



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**METHAMİDOPHOS' UN FARE TESTİS DOKUSU ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ELEKTRON MİKROSKOBİK DÜZEYDE
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Umut GÜMÜŞAY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet SEBE

ADANA – 2011



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**METHAMİDOPHOS' UN FARE TESTİS DOKUSU ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ELEKTRON MİKROSKOBİK DÜZEYDE
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Umut GÜMÜŞAY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet SEBE

**Bu tez Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu Tarafından
Desteklenmiştir.**

Proje no: TF2009LTP10

ADANA – 2011

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında destek olan, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen , tezimin oluşması sırasında her zaman bilgi ve motivasyon kaynağım olan tez danışmanı hocam; Sayın Doç. Dr. Ahmet SEBE' ye ve yine tezimin belirlenmesinde, yürütülmesinde çok fazla emeği olan, maddi manevi desteklerini esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Salim SATAR' a,

Bugünlere gelmemizde bize sonsuz sabır gösteren, desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen Acil Tıp Anabilim Dalının çok kıymetli başkanı, hocam Sayın Prof. Dr. Yüksel GÖKEL' e, bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Zeynep KEKEÇ' e ,

Tüm desteklerinden dolayı Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Sait Polat ve Prof. Dr. Ufuk Özgü Mete' ye teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında ihmal ettiğimi düşündüğüm anne ve babama, en büyük destekçim, sevgili eşim Manolya' ya, yaşam kaynağım, canlarım Doğa ve Deniz' e teşekkür ederim.

Dr.Umut GÜMÜŞAY

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Organik Fosforlu Bileşikler	3
2.1.1. Farmakokinetik ve Fizyopatoloji	3
2.1.2. Etkilerine ve Kimyasal Özelliklerine Göre Sınıflama	4
2.1.3. Kimyasal - Biyokimyasal Özellikler	5
2.1.4. Klinik Belirti ve Bulgular	7
2.1.4.1. Muskarinik Bulgular	7
2.1.4.2. Nikotinik Bulgular	7
2.1.4.3. Santral Sinir Sistemi Bulguları	8
2.1.4.4. Diğer Etkileri	8
2.1.4.4.1. İntermediate Sendrom	8
2.1.4.4.2. Polinöropati	9
2.1.4.4.3. Bağışıklık sistemi	9
2.1.4.4.4. Metabolizma ve Endokrin Siste	9
2.1.4.4.5. Kardiyovasküler Sistem	10
2.1.4.4.6. Üreme	10
2.1.5. Tanı	10
2.1.5.1. Farmakolojik Tanı	11
2.1.6. Takip ve Tedavi	11
2.1.6.1. Atropin	13
2.1.6.2. Oksimler	13

2.1.6.2.1. Oksimlerin Zararlı Etkileri	14
2.1.6.3. Diazepam	14
2.1.6.4. Yeni Yaklaşımlar	14
2.2. Testis Embriyolojisi	15
2.3. Testis Histolojisi	16
2.3.1. Seminiferöz Tübül	16
2.3.1.1. Membrana Propria	17
2.3.1.2. Sertoli Hücreleri	17
2.3.1.3. Spermatojenik Hücreler	19
2.3.1.3.1. Spermatogonyumlar	19
2.3.1.3.2. Spermatositler	19
2.3.1.3.3. Spermatidler	20
2.3.1.3.4. Spermatozoon	21
2.3.2. İnterstisyum	21
2.3.3. Kan-Testis Bariyeri	22
3. MATERYAL VE METODLAR	23
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	34
KAYNAKLAR	35
ŞEKİLLER	40
ÖZGEÇMİŞ	54

TABLO LİSTESİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 1. Organik fosfor bileşiklerinin etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması.

6

Tablo 2. Elektron mikroskopik doku takip yöntemleri

24

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kontrol grubu. Düzgün membrana propria (MP), normal elektron denslikte Sertoli hücresi (S), Çekirdek (Ç), Spermatogonyum (Spg), Mitokondriyon (M). Bar. 0,5 µm.	40
Şekil 2. Kontrol grubu. Normal seminiferöz tübül. Spermatozit (Spt), Spermatid (Spd), Çekirdek (Ç), mitokondriyon (M). Bar. 0,5 µm.	41
Şekil 3. Deney grubu. Total kalınlığı artmış ve düzensiz membrana propria (MP) da kollojen lif (kol) artışı, bazal lamina (bl) düzensizliği gözlenmektedir. Yaygın agranüler endoplazmik retikulum (SER) vakuolizasyonu sergileyen Sertoli hücreleri (S) ile büzüşmüş spermatogonyumlar (Spg) arasında düzensiz boşluklar (yıldız) izlendi. Çekirdek (Ç), Mitokondriyon (M). Bar. 0,5 µm.	42
Şekil 4. Deney grubu. Elektron densliği artmış vakuolize stoplazmalı Sertoli hücrelerinde (S) düzensiz çekirdek (Ç), dejenere mitokondriyonlar (M), elektron dens yapılar (dy) ve lipid damlacıklar (L) görülmektedir. Stoplazmik köprülerle (ok başları) bağlı spermatozitler (Spt), spermatozoon başlar (oklar) izlenmektedir. Membrana propria (MP). Bar. 1 µm.	43
Şekil 5. Deney Grubu. Apopitotik spermatozitler (Spt) ve akrozomal faz spermatidlerde (Spd) dejenerasyon gösteren mitokondriyonlar (M) izlenmektedir. Golgi kompleksi (Go), sentriyol (Ok) . Bar. 1 µm.	44
Şekil 5a. Deney Grubu. Çekirdek (Ç) kılıfı ile mitokondriyon (M) füzyonu gözlenen erken spermatid (Spd) ve anormal akrozomal vezikül (Ok) seçileyen geç spermatid (Spd) izlenmektedir. Bar. 1 µm.	45
Şekil 6. Deney Grubu. Seminiferöz tübül lümeninde (Lü) spermatozit (Spt) görülmektedir. Çekirdek (Ç), Mitokondriyon (M), Golgi kompleksi (Go). Bar. 1 µm.	46
Şekil 7. Deney Grubu. Seminiferöz tübül lümenine (LÜ) dökülmüş immatür Spermatidler (Spd) izlenmektedir. Çekirdek (Ç). Bar. 0.5 µm.	47
Şekil 8. Deney Grubu. Şiddetli dejenerasyon gösteren Seminiferöz tübüllerde litik stoplazmalı Sertoli hücresine (S) yakın Fibroblastlar (Fib) izlenmektedir. Çekirdek (Ç), Çekirdekçik (Çek), Mitokondriyon (M). Bar. 0.5 µm.	48
Şekil 9. Tedavi Grubu. Nispeten normal görünümlü seminiferöz tübül. Membrana propria (MP), Sertoli hücresi (S), Spermatogonium (Spg), Spermatozit (Spt), Çekirdek (Ç), Mitokondriyon (M) ,Lipid damlacıkları (L). Bar 0.2 µm.	49
Şekil 10. Tedavi Grubu. Seminiferöz tübül epitelyum hücreleri arasında piknotik spermatojenik hücreler (oklar), Sertoli hücresi ile spermatogonyumlar (Spg) arasında düzensiz boşluklar (yıldız) izlenmektedir. Çekirdek (Ç). Bar. 2 µm.	50
Şekil 11. Tedavi Grubu. Elektron dens Sertoli hücreleriyle (S) çevrili Spermatozitlerin (Spt) mitokondriyalarında (M) dejenerasyon görülmektedir. Çekirdek (Ç). Bar. 1 µm.	51

Şekil 12. Tedavi Grubu. Farklı fazlarda spermatidler (Spd) izlenmektedir. Çekirdek (Ç). Bar 0.2 µm.	52
Şekil 13. Tedavi Grubu. Seminiferöz tübül lümenine (LÜ) dökülmüş Spermatositler (Spt) görülmektedir. Çekirdek (Ç), Mitokondriyon (M). Bar 0.5 µm.	53

KISALTMALAR

ABP	: Androjen Bağlayıcı Protein
ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BuChE	: Butirilkolinesteraz/Psödokolinesteraz
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EKG	: Elektrokardiografi
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GABA	: Gamma Aminobütirik Asit
GER	: Granüler Endoplazmik Retikulum
IV	: İntravenöz
İM	: İntramusküler
LD₅₀	: Letal Doz
NaCl	: Sodyum Klorür
NTE	: Nöropati Target Esteraz
PAM (2-PAM):	Pralidoksim
PAS	: Periyodik Asit-Schiff Boyama
Q-T	: Elektrokardiografide Q-T Mesafesi
SER	: Agranüler Endoplazmik Retikulum
T₃-T₄	: Tiroit Hormonları
TSH	: Tiroit Stimüle Edici Hormon

ÖZET

Methamidophos' un Testis Üzerine Etkilerinin Elektron Mikroskopik Düzeyde Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada Methamidophosun fare testisine olan etkilerinin elektron mikroskopik düzeyde araştırılması ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 50 adet fare 3 gruba ayrılmış, 1. Gruba (Deney grubu) letal dozda ((LD50)=30 mg/kg) Methamidophos uygulanmış ve kolinerjik bulgular gelişinceye dek beklenmiş, 2. Gruba (Kontrol grubu) Methamidophosla aynı miktarda izotonik sodyum klorür verilmiş, 3. Gruba (Tedavi grubu) ise yine letal dozda Methamidophos verilmiş ve kolinerjik bulgular gelişinceye dek beklenip sonra tedavi edilmiştir. 3 grubun testis dokuları alınıp elektron mikroskop ile incelendi.

Bulgular: Methamidophos uygulanmış grupta yer alan farelerin testis doku örneklerinde membrana propria total kalınlık artışı, Sertoli hücrelerinde elektron denslikte artış, agranüler endoplazmik retikulum vakuolizasyonuna bağlı köpüğümsü görünüm, dens mitokondriyonlar, dev lipid damlacıklarının artışı ve çoğu tübüllerde sitoplazmik lizis bulgularına rastlandı. Ayrıca spermatojenik hücrelerde arrest, lümene immatur dökülme ve apoptotik değişiklikler gözlemlendi. Tedavi uygulanan grup örneklerinde ise bazı tübüllerde minimal değişiklikler görülmekle birlikte, tübüllerin çoğunluğunda, membrana propria, Sertoli hücreleri ve spermatojenik hücrelerde deney grubundakilere benzer değişiklikler meydana geldi ve dikkati çeken yapısal düzelme görülmedi. Kontrol grubunda ise normal testis yapısı izlendi.

Sonuç: Çalışmamızda Methamidophos akut olarak maruz kalmanın testis ultrastrüktüründe önemli dejeneratif değişiklikler oluşturduğu, antidot tedavisiyle hücrel dejenerasyonların akut dönemde geri dönüşümlü olmadıkları sonucuna ulaşıldı.

Anahtar sözcükler: Methamidophos, organofosfat, testis dokusu, ultrastrüktür.

ABSTRACT

Investigation of Effects of Methamidophos on Rat Testicular Tissue by Electron Microscope

Objective: The aim of this study is to investigate the effects of Methamidophos on rat testicular tissue by electron microscope and to evaluate the effectiveness of treatment with methamidophos.

Materials and Methods: The fifty rats were randomized into 3 groups as Group 1 (Study Group), Group 2 (Control Group) and Group 3 (Treatment Group). Metamidophos ((LD50)=30mg/kg) was administered to the rats and observed until cholinergic symptoms occurred in Group 1. Isotonic sodium chloride was administered to the mice as the same amount of Metamidophos in Group 2. Metamidophos ((LD50)=30mg/kg) was administered to the mice and observed until cholinergic symptoms occurred and then treatment was carried out in Group 3. At the end of the study all testis were dissected and testis tissues were investigated by electron microscope.

Results: Increased total thickness in membrana propria and increased electron density in Sertoli cells, foamy appearance due to the vacuolation of agranular endoplasmic reticulum, dense mitochondrions, increased lipid droplets, as well as cytoplasmic lysis especially in tubules were observed in rats included Methamidophos treatment. Arrest in spermatogenic cells, immature shedding to lumen and apoptotic changes were also observed. Minimal changes were observed in some tubules in the Treatment Group, also membrana propria, Sertoli cells and spermatogenic cells were found in most of the tubules as similar changes in Study Group and there was not a remarkable structural improvement. Normal testicular structure was observed in the Control Group.

Conclusion: In this study, it was found that acute exposure of methamidophos cause significant degenerative changes in ultra-structural components of testis and concluded that cellular degenerations were not irreversible in acute phase by antidote therapy.

Keywords: Methamidophos, organophosphate, testicular tissue, ultrastructure.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Organofosforlu insektisitler meyve, sebze ve diğer tarım ürünlerinin korunması amacıyla tüm dünyada 1970'lerden beri kullanılmaktadır. Yurdumuz tarımın yoğun olarak yapıldığı bir ülkedir ve Çukurova bölgesi ülke bazında tarım açısından en yoğun yerdir. Dolayısıyla bu bölgede tarım ilaçları da daha yoğun ancak bilinçsiz olarak kullanılmaktadır. Bu bilinçsiz kullanımdan dolayı birçok zehirlenme vakası meydana gelmektedir. Methamidophos bölgemizde ve dünyada kullanılan ve yüksek oranda toksik olarak bildirilen organik fosforlu bir bileşiktir.

Pek çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de özellikle Çukurova Bölgesinde tarım alanlarında zirai mücadelede insektisit amaçlı Methamidophos ve benzeri türevlerin kullanılması şüphesiz çevre ve hava kirlenmesine yol açacaktır. Methamidophos ile kirlenmiş gıda maddelerinin tüketimi ve hava içerisindeki Methamidophos partiküllerinin solunması ve cilt teması birçok canlıda, veya özkıyım amacıyla çeşitli şekillerde kullanımı (oral, intravenöz, subkutan, intramusküler) insanlarda, hücresel ve biyokimyasal toksisiteye yol açacaktır.

Zehirlenmeler genellikle kazara evlerde, tarım, endüstri (bu maddelerin üretim ve taşınmasında çalışanlarda) ve insekt alanlarında çalışanlarda görülür. Otuz-elli yaş arası erkeklerde özkıyım amaçlı alımlar daha sık görülmektedir. Yine mesleki maruziyetin insidansının yüksekliğinden dolayı bu zehirlenmelere on beş-kırk beş yaş arası erkeklerde daha sık rastlanır. Küçük çocuklarda ise alım genellikle kaza sonucudur ve ciddi zehirlenme insidansı daha yüksektir^{1,2,3}.

Organofosforlu bileşiklerin sinir sistemi⁴, deri⁵, karaciğer⁶, böbrek⁷ gibi çeşitli organlarda toksik etkilerine bağlı olarak yaptığı hücresel tahribatlar yanında farelerde deneysel şartlarda embriyonik gelişmeyi olumsuz etkilediği⁸ rapor edilmiş, dişi üreme sistemi⁹ ile erkek üreme sisteminde¹⁰ de toksik etkileri olduğu ileri sürülmüştür. Erkek üreme sisteminin spermatozoonların yapımından sorumlu kısmı olan testislerin yapılarının ve fonksiyonlarının bilinmeyen yönlerinin açıklığa kavuşturulmasına yönelik çalışmalar yıllar öncesinde başlamış ve halen de devam etmektedir. İnsanlarda spermatozoon yapımının pnömoni nedeniyle durmasının fark edilmesiyle¹¹ sayısız araştırmacı farklı ve çeşitli toksik ajanın testiste oluşturduğu değişiklikleri araştırmaya yönelmiştir.

Testisin yapısında dolayısıyla fonksiyonlarında istenmeyen değişikliklere yol açabilecek hastalıklar yanında¹²⁻¹⁵ yüksek ısı^{16,17} gibi fiziksel ve kadmiyum¹⁸ gibi kimyasal ajanların etkileri klinik ve deneysel olarak sayısız çalışmacı tarafından araştırılmıştır. Nitekim, karbosülfanın toksik etkisi ile testis fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı¹⁹, spermatojenik gelişmede rol oynayan folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyini düşürdüğü¹⁹ ve spermatozoon sayısında azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir. Ayrıca, özellikle testiküler ürün olan semenin parametreleri üzerine yoğunlaşan çalışmaların sonucunda semen kalitesinde önemli ölçüde düşme olduğu, anormal şekilli spermelerde artma olduğu rapor edilmiştir^{20,21}.

Organik fosforlu bileşiklerin farklı organ ve dokularda toksik etkileri nedeniyle oluşturdukları hücresel tahribat üzerinde yoğun elektron mikroskopik çalışmalara^{6,7} rastlanmakla beraber organik fosforlu bileşiklerin testiste oluşturduğu ultrastrüktürel değişikliklerle ilgili çok az çalışmaya rastlanmış ve de bu çalışmaların bazılarında ise kısmen ele alınmıştır^{10,15,22,23}. Bu çalışmada amacımız organik fosforlu insektisitlerden olan Methamidophosu kullanarak testis dokusunda oluşabilecek elektron mikroskopik değişiklikleri ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Organik Fosforlu Bileşikler

İlk potent sentetik organik fosforlu bileşik tetraetilpirofosfat olup 1854 te üretilmiştir. Organik fosfor bileşikleri tüm dünyada yaygın olarak tarımda, evlerde, bahçelerde ve veterinerlikte kullanılmaktadır. Ayrıca, kimyasal silah yapımında da kullanılmaktadırlar. Oldukça toksiktirler ve hayatı tehdit edebilirler. Mortalitesi oldukça yüksektir ve genellikle gecikmiş veya uygunsuz tedavinin sonucudur. Her yıl dünyada 100.000'den fazla kişi bu bileşiklerle zehirlenmektedir. Özkıyım amaçlı girişimler otuz-elli yaş arasında olup yaklaşık % 30'u ölümlle sonuçlanmaktadır. Genel olarak bakıldığında mortalite % 3-25 arasındadır. Özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde en sık zehirlenme nedenlerinden birisidir. Yoğun bakım tedavisi gerektiren zehirlenmeler içerisinde ön sıralarda yer almaktadırlar. Zehirlenmeler tarım işçilerinde ve çocuklarda yaygındır. Kolay elde edilebildikleri için özkıyım amaçlı olarak sık başvuru alan bileşiklerdir²⁴⁻²⁸.

Organofosfatlar fosforik asit ve fosfotioik asit türevleridir. Bileşiklerin toksikokinetikleri ve toksikodinamikleri yan zincirler tarafından belirlenir. İki yüzden fazla organik fosfor bileşiği mevcuttur^{27,28}.

2.1.1. Farmakokinetik ve Fizyopatoloji

Organik fosforlu bileşikler asetilkolinin (ACh) asetilkolinesteraz (AChE) tarafından yıkılmasını önleyerek kolinerjik reseptörlere etki eden asetilkolin miktarını artırırlar. Bu bileşikler deri, mukozalar, gastrointestinal sistem, göz ve solunum sisteminden hızla emilebilir. Solunum yolu ile zehirlenmelerde belirtiler hızlı başlar. Hastanın ortamdaki uzaklaştırılması etkiyi azaltabilir. Deri yolu ile olan zehirlenmelerde emilim yavaştır, ancak hastaneye daha geç geldikleri için daha ciddi olabilir. Ağız yolu ile alımlar ya yanlışlıkla çocuk ve yaşlılar tarafından alınmasıyla ya da özkıyım amacıyla alınması şeklinde oluşur. Parenteral alımlar ile ilgili olgular bildirilmiştir. İntravenöz alımlarda bulgular erken başlar ve daha ağır seyreder. Organik fosfor bileşikleri yağ dokusu, karaciğer ve böbrekte dağılır ve birikir. Bileşikler fosfat üzerinde bulunan atomlara göre sınıflandırılırlar. Dört atomu da oksijen içerenlere fosfatlar, kükürt içerenlere fosfotioatlar, azot içerenlere fosforamidler, azot ve kükürt içerenlere

fosforamidotionatlar, karbon içerenlere fosfonatlar, karbon ve kükürt içerenlere fosfonotionatlar denmektedir. Fosfotioatlar (P=S) fosfatlardan (P=O) daha lipofiliktir. Bu nedenle yağ dokusunda daha fazla birikim gösterirler. Fosfotioatlar sitokrom P450'ye bağımlı olarak oluşan oksidatif desülfürasyon ile aktif fosfatlara dönüşürler. Bu yüzden bu grupta belirtiler daha geç oluşur. Eğer bileşik yağda çözünen veya metabolik aktivasyon gerektiren gruplardan birinde yer almıyorsa belirtiler 12 saat içinde görülür. Yağ dokusunda depolandıkları için organizmadan uzaklaştırılmaları yavaşır ve daha lipofilik olanlarda birkaç gün alabilir^{25,28-31}.

Organik fosfor bileşikleri asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (psödokolinesteraz, BuChE) gibi karboksilik ester hidrolazlar için oldukça güçlü inhibitörlerdir. Esas olarak böceklerin ve memelilerin sinir uçlarında asetilkolinesteraz enzimini fosforile ederek zehirlenmeye neden olurlar. Bu enzimlerin inhibisyonu sonucu asetilkolin (ACh) birikir. Asetilkolin reseptörlerinin sürekli uyarımı ve paralizi sonucu muskarinik, nikotinik ve santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkar. Sempatik sinir sistemi etkilenmesi sonrası konfüzyon, ajitasyon, halüsinasyon, koma, konvülsiyon, midriyazis, bronkodilatasyon, taşikardi, hipertansiyon, üriner retansiyon, hiperglisemi ve ketozis görülür. Parasempatik sinir sistemi etkilenmesi sonucu konfüzyon, ajitasyon, halüsinasyon, koma, konvülsiyon, myozis, lakrimasyon, salivasyon, bronkore, bronkospazm, bradiaritmi, gastrointestinal motilite artışı, üriner inkontinans ve solunum baskılanmasına neden olurlar^{24,25,28,29,32}.

2.1.2. Etkilerine ve Kimyasal Özelliklerine Göre Sınıflama

Organik fosfor bileşiğinin AChE ile birleşmesinden sonra fosforile olan enzimin bir kısmı oksimlerin tarafından defosforile (reaktive) edilebilir. Bu süreçte enzim-fosforil bağı fosforil ekinden bir alkil grubunu kaybederek güçlenir. Bu olaya “aging” (yaşlanma) adı verilmektedir. Yaşlanma ne kadar hızlı olursa reaktivasyon tedavileri o kadar az etkili olur. Oksimlerin etki etmesi için bu süreçten önce uygulanması gerekir^{25,27,28,32,33}. İnhibe olmuş enzimin kendiliğinden defosforilasyonu çok yavaş olmaktadır. Pralidoksim ve obidoksimle bu reaktivasyon hızlandırılabilir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün organik fosfor bileşiklerinin etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre yaptığı sınıflama Tablo 1' de görülmektedir.^{25,29,33,34}

2.1.3. Kimyasal - Biyokimyasal Özellikler

Organofosfat insektisitler normal olarak ester, tiol ester veya fosfor içeren asitlerden elde edilen asit-anhidritlerdir, AChE ve diğer kolinesterazlarla (ChE-BuChE) etkileşirler. Ancak bu etkileşimin derecesi bileşiğin cinsine, yapısına ve enzimden enzime farklılıklar gösterir. İnhibisyon için bileşiklerin okson ($P=O$) formunda olması gerekir. Tioatlar ($P=S$) normalde önemli inhibitörler değildir, fakat oksonlara metabolize olarak aktif hale gelebilirler. Zehirlenme bulgularının ortaya çıkış süresi oksonların dolaşımında artış süresi ile yakından ilişkilidir^{27-29,33}.

Oksonların AChE'yi baskılaması ilerleyici bir reaksiyondur. Zehirlenme sırasında dolaşan oksonlar başlangıçta artar ve zirve yaparlar. Sonra emilen bileşiğin miktarı ve bazı metabolik faktörlerin etkisi ile azalma gösterirler. Ancak AChE'nin baskılanması bu azalma sırasında da artarak devam eder. Bu nedenle herhangi bir zamanda ölçülen okson düzeyleri ile inhibisyonun derecesi arasında ilişki bulunmayabilir. İnhibisyon kümülatif bir etkinin sonucudur. Bileşiğin büyük çoğunluğu organizmadan atılınca kadar bu ilerleyici inhibisyon devam edebilir. Oksonların organizmadan temizlenme hızı bileşiğin özelliğine göre farklılıklar gösterir. Diklorfos birkaç saatte temizlenirken, klorpirifos, dimetoat gibi lipofilik fosforotioatlarda yağ dokusundan yeniden dağılım nedeniyle inhibisyon günlerce devam edebilir^{27-29,32,33}.

Enzimin reaktivasyonu spontan gelişen bir olaydır. Çok az miktarda nöral asetilkolin bile yaşamsal fonksiyonları sürdürmek için yeterli olabildiği için bu reaksiyon önemlidir. Enzimin yeniden aktivasyonu deasetilasyon ve defosforilasyon ile olur. Reaktivasyonun hızı bileşiğin kimyasal yapısı ile yakından ilişkilidir. Dimetil fosforil AChE'nin spontan reaktivasyonu oldukça hızlıdır (yaklaşık yarı ömrü bir saat). Bu yüzden diklorvos gibi dimetil fosforil insektisitler vücuttan oldukça hızlı bir şekilde uzaklaştırılırlar. Buna karşılık paration ve diazinon gibi dietil fosforil grubu insektisitlerde yarılanma ömrü uzamaktadır. Protifos gibi bir alkil grubuna sahip olup sülfür ile fosfora bağlanan çok az bileşikte reaktivasyon daha hızlı olabilir. N-alkil fosforamidat grubu bileşiklerin ise spontan reaktivasyonunun olmadığı kabul edilmektedir^{27-29,32,33}.

Tablo 1. Organik fosfor bileşiklerinin etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması^{29,33,34}.

Sınıf Ia. Aşırı tehlikeli	Kimyasal özellik	Sınıf Ib. Çok tehlikeli	Kimyasal özellik
Chlorfenvinphos	Fosfat	Azinphos-ethyl	Fosfonotionat
Coumaphos	Fosfotioat	Azinphos-methyl	Fosfotioat
Demeton	Fosfotioat	Bromophos-ethyl	Fosfotioat
Disulfoton	Fosfotioat	Demeton-S-methyl	Fosfotioat
Ethoprophos	Fosfotioat	Dichlorvos	Fosfat
Fenamiphos	Fosforamid	Dicrotophos	Fosfat
Fensulfothion	Fosfotioat	Fenthion	Fosfotioat
Fonophos	Fosfonotionat	İsofenphos	Fosforamidotionat
Leptophos	Fosfonotionat	Methamidophos	Fosforamidotionat
Mephosfolan	Fosforamid	Methidathion	Fosfotioat
Mevinphos	Fosfat	Monocrotophos	Fosfat
Parathion	Fosfotioat	Omethoate	Fosfonotionat
Parathionmethyl	Fosfotioat	Pirimphos-ethyl	Fosfotioat
Phorate	Fosfotioat	Propetamphos	Fosforamidotionat
Phosfolan	Fosfonoamidotionat	Thiometon	Fosfotioat
Phosphamidon	Fosfat	Triazophos	Fosfonat
Prothoate	Fosfotioat	Vamidothion	Fosfotioat
Sulfotep	Fosfotioat		
TEPP	Fosfat		
Terbufos	Fosfotioat		
Trichloronat	Fosfonotioat		
Sınıf II. Orta derecede tehlikeli	Kimyasal özellik	Sınıf III. Hafif tehlikeli	Kimyasal özellik
Chlorpyrifos	Fosfotioat	Acephate	Fosforamidotionat
Diazinon	Fosfotioat	Bromophos	Fosfotioat
Dichlofenthion	Fosfotioat	Malathion	Fosfotioat
Dimethoate	Fosfotioat	Pirimiphos-methyl	Fosfotioat
Ethion	Fosfotioat	Trichlorfon	Fosfonat
Fenitrothion	Fosfotioat		
Phosmet	Fosfotioat	Sınıf IV. Akut tehlike olasılığı yok	Kimyasal özellik
Phoxim	Fosfonoamidotionat	Chlorphoxim	Fosfotioat
Profenofos	Fosfotioat	Chlorpyrifos methyl	Fosfotioat
Prothiofos	Fosfotioat	Temephos	Fosfotioat
Sulprofos	Fosfotioat	Tetrachlorvinphos	Fosfat

AChE'nin reaktivasyonu hidrolitik bir reaksiyondur. Bu reaksiyon oksimlerle hızlandırılabilir. Reaktivasyonun derecesi inhibe olan enzimin kimyasal yapısına

(dimetil fosforil veya dietil fosforil), reaktivatörün yapı ve konsantrasyonuna ve zamana bağımlıdır. Ancak bu her zaman konsantrasyona bağlı gelişmeyebilir. Çünkü oksimler enzimi fosforil-enzim-oksim kompleksine dönüştürür. Bu kompleks enzim için potent bir inhibitördür. Ancak stabilitesi iyi olmadığı için çabuk kaybolur. Dolayısıyla tekrar inhibisyon bulguları ortaya çıktığında bu komplekse bağlamaktan çok, reinhibisyon düşünülmelidir. Yine de bazen oksim enjeksiyonu kolinerjik krizlere yol açabilmektedir^{27,30,32,33}.

Yaşlanma olayı zamana bağımlı gelişen bir olaydır ve nükleofilik ajanların reaktive etme yeteneğinin kaybını ifade eder. Bu olay pH, ısı veya kimyasal bileşiğin yapısı ile ilişkilidir^{27-29,32,33}.

2.1.4. Klinik Belirti ve Bulgular

Klinik alınan maddeye, emilen miktara ve maruziyet şekline göre değişiklik gösterir. Yüksek doz alınmışsa belirti ve bulgular beş dakikada ortaya çıkabilir. Hastaların çoğu alımdan sonra sekiz saat içinde, hemen hepsi yirmi dört saate kadar semptom vermeye başlar. Yağda çözünürlüğü yüksek olan maddelerde yağ dokusunda yeniden dağılım nedeniyle tekrarlayan veya geciken klinik bulgulara rastlanabilir. Asetilkolin parasempatik sinir sistemi, sempatik sinir sisteminin otonomik ganglionları ve motor son uçlarda transmitter olarak görev alır. Bu kolinerjik reseptörler veya sinapslar muskarinik (kalp, düz kaslar ve salgı bezleri) ve nikotinik (otonom ganglionlar ve motor son uçlar) olarak ayrılırlar. Klinik bulgular muskarinik, nikotinik ve santral sinir sistemi bulguları olarak ayrılırlar^{24,27,32,35}.

2.1.4.1. Muskarinik Bulgular

Bronkokonstrüksiyon, öksürük, siyanoz, vizing, bronkore (bronş salgısının fazla olması) pulmoner ödem, rinit, salivasyon, lakrimasyon, terleme, idrar ve gaita kaçırma, bulantı, kusma, karın krampları, ishal, bradikardi, hipotansiyondur^{24,27,35-37,60}.

2.1.4.2. Nikotinik Bulgular

Myozis, görmede bulanıklık, kaslarda fasikülasyon, solunum kasları ve diyafram paralizisi, taşikardi, hipertansiyon, solukluk, midriyazis, hiperglisemi şeklindedir^{24,27,29,35-37,60}.

2.1.4.3. Santral Sinir Sistemi Bulguları

Baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi, dizatri, tremor, gece korkuları, uykusuzluk, huzursuzluk ve anksiyete görülebilir. Ayrıca, konfüzyon, deliryum, halüsinasyon, psikoz, konvülsiyon ve koma gelişebilir. Solunum merkezi depresyonuna da görülebilir^{27,29,35-37,60}.

2.1.4.4. Diğer Etkileri

2.1.4.4.1. İntermediate Sendrom

Nöromusküler kavşakta depolarizasyon ve desensitizasyon sonucu oluşan blokla fasikülasyon paraliziye ilerler. İkinci fazda uzun süren reseptör-transmitter ilişkisi sonrası hücreye giren fazla kalsiyum iyonu kaslarda nekroza ve intermediate sendroma neden olur. 48-96 saat sonra ortaya çıkar. Bu sendrom solunum kaslarının yorgunluğu ile birlikte solunum fonksiyonunun azalması veya kaybını ifade eder. Mekanik ventilasyondan ayrılan hastaların yaklaşık %10-40'ında görülmektedir. Özellikle lipofilik özelliği yüksek bileşiklere bağlı görülmektedir. Eğer hemen ölüme yol açmazsa birkaç gün içerisinde gerileme görülebilir. Sendromun nedenleri tartışmalıdır. Ancak bazı faktörler suçlanmaktadır^{24,29,38}.

1. Ağır olgularda dolaşan oksonlara bağlı uzamış inhibisyon,
2. Oksim tedavisine rağmen inhibisyonun devam etmesi,
3. Uzamış nikotinik uyarının neden olduğu fonksiyonel paralizi,
4. Yetersiz oksim tedavisi

Bazı hayvan çalışmalarında motor plakta ve iskelet kasında lokal nekrotik hasar oluşabileceği gösterilmiştir. De Bleeker ve arkadaşları intermediate sendrom gelişiminin uzamış kolinesteraz inhibisyonuna eşlik ettiğini, kas biyopsileri ile gösterilen kas nekrozuna bağlı olmadığını bulmuşlardır³⁸. Yazarlar bunun en iyi açıklamasının pre ve postsinaptik kas iletiminin bozulması olabileceğini belirtmişlerdir. Bazı araştırmacılar elektrofizyolojik bozukluğun oksim tedavisi ile düzeldiğini ve elektrofizyolojik monitörizasyonla bu etkinin gösterilebileceğini bildirmektedir^{29,38,39}.

2.1.4.4.2. Polinöropati

Hastalarda görülen paralizi üçe ayrılabilir:

Tip I: Nöromusküler bileşkede sürekli depolarizasyona bağlı olarak görülen akut paralizidir.

Tip II: intermediate sendrom olarak tanımlanan tablodur.

Tip III: maruziyeten 1-6 hafta sonra ortaya çıkan gecikmiş polinöropatidir. Bu komplikasyon çok az organik fosfor bileşiğinde görülmektedir. Uygun tedavi alan hastaların çoğunda bu olay görülmemektedir. Periferik kas güçsüzlüğü simetrik ve duysal bozukluk eşlik edebilir. Ancak duysal bozukluk motor bozukluktan daha hafiftir. Bu olaydan sinir dokusunda bulunan nöropati target esteraz (NTE) enziminin fosforilasyonu sorumlu olabilir. NTE membrana bağlı yüksek katalitik esteraz aktivitesine sahiptir. Ancak fizyolojik fonksiyonu bilinmemektedir^{28,29,40-42}.

Organik fosfor bileşiklerinde AChE (toksik bileşikler) inhibisyonu veya NTE (nörotoksik bileşikler) fosforilasyonu daha belirgin olabilir. Hastalarda ağır basan bulgulara göre nörotoksik veya nöropatik bileşiklerle zehirlenme olduğu sonucuna varılabilir. Paraokson ve malaokson daha çok nörotoksik, mipafoks ise daha çok nöropatik etkilere sahiptir^{28,29,40-42}.

2.1.4.4.3. Bağışıklık Sistemi

Parationun farelerde koyun eritrositlerine karşı IgM ve IgG cevabını baskıladığı gösterilmiştir. Baskılanma kolinerjik cevap oluşturan dozlarda gözlenmiştir. Bu etkinin nedeni asetilkolinin immün sistem üzerine olan direkt etkileri veya toksik kimyasal stresin bir sonucu olabilir. Organik fosfor ile ilgili işlerde çalışanlarda nötrofil kemotaksisinin bozulduğu bulunmuştur. Ayrıca, organofosfat toksisitesine bağlı olarak grip benzeri bulgular bildirilmiştir. Lökosit düzeyi normal olanlarda veya takipte normale inenlerde prognoz daha iyi, lökosit düzeyi yüksek olan veya takipte yükselenlerde kötü olarak bulunmuştur^{40,43-45}.

2.1.4.4.4. Metabolizma ve Endokrin Sistem

Hiperglisemi sık rastlanılan bir özelliktir. Bazı hastalarda nonketotik hiperozmolar koma ve glikozüri bildirilmiştir. Zehirlenme sırasında pankreatit gelişimi olabilir. Bazı hastalarda hiperpotasemi gösterilmiştir. Zehirlenme hormonlar üzerine de

etkiler göstermektedir. Kolinesteraz inhibitörlerinin hipofiz-tiroid ve hipofiz-adrenal aksı değiştirdiği gösterilmiştir. ACTH'nin diürenal ritminin bozulduğu ve zehirlenme sırasında serum düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde kortizol ve prolaktin düzeyleri de yükselmektedir. Bunun nedeni yapımlarının artması veya yarı ömürlerinin azalması olabilir. Tiroid fonksiyonları üzerine farklı etkiler görülebilir. Ratlarda malathiona bağlı T3 ve T4 düşüklüğü ve TSH yüksekliği gösterilmiştir. Bu etkilerin nedeni stres, asetilkolinin direkt etkileri veya organik fosfor bileşiğinin direkt etkileri olabilir^{40,46}.

2.1.4.4.5. Kardiyovasküler Sistem

Kardiyovasküler sisteme etkileri önceleri taşikardi ve hipertansiyon şeklinde görülürken, ciddi toksisitede bradikardi, PR uzaması, atriyoventriküler bloklar, koroner kan akımında azalma görülür. Ek olarak QT uzaması, polimorfik ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, ventriküler fibrilasyon, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem görülebilir⁶⁰.

2.1.4.4.6. Üreme

Hayvan çalışmaları gebelik sırasında organik fosfor bileşiğine maruz kalmanın prenatal ve postnatal ölümlere ve konjenital anomalilere yol açtığını göstermiştir. Ancak ikinci trimesterden sonra normal doğum gerçekleşme olasılığı yüksektir^{40,49}.

Bunların dışında farklı dokulardaki karboksiesteraz varlığıyla çeşitli etkiler de ortaya çıkabilir. Zehirlenme sırasında bilateral vokal kord paralizi, izole bilateral larengeal sinir paralizi ve termoregülatuar merkezin bozulmasına bağlı hipotermi görülebilir. Uzun süreli temas optik fonksiyonları bozabilir. Ayrıca, artrit ve serebellar ataksi de bildirilmiştir⁴⁰. En sık karşılaşılan bulgular miyozis, bilinç değişikliği, hipersekresyon, fasikülasyon ve bradikardi şeklindedir.

2.1.5. Tanı

Tanı için öncelikle iyi bir öykü alınmalı ve şüphelenilmelidir. Ulaşılabiliyorsa mutlaka maruz kalınan maddenin adı öğrenilmeli ve ambalajı getirilmelidir. Özel bulgu ve toksidrom varlığında araştırılmalıdır. Klinik olarak tanı konulduğunda enzim düzeyleri beklenmeden tedavi başlanmalıdır. Genellikle grip ve viral enfeksiyonlarla

karıştırılmaktadır. Karakteristik olarak hidrokarbon veya sarımsak benzeri kokusu vardır. Santral sinir sistemi depresyonu, koma ve nöbet yapan tüm zehirlenmelerle karışabilir. Öncelikle diğer kolinesteraz inhibisyonu yapan ilaçlar (neostigmin, fizostigmin vb.) akla getirilmelidir. Bunlarda da enzim düzeyi düşük bulunabilir. Diğer karışabilecek grup kolinomimetik aktivite gösteren ajanlardır. Bunlara karbakol, betanekol, pilokarpin örnektir ve enzim düzeyi normaldir. Son olarak nikotin alkaloidleri benzer semptomlara yol açabilir (nikotin, lobelin, koniin)⁶⁰.

Kolinesteraz inhibitörleri ile zehirlenmede tanıda insektisit veya aktif metabolitlerinin biyolojik dokularda gösterilmesi esastır. Ancak bu testlerin yapılması her zaman mümkün olmamaktadır. Bir diğer tanı yöntemi santral sinir sistemi veya periferik nöronlardan yapılan biyopside AChE aktivitesinin gösterilmesidir ancak pratik değildir. Uygulaması kolay olan yöntem plazma ve eritrositlerde kolinesteraz aktivitesinin gösterilmesidir. Organik fosforlu bir bileşikle karşılaşınca önce bütirilkolinesteraz, ardından da eritrositlerdeki kolinesteraz aktivitesi düşer. Ancak bunların düzeyi klinik bulgularla doğrudan bağlantılı değildir. Seri bütirilkolinesteraz ölçümleri tanıda faydalıdır. Asıl değerlendirme kişilerin bazal enzim değerleri bilinerek yapılmalıdır.

2.1.5.1. Farmakolojik Tanı

Organik fosfor zehirlenmesinden şüphelenilen olgularda laboratuvar testleri yoksa 1 mg atropin IV verilir. Antikolinerjik bulgular gelişmezse antikolinesteraz zehirlenmesinden şüphelenilebilir²⁹.

2.1.6. Takip ve Tedavi

Organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmelerde yönetim için evreleme;

Evre 0: Zehirlenmeyi düşündüren çyü var, klinik bulgu yok

Evre 1: Bilinç açık, sekresyon artışı, hafif derecede fasikülasyon

Evre 2: Bilinç uykuya meyilli, ciddi bronkore, yoğun fasikülasyon, akciğerlerde yaygın raller, hipotansiyon (sistolik <90 mmHg)

Evre 3: Koma ve tipik kolinerjik bulguların hepsini taşıyan hasta +, yüksek FiO₂ ihtiyacı olan ancak mekanik ventilasyon gerektirmeyen hasta

Evre 4: Koma ve tipik kolinerjik bulguların hepsini taşıyan hasta +, FiO₂ > % 40

olmasına rağmen $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve akciğer grafisinde anormallikler (pulmoner ödem, opasiteler vs.)

Hastaların takibi için aşağıdaki göstergeler seçilebilir.

1. Klinik bulgular
2. Eritrosit asetilkolinesterazı,
3. Plazma kolinesterazı,
4. Organik fosfor düzeyinin izlenmesi,
5. Oksim düzeyinin izlenmesi,
6. Atropin düzeyi.

Bu göstergelerin yanında kan şekeri ve lökosit düzeyinin izlenmesi yardımcı olabilir. Ancak klinik göstergelerle birlikte kullanılmalıdır^{24,27,45,51}.

Genel tedavi prensipleri tüm akut zehirlenmelerde benzerdir.

1. Hastada bileşikle temasın sonlandırılması,
2. Kontamine giysilerin çıkarılması,
3. Deri ve gözlerin yıkanması,
4. Dolaşım ve solunum yolunun açıklığının sağlanması,
5. Semptomatik tedavi,
6. Nöbetlerin kontrol altında tutulması,
7. Monitörizasyon^{24,29,40,52}.

Organik forslu bileşiklerin ciltten hızla emilmesi nedeniyle kıyafetlerin hemen çıkarılması önerilir. Sağlık personeli kendini korumalı ve koruyucu eldiven, maske, önlük giymelidir. Özel nitril veya neopren eldiven olmadığı zaman çift katlı eldiven giyilmeli çünkü toksin latex ve vinil kullanılan malzemelerden geçmektedir. Mümkünse sabunlarla ve suyla en az üç kez yıkanmalı ve durulanmalıdır. Direkt göz etkilenimi varsa izotonik veya ringer laktat ile yıkanmalıdır. Oral alımlardan sonra kusma ve diyare ile cilde temas olabilir. Yağlı toksinlerin saçlardan uzaklaştırılması zor olacağından saçlar kesilmelidir. Oral yolla zehirlenmelerde ilk dört saat içinde midenin yıkanması yararlı olabilir. Aktif kömür emilimi azaltmakta yardımcı olabilir. Barsak motilitesinde azalma varsa tekrarlayan dozdan kaçınılmalıdır. Eğer hastada konvülsiyonlar varsa diazepam yararlıdır. Oligürik böbrek yetmezliği riskini azaltmak için sodyum bikarbonat verilebilir^{24,29,40,52,53,60}.

2.1.6.1. Atropin

Atropin yarışmaz olarak muskarinik ve santral sinir sistemi etkilerini antagonize eder. Bronş sekresyonları, salivasyon, terleme, anoreksi, bulantı, karın ağrısı, kusma ve bradikardiye etkilidir. Kolinesterazı aktive etmediği için kas güçsüzlüğü veya solunum yetmezliğine etkisi yoktur. Semptomatik hastalarda erişkinlerde 2-4 mg, çocuklarda 0,015-0,05 mg/kg atropin gerekli olduğu sürece 15 dakikada bir uygulanır. Hafif ve orta dereceli zehirlenmelerde 1-2 mg ve bilinç kaybıyla giden ciddi zehirlenmelerde 3-5 mg intravenöz olarak uygulanır. Asetilkolinesteraz seviyeleriyle doğrulamayı gerektirmez. Atropin hızlı metabolize olduğu için ilk 24 saatte yüksek dozda uygulama gerekirse infüzyon halinde de kullanılabilir⁶⁰.

2.1.6.2. Oksimler

Oksimler, sadece asetilkolinesteraz yaşlanmamış formda ise faydalıdır. Etkinlikleri asetilkolinesteraz inhibitörünün formuna, plazma oksim konsantrasyonuna, oksim tedavisinin süresine ve plazma kolinesteraz konsantrasyonuna bağlıdır.

Pralidoksim (2-PAM, PAM); kolinesterazı tekrar aktive eden bir ajandır. Toksine maruz kalındıktan sonra en kısa sürede uygulanmalıdır ancak maruziyetten günler sonrasında da etkili olabilir. Bu nedenle semptomatik tüm hastalara uygulanmalıdır. Pralidoksim organik fosforla bağlanmış enzimin fosfat bölgesine etki ederek enzimin serbest kalmasını ve yeniden aktif olmasını sağlar. Bazı insektisitlerin yol açtığı gecikmiş nörotoksisiteye etkisi yoktur.

Klasik bilgilere göre pralidoksimin başarılı uygulaması 24-48 saat içinde uygulanmasına bağlıdır. Yağda çözünen organik fosforlu bileşikler tekrar yağdan salınarak asetilkolinesterazı günlerce inaktive etmektedirler. Pralidoksim daha çok nikotinik bölgelerde önem kazanır. 10-40 dakika içinde kas güçsüzlüğünde düzelme sağlar ki solunum kaslarında bu çok önemlidir. PAM kan beyin bariyerini geçemez. Devamlı infüzyon şeklinde verildiğinde dağılım hacmi ve yarılanma ömrü artar. Pralidoksim dozu tam bilinmemektedir. Geleneksel olarak erişkinde 1-2 gram, 100 ml %0,9 sodyum klorür içinde 15-30 dakikada infüzyon şeklinde uygulanır. Kas güçsüzlüğü ve fasikülasyonlar devam ederse 1 saat içinde tekrar dozu verilir. Zehirlenme belirtileri devam ettiği sürece 3-8 saatte bir ek doz verilebilir. Santral sinir sistemine geçişini sağlamak için pralidoksimin dihidropiridin türevi sentezlenmiş ve

pro-2-PAM adı verilmiştir. Kan beyin bariyerini geçtikten sonra aktif hale gelen madde 13 kat fazla 2-PAM seviyesine ulaşmayı sağlamaktadır⁶⁰.

Obidoksim her molekülde iki bağlanma yeri olan ve 2-PAM' dan invitro olarak daha etkili olan bir moleküldür.

H serisi (Hagedorn) oksimler kimyasal savaş ajanlarına karşı üretilmiştir. Bunlar sarin, VX ve yeni pestisitlere karşı daha etkilidirler ancak geleneksel organik fosforlu bileşiklere karşı etkileri daha azdır⁶⁰.

Oksim tedavisinden yarar gören hastalarda tedavi süresinde azalma, ventilasyon ihtiyacının kalkması ve komplikasyonlarda azalma beklenmelidir. Oksim tedavisi intermediate sendrom tedavisi için de verilmelidir^{24,29,54,56,57}. Oksim tedavisi doz yetersizliği, hızlı atılım, tedavide geç kalınma, tedavinin erken sonlandırılması, DG70 butirilkolinesteraz mutasyonu olması durumlarında başarısız olabilmektedir^{29,58,61}.

Organofosfat zehirlenmelerinde solunum yetmezliği olan hastalarda mortalite çok yüksektir bu nedenle mortaliteyi azaltmak için erken tanı, dikkatli tedavi ve komplikasyonların uygun tedavisi gerekmektedir. Organofosfat zehirlenmesi olanlarda süksinil kolin uygulama sonrası apnenin uzun süreceği unutulmamalıdır⁶⁰.

2.1.6.2.1. Oksimlerin Zararlı Etkileri

Hepatotoksisite geçici olarak hastaların % 10'unda görülen bir durumdur. Bu olay olasılıkla oksimlerin dozu ile ilişkilidir. Diğer bir etki fosforile oksimlerin neden olduğu AChE inhibisyonudur^{54,56,61}.

2.1.6.3. Diazepam

Tam olarak anlaşılmamakla birlikte ağır olgularda antidot tedavisine eklenmesi mortalite ve morbiditeyi azaltır. Diğer antikonvülzanlardan daha etkilidir. Asetilkolin tarafından uyarılan sekonder GABA-erjik yolun anti-GABA-erjik özelliğinden dolayı etkilendiği düşünülmektedir. Diazepam istenmeyen bazı santral sinir sistemi olaylarını da etkileyebilir^{29,35,36,40,60}.

2.1.6.4. Yeni Yaklaşımlar

Rekombinant psödokolinesteraz⁶⁰, hemodializ ve hemofiltrasyon⁶⁰, bikarbonat²⁹, magnezyum^{40,63,64}, önceden klonidin, atropin ve sodyum florid

verilmesi^{40,65,66}, taze donmuş plazma⁶⁷ ile yapılan araştırmalar mevcuttur. Fakat bu ilaç ve yöntemlerin kullanılabilmesi için destekleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

De Silva ve arkadaşları oksim tedavisinin tek başına atropin kullanımına bir üstünlüğü olmadığını bildirmişlerdir⁵⁷. Oksim konsantrasyonu ve kolinesteraz aktivitesi artışının klinik düzelme ile korele olduğu bulunmuştur^{57,62}. Bu bulgu De Silva ve arkadaşlarının tezi ile çelişmektedir.

2.2. Testis Embriyolojisi

Gonadlar, klomik epitelin proliferasyonu ve altındaki mezenşimin yoğunlaşmasıyla oluşan bir çift gonadal kabarıklık halinde belirirler. Gelişimin 6. haftasına kadar gonad içerisinde germ hcreti bulunmaz. Primordiyal germ hcretleri, 4 haftalık insan embriyosunun yolk kesesinin allantoise yakın duvarındaki endoderm hcretleri arasında belirirler. Ameboid hareketlerle, son barsağın mezenterinin dorsali boyunca ilerleyerek 5. haftanın başında primitif gonadlara ulaşır ve 6. haftada genital kabarıklıkları doldururlar. Bu sırada genital kabarıklığın klomik epiteli proliferer olur ve epitel hcretleri, altındaki mezenşim içine girerler. Burada primitif seks kordonlarını oluştururlar. Düzensiz şekilli bu kordonlar yüzey epiteline bağlıdır. XY cinsiyet kromozomu taşıyan primordiyal germ hcretlerinin Y kromozomundaki testis belirleyici faktör etkisiyle, primitif cinsiyet kordonları çoğalmaya devam ederler ve medullar kordonları oluşturmak üzere iç kesimlere doğru ilerlerler. Kordonlar, bezin hilusuna doğru rete testis tübüllerini oluşturacak bir aė şekline dnşirler. Gelişimin daha ileri evresinde testis kordonları, tunika albuginea adlı yoğun fibröz bağ dokusu ile yüzey epitelinden ayrılırlar. 4. ayda testis kordonları at nalı şeklini alır ve bunların uçları rete testisle devam eder. Testis kordonları, primitif germ hcretleri ve bezin yüzey epitelinden köken alan Sertoli hcretlerinden meydana gelmiştir. Leydig hcretleri, genital kabarıklığın mezenşiminden köken alır. Testis kordonları arasında bulunurlar ve kordonların farklanmaya başlamasından hemen sonra gelişmeye başlarlar. Gebeliğin 8. haftasında Leydig hcretlerinden testosteron üretimi başlar. Puberteye kadar solid halde kalan kordonlar, pubertede lümenleri açılarak seminiferöz tübülleri oluştururlar. Seminiferöz tübüller kanalize olduktan sonra rete testis tübüllerine katılırlar ve daha sonra duktuli efferenteslere girerler⁷².

2.3. Testis Histolojisi

Erkek üreme sisteminin bir parçası olan testisler, puberteyle birlikte spermatozoonların üretimi ve beslenmesi ile başlıca erkek seks hormonu olan testosteronun sentezinden sorumlu olan bir çift organdır^{68,69}.

Erişkin insan testisi oval şekilli, 4-5 cm uzunlukta, 2,5-3,5 cm genişlikte, anteroposterior 3 cm çapta ve 20-30 gr ağırlığındadır. Olgun testisin posterior yüzü epididimis ile ilişkidir. Hem testis hem de epididimis skrotal kese içerisinde vaz deferens, spermatik arter, venöz ve lenfatik pleksusları içeren spermatik kord ile asılıdır. Testisler dıştan üç tabakadan meydana gelen testiküler kapsül ile sarılıdır.

1. Tunika vaginalis: Mezotelyal hücrelerin oluşturduğu bu en dıştaki tabaka peritondan köken alan seröz bir kesedir. Testisin ön ve yan yüzeylerini çevreleyen visseral tabakası ve skrotum üzerine uzanan pariyetal tabakası bulunmaktadır.

2. Tunika albuginea: Düz kas hücreleri içeren dens fibroelastik bağ dokusundan oluşan en belirgin tabakadır. Bazal lamina ile tunika vaginalisten ayrılır. Testisin posterior tarafında kalınlaşarak mediastinum testis olarak organ içine sokulur.

3. Tunika vasküloza: Kan damarları ağlarını içeren, areolar bağ dokusundan oluşan en iç tabakadır.

Tunika albuginea, rete testisin bulunduğu posterior bölgede kalınlaşarak mediastinum testisi oluşturur. Mediastinumdan testise doğru uzanan fibröz bağ dokusu septumları, testiküler dokuyu 250-300 lobüle ayırır. Her bir lobül 1-4 adet seminiferöz tübülü içermektedir⁷⁰.

Spermiler, epididimal kanaldan geçtikten sonra ileri motilite özelliklerini kazanırlar. Seminiferöz tübüller arasındaki boşluk kan damarları, lenfatik kanallar, makrofajlar ve androjenleri salgılayan Leydig hücre grupları tarafından doldurulan interstisyel dokudan oluşmuştur.

2.3.1. Seminiferöz Tübül

Seminiferöz tübül, yaklaşık 150-200 µm çapta ve 20-80 cm uzunlukta oldukça kıvrıntılı kanalcıklardır. Seminiferöz tübüller, anastomoz gösteren kıvrımlar şeklinde başlar, mediastinuma doğru birbirlerine yaklaşıp kısa boşaltma kanalı olan tubuli rektiye yaparlar. İki ucu U şeklinde olan bu tübüller de, rete testise açılırlar. Seminiferöz tübül kompleks, çok katlı epitel ile döşelidir ve iki tip hücre içerir:

1. Sertoli hücreleri

2. Spermatojenik hücreler (spermatogonyumlar, spermatositler ve spermatidler)

Seminiferöz epitel, dıştan, bazal lamina ile kollajen lifler ve kasılabilir miyoid hücrelerden oluşan özelleşmiş bir fibröz doku tarafından sarılmıştır. Bu fibröz dokuya peritübüler doku ya da membrana propria denir. Miyoid hücreler, hareketsiz spermleri rete testise iletirler ritmik kasılma aktivitelerinden sorumludur⁷¹.

2.3.1.1. Membrana Propria

İnce bir bazal lamina üzerine oturmuş olan seminiferöz epitel dıştan özelleşmiş fibröz doku ile sarılmıştır. Bu sınırlayıcı tabakaya, membrana propria ya da peritübüler doku adı verilir. Membrana propria 4 alt tabakadan oluşmuştur:

1. İç hücresel olmayan tabaka: Kollajen lifleri, glikoproteinler ve hyaluronik asid içeren bir tabakadır.

2. İç hücresel tabaka: İnce, uzun şekilli miyoid hücrelerden oluşmuştur. Miyoid hücreler, oldukça ince ve uzun hücreler olup her iki yüzlerinde küçük invaginasyonlar içerirler. Çekirdekleri de ince ve uzundur. Bol miktarda granüler endoplazmik retikulum içeren sitoplazmaları lipid damlacıklarına, mikropinositotik veziküllere ve miyofilamanlara sahiptir.

3. Dış hücresel olmayan tabaka: Glikoprotein tabiatında, dışta yer alan ince bir bazal laminadır.

4. Dış hücresel tabaka: Fibroblastlardan meydana gelmiştir.

Miyoid hücrelerin organizasyonu türlere göre değişiklikler gösterir. Kemiricilerde tek tabaka halinde düzenlenme gösterirken, insanlarda ve bazı türlerde 3-5 tabakalıdır. Miyoid hücreler, kasılarak seminiferöz tübülün çapını değiştirebilir ve spermatozoonların tübül içerisinde hareketine yardım ederler. Membrana proprianın kalınlığı, yaşlılık ve özellikle Klinefelter sendromu gibi, kromozom anomalisi ile ilişkili klinik olgularda artar⁷⁰.

2.3.1.2. Sertoli Hücreleri

Destek hücreleri adını da alan Sertoli hücreleri, bazalden 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 çekirdekcik içerir. Çekirdeğin en önemli özelliği bir ya da daha fazla derin invaginasyonlar göstermesidir. Elektron mikroskopta Sertoli hücrelerinin 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 dens cisimciklerin, steroid senteziyle ilgili oldukları düşünülür. Mitokondriyonlar, tübüler tipte olup şekil değiştirirler. Ayrıca fincan şekilli mitokondriyonlar ve protrüzyon mitokondriyonlar diye tanımlanan özel tipteki mitokondriyonlar hücrenin bazalinde yer alırlar. Fincan şekilli mitokondriyonlar özellikle agranüler endoplazmik retikulum ile yakın ilişkilidir. Protrüzyon mitokondriyonlar ise agranüler endoplazmik retikulumun genişlemiş bir keseciğine doğru ağzlaşma gösterir. Sitoplazmada iyi gelişmiş Golgi kompleksi de yer almaktadır.

Sertoli hücreleri, puberteye kadar seminiferöz epitelin dominant hücre tipidir. Puberteden sonra, seminiferöz tübülleri döşeyen hücrelerin yaklaşık % 10'unu oluşturur. Daha ileri yaştaki erkeklerde spermatojenik hücre popülasyonu azaldığı zaman, Sertoli hücreleri tekrar seminiferöz epitelin ana elamanı haline gelir.

Bazolateral bölgelerinde Sertoli hücreleri, komşu Sertoli hücreleri ile okludens tipi bağlantıları oluştururlar. Bazolateral okludens bağlantılar, seminiferöz epiteli bazal ve adluminal kompartmana bölerler ve gelişmekte olan spermatositleri ve spermatidleri otoimmün reaksiyonlardan koruyan kan-testis bariyerinin esas yapısını oluştururlar^{68,71}.

Sertoli hücrelerinin fonksiyonları:

- 1-Gelişmekte olan spermatojenik hücreleri desteklemek, korumak ve beslemek,
- 2-Spermiyogenezin sonunda atılan rezidüel cisimcikleri fagosite etmek,
- 3-Olgun spermatidlerin aktin aracılı kasılmalarla, spermiasyon sürecinde, seminiferöz tübül lümenine salınımını kolaylaştırmak,
- 4-Seminiferöz tübül lümenine proteinler ve iyonlardan zengin bir sıvı salgılamak,
- 5-Follikül stimüle edici hormon (FSH) uyarımıyla, androjen bağlayıcı protein (ABP) sentezlemek. Bu protein, seminiferöz 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 (Müllerian inhibe edici) hormonu üretmek. Bu hormon embriyonik gelişim sırasında, erkek fetusta Müller (Parametonefrik) kanallarının gerilemesini sağlar^{68,69}.

2.3.1.3. Spermatogonik Hücreler

Düzenli olarak bölünerek matur spermatozoilere farklılaşan hücreler olup, 4-8 tabaka hücre içerirler. Bazaldan lümene doğru hücre tipleri :

2.3.1.3.1. Spermatogonyumlar

Spermatogonyumlar, bazal kompartmanda bazal lamina ile direkt ilişkide olan hücrelerdir. Sertoli hücreleri arasındaki okludens tipi bağlantıların altında yerleşim gösterdikleri için kan-testis bariyerinin dışında yer alırlar. Üç temel morfolojik spermatogonyum tipi gözlenir: Tip A koyu spermatogonyumlar, seminiferöz epitelin kök (stem) hücreleridir. Yoğun bazofilik ve ince granüler kromatinli oval çekirdek içerirler. Puberteden itibaren mitotik hücre bölünmeleri geçirerek ya tip A koyu spermatogonyumları ya da tip A açık spermatogonyumları oluştururlar. Tip A açık spermatogonyumlar, soluk boyanan, ince granüler kromatinli oval çekirdek içerirler. Mitotik bölünmeleri sonucunda farklılaşarak tip B spermatogonyumları oluştururlar. Tip B spermatogonyumlar, merkezi yerleşimli çekirdekciğe sahip sferikal çekirdek içerirler. Çekirdek kromatini çekirdekciğinin çevresinde ve çekirdek kılıfı boyunca yoğunlaşma gösterir⁶⁸.

2.3.1.3.2. Spermatozoitler

Tip B spermatogonyumların mitoz bölünmeleri sonucu oluşan primer spermatozoitler, sentez fazını (DNA sentezi) tamamladıktan hemen sonra mayoz bölünmenin profaz safhasına girerler. Bu safhada leptoten, zigoten, pakiten ve diploten fazlarını geçirerek diakinez safhasına ulaşırlar ve crossing-over'den sonra kromozomlar ayrılır. Daha sonra hücreler, metafaza girer ve kromozomlar takip eden anafazda her bir kutba doğru giderler. Bu bölünmede profazın yaklaşık 22 gün dolayında bir süre alması

nedeniyle mikroskopta incelenen hücrelerin büyük çoğunluğu bu fazda görülürler. Spermatojenik seride en büyük hücreler çekirdeklerindeki sinaptonemal kompleksin varlığıyla karakterize primer spermatositlerdir. Birinci mayoz bölünmeden sonra oluşan sekonder spermatositler 2 nDNA ve 23 kromozom (22+X veya 22+Y) içerir. Testis kesitlerinde sekonder spermatositlerin görülmesi zordur, çünkü bunlar interfazda kısa süre kalan ve hızla ikinci mayotik bölünmeye giren hücrelerdir^{68,70}.

2.3.1.3.3. Spermatidler

Spermatidler, sekonder spermatositlerin ikinci mayoz bölünmesi ile oluşan hücrelerdir. Bunlar, diğer hücrelerden küçük boyutları (7-8 µm çapta), yoğunlaşmış kromatin bölgeleri taşıyan çekirdekleri ve seminiferöz tübüllerde lümen yakınında Sertoli hücrelerinin derin sitoplazmik çöküntülerinde yerleşmeleri ile tanınırlar. Spermatidler, spermiyogenez adı verilen farklılaşma süreci geçirerek metamorfoza uğrarlar. Bu süreçte; akrozom oluşur, çekirdek yoğunlaşır ve uzar, kuyruk gelişir ve sitoplazmanın çoğu kaybedilir.

Yeni oluşmuş spermatid, merkezi yerleşimli bir çekirdek, iyi gelişmiş bir Golgi kompleksi ve çok sayıda mitokondriyonlara ve bir çift sentriyole sahiptir. Spermatidin matür sperme farklılaşma süreci 4 faz içerir. Bu fazlar, spermatidlerin özel bağlantılarla Sertoli hücre membranına fiziksel olarak bağlandığında oluşurlar.

a) Golgi fazı: Çekirdeğin bir kutbuna yerleşen Golgi kompleksi, PAS (+) granüller olan proakrozomal granülleri salgılamaya başlar. Bu granüller çekirdek kılıfına yakın yerleşim gösteren akrozomal vezikül içinde yoğunlaşır. Sentriyoller, akrozomal vezikülün şekillendiği çekirdek bölgesinin zıt kutbuna göç ederek sperm kuyruğunun şekillenmesini başlatır.

b) Şapka fazı: Akrozomal vezikülün yerleştiği çekirdek yüzeyinde, yarıya kadar yayılmasıyla karakterizedir. Akrozomal şapkanın altında yer alan çekirdek kılıfı porlarını kaybederek kalınlaşır. Çekirdek içeriği yoğunlaşır.

c) Akrozomal faz: Kromatini yoğunlaşan çekirdek yassılaşır. Sitoplazmik kısım posteriorda kalır. Sitoplazmik mikrotübüller silindirik bir kılıf olan manşet şeklinde düzenlenir. Akrozomal yüzeyin zıt kutbuna göç eden ve kuyruğun erken gelişimini başlatan sentrioller, modifiye olarak spermin boyun bölgesini şekillendirir. Manşetin kaybolması ve sitoplazma derininden boyun bölgesi ve uzantısına mitokondriyon göçü

olur. Böylece orta parça şekillenir.

d) Maturasyon fazı: Sitoplazmik artığın (rezidüel cisimcik) spermden atıldığı fazdır. Bu yapılar, Sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir. Sonuçta seminiferöz tübülün lümenine salınan olgun spermatozoonlar oluşur⁶⁸⁻⁷¹.

2.3.1.3.4. Spermatozoon

Olgun germ hücresidir. İnsanda spermatogonyumdan spermatozoon oluşumu arasında geçen süre yaklaşık 64 gündür ve bu sürece spermatogenezis adı verilir. Olgun insan spermatozoonu baş, orta parça ve kuyruktan oluşur. Spermin baş ve kuyruk kısımlarını plazma membranı sarar.

Baş, akrozomla sarılmış çekirdekten oluşur. Çekirdek yassılaştırmış şekilde olup, yoğun halde kromatin içermektedir. Çekirdeğin anterior yarısını akrozom örter. Özel bir tip lizozom olarak kabul edilen akrozom; akrozin denilen tripsin benzeri proteazlar, asit fosfataz, hyalurodinaz ve nöroaminidaz gibi hidrolitik enzimler içerir. Orta parça, baş ve kuyruk arasındaki bağlantıyı sağlayan bir çift sentriolün bulunduğu dar bir parçadır. Distal sentriol, sperm kuyruğunun merkezi parçası olan aksonemaya kaynaklık yapar. Kuyruk yapısal yönden silyuma benzer. Kuyruk üç parçaya bölünmüştür; orta parça, esas parça ve son parça.

Kuyruğun orta parçası, sarmal olarak dizilmiş mitokondriyonların oluşturduğu tabaka, 9+2 mikrotübüler aksonema ve dış yoğun lifler adı verilen sperm boynundaki bağlantı parçasından kuyruk boyunca uzanan dokuz adet uzunlamasına seyreden filamanlardan oluşur.

Esas parça kuyruğun en uzun parçasıdır. Yedi dış yoğun lifle sarılı merkezi aksonema ve bir fibröz kılıftan oluşur. Hem dış yoğun lifler hem de fibröz kılıf spermin öne hareketi sırasında mikrotübüler kayma ve kıvrılma için sağlam bir iskelet oluşturur.

Son parça, dış yoğun lifler ve fibröz kılıfın erken sonlanmasından dolayı sadece aksonema bulunan kuyruğun çok kısa bir parçasıdır⁶⁸⁻⁷⁰.

2.3.2. İnteristisyum

Testisin serminiferöz tübülleri arasındaki boşluklar; Leydig hücreleri, bağ dokusu elemanları, sinirler, kan ve lenfatik damarlarla doldurulmuştur. Testiküler kapillerler pencere tiptedir ve kan proteinleri gibi makromoleküllerin serbestçe

geçmesine müsaade ederler. İnterstisyel alanın, lenf damarlarından zengin olması, bu organdan alınan interstisyel sıvı ile lenf sıvısının bileşimindeki benzerliği açıklamaktadır. İnterstisyum Leydig hücreleri, fibroblastlar, farklılaşmamış bağ dokusu hücreleri, mast hücreleri ve makrofajları içermektedir. Leydig veya testisin interstisyel hücreleri, yuvarlak ya da poligonal şekilli olup, eozinofilik bir sitoplazmaya sahiptir. Merkezi yerleşimli çekirdek kaba kromatin granülleri ve belirgin çekirdekcik içerir. Steroid sentez eden hücre özellikleri taşıyan sitoplazma, yaygın agranüler endoplazmik retikulum, küçük lipid damlacıkları, tübüler kristal mitokondriyonlar, lipofuksin granülleri ile Reinke kristali ve prekürsörlerine sahiptir. Leydig hücreleri, sekonder seks karakterlerinin gelişmesinden sorumlu erkeklik hormonu olan testosteronu üretirler. Testosteron sentezi mitokondriyon ve agranüler endoplazmik retikulumda bulunan enzimlerce gerçekleştirilir. İnterstisyel hücrelerin hem aktiviteleri ve hem de miktarları hormonal uyarımlara bağlıdır. İnsanda gebelik sırasında üretilen plasental gonadotropik hormon, maternal kandan fetusa geçer ve androjenik hormonları üreten, fetal testiküler interstisyel hücreleri uyarır. Androjenik hormonlar, gelişim sırasında, erkek genital organların farklılaşması için gereklidir⁶⁸⁻⁷¹.

2.3.3. Kan-Testis Bariyeri

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

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 spermler ve immün sistem arasında oluşabilecek herhangi bir etkileşimi ortadan kaldıracaktır. Bu bariyer seminiferöz tübüllere immünoglobulinlerin geçmesini önler ve bu nedenle serumlarında çok yüksek düzeylerde sperm antikorları bulunan hastalarda herhangi bir fertilité bozukluğu görülmemektedir⁶⁸⁻⁷¹.

3. MATERYAL VE METODLAR

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı ve Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalları ortak çalışması olup çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler ve Deneysel Araştırma Merkezinden elde edilen 50 adet erkek Wistar albino fare kullanıldı. Fareler 220-230 gram arasındaydı ve 22 ± 2 C° deki oda sıcaklığında 12 saat arayla karanlık ve aydınlık olan kafeslere konuldu. Kafeslere libitum eklenmiş yiyecek ve su konuldu. Methamidophos (0,5-dimetil fosforamidotioat, ortalama letal doz (LD50) = 30 mg/kg) 30 mg/kg olacak şekilde musluk suyuyla % 99,1 oranında dilüe edildi ve 20 gauge besleme iğnesi kullanılarak sonda yoluyla verildi.

Fareler 3 grupta sınıflandırıldı.

Deney grubundaki (n=17) farelere 30 mg/kg Methamidophos ile müdahale edildi, buna karşılık Kontrol grubundakilere (n=16), Deney grubundakilere sonda ucuyla verilenle eşit oranda izotonik sodyum klorür ile müdahale edildi. Kolinerjik semptomlar Deney grubundaki farelerde 5 dakikada ortaya çıktı. Methamidophosun verilmesinden 8 dakika sonra kolinerjik krizin tüm belirtileri görüldü ve fareler öldü. Tedavi grubuna (n=17) 30 mg/kg (LD50) sonda yoluyla Methamidophos verildi. Deney grubundaki gibi, kolinerjik semptomların ortaya çıkmasına dek geçen zaman aralığı 5 dakikaydı. Bununla beraber bu grup için tedavi edilmek şartıyla kolinerjik krizin tüm belirtileri kaydedildi (8 dakika sonrasında). Tedavi grubundakilere tek doz 40 mg/kg 2-PAM uygulandı fakat kolinerjik semptomlar gerileyene dek atropin de verildi. Atropin sülfat ve PAM salinde eritilip 23 gauge iğne ile intra peritoneal olarak enjekte edildi.

Her bir gruptaki bütün hayvanlardan psödokolinesteraz düzeyi bakılması amacıyla intrakardiyak olarak kan alındı ve enzimatik kolormetrik yöntemle çalışıldı. (s-butiril thiocholine iodide) (İntegra COBAS 800 Roche, Almanya).

Üçüncü günün sonunda hayvanlar 75 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg xylazin İM yolla uyutuldu. Sırt kısımları alta gelecek şekilde ameliyat masasına yatırıldı. İntrakardiyak kan alma metoduyla sakrifiye edildi. Skrotumda yerleşmiş olan testisler bistüri ve pens yardımıyla alındı.

Elektron mikroskopik yöntemler: Elektron mikroskopik değerlendirme için alınan testis doku örnekleri Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış, %5'lik

glutaraldehit solusyonu içerisine konuldu. %5'lik glutaraldehit solusyonunda 1 saat kadar bekletilen doku parçaları daha sonra içerisinde bir miktar %5'lik glutaraldehit bulunan dibi diçi mumu ile kaplanmış, petri kutularına alındı ve jilet yardımıyla yaklaşık 1 mm³ büyüklükte parçalara ayrıldı. Doku parçaları daha sonra tekrar 3 saat süreyle %5'lik glutaraldehit solusyonuna alındı. Bu solusyonda toplam 4 saat tespit edildi. Tespit işleminden sonra, dokular Millonig fosfat tamponu ile çalkalandı ve bir gece boyunca bu solusyonda yıkandı. Ertesi gün dokular Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış %1'lik osminum tetraoksit solusyonu ile ikinci kez tespit edildi. İkinci tespitten sonra dokular Millonig fosfat tamponu ile iki defa 10'ar dakika süreyle yıkandı ve derecesi giderek artan alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi (Tablo 2).

Tablo 2. Elektron mikroskopik doku takip yöntemleri

SOLUSYON	SÜRE (DAKİKA)	SICAKLIK (°C)
%50 Etil alkol	15	+4
%70 Etil alkol	5	+4
%86 Etil alkol	15	+4
%96 Etil alkol	15	+4
%100 Etil alkol	10	+4
%100 Etil alkol	10	+4
%100 Etil alkol	10	Oda ısısında
Propilen oksit	15	Oda ısısında
Propilen oksit	15	Oda ısısında

Son %100'lük etil alkol safhasına kadar olan işlemler +4 °C'de buzdolabında yapıldı. Sonraki işlemler için oda ısısına alındı. Dehidrasyondan sonra doku parçaları:

1 hacim propilen oksit + 1 hacim gömme materyali ile 15 dakika

1 hacim propilen oksit + 1 hacim gömme materyali ile 15 dakika immerse edildi.

Bu işlemlerden sonra doku parçaları, içerisinde yeni hazırlanmış gömme materyali (rezin) bulunan tüplere alındı ve bir gece süreyle rotatorda (döndürücü) karıştırıldı.

Gömme materyali:

Araldit	CY212	20 ml
Sertleştirici	HY964	20 ml
Hızlandırıcı	DY064	0,6 ml
Plastikleştirici-	dibütil fitalat	1 ml

Ertesi gün doku parçaları taze hazırlanmış gömme materyali kullanılarak 00 polietilen kapsüllere gömüldü ve 60 °C etüvde 48 saat süreyle polimerize edildi. Süre sonunda bloklar etüvden çıkarılarak soğumaya bırakıldı. Bloklardan Reichert Ultracut S ultramikrotomuyla 500 A° kalınlığında kesitler alındı. Kesitler 200-300 gözenekli bakır gridlerde toplandı ve % 70'lik etil alkolde doymuş uranil asetat ve Reynolds'un kurşun sitrat solusyonları ile boyandı. Boyanan kesitler JEOL-JEM 1400 Transmisyon Elektron Mikroskobu (Japonya) ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ufuk Özgü Mete tarafından incelendi.

4. BULGULAR

Kontrol Grubu: Normal elektron densliğe sahip túbülleri saran membrana propria düzenli yapıdaydı. Bazal lamina epitel hücreleri altında belirgin ve düzgün idi. Membrana proprianın iç hücresel olmayan tabakası, myoid hücreler, dış hücresel olmayan tabaka ve dış hücresel tabakaları normal yapıdaydı (Şekil 1).

Bazal lamina üzerine oturan Sertoli hücreleri belirgin indentasyonla karakterize bir çekirdeğe sahipti. Çekirdek bir veya iki çekirdekçik içermektedir. Sitoplazma túbüler kristali ve fincan şekilli mitokondriyonlar, birkaç lipid damlacığı, yaygın granüler endoplazmik retikulum, serbest ribozomlar, lizozom ve gelişmiş Golgi kompleksi içermektedir. Spermatojenik hücrelerle arasında sıkı bağlantılar izlenmektedir (Şekil 1).

Sertoli hücreleri gibi bazal lamina üzerine oturan spermatogoniumlarda çekirdek oval şekilli idi ve periferel yamalar şeklinde çekirdekçik içermektedir (Şekil 1).

Spermatogenezis sürecini yansıtan sinoptinomal komplekslerle karakterize çekirdek içeren spermatositler normal elektron denslikteydi. Sitoplazma kristali mitokondriyonlar, mikrotúbüller ve gelişmiş Golgi kompleksi içermektedir. Spermatidlerde akrozomal vezikül çekirdeğin bir kutbuna yerleşmiş idi. Sitoplazma hücre periferine yerleşmiş kristali mitokondriyonlar sergilemekteydi (Şekil 2). Ayrıca seminiferöz túbüllerde sitoplazmik köprülerle bağlı spermatojenik hücrelerde sıklıkla gözlemlendi.

Kontrol grubundaki hayvanların psödokolinesteraz düzeyi $579,4 \pm 59,0$ IU/L idi.

Deney Grubu: Metamidophos uygulanmış gruptan elde edilen testis doku örneklerinin elektron mikroskopik incelenmesinde bazı túbüllerin nispeten normal membrana propria ile çevrili olduğu gözlenmesine karşın çoğu túbülde membrana proprianın düzensizlikler sergilediği ve total kalınlığının arttığı izlenmektedir. Bazal lamina düzensiz, katlantılı ve yer yer bilaminar hale gelmişti. Túbül epitel hücrelerine doğru protrüzyonlar yapmaktaydı. İç hücresel olmayan tabakada hafif kollajen lif artışı izlenmektedir. Elektron densliği artmış myoid hücreler pek çok periferel mikropinositotik veziküller ve sitoplazmik vakuoller içermektedir (Şekil 3).

Sertoli hücreleri elektron dens hale gelmişti, yer yer bazal lamina ile aralarında boşluklar oluşmuştu. Çekirdek düzensiz sınırlıydı ve çekirdek indentasyonlarında

derinleşme gözlenmekteydi. Sitoplazma agranüler endoplazmik retikulum vakuolizasyonuna bağlı olarak köpüğümsü görünümdeydi. Vakuolize sitoplazmada tübüler mitokondriyonlar dens, şişkin ve bazıları dejenerasyon göstermekteydi. Ayrıca elektron dens yapılar, dev lipid damlacıkları da dikkati çekmekteydi (Şekil 4).

Spermatogoniumlar büzüşmüştü ve Sertoli hücreleri ile aralarında düzensiz boşluklar oluşmuştu. Çekirdek düzensiz sınırlıydı (Şekil 3,4). Bazı tübüllerde tamamen dejenerasyon gösterdikleri izlendi. Sitoplazmik köprülerle birbirine bağlı spermatositler etkilenmiş tübüllerde ayırt edilmekteydi. Sitoplazmaları şişkin ve gruplaşmış mitokondriyonlar, dağınık mikrotübüller içermekteydi (Şekil 4). Bazı tübüllerde ise spermatositlerin apoptotik değişiklikler sergilediği izlenmekteydi (Şekil 5). Normal akrozomal gelişim gösteren spermatidlerin yanı sıra akrozomal vezikülün çekirdeğin bir kutbunda sınırlı kaldığı spermatidler, dens ve dejenere mitokondriyonlara sahip hücrelerde çekirdek kılıfıyla füzyon gösteren mitokondriyon dikkati çekmekteydi (Şekil 5, 5a). Elektron dens Sertoli hücre sitoplazmasına gömülmüş anormal spermatozoonlar da gözlenmekteydi (Şekil 4).

Seminiferöz tübül lümeninde spermatosit (Şekil 6) ve immatür spermatidlerin (Şekil 7) yanı sıra litik sitoplazmalı, tipik çekirdekleriyle tanımlanan Sertoli hücreleri de dikkati çekmekteydi (Şekil 8).

Deney grubundaki hayvanların psödokolinesteraz düzeyi $32,6 \pm 17,0$ IU/L idi.

Tedavi Grubu: Metamidophosa maruz bırakıldıktan sonra atropin ve pralidoksimle tedavi uygulanan deney hayvanlarından elde edilen testis örnekleri elektron mikroskobu ile incelendi.

Bu grup örneklerin bazılarında membrana propria kontrol grubuna benzerlik gösterirken bazı tübüllerin daha fazla dejeneratif değişiklikler sergilediği izlenmekteydi. Nisbeten normal membrana propriaya sahip tübüllerde seminiferöz tübül hücrelerinde farklı dejeneratif değişiklikler gözlenmekteydi. Sertoli hücreleri belirgin çekirdekçiğe sahip indentasyonlu çekirdekleriyle ayırt edilebilmekteydi. Agranüler endoplazmik retikülüm, farklı büyüklüklerde lipid damlacıkları, dağınık granüler endoplazmik retikulum, tübüler ve fincan şekilli mitokondriyonlar içeren sitoplazma kontrol grubuna benzemekteydi (Şekil 9). Ancak bazı tübüllerde özellikle spermatogoniumlar büzülmüştü ve piknotik hücreler dikkati çekmekteydi (Şekil 10). Elektron dens Sertoli hücrelerinin sitoplazmasıyla sarılmış normal denslikteki spermatositler spermatogenez

sürecini simgeleyen sinoptinomal komplekslerle karakterize çekirdeğe sahipti. Bazısı dejenerasyon gösteren kristali mitokondriyonlar sitoplazmada gruplar halinde idi ve birbiriyle temas eden yüzeyleri elektron dens görülmekteydi (Şekil 11).

Anormal akromozal gelişim gösteren spermatidlerin yanı sıra normal görünümlü hücrelerde tübül epitelyum hücreleri arasında yer almaktaydı (Şekil 12). Ancak tübül lümenine dökülmüş spermatojenik hücreler bu grupta da gözlenmekteydi (Şekil 13).

Bu gruptaki hayvanların psödokolinesteraz düzeyi $392,5 \pm 39,4$ İU/L idi.

Grupların psödokolinesteraz düzeylerinin kendi aralarındaki karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıydı.($p=0,000$)

5. TARTIŞMA

İnsanoğlunun son derece önemli sorunlarından biri infertilitedir ve bu nedenle testisin toksik ajanlara olan muhtemel tepkisi pek çok araştırmacının yakın ilgisini çekmiştir. Mills'in epidemik pnömonide testislerde dejeneratif değişiklikler gözlemesi¹¹ ile başlayan bu ilgi, başka pek çok toksik ajanın testise etkilerinin incelenmesi ile devam etmiş ve halen de devam etmektedir. Günümüze kadar testis gerek ışık ve gerekse elektron mikroskopik düzeyde pek çok araştırmacıya konu olmuş, bu konuda oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Yapılan ilk çalışmalar ışık mikroskopik düzeyde olmakla beraber özellikle son yıllarda elektron mikroskopik çalışmalar ön plana çıkmıştır. Bugüne kadar iskemi^{73,74} bazı vitaminlerin eksikliği⁷⁵, ısı^{16,17}, testiküler hastalıklar¹²⁻¹⁵ ve çeşitli kimyasal maddeler⁷⁶ gibi pek çok toksik ajanların testise olan etkileri incelenmiş, önemli sonuçlara ulaşılmıştır.

Toksik kimyasal maddelerden biri olan Methamidophos ülkemizde ve özellikle güney bölgemizde, Çukurova'da yaygın bir şekilde tarımsal korumada kullanılmaktadır. Tarımsal korumada ve insektisit mücadelesinde, Methamidophosun kullanılması uygulayıcıların Methamidophos moleküllerine sürekli maruz kalmalarına neden olacaktır. Solunum, deri ve gastrointestinal sistem yoluyla vücuda dahil olabilen bu toksik moleküller sonuçta kan yolu ile testislere ulaşacak ve etkilerini gösterebilecektir. Bu bağlamda, daha önce yapılan çalışmalarda kimyasal maddeler olan endosulfan⁴, karbendazim⁷⁷, pentaklorofenol²¹, tamoksifen sitrat⁷⁸, sypermetrinin⁷⁹ erkek üreme sistemine etkileri üzerinde durulmuş ve söz konusu olan toksik ajanların semen parametrelerinde (sperm sayısı, semen kalitesi) bozukluklara yol açtığı rapor edilmiştir. Ancak bu toksik kimyasal maddelerin, erkek üreme sistemine olan ultrastrüktürel etkileri üzerine çok fazla çalışmaya rastlanmamakla beraber, karbosulfan inhalasyonunun fare testisinde ultrastrüktürel bozukluklara²², toluenin inhalasyonunun fare dişi üreme sisteminin bir parçası olan ovaryumlarda ultrastrüktürel bozukluklara ve sonuçta fonksiyonel düzensizliklere neden olduğu rapor edilmiştir⁹.

Bu çalışmada 50 adet fare 3 gruba ayrılmış, 1. Gruba (Deney grubu) letal dozda (LD50)=30 mg/kg) Methamidophos uygulanmış ve kolinerjik bulgular gelişinceye dek beklenmiş, 2. Gruba (Kontrol grubu) Methamidophosla aynı miktarda izotonik sodyum

klorür verilmiş, 3. Gruba (Tedavi grubu) ise yine letal dozda Methamidophos verilmiş ve kolinerjik bulgular gelişinceye dek beklenip sonra tedavi edilmiştir. Her 3 grubunda testis dokuları alınıp Elektron Mikroskobu ile incelendi.

Membrana proprianın spermatogenezis için fizyolojik olarak oldukça önemli olduğu çok iyi bilinmektedir. Tübül hücrelerine mekanik destek olmaları, kasılabilme özellikleri, kollajen lif sentezlemeleri, besleyici maddelerin ve metabolitlerin interstisyumdan tübül içerisine mikropinositozis yolu ile iletilebilmeleri yanında seminiferöz tübül hücrelerinde patolojik değişikliklere yol açabilecek kimyasal ve toksik maddelerin interstisyumdan seminiferöz tübül içerisine nüfuz etmelerini önleyecek fizyolojik bariyer olarak da rol oynamaktadır.

Membrana proprianın, Methamidophosu da içeren toksik ajanlara hassasiyeti kendini, yapısını oluşturan bazal laminanın seyrinde ve kalınlığında farklılaşma, myoid hücrelerin yapısında değişiklikler ve kollajen liflerin miktarında artma ile göstermektedir.

Bu çalışmada Metamidophos uygulanmış gruptan elde edilen testis doku örneklerinin elektron mikroskobik incelenmesinde bazı tübüllerin nispeten normal membrana propria ile çevrili olduğu gözlenmesine karşın çoğu tübülde membrana proprianın düzensizlikler sergilediği ve total kalınlığının arttığı izlenmekteydi. Bazal lamina düzensiz, katlantılı ve yer yer bilaminar hale gelmişti. Tübül epitel hücrelerine doğru protrüzyonlar yapmaktaydı. İç hücresel olmayan tabakada hafif kollajen lif artışı izlenmekteydi. Elektron densliği artmış myoid hücreler pek çok periferik mikropinositotik veziküller ve sitoplazmik vakuoller içermekteydi. Membrana proprianın kalınlaşarak toksik maddelerin interstisyumdan seminiferöz epitel içerisine geçmesini zorlaştırdıkları düşüncesi daha önce de ele alınmış , radyasyon⁸⁰ ve testiküler arter ligasyonu⁸¹ gibi toksik ajanlara karşı membrana proprianın hassasiyeti, dolayısıyla yapısında oluşan değişiklikler oldukça kapsamlı bir şekilde irdelenmiştir. Fancavilla ve arkadaşlarının kriptorşid testisle ilgili yaptığı ultrastrüktürel araştırmalarında membrana proprianın iç non-sellüler tabakasında kollajen lif ve mikrofibriller materyal birikiminin membrana proprianın total kalınlığında artışa neden olabileceğini rapor etmişlerdir¹¹. Yasılıgöz, çalışmasında, karbosülfan inhalasyonu sonrasında fare testisindeki ultrastrüktürel değişiklikleri çalışmamızı destekler nitelikte, membrana proprianın kalınlaştığını, kıvrıntılı şekil aldığını, bazal laminanın kalınlaştığını

ve düzenli seyrini kaybettiğini, bazı bölgelerde katlantı gösterdiğini ve bu bölgelerde kollojen lif artışının daha fazla olduğunu, myoid hücrelerde yer yer genişlemeler oluştuğunu ve stoplazmik vakuoller içerdiğini tespit etmiştir²². Yine bir çalışmada Farag ve arkadaşlarının oral verilen dimethoat sonrası reproduktif sistem incelemesinde de çalışmamızla benzer sonuçlar bulunmuş, erkek farelerde ağızdan dimethoate verilmesiyle oluşan değişiklikler, seminifer tübülün daraldığı, hücre duvarında dejeneratif değişiklikler olduğu, lümen içinde spermatojenik hücrelerin pul pul döküldüğü, interstisyel alanın yer yer genişlediği, interstisyel hücrelerin irregüler ve dejenere olduğu şeklinde tespit edilmiştir²³.

Bu çalışmada Sertoli hücreleri elektron dens hale gelmişti, yer yer bazal lamina ile aralarında boşluklar oluşmuştu. Çekirdek düzensiz sınırlıydı ve çekirdek indentasyonlarında derinleşme gözlenmekteydi. Sitoplazma agranüler endoplazmik retikulum vakuolizasyonuna bağlı olarak köpüğümsü görünümdeydi. Vakuolize sitoplazmada tübüler mitokondriyonlar dens, şişkin ve bazıları dejenerasyon göstermekteydi. Ayrıca elektron dens yapılar, dev lipid damlacıkları da dikkati çekmekteydi. Yine, Yasıllıgöz çalışmasında agranüler endoplazmik retikulum sisternalarının genişlediğini ve dolayısıyla hücrenin köpüğümsü bir hal almasına neden olduğunu, stoplazmada gözlenen lipid damlacıklarının miktarı ve büyüklüklerinde hafif bir artış olduğunu tespit etmiştir²².

Bu çalışmada Spermatogoniumlar büzüşmüştü ve Sertoli hücreleri ile aralarında düzensiz boşluklar oluşmuştu. Çekirdek düzensiz sınırlıydı. Bazı tübüllerde tamamen dejenerasyon gösterdikleri izlendi. Sitoplazmik köprülerle birbirine bağlı spermatositler etkilenmiş tübüllerde ayırt edilmekteydi. Sitoplazmaları şişkin ve gruplaşmış mitokondriyonlar, dağınık mikrotübüller içermekteydi. Bazı tübüllerde ise spermatositlerin apoptotik değişiklikler sergilediği izlenmekteydi. Normal akrozomal gelişim gösteren spermatidlerin yanı sıra akrozomal vezikülün çekirdeğin bir kutbunda sınırlı kaldığı spermatidler, dens ve dejenere mitokondriyonlara sahip hücrelerde çekirdek kılıfıyla füzyon gösteren mitokondriyon dikkati çekmekteydi. Elektron dens Sertoli hücre sitoplazmasına gömülmüş anormal spermatozoonlar da gözlenmekteydi. Jaiswal ve arkadaşlarının endosülfan kullanarak yaptığı bir çalışmada yine çalışmamızı destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiş olup, bazı tübüllerde multinükleasyon ve Sertoli hücre popülasyonunda azalma gözlenmiş, bazı olgunlaşmış hücrelerde çekirdek

görülmemiş, intertisyumda dağılmış Leydig hücreleri görülmüş ve bir çok tübülde çoğu spermatid ve spermatozoanın kaybolduğu ve tahrip olduğu gözlenmiştir¹⁰. Yasılıgöz çalışmasında spermatojenik hücrelerde hafif dejeneratif değişikliklerden şiddetli nekrotik değişikliklere uzanan yapısal değişiklikler görüldüğünü, bazı mikrograflarda şiddetli nekroza uğramış spermatositlerin sitoplazmik kalıntılarının ortamda belirgin olarak görüldüğünü, bazı alanlarda Sertoli hücreleri ile yakın ilişkili hiç bir spermatojenik hücre bulunmadığını, diğer taraftan pek çok spermatojenik hücrenin kromatolizise uğramış olduğunu ve bunun sonucu olarak çekirdek ile sitoplazma arasındaki sınır hemen hemen kaybolduğunu, diğer bazı kesitlerde ise spermatojenik hücreler ile Sertoli hücreleri arasında bağlantının kalmamış ve spermatojenik hücrelerin lümende serbest halde kalmış olduklarını tespit etmiştir²².

Bu çalışmada metamidophosa maruz bırakıldıktan sonra atropin ve pralidoksimle tedavi uygulanan deney hayvanlarından elde edilen testis örnekleri elektron mikroskobu ile incelendi. Bu grup örneklerin bazılarında membrana propria kontrol grubuna benzerlik gösterirken bazı tübüllerin daha fazla dejeneratif değişiklikler sergilediği izlenmekteydi. Nisbeten normal membrana propriaya sahip tübüllerde seminiferöz tübül hücrelerinde farklı dejeneratif değişiklikler gözlenmekteydi. Sertoli hücreleri belirgin çekirdekçiğe sahip indentasyonlu çekirdekleriyle ayırt edilebilmekteydi. Agranüler endoplazmik retikülüm, farklı büyüklüklerde lipid damlacıkları, dağınık granüler endoplazmik retikulum, tübüler ve fincan şekilli mitokondriyonlar içeren sitoplazma kontrol grubuna benzemekteydi. Nitekim önceki çalışmalarda geçici anoksik ortam yaratan testiküler arter ligasyonunda⁸¹ ve testiküler bir hastalık olan varikoselde⁸²⁻⁸⁴ seminiferöz tübülde gözlenen yapısal değişikliklerin, ligasyonun durdurulmasından veya varikosel nedeninin ortadan kaldırılmasından sonra ortadan kalkmaları bu gibi hücresel bozulmaların belirli durumlarda geriye dönüşebildikleri görüşleri rapor edilmiştir. Yasılıgöz çalışmasında, karboülfan uygulandıktan sonra beklemeye tabi tutulan grupta myoid hücreler dahil membrana proprianın yapısında, Sertoli hücreleri ve tüm spermatojenik hücrelerin (spermatogoniumlar, spermatositler, spermatidler) elektron mikroskobik görünümünde dikkati çekecek bir yapısal değişikliğin gözlenmediğini, bunun da seminiferöz tübül hücrelerinin hemen hemen karbosulfan inhalasyonu uygulanmamış

tübül hücrelerinde gözlenen yapısal görünümüne kavuştukları izlenimini verdiğini tespit etmiştir²².

Yine bu çalışmamızda tedavi uygulanan gruptaki değişikliklerin yer yer kontrol grubuyla benzerlikler gösterdiğini, fakat etkilenimin akut dönemde tam anlamıyla geriye dönmediği hatta yer yer ileri derecede dejeneratif değişikliklerin gerçekleştiği tespit edilmiştir. Bazı tübüllerde özellikle spermatogoniyumlar büzülmüştü ve piknotik hücreler dikkati çekmekteydi. Elektron dens Sertoli hücrelerinin sitoplazmasıyla sarılmış normal denslikteki spermatositler spermatogenez sürecini simgeleyen sinoptinomal komplekslerle karakterize çekirdeğe sahipti. Bazısı dejenerasyon gösteren kristali mitokondriyonlar sitoplazmada gruplar halinde idi ve birbiriyle temas eden yüzeyleri elektron dens görülmekteydi.

Anormal akromozal gelişim gösteren spermatidlerin yanı sıra normal görünümlü hücrelerde tübül epitelyum hücreleri arasında yer almaktaydı. Ancak tübül lümenine dökülmüş spermatojenik hücreler bu grupta da gözlenmekteydi.

6. SONUÇ

Methamidophosa akut olarak maruz kalmanın testis ultrastrüktüründe önemli yapısal dejeneratif değişiklikler oluşturduğu, atropin ve pralidoksim tedavisiyle hücrel dejenerasyonlarda minimal azalma görülmekle beraber, bu yapısal dejeneratif değişikliklerin akut dönemde tamamen geri dönüşümlü olmadıkları bulundu.

Ayrıca çalışmamızın eksik yönü, testislerin fonksiyonel durumunun değerlendirilememesi olmuştur. Bunun için testosteron, inhibin, aktivin, FSH, LH, antimüllerian faktör gibi parametrelerin daha ileri düzeyde değerlendirilmesi çalışmaya katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. **US EPA Office of Pesticide Programs. FY 2002 Annual Report.** Washington, DC: US Environmental Protection Agency. Available at: <http://www.epa.gov/oppfead1/annual/2002/2002annualreport.pdf>.
2. **Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC Jr, Youniss J, Reid N, Rouse WG, Rembert RS, Borys D.** 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* **2004**; 22: 335-404.
3. **Calvert GM, Plate DK, Das R, Rosales R, Shafey O, Thomsen C, Male D, Beckman J, Arvizu E, Lackovic M.** Acute occupational pesticide-related illness in the US, 1998- 1999: surveillance findings from the SENSOR-pesticides program. *Am J Ind Med* **2004**; 45: 14-23.
4. **Sherman JD.** Organophosphate Pesticides-Neurological And Respiratory Toxicity. *Toxicol and Ind Health*, **1995**; 11:33-39.
5. **Liu KH, Kim JH.** In vitro dermal penetration study of carbofuran carbosulfan and furathiocarb. *Arch Toxicol*, **2003**; 77:225-260.
6. **Satar S, Satar D, Tap Ö, Köseo_lu Z, Kaya M.** Ultrastructural changes in rat liver treated with pralidoxime following acute organophosphate poisoning. *The Mount Sinai J Med*, **2004**; 71:405-410.
7. **Satar S, Satar D, Mete UÖ, Suchard JR, Topal M, Kaya M.** Ultrastructural effects of acute organophosphate poisoning on rat kidney. *Ren Fail*, **2005**; 27:623-627.
8. **Giri S, Giri A, Sharma GD, Prasad SB.** Mutagenic effects of carbosulfan, a carbamate pesticide. *Mutat Research*, **2002**; 519: 75-82.
9. **Tap Ö, Solmaz S, Polat S, Mete UÖ, Özbilgin MK, Kaya M.** The effect of toluene on the rat ovary: an ultrastructural study. *J Submicrosc Cytol Pathol*, **1996**; 28 : 553-228.
10. **Jaiswal A, Perihar VK, Kumar MS, Manjula SD, Krishnanand BR, Shanbhag R, Unnikrishnan MK.** 5 – Aminosalicic acid reverses endosulfan – induced testicular toxicity in male rats. *Gen Toxicol Env Mut*, **2005**; 585:50-59.
11. **Mills RG.** , The pathological changes in the rat testes in epidemic pneumonia. *J Exp Med*, **1919**; 30: 505-529.
12. **Kaya M, Türkyılmaz R.** An ultrastructural study on the presence of various types of crystals in the infertile human testis. *Anat Embryol*, **1985**; 172: 217-225.
13. **Narbaiz R, Tolnai G, Jolly EE, Barwin N, McKay DE.** Ultrastructural studies on testicular biopsies from eighteen cases of hypospermatogenesis. *Fertil Steril*, **1978**; 30 (6) : 679-86.
14. **Sigg C, Hedinger C.** Quantitative and ultrastructural study of germinal epithelium in testicular biopsies with "mixed atrophy". *Androl*, **1981**; 13 (5): 412-24.
15. **Fancavilla S, Santemma V, Francavilla F, De Martina C, Santucci R, Fabrini A.** Ultrastructural changes in the seminiferous tubule wall and intertubular blood vessels in human cryptorchidism. *Arc Androl*, **1979**; 2 : 21-30. 27
16. **Ghowdhury AK, Steinberger E.** Selective damage induced by heat to the testicular germinal epithelium of rats. *Anat Rec*, **1963**; 145-217.

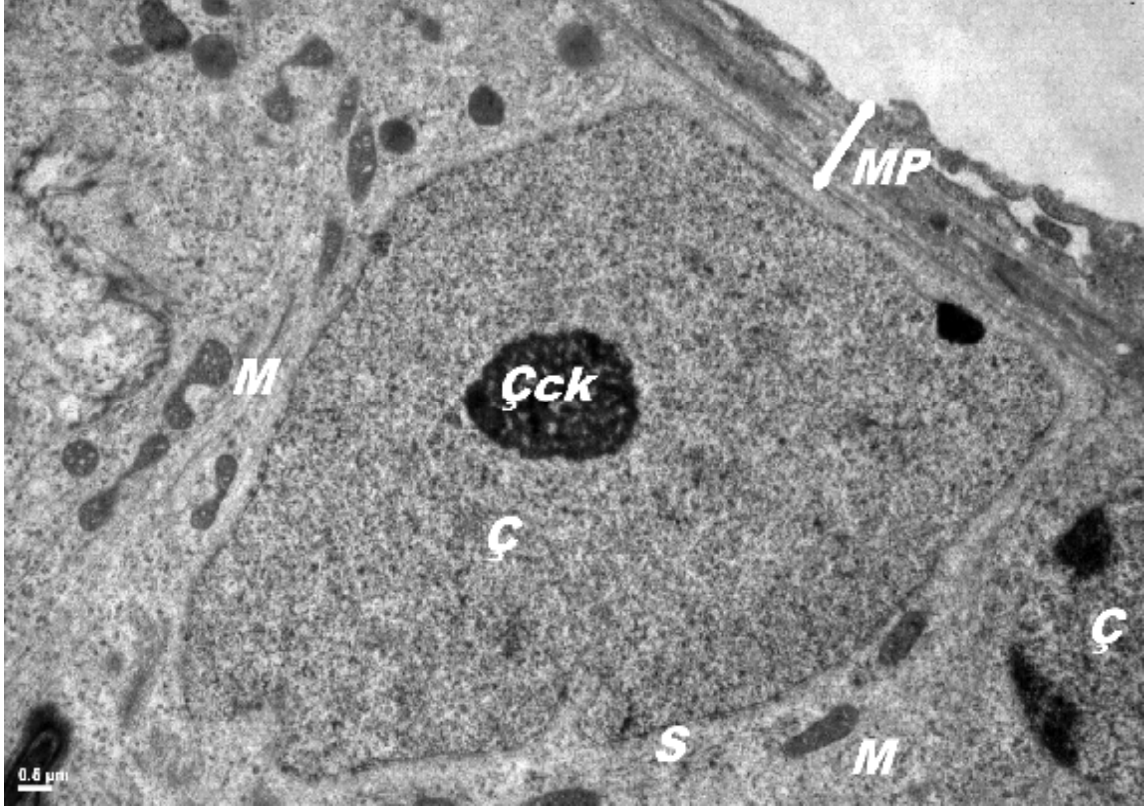
17. **Kanwar KC, Bawa SR, Pawan KS.** Mode of formation of giant cells in testicular hyperthermia. *Fertil Steril*, **1971**; 22: 778-83.
18. **Russell LD, Maccurdy DS.** Effect of the microtubule disrupting agents, colchicine and vinblastine, on seminiferous tubule structure in the rat. *Tissue Cell*, **1981**; 13(2): 349-367.
19. **El – Zarkouny SA, Ayoub MA, Ishak MAG, El-Nouty FD, Hassan GA, El-Ezz ZRA, Salem MH.** Effect of carbosulfan pesticide and selenium on some semen characteristics and serum testosterone, *Int J Environmental Health Research*, **1999**; 9(2): 117-124.
20. **Xu LC, Zhan NY, Liu R, Song L, Wang XR.** Joint action of phoxim and fenvalerate on reproduction in male rats. *Asian J Androl*, **2004**; 6: 337-341.
21. **Yang S, Han X, Wei C, Chen J, Yin D.** The toxic effects of pentachlorophenol on rat Sertoli cells in vitro. *Env Toxicol Pharmacol*, **2005**; 20: 182-187.
22. **Yasılıgöz E.** Karbosulfan İnhalasyonunun Fare Testisine Ultrastrüktürel Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Adana, **2007**.
23. **Farag AT, El-Aswad AF, Shaaban NA.** Assessment of reproductive toxicity of orally administered technical dimethoate in male mice. *Reprod Toxicol*. **2007** Feb ; 23 (2) : 232-8.
24. **Sungur M, Guven M.** Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* **2001**; 5:211-5.
25. **Güven M.** Organik fosfor zehirlenmeleri. *Yoğun Bakım Dergisi* **2004**; 4(2):113-121
26. **Sivagnanam S.** Potential therapeutic agents in the management of organophosphorus poisoning. *Crit Care* **2002**; 6:260-1.
27. **Thiermann H, Szinicz L, Eyer F, Worek F, Eyer P, Felgenhauer N, Zilker T.** Modern strategies in therapy of organophosphate poisoning. *Toxicol Lett* **1999**; 107:233-9.
28. **Kwong TC.** Organophosphate pesticides: Biochemistry and clinical toxicology. *Ther Drug Monit* **2002**; 24:144-9.
29. **Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ, Eyer P, Heath AJW, Ligtstein DA, Marrs TC, Szinicz L, Vale JA, Haines JA.** Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emergency Medicine* **2000**; 12: 22-37.
30. **Storm JE, Rozman KK, Doull J.** Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. *Toxicology* **2000**; 150:1-29.
31. **Güven M, Ünlühızcı K, Göktaş Z, Kurtoğlu S.** Intravenous organophosphate injection: An unusual way of intoxication. *Hum Exp Toxicol* **1997**; 16: 279-80.
32. **Karalliedde L, Senanayake N.** Organophosphorus insecticide poisoning. *Br J Anaesth* **1989**; 63:736-50.
33. **Pope CN.** Organophosphorus pesticides: Do they all have the same mechanism of toxicity? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* **1999**; 2:161-81.
34. **WHO (2001).** The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2000-2002 (WHO/PCS/01.5), International Programme on Chemical Safety, Geneva.
35. **Bardin PG, Van Eeden SF, Moolman JA, Foden AP, Joubert JR.** Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* **1994**; 154:1433-41.

36. **Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D.** Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *Am J Med* **1971**; 50:475-92.
37. **Emerson GM, Gray NM, Jelinek GA, Mountain D, Mead HJ.** Organophosphate poisoning in Perth, Western Australia, 1987-1996. *J Emerg Med* **1999**; 17:273-7.
38. **De Bleecker JL.** The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: An overview of experimental and clinical observations. *J Toxicol Clin Toxicol* **1995**; 33:683-6.
39. **Besser R, Weileman LS, Gutmann L.** Efficacy of obidoxime in human organophosphorus poisoning: Determination by neuromuscular transmission studies. *Muscle Nerve* **1995**; 18:15-22.
40. **Karalliedde L.** Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia* **1999**; 54:1073-88.
41. **Ehrich M, Correll L, Veronesi B.** Acetylcholinesterase and neuropathy target esterase inhibitions in neuroblastoma cells to distinguish organophosphorus compounds causing acute and delayed neurotoxicity. *Fundam Appl Toxicol* **1997**; 38:55-63.
42. **Eyer P.** Neuropsychopathological changes by organophosphorus compounds-a review. *Hum Exp Toxicol* **1995**; 14:857-64.
43. **Casale GP, Cohen SD, DiCapua RA.** The effects of organophosphate-induced cholinergic stimulation on the antibody response to sheep erythrocytes in inbred mice. *Toxicol Appl Pharmacol* **1983**; 68:198-205.
44. **Hermanowicz A, Kossman S.** Neutrophil function and infectious disease in workers occupationally exposed to phosphoorganic pesticides: Role of mononuclear-derived chemotactic factor for neutrophils. *Clin Immunol Immunopathol* **1984**; 33:13-22.
45. **Güven M, Dogukan A, Taskapan H, Çetin M.** Leucocytosis as a parameter in management of organophosphate intoxication. *Turkish Journal of Medical Sciences* **2000**; 30:499-500.
46. **Güven M, Bayram F, Unluhizarci K, Kelestimur F.** Endocrine changes in patients with acute organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* **1999**; 18:598-601.
47. **Saadeh AM, Farsakh NA, al-Ali MK.** Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. *Heart* **1997**; 77:461-4.
48. **Chuang FR, Jang SW, Lin JL, Chern MS, Chen JB, Hsu KT.** QTc prolongation indicates a poor prognosis in patients with organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med* **1996**; 14:451-3.
49. **Karalliedde L, Senanayake N, Ariaratnam A.** Acute organophosphorus insecticide poisoning during pregnancy. *Hum Toxicol* **1988**; 7:363-4.
50. **Öztürk MA, Kelestimur F, Kurtoglu S, Güven K, Arslan D.** Anticholinesterase poisonings in Turkey clinical, laboratory and radiologic evaluation of 269 cases. *Hum Exp Toxicol* **1990**; 9:273-9.
51. **Aygun D, Doganay Z, Altintop L, et al.** Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* **2002**; 40:903-10.
52. **Güven M, Sungur M, Tanrıverdi M, Eser B, Kekec Z.** Evaluation of the patients with acute intoxication. *Turkish Journal of Medical Sciences* **2002**; 32: 169-72.
53. **Fuortes LJ, Ayebo AD, Kross BC.** Cholinesterase-inhibiting insecticide toxicity. *Am Fam Physician* **1993**; 47:1613-20.
54. **Balali-Mood M, Shariat M.** Treatment of organophosphate poisoning. Experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effects of oximes. *J Physiol Paris* **1998**; 92:375-8.

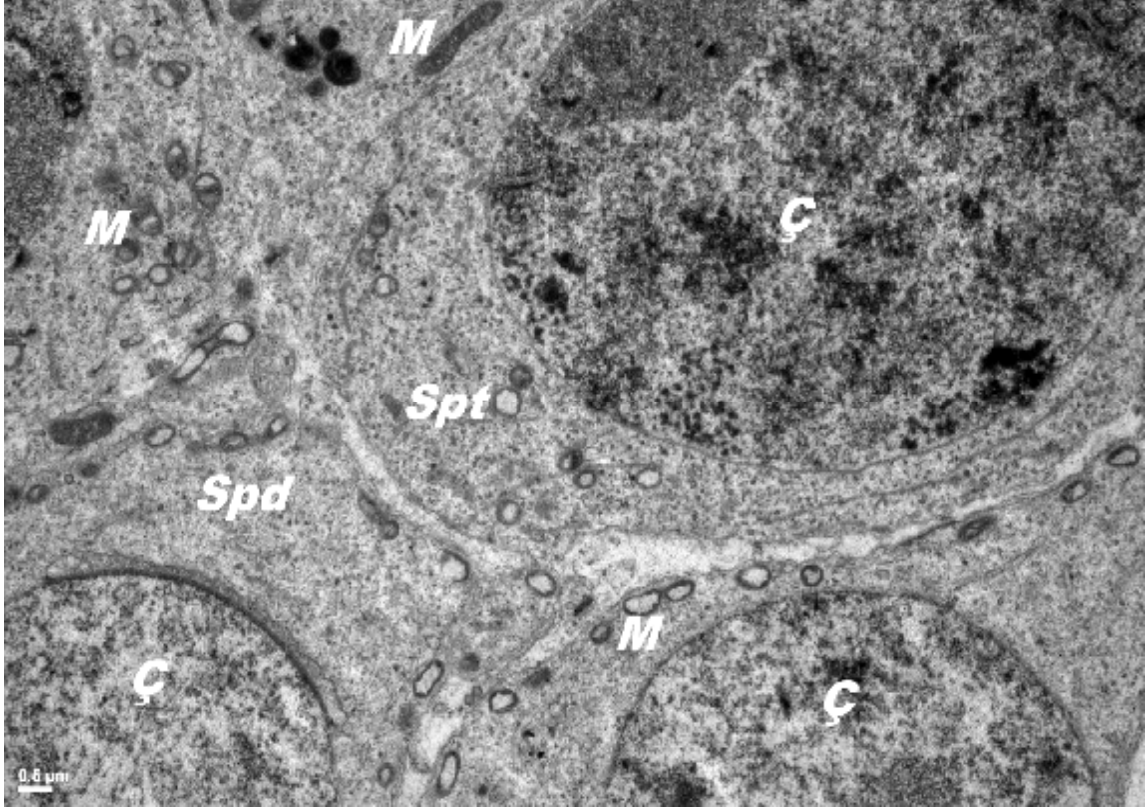
55. **Robenshtok E, Luria S, Tashma Z, Hourvitz A.** Adverse reaction to atropine and the treatment of organophosphate intoxication. *Isr Med Assoc J* **2002**; 4:535-9.
56. **Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N.** Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: A systematic review of clinical trials. *Q J Med* **2002**; 95:275-83.
57. **De Silva HJ, Wijewickrema R.** Does pralidoxime affect outcome of management in acute organophosphorus poisoning? *Lancet* **1992**; 339:1136-8.
58. **Khan S, Hemalatha R, Jeyaseelan L, Oommen A, Zachariah A.** Neuroparalysis and oxime efficacy in organophosphate poisoning: A study of butyrylcholinesterase. *Hum Exp Toxicol* **2001**; 20:169-74.
59. **Howland M.A.** Pralidoxime Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E. , Lewin N. A. Howland M. A., Hoffman R. S. , Nelson L. S., Goldfrank's Toxicologic Emergencies 7th Edition, Newyork: McGraw-Hill co, **2002**: 1361-1365
60. **Satar S.** Acilde Klinik Toksikoloji. 1. Baskı, Adana: Nobel Kitabevi, **2009**.
61. **Kassa J.** Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents. *J Toxicol Clin Toxicol* **2002**; 40:803-16.
62. **Willems JL, Langenberg JP, Verstraete AG, De Loose M, Vanhaesebroeck B, Goethals G, Belpaire FM, Buylaert WA, Vogelaers D, Colardyn F.** Plasma concentrations of pralidoxime methylsulphate in organophosphorus poisoned patients. *Arch Toxicol* **1992**; 66:260-6.
63. **Kiss Z, Fazekas T.** Organophosphates and torsade de pointes ventricular tachycardia. *J Roy Soc Med* **1983**; 76:983-4.
64. **Petroianu G, Ruefer R.** Beta-blockade or magnesium in organophosphorus insecticide poisoning. *Anaesth Intensive Care* **1992**; 20:538-9.
65. **Buccafusco JJ, Aronstam RS.** Clonidine protection from the toxicity of soman, an organophosphate acetylcholinesterase inhibitor, in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* **1986**; 239:43-7.
66. **Clement JG, Filbert M.** Antidote effect of sodium fluoride against organophosphate poisoning in mice. *Life Sci* **1983**; 32:1803-10.
67. **Güven M, Sungur M, Eser B, Sarı İ, Çoban Ö.** The human plasma in the treatment of organophosphate poisonings. *Intensive Care Med* **2003**; 29(Suppl 1):112.
68. **Ross MH, Pawlina W.** Histology A Text And Atlas. 5th Ed., Baltimore, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, **2006** : 728-748.
69. **Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO.** Erkek Üreme Sistemi. Aytekin Y, Solakoğlu S. Temel Histoloji. 1. Baskı, İstanbul : Nobel Tıp Kitapevleri, **2005** : 431-448.
70. **Kaya M, Polat S, Mete UÖ, Tap Ö, Özgür H.** Özel Histoloji Ders Notları. Adana, Ç.Ü. Tıp Fakültesi Yayınları, **2006** : 156-161.
71. **Abraham L.** Üreme Sistemi. Demir R. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. 1. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, **2006** : 531-564.
72. **Sadler TW.** Ürogenital Sistem. Başaklar AC. Langman's Medikal Embriyoloji. 9. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, **2005** : 313-354.

73. **Kaya M, Harrison RG.** An analysis of the effect of ischaemia on testicular ultrastructure. *J Pathol*, **1975**; 117: 105-115.
74. **Steinberger E, Tjioe DY.** Spermatogenesis in rat testes after experimental ischemia. *Fertil Steril*, **1969**; 20 (3) : 640-648.
75. **Sobhon P, Mitranond V, Tosukhowong P, Chindaduangrat W.** Cytological changes in the testes of Vitamin-A deficient rats. *Acta Anat* , **1979**; 103:169-183.
76. **Shanks JH, Dixon JS, Lendon RG.** Light and electron microscopic observations on rat Leydig cells following a single dose of ethylene 1-2-dimethanesulphonate (EDS). *J Anat.*, **1985**; 140 (3) : 538 - 539.
77. **Lim J, Miller MG.** Role of testis exposure levels in the insensitivity of prepubertal rats to carbendazim-induced testicular toxicity. *Fundam Appl Toxicol*, **1997**; 37:158-167.
78. **Rai SP, Vijayalaxmi KK.** Tamoxifen citrate induced sperm shape abnormalities in the in vivo mouse. *Genetic Toxicol Env. Mut*, **2001**; 492: 1-6.
79. **Giri S, Giri A, Sharma GD, Prasad SB.** Induction of sister chromatid exchanges by cypermethrin and carbosulfan in bone marrow cells of mice in vivo. *Mutagenesis*, **2003**;18:53-58.
80. **Lacy D. , Rotblat J.** Study of normal and irradiated boundary tissue of the seminiferous tubules of the rat. *Exp Cell Res*, **1960**; 21: 49-70.
81. **Kaya M.** Sertoli cells and various types of multinucleates in the rat seminiferous tubules following temporary ligation of the testicular artery. *J Anat*, **1986**; 144: 1529.
82. **Özgür H, Kaya M, Doran F, Solmaz S.** Ultrastructure of the seminiferous tubules in human testes before and after varicocele. *Anat Embryol*, **2003**; 207: 343353.
83. **Terquem E, Dadoune JP.** Morphological finding in varicocele. An ultrastructural study of 30 bilateral testicular biopsies. *Int J Androl*, **1981**; 4(5): 515-31.
84. **Vydra G.** Ultrastructure of testicular damage caused by varicocele. *Acta Chir Acad Sci Hung*, **1980**; 21(1) : 72-85.
85. **Narayana K, Prashanthi N, Nayanatara A, Bairy KL, D'Souza UJ.** An organophosphate insecticide Methyl Parathion (O-O- Dimethyl O-4- Nitrophenyl Phosphorothioate) induces cytotoxic damage and tubular atrophy in the testis despite elevated testosterone level in the rat. *The Journal of Toxicological Sciences*. **2006**; 31 (3) : 177-189.

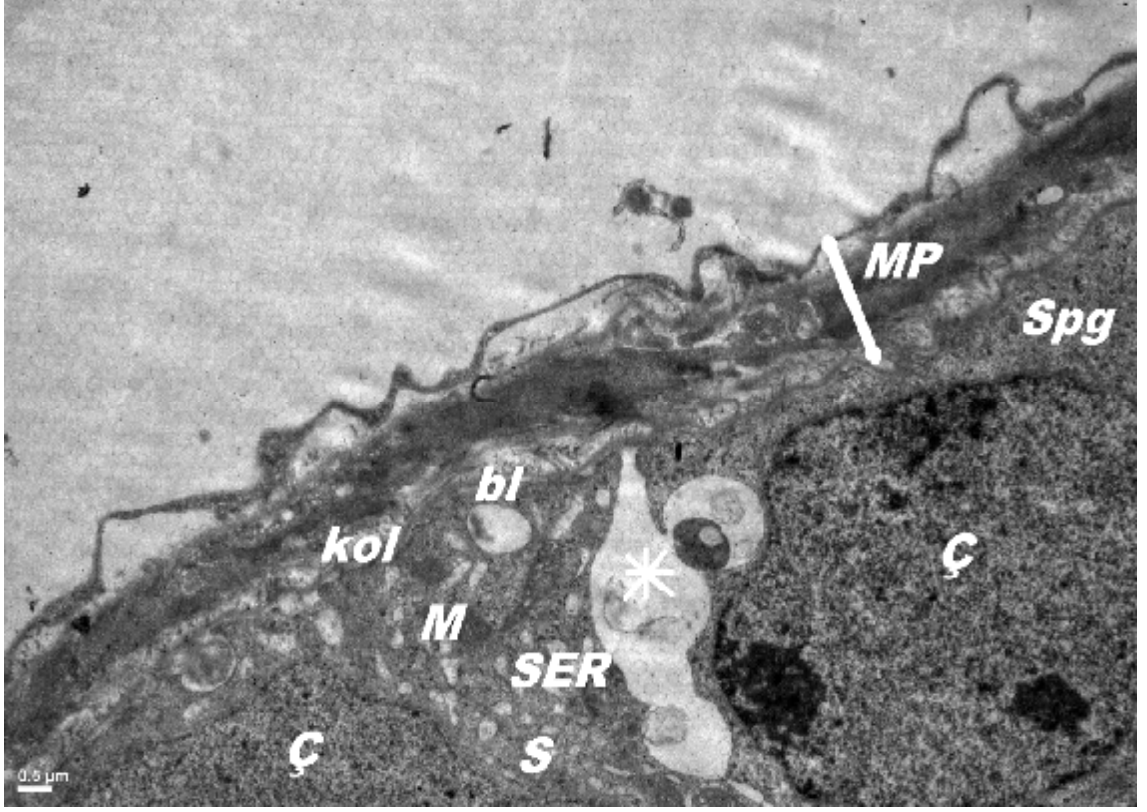
ŞEKİLLER



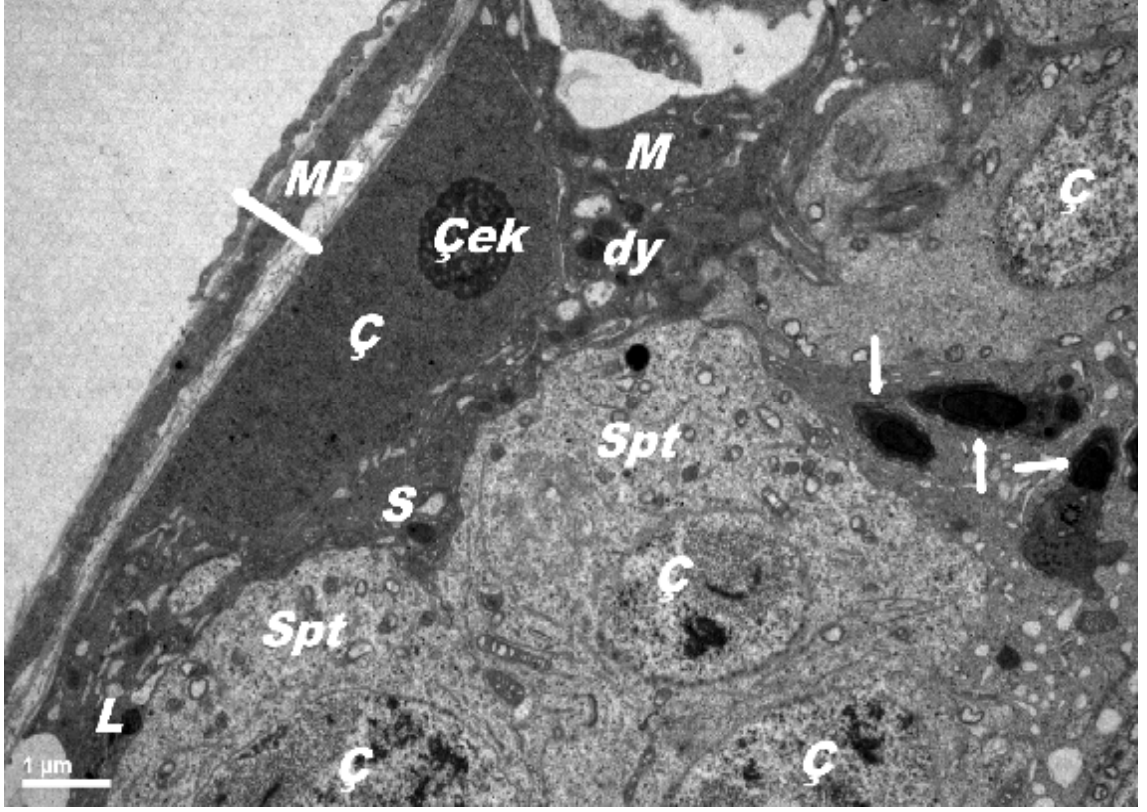
Şekil 1: Kontrol grubu. Düzgün membrana propria (MP), normal elektron denslikte Sertoli hücresi (S), Çekirdek (Ç), Spermatogonyum (Spg), Mitokondriyon (M). Bar. 0,5 µm.



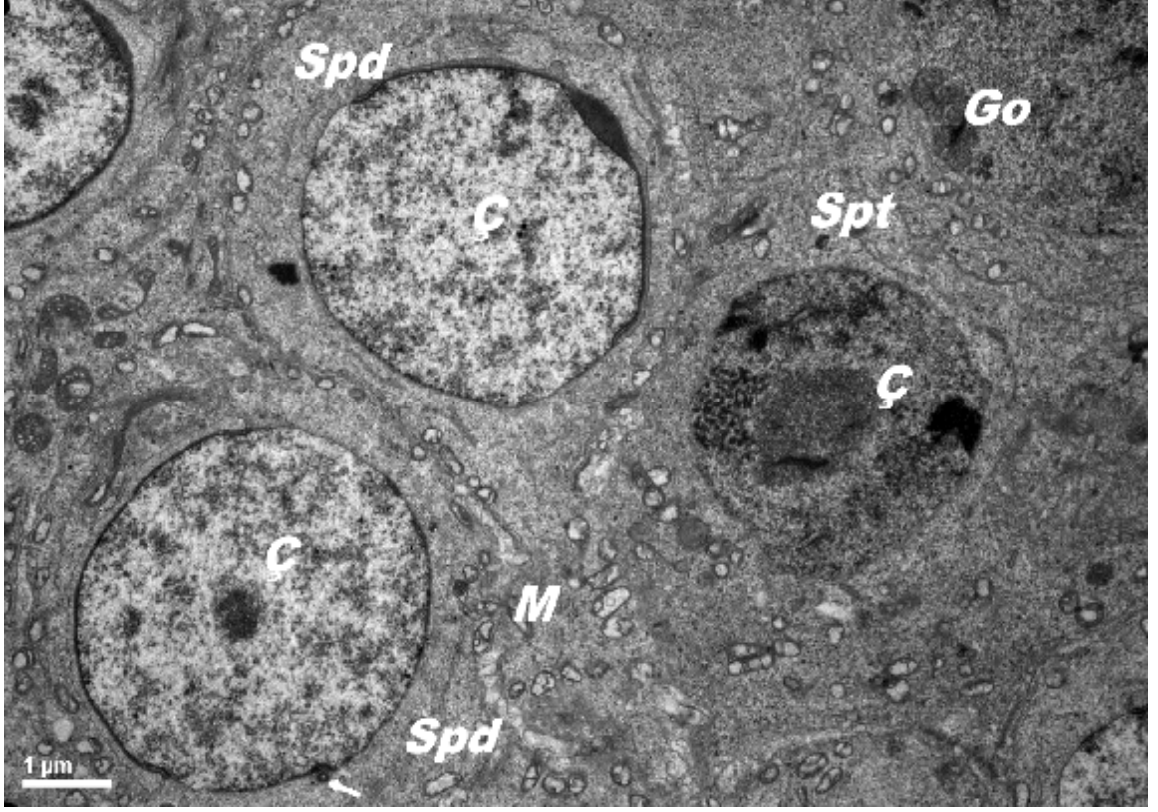
Şekil 2: Kontrol grubu. Normal seminiferöz tübül. Spermatosit (Spt), Spermatid (Spd), Çekirdek (Ç), Mitokondriyon (M). Bar. 0,5 µm.



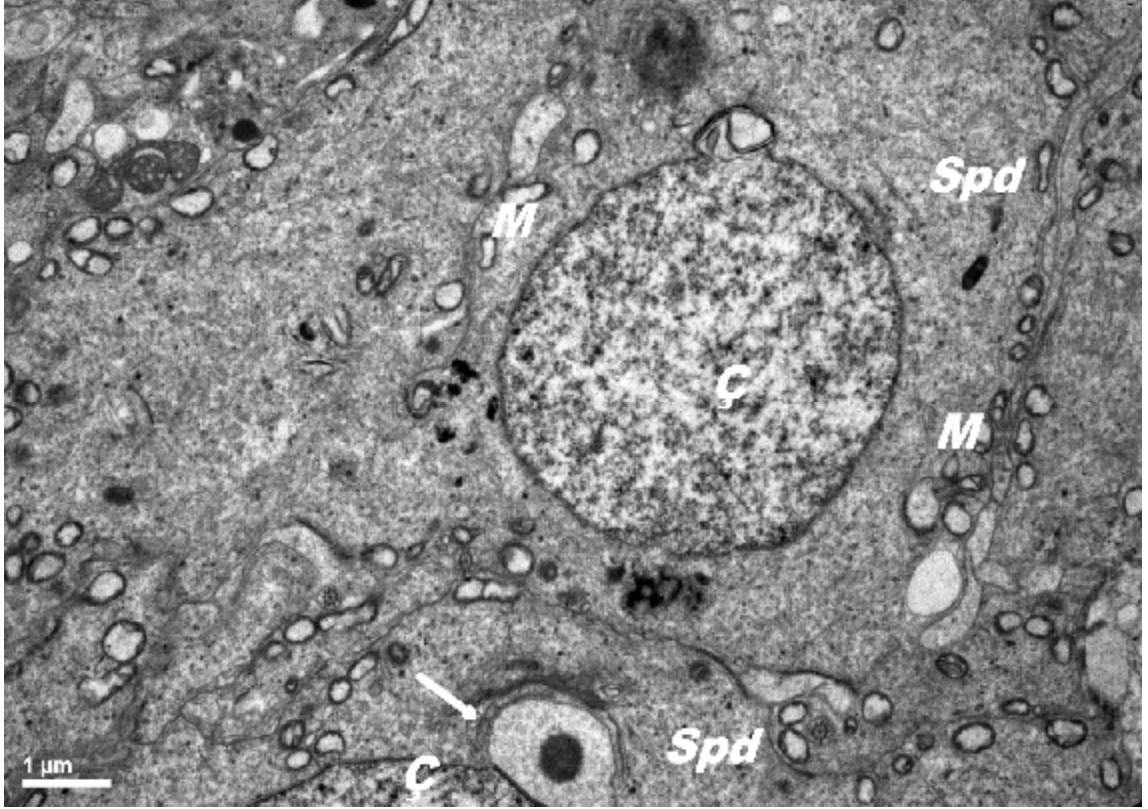
Şekil 3. Deney grubu. Total kalınlığı artmış ve düzensiz membrana propria (MP) da kollojen lif (kol) artışı, bazal lamina (bl) düzensizliği gözlenmektedir. Yaygın agranüler endoplazmik retikulum (SER) vakuolizasyonu sergileyen Sertoli hücreleri (S) ile büzülmüş spermatogonyumlar (Spg) arasında düzensiz boşluklar (yıldız) izlendi. Çekirdek (Ç), Mitokondriyon (M). Bar. 0,5 µm.



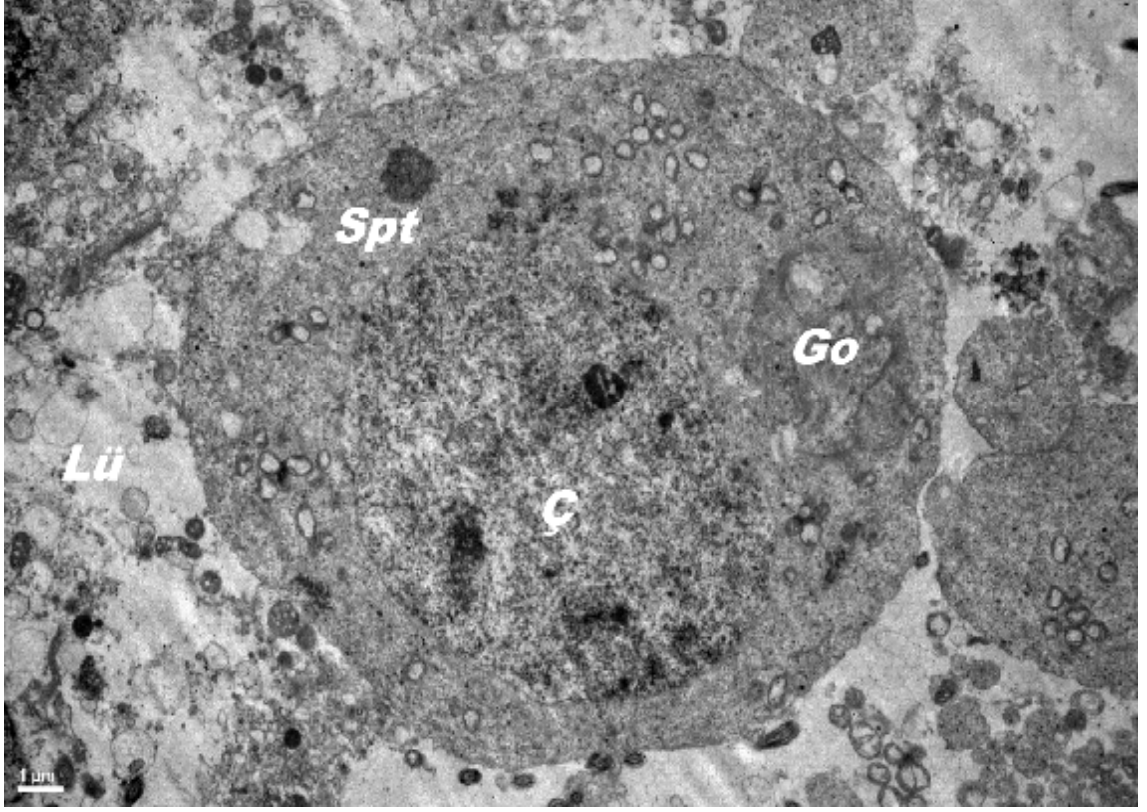
Şekil 4: Deney grubu. Elektron densliği artmış vakuolize stoplazmalı Sertoli hücrelerinde (S) düzensiz çekirdek (Ç), dejenere mitokondriyonlar (M), elektron dens yapılar (dy) ve lipid damlacıklar (L) görülmektedir. Stoplazmik köprülerle (ok başları) bağlı spermatositler (Spt), spermatozoon başlar (oklar) izlenmektedir. Membrana propria (MP). Bar. 1 µm.



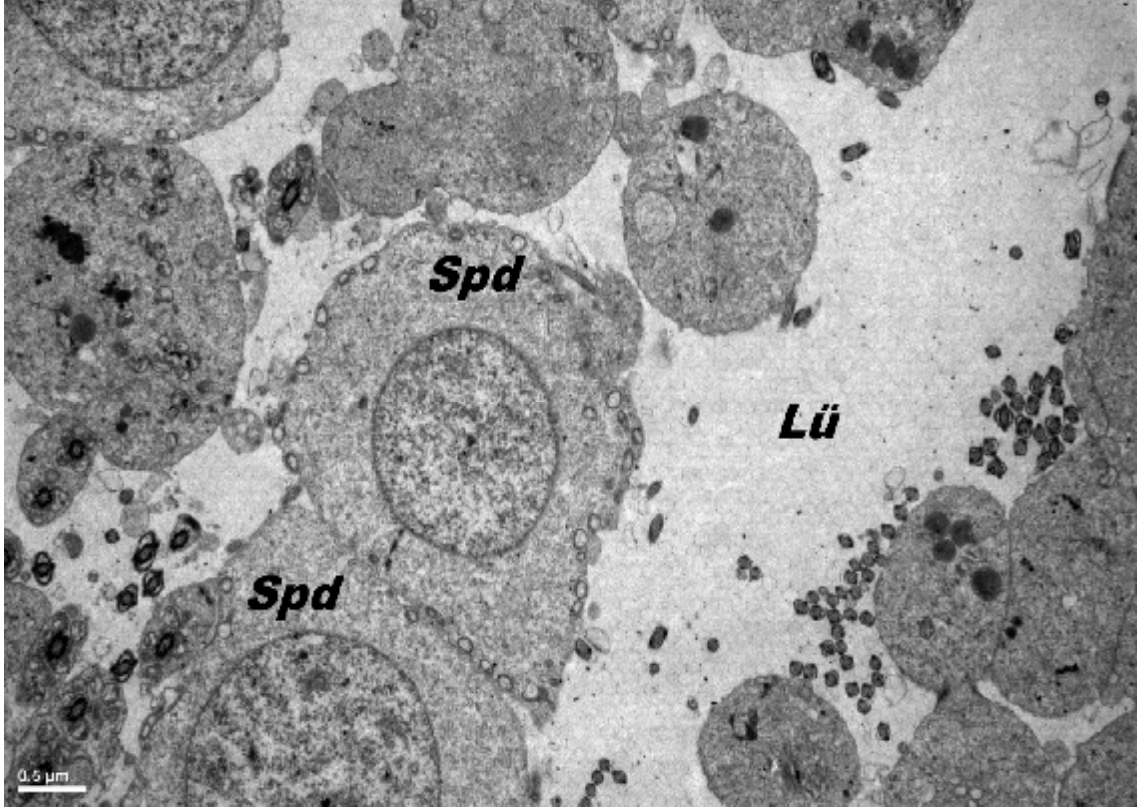
Şekil 5: Deney Grubu. Apopitotik spermatositler (Spt) ve akrozomal faz spermatidlerde (Spd) dejenerasyon gösteren Mitokondriyonlar (M) izlenmektedir. Golgi kompleksi (Go), sentriyol (Ok) . Bar. 1 µm.



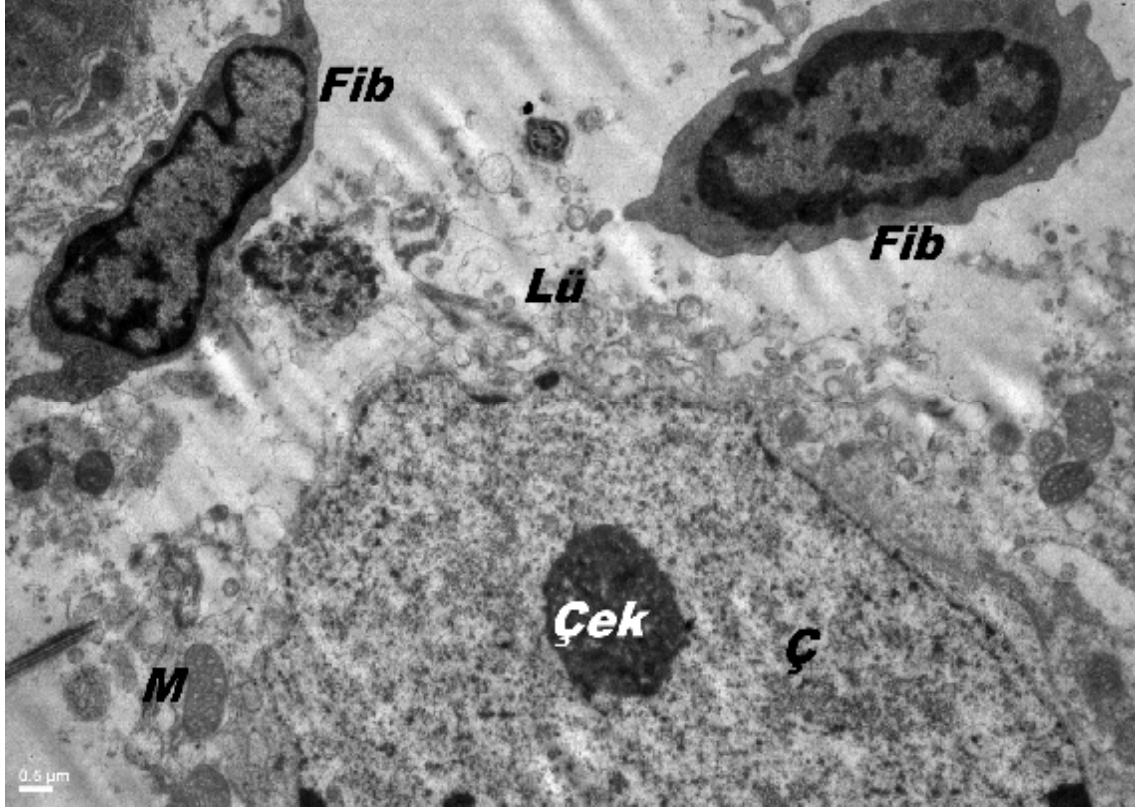
Şekil 5a: Deney Grubu. Çekirdek (Ç) kılıfı ile mitokondriyon (M) füzyonu gözlenenerken spermatid (Spd) ve anormal akrozomal vezikül (Ok) segileyen geç spermatid (Spd) izlenmektedir. Bar. 1 µm.



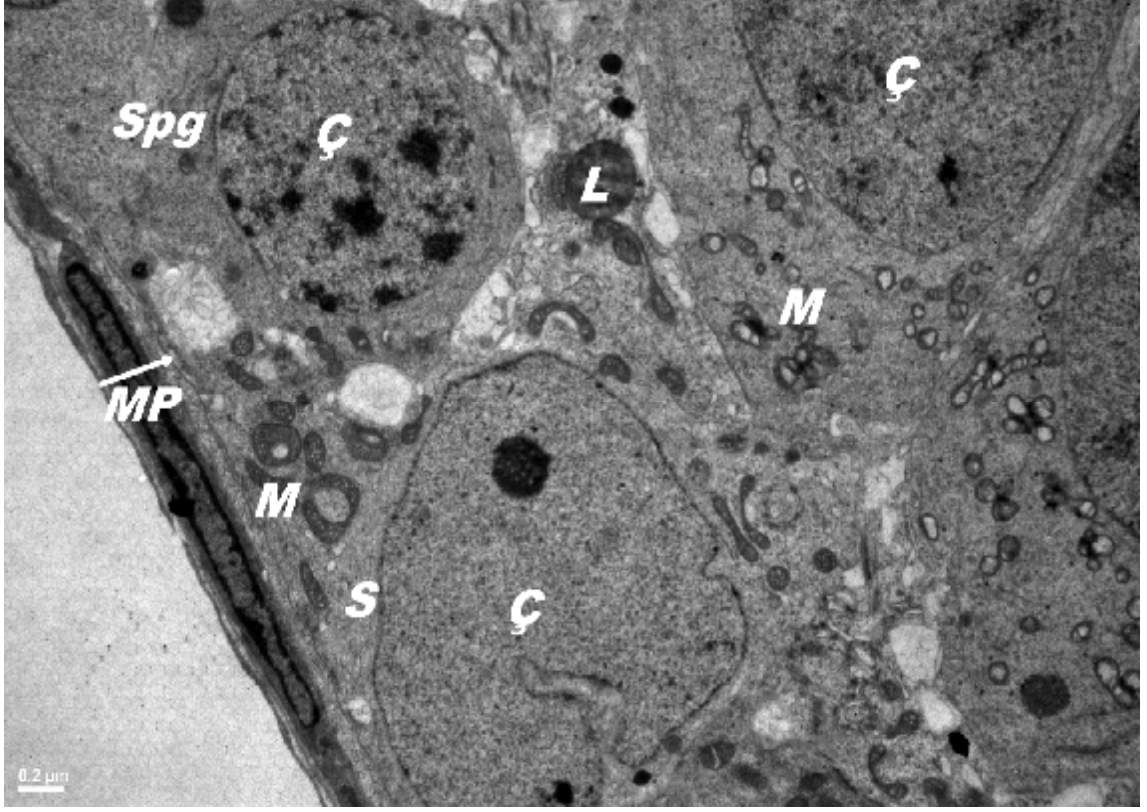
Şekil 6: Deney Grubu. Seminiferöz tübül lümeninde (Lü) spermatosit (Spt) görülmektedir. Çekirdek (Ç), Mitokondriyon (M), Golgi kompleksi (Go). Bar. 1 µm.



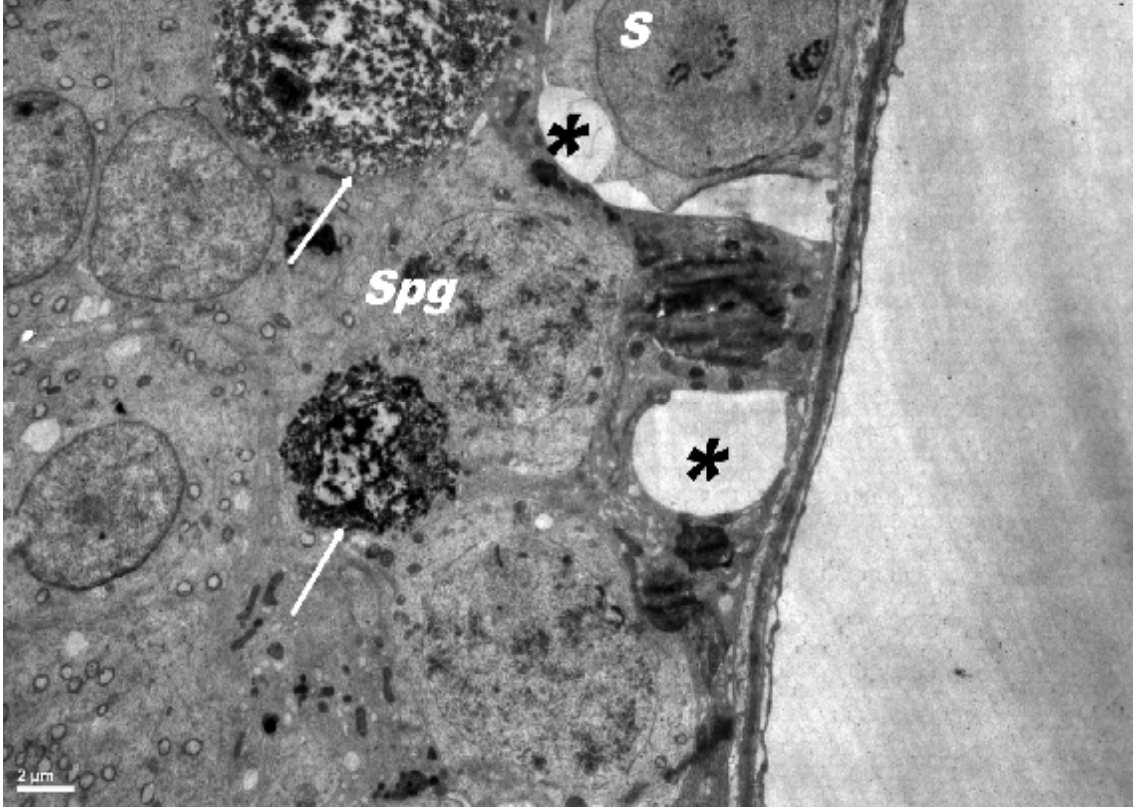
Şekil 7: Deney Grubu. Seminiferöz tübül lümenine (LÜ) dökülmüş immatür Spermatidler (Spd) izlenmektedir. Çekirdek (Ç). Bar. 0.5 µm.



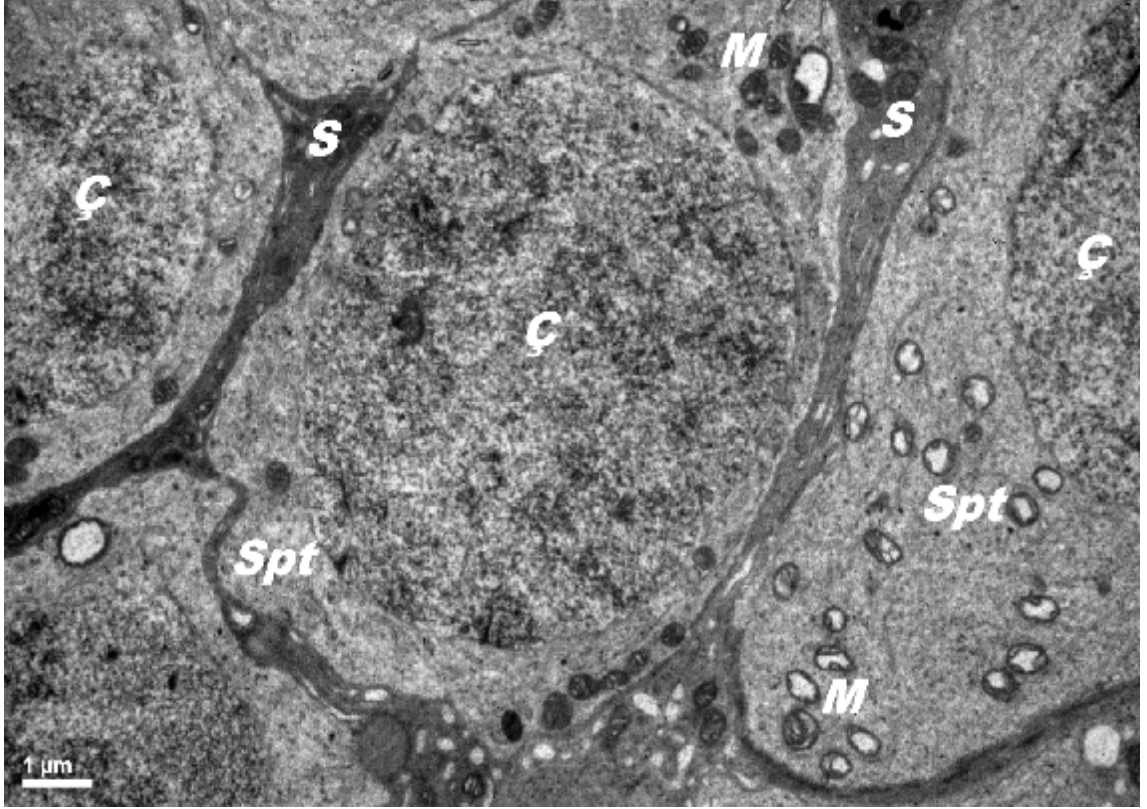
Şekil 8: Deney Grubu. Şiddetli dejenerasyon gösteren Seminiferöz tübüllerde litik stoplazmalı Sertoli hücrelerine (S) yakın Fibroblastlar (Fib) izlenmektedir. Çekirdek (Ç),Çekirdekçik (Çek), Mitokondriyon (M). Bar. 0.5 µm.



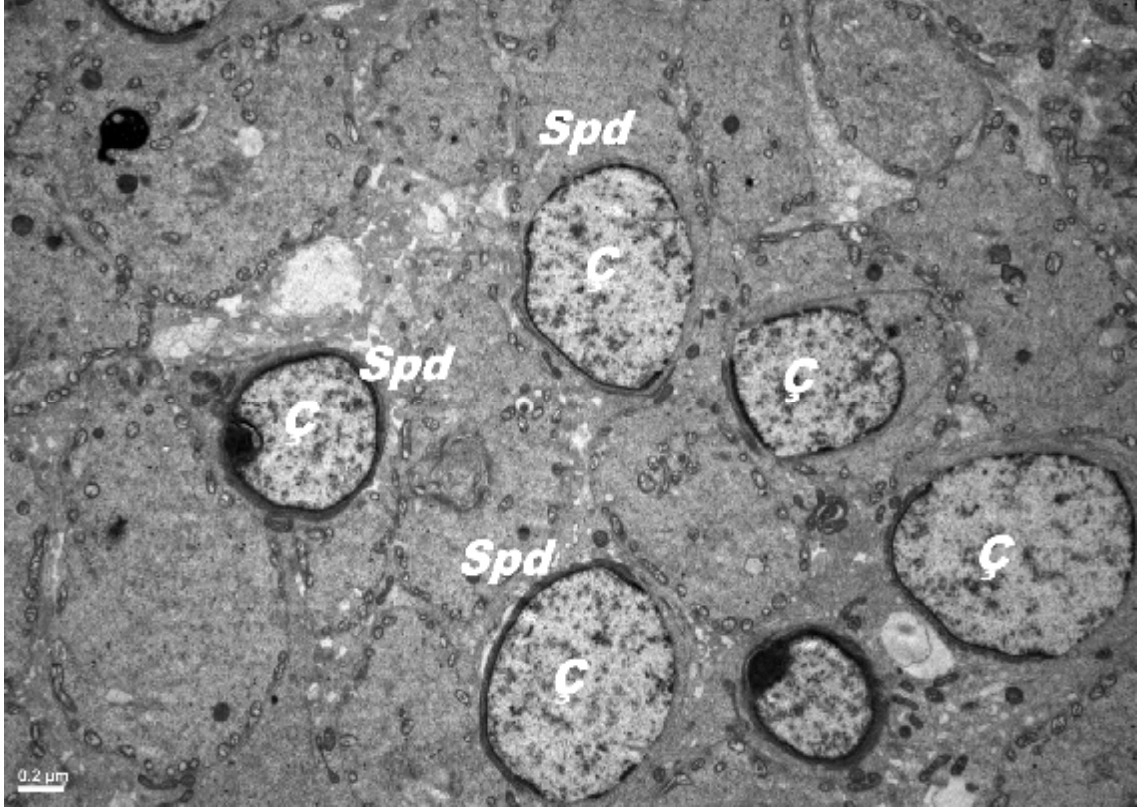
Şekil 9: Tedavi Grubu. Nispeten normal görünümlü seminiferöz tübül. Membrana propria (MP), Sertoli hücresi (S), Spermatogonium (Spg), Spermatosit (Spt), Çekirdek (Ç), Mitokondriyon (M), Lipid damlacıkları (L). Bar 0.2 µm.



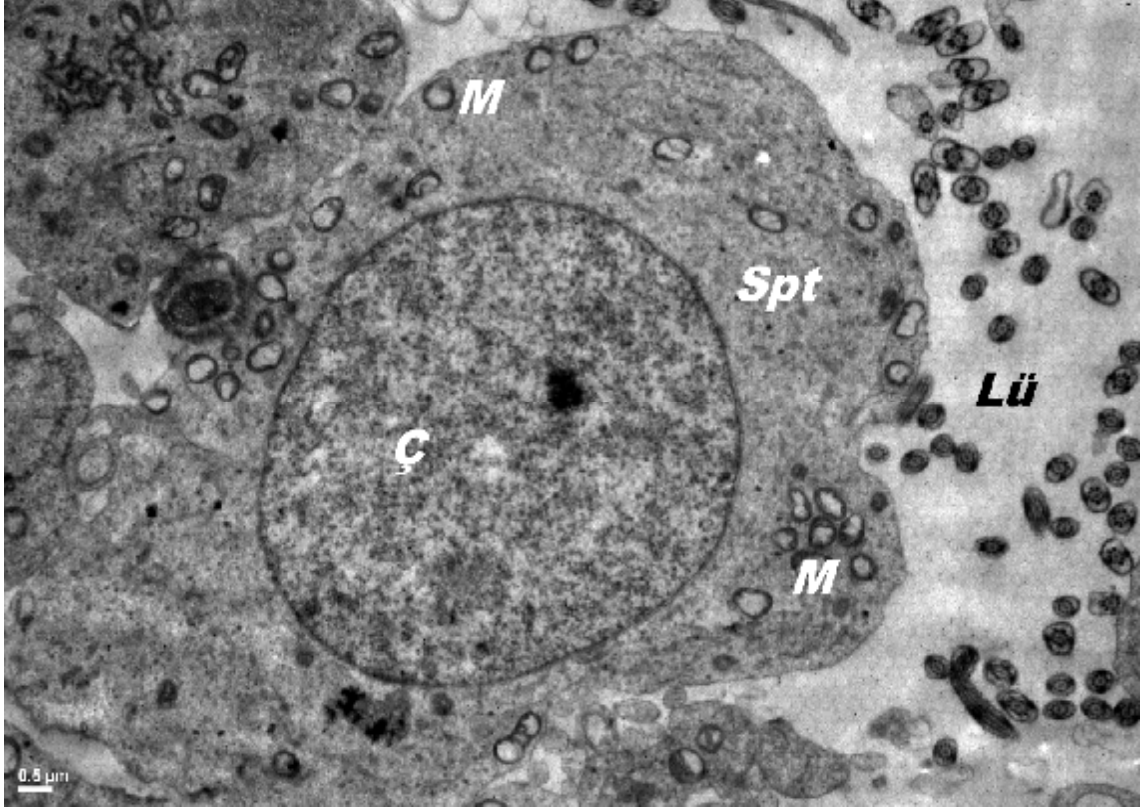
Şekil 10: Tedavi Grubu. Seminiferöz tübül epitelyum hücreleri arasında piknotik spermatojenik hücreler (oklar), Sertoli hücresi (S) ile spermatogonyumlar (Spg) arasında düzensiz boşluklar (yıldız) izlenmektedir. Çekirdek (Ç). Bar. 2 µm.



Şekil 11: Tedavi Grubu. Elektron dens Sertoli hücreleriyle (S) çevrili Spermatositlerin (Spt) mitokondriyalarında (M) dejenerasyon görülmektedir. Çekirdek (Ç). Bar. 1 µm.



Şekil 12: Tedavi Grubu. Farklı fazlarda spermatidler (Spd) izlenmektedir. Çekirdek (Ç). Bar 0.2 µm.



Şekil 13: Tedavi Grubu. Seminiferöz tübül lümenine (LÜ) dökülmüş Spermatositler (Spt) görülmektedir. Çekirdek (Ç), Mitokondriyon (M). Bar 0.5 µm.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Umut GÜMÜŞAY

Doğum Tarihi ve Yeri : 01.02.1978- Kozan

Medeni Durumu : Evli

Adres : Yurt Mahallesi 71251 Sokak No: 24
Enes Apt. Kat: 4/8 Çukurova / Adana

Telefon : 5057574353

e-posta : ugumusay@yahoo.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi.

Görev Yerleri : Karaisalı Devlet Hastanesi- Adana
Çukurova Üniversitesi Tıp Fak. Acil Tıp A. D.

Yabancı diller : İngilizce