal LM, Klaassen CD. Cadmium-induced Hepatic and Renal Injury in Chronically Exposed Rats: Likely Role of Hepatic Cadmium Metallothionein Nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 77: 414-426.
56. Hussain T, Shukla GS, Chandra SV. Effects of Cadmium on Superoxide Dismutase and Lipid Peroxidation in Liver and Kidney of Growing Rats: In Vivo and In Vitro Studies. *Pharmacol Toxicol* 1987; 60: 355-358.
57. İlhan F. Evcil Hayvanlarda Testis Dejenerasyonları, *YYÜ Vet Fak Derg* 2003; 14: 51-56.
58. Suzukı Y. Cadmium Metabolism and Toxicity in Rats after Long-term Subcutaneous Administration. *J Toxicol Environ Health* 1980; 6: 469-482.
59. World Health Organisation, Cadmium, WHO, Geneva, 1992; 92-205.
60. Nordberg M. General Aspects of Cadmium:Transport, Uptake and Metabolism by the Kidney, *Environmental Health Perspective* 1984; 54: 13-20.
61. Suzukı Y. Cadmium Metabolism and Toxicity in Rats after Long-term Subcutaneous Administration. *J Toxicol Environ Health* 1980; 6: 469-482.
62. Çolakoglu N, Kükner A, Kara H, ve ark. Sıçan Testis Dokusunda Kadmiyum Klorür'ün Olusturduğu Yapısal Degisiklikler ve Bu Degisiklikler Üzerine Metallothionein'nin Etkileri: Isık Mikroskopik Çalışma. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004; 24: 201-206.
63. Taylor J, Ennever FK. Cadmium, *ATSDR Toxicological Profiles Atlanta Ga Life Systems. Inc Cleveland* 1993.
64. Yamano T, Shimizu M, Noda T. Age-Related Change in Cadmium- Induced Hepatotoxicity in Wistar Rats: Role of Kupffer Cells and Neutrophils. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1998; 151: 9-15.
65. Marselt AFW, Suzukı KT, Roelofsen AM, et al. Increase of Cadmium-Thiolate Clusters As a Measure of Morfological Non- Toxic Cadmium Accumulation in the Rat Liver. *Toxicology* 1986; 33-41.
66. Skowerski M, Konecki J, Czechowicz K, et al. Effects of Interaction between Cadmium and Selenium on Hepatic Metabolism in Mice. Part I: The Study on DNA, RNA and Protein Synthesis Activities in Mouse Hepatocytes. *Med Sci Monit* 1997; 3: 642-647.
67. Friberg L, Elinder CG, Kjellstrom T. Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal. *CRC Press Boca Raton* 1986; 2: 247-255.
68. Davison AG, Newman AJ, Taylor JD, et al. Cadmium Fume Inhalation and Emphysema. *Lancet* 1988; 26: 663-667.

69. Ohta H, Yamauchi Y, Nakakita M, et al. Relationship between Renal Dysfunction and Bone Metabolism Disorder in Male Rats after Long-term Oral Quantitative Cadmium Administration. *Industrial Health* 2000; 38: 339-355.
70. Asagba SO, Obi FO. Effects of Oral Cadmium Exposure on Renal Glomerular and Tubular Functions in The Rat. *J Appl Sci Environ Mgt* 2004; 8: 29–32.
71. Jiang HM, Han GA, Gao HF, et al. The Correlation Studies of Maternal Zinc Level and Fetal Malformation. I. Study on the Antagonism of Compound Zinc Preparation to Cadmium-Induced Fetal Malformation. *Acta Academ Medi Shandong* 1995; 33: 115-118.
72. Boscolo P, Sacchettoni-Logroscino G, Ranelletti FO, et al. Effects of Long Term Cadmium Exposure on The Testis of Rabbits, Ultrastructural study. *Toxicoll Lett* 1985; 24: 145-9.
73. Dere F. *Anatomi ders kitabı*. Adana 1988; 1-2.
74. Haffor AS, Abou-Tarboush FM. Testicular Cellular Toxicity of Cadmium: Transmission Electron Microscopy Examination. *J Environ Biol* 2004; 25: 251-8.
75. Shimada H, Nagano M, Yasutake A, et al. Wistar- Imamichi Rats Exhibit a Strong Resistance to Cadmium Toxicity. *Journal of Health Science* 2002; 48: 201-203.
76. Bench G, Corzett MH, Martnell R, et al. Cadmium Concentrations in the Testes, Sperm, and Spermatids of Mice Subjected to Long- Term Cadmium Chloride Exposure. *Cytometry* 1999; 35: 30–36.
77. Massányı P, Toman R, Najmık F. Concentrations of Cadmium in Ovary, Oviductus, Uterus, Testis and Tunica Albuginea of Testis in Cattle. *J Environ Sci Health* 1995; 30: 1685-1692.
78. Massanyı P, Uhrın V, Toman R, et al. Ultrastructural Changes of Ovaries in Rabbits Following Cadmium Administration. *Acta Vet Brno* 2005; 74: 29–35.
79. Prasad AS, Bao B, Beck FW, et al. Antioxidant Effect of Zinc in Humans, *Free Radical Biology & Medicine* 2004; 37: 1182–1190.
80. Morselt AFW, Copius Perebroom-Stegeman JHJ, Jongstra-Spaapen EJ, et al. Investigation of the mechanism of cadmium toxicity at cellular level. I, A light microscopial study. *Arch Toxicol* 1983; 52: 91-97.
81. Chung A, Maines MD. Differential effect of cadmium on gsh-peroxidase activity in the leyding and the sertoli cells of rat testis. *Biochemical Pharmacology* 1987; 36: 1367-1372.
82. Fowler AJ, Singh DH, Dwivedi C. Effect of cadmium on meiosis. *Bull. Environm. Cantom Toxicol* 1982; 29: 412-415.

83. Fowler AJ, Singh DH, Dwivedi C. Effect of cadmium on meiosis. *Bull. Environm. Contam. Toxicol.*, 1982; 29: 412-415.
84. Ono H, Funakoshi T, Shimada H, Kojima S. Comparative effects of disulfiram and diethyldithiocarbamate against testicular toxicity in rats caused by acute exposure to cadmium. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1997; 50: 389-399.
85. Saygı Ş, Deniz G, Kutsal O, et al. Chronic effects of cadmium on kidney, liver, testis and fertility of male rats. *Biological Trace Element Research*. 1991; 31: 209-214.
86. Parizek J, Zahor A. Effects of cadmium salts on testicular tissue. *Nature* 1956; 177: 1036-1037.
87. Cameron E, Foster CL. Observation on the histological effects of sublethal doses of cadmium chloride in the rabbit. The effects on the testis. *J Anat* 1963; 97: 296-280.
88. Walker EM Jr, Gale GR, Greene WB, Vesely J, Nicholson JH, Atkins LM, Smith AB, Jones MM, Hennigar GR. Effects of substituted dithiocarbamates on the testicular toxicity of cadmium. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1984 Dec;46:449-67.
89. Kazantzis G, Lam TH, Sullivan KR. Mortality of cadmium-exposed workers. A five-year update. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14: 220-223.
90. Krichah1 R, Ben Rhouma K, Hallègue1 D, et al. Acute Cadmium Administration Induces Apoptosis in Rat Thymus and Testicle, but not Liver. *Polish Journal of Environmental Studies*. 2003; 5: 589-594.
91. Kuriwaki J, Muneko N, Ryumon H, et al. Effects of cadmium exposure during pregnancy on trace elements in fetal rat liver and kidney. *Toxicology Letters* 2005; 3:369-376.
92. Saksena SK, Salmonsén R. Effects of cadmium chloride on ovulation and on induction of sterility in the female golden hamster. *Biol Reprod* 1983; 29: 249-256.
93. Paksy K, Varga B, Lazar P. Zinc protection against cadmium-induced infertility in female rats. Effect of zinc and cadmium on the progesterone production of cultured granulosa cells. *Biometals* 1997; 10: 27-35.
94. Hew KW, Heath GL, Jiwa AH, et al. Cadmium in vivo causes disruption of tight junction-associated microfilaments in rat Sertoli cells. *Biol Reprod* 1993; 49: 840-849.
95. Gouveia MA. The testes in cadmium intoxication: Morphological and vascular aspects. *Andrologia* 1988; 20: 225-231.
96. Bomhard E, Vogel O, Löser E. Chronic effects on single and multiple oral and subcutaneous cadmium administrations on the testes of wistar rats. *Cancer Letters* 1987; 36: 307-315.

97. Rajendar B, Bharavi K, Rao GS, Kishore PV, Kumar PR, Kumar CS, Kumar DS. Protective effect of alpha-tocopherol on biochemical and histological alterations induced by cadmium in rat testes. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2011;55:213-20.
98. Aktas C, Kanter M, Erboga M, Ozturk S. Anti-apoptotic effects of curcumin on cadmium-induced apoptosis in rat testes. *Toxicol Ind Health*. 2012;28:122-30.
99. El-Missiry MA, Shalaby F. Role of beta-carotene in ameliorating the cadmium-induced oxidative stress in rat brain and testis. *J Biochem Mol Toxicol* 2000; 14: 238-243. Orozco TJ, Wang JF, Keen CL. Chronic consumption of a flavanol- and procyanidin-rich diet is associated with reduced levels of 8-hydroxy- 2'-deoxyguanosine in rat testes. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 104-110
100. Li JL, Gao R, Li S, Wang JT, Tang ZX, Xu SW. Testicular toxicity induced by dietary cadmium in cocks and ameliorative effect by selenium. 2010;23:695-705.
101. Bijak M, Kolodziejczyk-Czepas J, Ponczek MB, Saluk J, et al. Protective effects of grape seed extract against oxidative and nitrative damage of plasma proteins. *Int J Biol Macromol*. 2012;51:183-187.
102. Mahmoud YI. Grape seed extract attenuates lung parenchyma pathology in ovalbumin-induced mouse asthma model: An ultrastructural study. *Micron*. 2012;43:1050-9.
103. Şehirli O, Özel Y, Dulundu E, et al. Grape seed extract treatment reduces hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Phytother Res*. 2008; 22: 43-8.
104. Su L, Deng Y, Zhang Y, Li C, Zhang R, Sun Y, Zhang K, Li J, Yao S. Protective effects of grape seed procyanidin extract against nickel sulfate-induced apoptosis and oxidative stress in rat testes. 2011;21:487-94.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ DENEY HAYVANLARI
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE

ETİK KURULUN ADI : Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı
ETİK KURULUN ADRESİ : Erciyes Üniversitesi

Tarih: 12.11.2008

Toplantı Sayısı: 10

Karar No: 08/60

Etik kurul toplantısı

12.11.2008

tarikhinde Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik

Kurul Başkanlığı'nda

Doç.Dr. Harun Ülger

başkanlığında gerçekleştirilmiştir.

Üye Adı/Soyadı	Akademik Ünvanı	Fakültesi	
Zübeyde Gündüz	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Harun Ülger	Doç.Dr.	Tıp Fakültesi	
Özlem Canöz	Doç.Dr.	Tıp Fakültesi	
Hatice Özbilge	Doç.Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Servet Kesim	Yard.Doç.Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Davut Bayram	Öğrt.Gör.Dr.	Veteriner Fakültesi	
Halit Erkiletlioğlu	Diş Hekimi		
Halil Tekiner	Eczacı		

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Yard.Doç.Dr. M. Fatih Sönmez'in "Sıçan testis dokusunda cadmium ile oluşturulan hasar üzerine üzüm çekirdeği ekstresinin etkilerinin araştırılması" adlı araştırması incelenerek, çalışmasının yapılmasının uygun olacağına ve rektörlük makamına sunulmasına oy birliğiyle karar verildi.

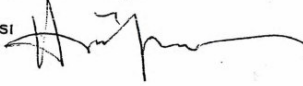
Dosyada sunulan dökümanlar;

Bahri YANCAR
Fakülte Şefi

Tarih : 12.11.2008

Etik Kurul Başkanı : Doç.Dr. Harun Ülger

Etik Kurul Başkanı İmzası



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Simge TAŞCIOĞLU

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 07.07.1984 / Ankara

Medeni Durumu: Bekar

Tel : 0530.961.66.61

e-mail: biosimge@hotmail.com

Adres: Çiçekli Mah. Akten Sok. Örnek Apt. 42/10 İncirli/ANKARA

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Erciyes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2007
Lise	İncirli Süper Lisesi	2002

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2009-2010	Büyük Ankara Lab. Grubu	Biyolog
2010-2011	ATO İlköğretim Okulu	Fen Bilimleri Öğretmeni
2010-2011	23 NİSAN İlköğretim Okulu	Fen Bilimleri Öğretmeni
2010-2011	CRM Cro. Klinik Araştırma ve Geliştirme- Novartis	Merkez Koordinatörü
2011-Halen	ATLAS Medikal Cro. Klinik Araştırma ve Geliştirme- Pfizer	Merkez Koordinatörü

YABANCI DİL

İngilizce