

**RATLARDA ETANOL MARUZİYETİYLE TESTİSLERDE  
OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE KUERSETİN VE  
BALIK OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNİN ETKİSİ**

**Ramazan UYGUR**

**TIP ANATOMİ ANABİLİM DALI**

**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç.Dr. Murat YAĞMURCA**

**Tez No: 2010 – 012**

**2010 – AFYONKARAHİSAR**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA ETANOL MARUZİYETİYLE TESTİSLERDE  
OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE KUERSETİN VE BALIK  
OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNİN ETKİSİ**

**Ramazan UYGUR**

**TIP ANATOMİ ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç.Dr. Murat YAĞMURCA**

**Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon  
Birimi tarafından 10.TIP.02 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez No: 2010 - 012**

**2010 – AFYONKARAHİSAR**

**KABUL VE ONAY**

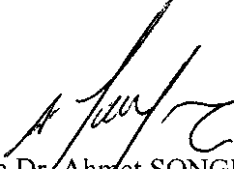
Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

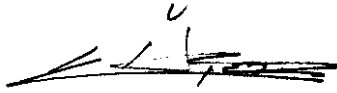
**Anatomi (Tıp) Programı**

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından


**Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

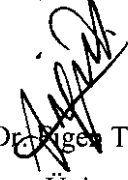
Tez Savunma Tarihi: 22/12/2010


  
Doç.Dr. Ahmet SONGUR  
Afyon Kocatepe Üniversitesi



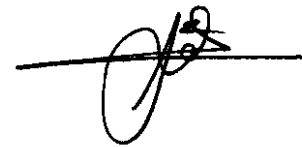
Doç.Dr. Kağan ÜÇOK  
Afyon Kocatepe Üniversitesi

  
Doç.Dr. Murat YAĞMURCA  
Afyon Kocatepe Üniversitesi

  
Yrd.Doç.Dr. Nigeh TAŞER  
Dumlupınar Üniversitesi

  
Yrd.Doç.Dr. Sevda LAFÇI  
Afyon Kocatepe Üniversitesi

Anatomi (Tıp) Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Ramazan UYGUR'un "*Ratlarda Etanol Maruziyetiyle Testislerde Oluşan Değişiklikler Üzerine Kuersetin ve Balık Omega-3 Yağ Asitlerinin Etkisi*" başlıklı tezi 30/12/2010 günü saat 10:00'de Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Doç.Dr. Esmâ KOZAN  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Doktora tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, desteğiyle her zaman beni cesaretlendiren ve bu çalışmanın ortaya çıkmasında büyük emeği olan çok değerli Danışman Hocam Doç.Dr. Murat YAĞMURCA'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim boyunca mesleki bilgi ve beceri edinmemde, ilgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, büyük bir sabırla yetişmemi sağlayan ve tez çalışmamda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım çok değerli Anabilim Dalı Başkanım Doç.Dr. Ahmet SONGUR'a ve çok değerli Hocam Prof.Dr. Oğuz Aslan ÖZEN'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her türlü desteğiyle bu çalışmanın ortaya çıkmasında büyük emeği olan çok değerli Hocalarım Doç.Dr. Kağan ÜÇOK ve Doç.Dr. Hakan MOLLAOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitim sürecinde eğitimime katkıda bulunan Yrd.Doç.Dr. Nüket MAS ve Yrd.Doç.Dr. Sevda LAFÇI'ya teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca dostluklarıyla yanımda olan ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen değerli Anatomi AD doktora arkadaşlarım Ozan Alper ALKOÇ, Muhsin TOKTAŞ, Veli ÇAĞLAR, Yücel GÖNÜL, Sezer AKÇER, Ozan TURAMANLAR, Tolgahan ACAR'a ve Fizyoloji AD doktora ve yüksek lisans öğrencileri Abdurrahman GENÇ, Muzaffer AKKAYA ve Emine UYGUR'a teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim boyunca burs imkanı sağlayan TÜBİTAK'a ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 10.TIP.02 proje numarası ile desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay.....	ii
Önsöz.....	iii
İçindekiler.....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar.....	ix
Şekiller.....	xii
Resimler.....	xiii
Tablolar.....	xiv
Grafikler.....	xvi
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1. Testis .....	1
1.1.1. Testis Anatomisi ve Embriyolojisi.....	1
1.1.2. Testis Histolojisi.....	9
1.1.3. Testis Fizyolojisi.....	12
1.2. Etanol.....	13
1.2.1. Etanolün Farmakokinetiği.....	14
1.2.2. Etanol Metabolizması.....	16
1.2.2.1. Alkol Dehidrogenaz.....	17
1.2.2.2. Mikrozomal Etanol Oksitleyici Sistem.....	18
1.2.2.3. Katalaz.....	19
1.2.3. Etanolün Etkileri.....	22
1.2.4. Etanolün Erkek Üreme Sistemi Üzerine Etkileri.....	25
1.2.5. Etanol, Reaktif Oksijen Türleri ve Lipid Peroksidasyonu.....	26
1.3. Kuersetin. ....	28
1.3.1. Flavonoidler.....	28
1.3.2. Kuersetin. ....	30
1.3.3. Flavonoidler ve Kuersetinin Antioksidan Etkileri.....	32

1.3.4. Emilim ve Konjugasyon .....	35
1.4. Balık Omega-3 Yağ Asitleri.....	37
1.4.1. PUFA'nın Biyolojik Rollerini.....	41
1.4.2. Esansiyel Yağ Asitleri.....	41
1.4.3. Balık Yağı.....	42
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>46</b>
2.1. Deney Hayvanlarının Bakımı.....	46
2.2. Grupların Oluşturulması ve Uygulamalar.....	46
2.3. Histolojik Uygulamalar.....	48
2.4. TUNEL Yöntemi.....	50
2.4.1. TUNEL Yöntemi İle Apoptotik İnceleme.....	50
2.4.2. TUNEL Boyama Protokolü.....	50
2.5. Biyokimyasal Ölçümler.....	53
2.5.1. Dokuların Saklanması.....	53
2.5.2. Dokuların Homojenizasyonu ve Deney İçin Hazırlanması.....	53
2.5.2.1. Homojenizasyonda Kullanılan Reaktifler.....	53
2.5.2.2. Homojenizasyon ve Numunelerin Hazırlanması.....	53
2.5.3. Dokularda Biyokimyasal Analizler.....	54
2.5.3.1. Ekstraksiyonlu ve Ekstraksiyonsuz Numunelerde Protein Tayini.....	54
2.5.3.2. Malondialdehit Düzeylerinin Belirlenmesi.....	55
2.5.3.3. Nitrik Oksit Düzeyinin Belirlenmesi.....	55
2.5.3.4. Süperoksit Dismutaz Aktivitesinin Belirlenmesi.....	56
2.5.3.5. Katalaz Aktivitesinin Belirlenmesi.....	56
2.5.3.6. Glutasyon Peroksidaz Aktivitesinin Belirlenmesi.....	57
2.5.3.7. Ksantin Oksidaz Aktivitesinin Belirlenmesi.....	57
2.6. Total Testosteron Tayini.....	57
2.7. İstatistiksel Analiz.....	58

<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>59</b>
3.1. Morfometrik Bulgular.....	59
3.1.1. Vücut Ağırlıkları ve Ağırlık Kazançları.....	59
3.1.2. Testis Ağırlıkları.....	60
3.1.3. Testis Ağırlığı / Vücut Ağırlığı Oranı.....	61
3.1.4. Seminifer Tübül Çapları.....	62
3.2. Işık Mikroskopik Bulgular.....	63
3.2.1. Kontrol Grubuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular.....	63
3.2.2. Etanol Grubuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular.....	64
3.2.3. Etanol + Kuersetin Grubuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular.....	65
3.2.4. Etanol + Balık n-3 Yağ Asidi Grubuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular.....	66
3.2.5. Etanol + Kuersetin + Balık n-3 Yağ Asidi Grubuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular.....	67
3.3. TUNEL Bulguları.....	68
3.3.1. Kontrol Grubuna Ait Apoptotik Bulgular.....	69
3.3.2. Etanol Grubuna Ait Apoptotik Bulgular.....	70
3.3.3. Etanol + Kuersetin Grubuna Ait Apoptotik Bulgular.....	71
3.3.4. Etanol + Balık n-3 Yağ Asidi Grubuna Ait Apoptotik Bulgular.....	72
3.3.5. Etanol + Kuersetin + Balık n-3 Yağ Asidi Grubuna Ait Apoptotik Bulgular.....	73
3.4. Biyokimyasal Bulgular.....	74
3.4.1. MDA Düzeyleri.....	75
3.4.2. NO Düzeyleri.....	76
3.4.3. SOD Aktiviteleri.....	77
3.4.4. CAT Aktiviteleri.....	78
3.4.5. GSH-Px Aktiviteleri.....	79
3.4.6. XO Aktiviteleri.....	80
3.5. Testosteron Değerleri.....	82

<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>84</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>93</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>95</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>97</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>99</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>111</b>



Bugünlere kadar gelmemde büyük emeği olan  
canım annem Azize UYGUR ve babam Yusuf UYGUR'a...,  
desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Emine UYGUR'a...,  
ve aramıza yeni katılan biricik kızım Zeynep Hülya UYGUR'a...

## SİMGELER ve KISALTMALAR

- AA:** Araşidonik asit  
**ADH:** Alkol dehidrogenaz  
**ALA:**  $\alpha$ -linolenik asit  
**ALDH:** Aldehit dehidrogenaz  
**ATP:** Adenozin trifosfat  
**A°:** Angstrom  
**BOS :** Beyin omurilik sıvısı  
**C:** Karbon  
**CAT:** Katalaz  
**cm:** Santimetre  
**CO<sub>2</sub>:** Karbon dioksit  
**Cu:** Bakır  
**°C:** Santigrad derece  
**DHA:** Dokosaheksaenoik asit  
**dl:** Desilitre  
**DNA:** Deoksiribonükleik asit  
**EPA:** Eikosapentaenoik asit  
**E<sub>2</sub>:** Östradiol  
**Fe:** Demir  
**FSH:** Folikül stimulan hormon  
**g:** Gram  
**GH:** Growth hormon  
**GSH:** Redükte glutatyon  
**GSH-Px:** Glutatyon peroksidaz  
**GSSG:** Okside glutatyon  
**HCl:** Hidroklorik asit  
**H-E:** Hematoksilen eozin  
**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Hidrojen peroksit

**iNOS:** Inducible nitric oxide synthase  
**kcal:** Kilokalori  
**KCl:** Potasyum klorür  
**kg:** Kilogram  
**K<sub>m</sub>:** Michaelis konstantı  
**LA:** Linoleik asit  
**LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein  
**LH:** Luteinize edici hormon  
**LT:** Lökotrien  
**m:** Metre  
**M:** Molar  
**MDA:** Malondialdehit  
**MEOS:** Mikrozomal etanol oksitleyici sistem  
**mg:** Miligram  
**ml:** Mililitre  
**mm:** Milimetre  
**mM:** Milimolar  
**µm :** Mikrometre  
**µmol :** Mikromol  
**MUFA:** Tekli doymamış yağ asitleri  
**n-3:** Omega-3  
**n-6:** Omega-6  
**NaCl:** Sodyum klorür  
**NAD:** Nikotinamid adenin dinükleotid  
**NAD<sup>+</sup>:** Nikotinamid adenin dinükleotid (yükseltgenmiş)  
**NADH:** Nikotinamid adenin dinükleotid (indirgenmiş)  
**NADP<sup>+</sup>:** Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (yükseltgenmiş)  
**NADPH:** Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (indirgenmiş)  
**NBT:** Nitroblue tetrazolium  
**nm:** Nanometre  
**nmol:** Nanomol  
**NO:** Nitrik oksit

**NO<sub>2</sub><sup>-</sup>**: Nitrit

**NO<sub>3</sub><sup>-</sup>**: Nitrat

**O<sup>•</sup>**: Süperoksit

**OH<sup>•</sup>**: Hidroksil radikali

**ONOO<sup>-</sup>**: Peroksinitrit

**ω**: Omega

**PG**: Prostoglandin

**PUFA**: Çoklu doymamış yağ asitleri

**RNA**: Ribonükleik asit

**RO<sup>•</sup>**: Lipid alkoksil

**ROO<sup>•</sup>**: Peroksil radikali

**ROS**: Reaktif oksijen türleri

**SF**: Serum fizyolojik

**SFA**: Doymuş yağ asitleri

**SOD**: Süperoksit dismutaz

**TB**: Tromboksan

**TBA**: Tiyobarbitürik asit

**TBS**: Tris buffer saline

**TdT**: Terminal deoksinükleotidil transferaz

**TUNEL**: Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Mediated dUTP Nick End Labeling

**U**: Ünite

**XO**: Ksantin oksidaz

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
<b>Şekil 1.1.</b> Scrotum ve Testis.....	7
<b>Şekil 1.2.</b> Scrotum ve Testis.....	7
<b>Şekil 1.3.</b> Testis, epididymis ve ductus deferens.....	8
<b>Şekil 1.4.</b> Scrotum ve Testis'ten geçen enine kesit.....	8
<b>Şekil 1.5.</b> Seminifer tübül ve çevresindeki dokunun bir bölümü.....	10
<b>Şekil 1.6.</b> Seminifer tübül duvarının bir parçası.....	10
<b>Şekil 1.7.</b> Etanolün kimyasal yapısı.....	13
<b>Şekil 1.8.</b> Hepatik etanol metabolizması.....	19
<b>Şekil 1.9.</b> Etanolün oksidasyonu.....	20
<b>Şekil 1.10.</b> Flavonoid grubunun genel yapısı.....	29
<b>Şekil 1.11.</b> Kuersetinin açık formülü.....	31

**RESİMLER**

	Sayfa
<b>Resim 3.1.</b> Kontrol grubu ışık mikroskopik görüntüsü.....	63
<b>Resim 3.2.</b> Etanol grubu ışık mikroskopik görüntüsü.....	64
<b>Resim 3.3.</b> Etanol + kuersetin grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	65
<b>Resim 3.4.</b> Etanol + balık n-3 yağ asidi grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	66
<b>Resim 3.5.</b> Etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi grubuna ait ışık mikroskopik görüntü.....	67
<b>Resim 3.6.</b> Kontrol grubuna ait TUNEL boyama görüntüsü.....	69
<b>Resim 3.7.</b> Etanol grubuna ait TUNEL boyama görüntüsü.....	70
<b>Resim 3.8.</b> Etanol + kuersetin grubuna ait TUNEL boyama görüntüsü.....	71
<b>Resim 3.9.</b> Etanol + balık n-3 yağ asidi grubuna ait TUNEL boyama görüntüsü.....	72
<b>Resim 3.10.</b> Etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi grubuna ait TUNEL boyama görüntüsü.....	73

## TABLOLAR

	Sayfa
<b>Tablo 2.1.</b> Histolojik takip basamakları.....	48
<b>Tablo 2.2.</b> Hematoksilen - Eozin boyama protokolü.....	49
<b>Tablo 3.1.</b> Grupların başlangıç ve bitiş vücut ağırlıkları ile ağırlık kazançları.....	59
<b>Tablo 3.2.</b> Vücut ağırlık kazançlarının gruplar arası ikili istatistiksel karşılaştırılması .....	60
<b>Tablo 3.3.</b> Grupların sağ ve sol testis ağırlıkları .....	60
<b>Tablo 3.4.</b> Sağ ve sol testis ağırlıklarının gruplar arası ikili istatistiksel karşılaştırılması.....	61
<b>Tablo 3.5.</b> Grupların testis ağırlığı / vücut ağırlığı oranları.....	61
<b>Tablo 3.6.</b> Testis ağırlığı / vücut ağırlığı oranlarının gruplar arası ikili istatistiksel karşılaştırılması.....	62
<b>Tablo 3.7.</b> Grupların seminifer tübül çapları.....	62
<b>Tablo 3.8.</b> Seminifer tübül çaplarının gruplar arası ikili istatistiksel karşılaştırılması.....	62
<b>Tablo 3.9.</b> Kontrol ve deney gruplarına ait TUNEL pozitif hücrelerin semikantitatif değerlendirmesi.....	68
<b>Tablo 3.10.</b> Grupların biyokimyasal parametreleri (MDA, NO, SOD).....	81
<b>Tablo 3.11.</b> Grupların biyokimyasal parametreleri (CAT, GSH-Px, XO).....	81

<b>Tablo 3.12.</b> Biyokimyasal parametrelerin gruplar arası ikili istatistiksel karşılaştırılması.....	82
<b>Tablo 3.13.</b> Grupların testosteron değerleri.....	83
<b>Tablo 3.14.</b> Grupların testosteron değerlerinin gruplar arası ikili istatistiksel karşılaştırılması.....	83



## GRAFİKLER

	Sayfa
<b>Grafik 3.1.</b> Grupların MDA düzeyleri.....	75
<b>Grafik 3.2.</b> Grupların NO düzeyleri.....	76
<b>Grafik 3.3.</b> Grupların SOD aktivite düzeyleri.....	77
<b>Grafik 3.4.</b> Grupların CAT aktivite düzeyleri.....	78
<b>Grafik 3.5.</b> Grupların GSH-Px aktivite düzeyleri.....	79
<b>Grafik 3.6.</b> Grupların XO aktivite düzeyleri.....	80
<b>Grafik 3.7.</b> Grupların testosteron değerleri.....	83

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Testis

### 1.1.1. Testis Anatomisi ve Embriyolojisi

Testisler (orchis) skrotum içinde yer alan erkek üreme organlarıdır. Testisler sperm (spermium, spermatozoa; erkek üreme hücreleri) ve hormon (özellikle testosteron) üretirler. Funiculus spermaticus aracılığıyla skrotum içinde asılı durumda bulunan testisler, sağlı sollu olmak üzere bir çifttir. Kıvrımlı bir deri kesesi olan skrotumun iç yüzü septum scroti ile iki ayrı bölüme ayrılır. Testisler bu boşluklarda bulunur. Testisler yaklaşık olarak 4-5 cm uzunluğunda, 2,5 cm genişliğinde, 3 cm kalınlığındadır. Her birinin yaklaşık ağırlığı 10-14 g'dır. (Moore ve Persaud, 1993; Dere, 1994; Moore ve Dalley, 1999; Gövsa Gökmen, 2003; Drake ve ark., 2005; Arıncı ve Elhan, 2006; Sancak ve Cumhuriyet, 2008). Ratlarda ise testis ağırlıkları vücut ağırlığının % 1'i kadardır (Çöven, 1994).

Testisler yanlardan basık, oval şekildedir. Testislerin uzun eksenleri tam vertikal yönde bulunmaz, skrotum içinde oblik pozisyonda durur. Üst ucu öne ve dışa, alt ucu ise arkaya ve içe doğru bakar. Konveks olan ön kenarı biraz dışa-aşağı doğru, daha düz olan arka kenarı ise biraz yukarı-içe doğru bakar. Buna göre uzun ekseni yukarıdan aşağıya, dıştan içe ve önden arkaya doğru meyilli olarak bulunur. Testislerden sol taraftaki sağa göre genellikle 1 cm daha aşağıda bulunur. Böylece günlük hareketlerde rahatsızlık verici çarpışmalar olmaz (Moore ve Persaud, 1993; Dere, 1994; Moore ve Dalley, 1999; Gövsa Gökmen, 2003; Drake ve ark., 2005; Arıncı ve Elhan, 2006; Sancak ve Cumhuriyet, 2008).

Testisin facies medialis ve facies lateralis olmak üzere iki yüzü; margo anterior ve margo posterior olmak üzere iki kenarı; extramitas superior ve extramitas inferior olmak üzere iki ucu vardır (Gövsa Gökmen, 2003; Drake ve ark., 2005; Arıncı ve Elhan, 2006; Sancak ve Cumhuriyet, 2008).

Testisin ön kenarı, her iki yüzü ve uçları düz ve konveks olup visseral periton'un uzantısı olan epiorchium ile kaplıdır. Periton arka kenarın sadece lateral kısmını örter. Peritonsuz olan margo posterior'un orta kısmında testis damar ve sinirleri ile sperm boşaltım kanallarının geçtiği mediastinum testis denilen yapı bulunur (Gövsa Gökmen, 2003; Drake ve ark., 2005; Arıncı ve Elhan, 2006).

Extremitas inferior, testisin alt ucu olup cauda epididymis ile örtülüdür. Extremitas superior üst uç olup buraya caput epididymis yerleşmiştir. Testislerin üst ucunda appendix testis adı verilen küçük, yassı bir yapı görülür. Paramesonephric kanalın üst ucunun kalıntısı olan bu yapı, kadınlarda tuba uterina'nın abdominal ucuna karşılık gelir. Testislerin arka kenarının dış kısmına bağlanmış olarak epididymis bulunur. Funiculus spermaticus da, epididimin medialinde olmak üzere, margo posterior'da bulunur (Moore ve Dalley, 1999; Gövsa Gökmen, 2003; Arıncı ve Elhan, 2006).

Testisler fetal hayatta karın boşluğu içinde, üstte posterior abdominal duvarda fascia transversalis ile periton arasında gelişmeye başlar. Doğumdan önce normalde aşağı inerek anterior abdominal duvardaki canalis inguinalis'ten geçerek skrotum içine iner. Testislerin, inguinal kanallardan skrotuma inişi, genellikle 26. haftada başlar ve 2-3 gün devam eder. Testisler, periton ve processus vaginalis dışından geçerler. Testisler skrotuma girdikten sonra, inguinal kanal spermatic kord etrafında kasılır. Terminde doğmuş yeni doğanların % 97'den fazlasında, her iki testis de skrotum içerisinde bulunur. Doğumdan sonraki ilk üç ay içerisinde inmemiş testislerin çoğu skrotuma iner. Bu iniş sırasında testisler karın ön duvarı tabakalarını da sürükler. Testisler iniş sırasında esas boşalma kanalları ductus deferens (vas deferens) gibi kendi damarlarını, lenfatiklerini ve sinirlerini taşır (Moore ve Persaud, 1993; Moore ve Dalley, 1999; Arıncı ve Elhan, 2006; Sancak ve Cumhuriyet, 2008).

Karın boşluğundan skrotum içine geçiş yolu olan canalis inguinalis, fetal hayatta testisten skrotumun iç yüzüne uzanan ve gubernaculum testis adı verilen fibröz bir yapı ile belirlenir. Fetal gelişimin daha sonraki dönemlerinde peritonun parmak şeklinde bir çıkıntısı olan processus vaginalis, gubernaculum testis'i izleyerek karın ön duvarından geçer ve skrotuma ulaşır. Normal durumda testisler doğumdan hemen önce bu yolu takip ederek canalis inguinalis'ten geçer ve skrotuma iner. Processus vaginalis ise doğumdan

kısa bir süre sonra kapanır. Bu tabakaya tunica vaginalis testis adı verilir (Sancak ve Cumhuriyet, 2008).

Processus vaginalis, karın ön duvarından skrotuma doğru inerken karın ön duvarı tabakalarını da birlikte sürüklediği için testislerin dış tarafında, karın ön duvarı tabakalarının uzantıları olan tabakalar yer alır. Bunlar tunica vaginalis'ten dışa doğru; fascia spermatica interna, m. cremaster, fascia cremasterica ve fascia spermatica externa olarak sıralanır. Bunlardan fascia spermatica interna, fascia transversalis'in; fascia cremasterica, m. obliquus internus abdominis fascia'sının; m. cremaster, m. obliquus internus abdominis'in; fascia spermatica externa ise m. obliquus externus abdominis aponörozunun uzantılarıdır (Sancak ve Cumhuriyet, 2008).

Testis dıştan içe tunica vaginalis'in lamina visceralis'i (epiorchium), tunica albuginea ve tunica vasculosa olmak üzere üç tabaka ile sarılıdır (Fawcett, 1986; Trainer, 1987; Leeson ve ark., 1988; Gövsa Gökmen, 2003).

Tunica vaginalis testis, fascia spermatica interna'nın iç, testisin de dış yüzünü saran seröz zar olup peritonun uzantısıdır. Embriyolojik dönemde karın boşluğunu döşeyen parietal periton skrotuma doğru cep şeklinde bir çıkıntı gönderir. Saccus vaginalis denilen bu çıkıntı, skrotumun tabakalarından en içte bulunan fascia spermatica interna'ya gevşek olarak yapışır. Daha sonra periton kesesinin dışında skrotuma inen testis, saccus vaginalis'e arka tarafından gömülerek peritonla kaplanır. Böylece saccus vaginalis'in, bir testisi örten lamina visceralis (epiorchium) kısmı, bir de fascia spermatica interna'ya yapışan lamina parietalis (periorchium) kısmı oluşur. Erişkinlerde bu iki yaprağa tunica vaginalis testis denilir. Tunica vaginalis testis'in lamina parietalis ve lamina visceralis'i arasındaki potansiyel boşluğa cavum serosum scroti denilir ve içinde eklem sıvısına benzer, bir miktar kaygan seröz sıvı bulunur Saccus vaginalis'in testisin ön üst ucundan anulus inguinalis profundus'a kadar olan bölümü, kapanarak bir kordon şeklini alır ve karın boşluğu ile olan bağlantısı kesilir. Saccus vaginalis'in oblitere olan üst bölümü, genellikle gevşek bağ dokusu içinde bir kordon şeklinde görülür. Bazen karın boşluğunu döşeyen peritonu tunica vaginalis testis'e bağlayan bir bant şeklinde görülür. Bazen de yavaş yavaş kaybolur. Bazen oblitere olmaz ve bunun sonucu olarak, karın boşluğu ile cavum scroti birbirleriyle bağlantılı olur. Bu gibi durumlarda bir nevi indirekt fitik oluşmuş

sayılır (Moore ve Dalley, 1999; Gövsa Gökmen, 2003; Arıncı ve Elhan, 2006; Sancak ve Cumhuriyet, 2008).

Tunica vaginalis testis'in lamina visceralis ve lamina parietalis olmak üzere iki yaprağı vardır (Moore ve Dalley, 1999; Arıncı ve Elhan, 2006).

Lamina visceralis, epididimin büyük kısmı ile testisin arka kenarının medial bölümü hariç, ön kenarını ve iki yüzünü örter. Lamina visceralis testis ve epididimi birbirine bağlar. Testis ve epididimin arka kenarlarının medial ve lateral taraflarında ise kendi üstüne kıvrılarak, lamina parietalis olarak fascia spermatica interna'nın iç yüzüne geçer. Epididimin baş kısmını testisin üst ucuna bağlayan tunica vaginalis bölümüne lig. epididymis superius, epididimin kuyruk kısmını testisin alt ucuna bağlayan tunica vaginalis bölümüne ise lig. epididymis inferius denilir (Gövsa Gökmen, 2003; Drake ve ark., 2005; Arıncı ve Elhan, 2006).

Lamina parietalis, peritonun fascia spermatica interna'yı döşeyen kısımdır. Lamina parietalis, testisin alt kısmından üst kısmına doğru, hatta funiculus spermaticus'un ön ve iç tarafını da kaplayacak şekilde, bir miktar yukarıya doğru uzanır. Bu nedenle lamina visceralis'ten daha geniştir. Lamina parietalis'in iç yüzü düzdür ve mezotel ile kaplıdır (Gövsa Gökmen, 2003; Arıncı ve Elhan, 2006).

Tunica vaginalis testis'in iç tarafında da, testisleri saran iki tabaka daha vardır. Bunlar tunica vaginalis testis'ten derine doğru tunica albuginea ve tunica vasculosa olarak sıralanır (Sancak ve Cumhuriyet, 2008).

Tunica albuginea, testisleri örten mavimsi-beyaz renkli, sıkı yapılı, kalın, fibröz bir tabakadır. Bu tabakayı oluşturan beyaz fibröz demetler farklı yönlerde uzanarak birbiri içine girerler. Tunica albuginea'yı arka kenarı hariç olmak üzere, dıştan periton uzantısı olan tunica vaginalis testis'in lamina visceralis'i örter. Peritonun bulunmadığı arka kenara epididim tutunur ve buradan testisin damar ve sinirleri girip çıkar. Elastikiyeti ve genişleme özelliği olmayan bu tabaka, arka kenarda testisin içine doğru kalın ve vertikal yarım bir bölme şeklinde uzantı gönderir. Bu bölme mediastinum testis (corpus Higmori) adı verilir (Moore ve Dalley, 1999; Gövsa Gökmen, 2003; Drake, 2005; Arıncı ve Elhan, 2006; Sancak ve Cumhuriyet, 2008).

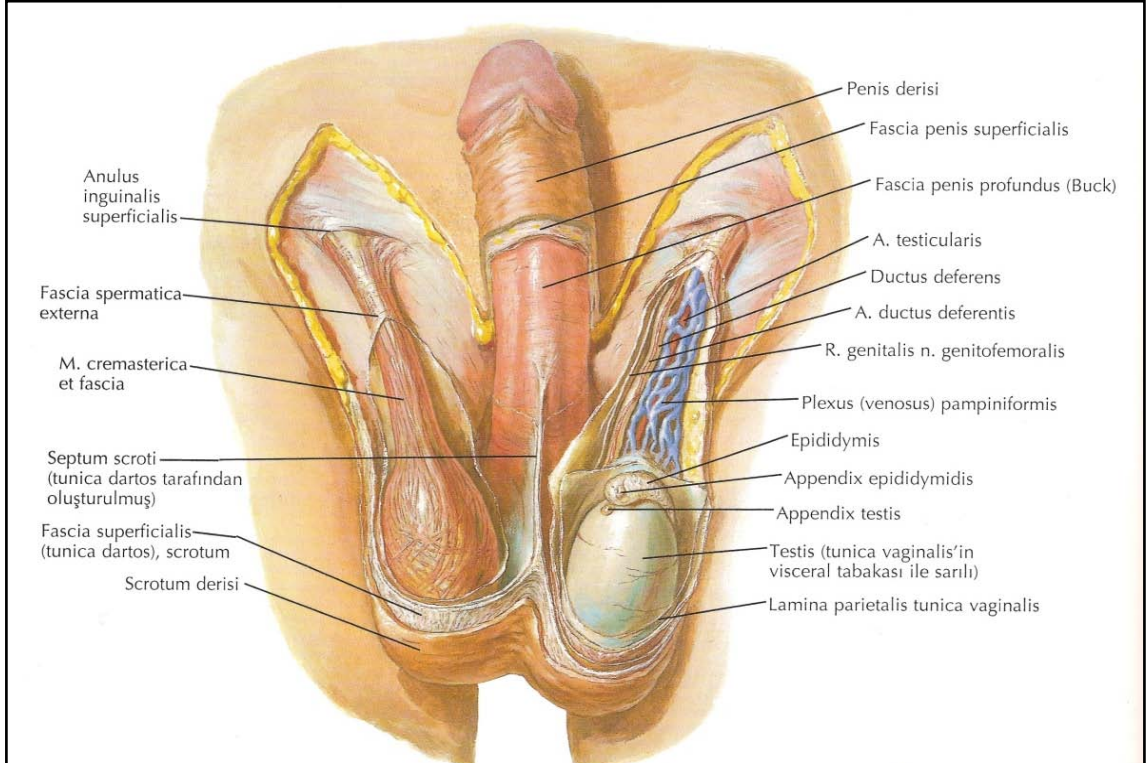
Mediastinum testis (corpus Higmorei) yarım bölme şeklindeki yapı olup testis'in extramitas superior'undan extramitas inferior yakınına kadar uzanır ve yukarı kısmı daha geniştir. Mediastinum testis'ten damarlar ve kanallar girip çıkar. Mediastinum testis bu damarları ve kanalları destekler. Mediastinum testis'in ön ve yan kısmından çıkan uzantılara septula testis adı verilir. Bu uzantılar, testis parankiminden geçerek tunica albuginea'nın iç yüzüne ulaşır ve böylece testisi koni biçiminde lobuluslara böler (lobuli testis) (Moore ve Dalley, 1999; Gövsa Gökmen, 2003; Drake ve ark., 2005; Arıncı ve Elhan, 2006; Sancak ve Cumhuriyet, 2008).

Tunica vasculosa, tunica albuginea'nın iç yüzünde bulunan kan damar ağı tabakasıdır. Damarlar arasında kalan aralıkları da gevşek bağ dokusu doldurur. Tunica vasculosa tunica albuginea'nın iç yüzünü ve tüm bölmelerin yüzlerini döşer. Böylece, testisin içindeki tüm lobuli testis'i de sarmış olur (Moore ve Dalley, 1999; Gövsa Gökmen, 2003; Drake ve ark., 2005; Arıncı ve Elhan, 2006; Sancak ve Cumhuriyet, 2008).

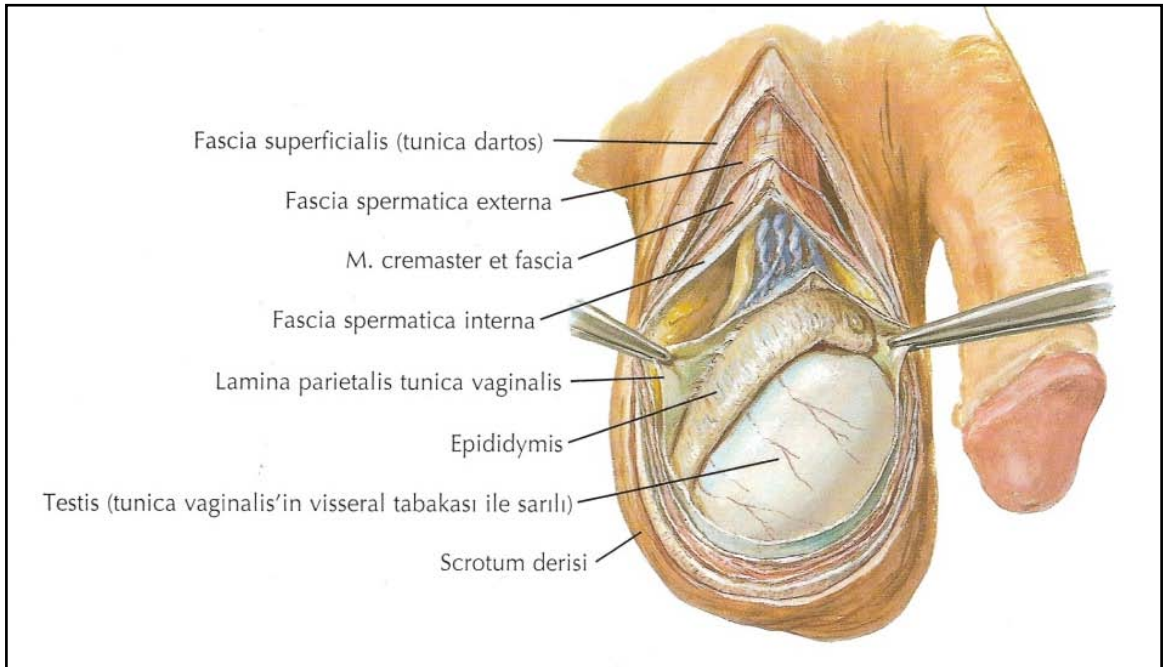
Her bir testiste sayıları 200-300 arasında değişen ve lobuli testis denilen bez kümeleri bulunur. Lobuli testis'lerin büyüklükleri buldukları yere göre değişir. Testisin ortasında bulunanlar daha büyük ve uzundurlar. Piramit şeklinde olan lobuli testis'lerin taban kısımları perifere, tepe kısımları ise mediastinum testis'e yönelmiştir. Lobuli testis'te testis parankimini oluşturan ve kıvrımlı şeklinden dolayı tubuli seminiferi contorti ve tubuli seminiferi recti adı verilen tüp (kanal) şeklindeki bezler bulunur. Her bir lobcuk, bir ila üç veya daha fazla küçük tüpler şeklindeki bezden oluşur. Kıvrıntılı seyri nedeniyle bu tüplere tubuli seminiferi contorti denilir. Bu tüpler kör bir uçla başlar ve tüpler arasında gevşek bağ dokusu bulunur. Her bir testis, sayısı 400-800 arasında değişen sıkışık, kangal şeklinde tubuli seminiferi contorti içerir. Tubuli seminiferi contorti'nin uzunluğu 70-80 cm, çapı 0,1-0,3 mm arasında değişir. Her bir testisteki tubuli seminiferi contorti'lerin toplam uzunlukları 225 m'dir. Lobcukların mediastinum testis'e bakan tepe kısımlarında bu boruların seyri gittikçe düzleşir ve birbirleriyle birleşerek sayıları 20 ila 30'a iner. Tubuli seminiferi recti denilen bu tüplerin, çapları da genişleyerek 0,5 mm olur. Tubuli seminiferi recti'ler mediastinum testis'in fibröz dokusu içine girerek arkaya ve yukarı doğru uzanır. Tubuli seminiferi recti yapısındaki kanallar seyri esnasında mediastinum testis'e uzanarak ve birbirleriyle anastomoz yaparak rete testis (Haller ağı) denilen ağı

oluştururlar (Moore ve Dalley, 1999; Gövsa Gökmen, 2003; Drake ve ark., 2005; Arıncı ve Elhan, 2006; Sancak ve Cumhuri, 2008).

Rete testis, mediastinum testis'in üst bölümünde yer alan ve sayıları 12 ila 15 arasında değişen kanallara dönüşür. Ductuli efferentes testis denilen bu kanallar, testisin arka kenarının üst kısmında, tunica albuginea'yı delerek dışarı çıkarlar. Dışarı çıkan kanallar önce düz olarak uzanır, daha sonra kalınlaşarak kıvrıntılı bir seyirle lobcukları oluştururlar. Lobuli coni epididymidis denilen bu lobcukların yükseklikleri yaklaşık 1 cm'dir. Bunların tepe kısımları testise, taban kısımları ise epididime bakar. Her bir lobcuğun açıldığı zaman boyu 15-20 cm'yi bulan tek bir kanaldan oluştuğu görülür (bazen bir ila üç veya daha fazla kanaldan oluşabilir). Ductuli efferentes testis'ler caput epididymis'te ductus epididymis denilen kanala açılır. İşte caput epididymis'i, sayıları 12 ila 15 arasında değişen lobuli coni epididymis ve bunların açıldığı ductus epididymis'in başlangıç kısmı oluşturur. Açıldığı zaman yaklaşık 6 m uzunluğunda olan ductus epididymis, testisin arka kenarında kümeler oluşturacak corpus epididymis'i oluşturur. Epididimin kıvrımlarını gevşek bağ dokusu birbirine bağlar. Epididimde, spermiumlar depo edilir ve olgunlaşmasının son safhasını tamamlarlar (Gövsa Gökmen, 2003; Drake ve ark., 2005; Arıncı ve Elhan, 2006).

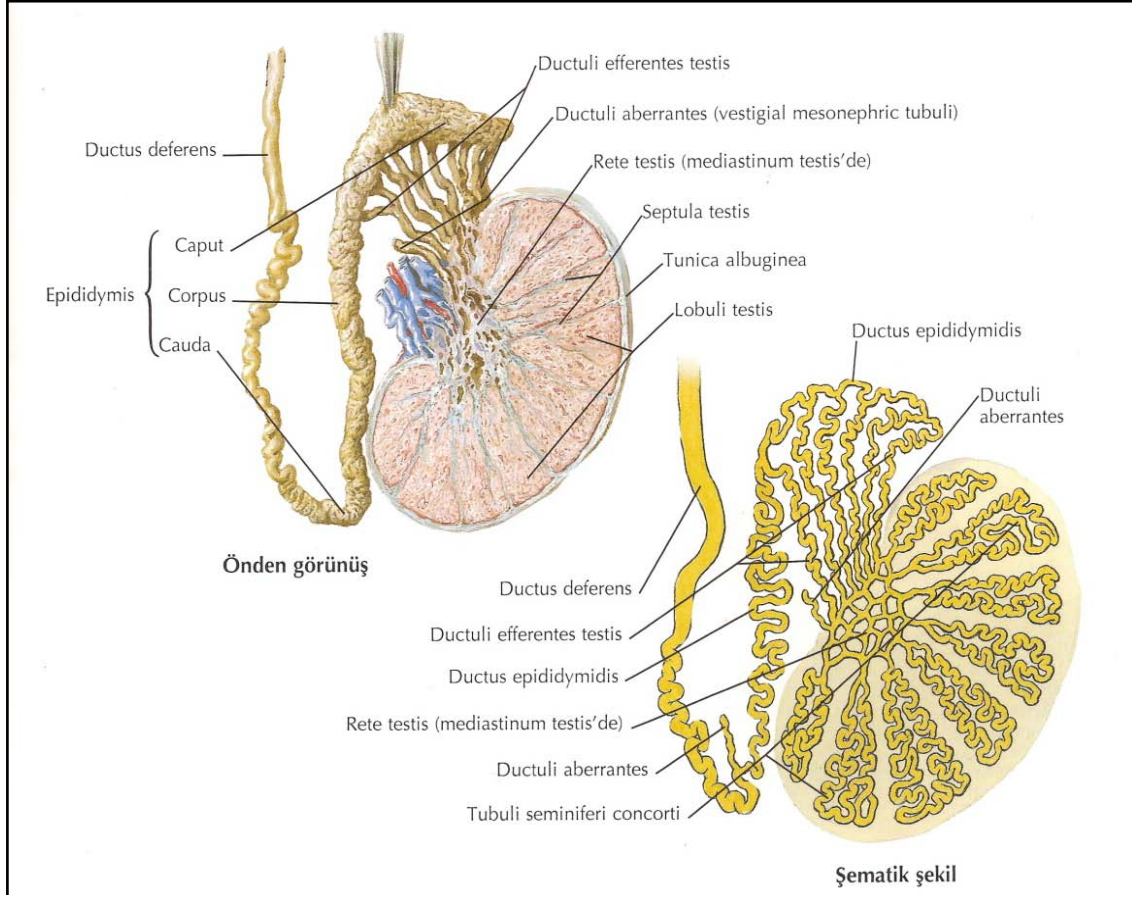


Şekil 1.1. Scrotum ve Testis (Netter, 2005)

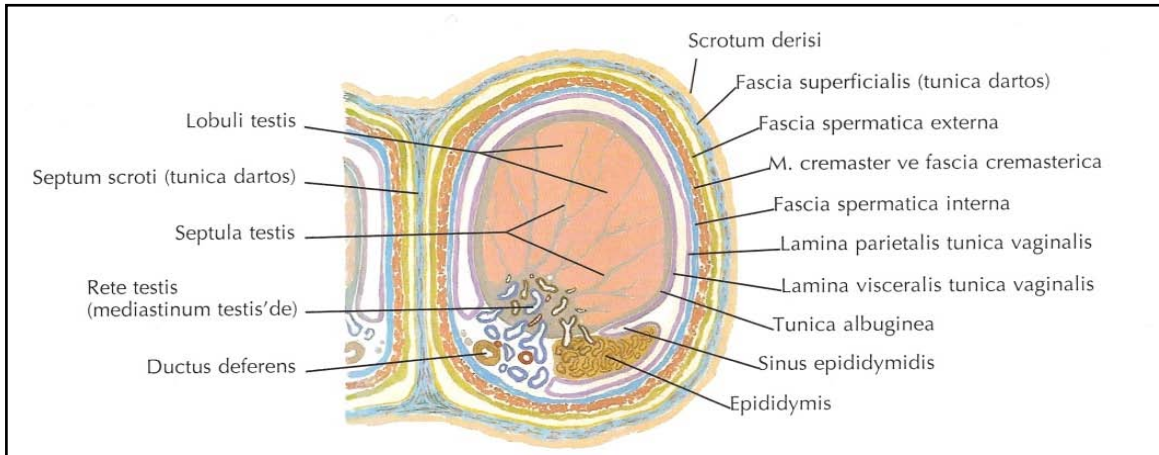


Şekil 1.2. Scrotum ve Testis (Netter, 2005)





Şekil 1.3. Testis, epididymis ve ductus deferens (Netter, 2005)



Şekil 1.4. Scrotum ve Testis'ten geçen enine kesit (Netter, 2005)

### 1.1.2. Testis Histolojisi

Seminifer túbüller, puberteye kadar solid halde kalırlar. Yani lümenleri yoktur. Puberteden itibaren lümen gelişir. Seminifer túbül fibröz bir bağ dokusu kılıfı, belirgin bir bazal lamina ve karmaşık bir germinal ya da seminifer epitelden oluşur. Seminifer túbülü saran fibröz tunika propria birkaç fibroblast katmanından oluşmuştur. Bazal laminaya yapışık olan en içteki katman, düz kas özellikleri de gösteren yassılaştırmış miyoid hücreler içerir (Junqueira ve Carneiro, 2009). Tubuli seminiferi contorti'nin duvar yapısı (seminifer epitel), sustentakular (Sertoli) ve spermatogenik seri hücreleri olmak üzere iki tip hücre içeren germinal doku ile döşenmiştir. Spermatogenik seri hücreleri bazal lamina ile túbül lümeni arasında 4-8 sıralı tabaka halinde dizilirdirler. Bu hücre grubu bölünmeler sonunda farklılaşan ve en sonunda olgun spermi oluşturacak olan spermatidleri içerir. Hücre bölünmesiyle oluşan hücre farklılaşma sürecine spermatogenez denir (Gövsa Gökmen, 2003). Spermatogenik serinin en genç hücreleri bazal lamina üzerine oturan spermatogonyumlardır. Puberte dönemine kadar sadece bu hücreler vardır. Pubertede hormonal etki ile mitoz bölünme geçirip çoğalırlar ve diğer tip hücreleri oluştururlar. İkinci sırada en iri spermatogenik hücreler olan primer spermatositler yer alır ve mayoz bölünmenin birinci evresini geçirerek sekonder spermatositleri oluştururlar. Sekonder spermatositler kısa bir süre içinde mayoz bölünmenin ikinci mitozunu geçirerek spermatidlere dönüşürler. Spermatogonyumlar, primer ve sekonder spermatositler ile spermatidler arasında madde alışverişini sağlayan intersitoplazmik köprüler vardır. Bu köprüler spermatositogenezin tamamlanmasını sağlar. Spermatositogenezis tamamlandıktan sonra spermatidler bölünmeksizin şekil değişikliği geçirerek spermiogenezis ile olgunlaşır. Bu iki olay zinciri spermatogenezis olarak adlandırılır (Ross ve ark., 1995; Gartner ve Hiatt, 1997).



Sertoli hücreleri biçim olarak dar ve uzun sütunlara benzerler. Tabanları bazal membrana oturmuş, tepeleri ise kanal boşluğuna doğru uzanan sustentakular (Sertoli) hücreleri yüksek boylu piramidal hücrelerdir. Sayıca spermatogenik hücrelerden azdırlar. Eşey hücreleri arasında yer alan Sertoli hücrelerinin hücre sınırları belirsizdir ve mikroskopik incelemelerde hücre sınırları güçlükle seçilir. Sitoplazmaları saydam olan Sertoli hücrelerinin çekirdekleri ince uzun, hücrenin uzun eksenine paralel konumlu ve kromatince fakirdir. Bu nedenle çekirdekçikleri belirgin olarak göze çarpar (Leeson ve ark., 1988). Sertoli hücreleri aralarındaki zonula okludensler ile tubulus seminiferus kontortusu çepeçevre saran bir tabaka oluştururlar. Zonula okludensler ekstra tübüler ve intra tübüler aralığa makro moleküllerin geçişini önler. Böylece Sertoli hücreleri ve peritübüler doku birlikte kan testis bariyerini oluştururlar. Sertoli hücreleri gelişen spermatid ve spermatozoonların desteklenmesi, korunması ve beslenmesini düzenler ve spermiohistogenesis için gerekenleri temin eder (Ross ve ark., 1995; Gartner ve Hiatt, 1997; Gövsa Gökmen, 2003). Ayrıca bu hücreler hipofiz bezinden folikül stimulan hormonun (FSH) salgılanmasını düzenleyen inhibin ve sperm sıvısının genital kanallarda gidişine yardımcı olan androjen bağlayıcı hormon salgırlar (Gövsa Gökmen, 2003). Ayrıca tubulus seminiferus kontortuslardan kanallara sperm taşınması için gerekli sıvıyı, spermatogenezisin devamı için gerekli olan testosteronu belirli bir düzeyde tutmaya yarayan androjen bağlayıcı proteini (ABP), embriyonal dönemde de erkekte müller kanallarının gerilemesini uyaran anti müllerian hormonu salgırlar (Ross ve ark., 1995; Gartner ve Hiatt, 1997).

Testisin interstisyel dokusu, androjen üretimi açısından önemlidir. Gevşek bağ dokusu karakterinde olan interstisyel doku, seminifer tübüller arasında lokalize olmuştur. Bu alanda, sinir lifleri, kan ve lenf damarları, farklılaşmamış bağ dokusu hücreleri, mast hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar ve Leydig hücreleri bulunur (Fawcett, 1986; Trainer, 1987; Leeson ve ark., 1988; Ross ve ark., 1995; Junqueira ve Carneiro, 2009).

Tubuli seminiferi contorti yapıları arasındaki bağ dokusunda damar ve sinir yapılarının arasında tek tek ya da küme şeklinde interstitial endocrinocytes ya da Leydig hücreleri adı verilen endokrin hücreler bulunur (Gövsa Gökmen, 2003). Leydig hücreleri eksantrik yerleşimli iri bir çekirdeğe ve steroid hormon sentezleyen hücreye özgü

organellere (granülsüz endoplazma retikulumu, mitokondri, golgi kompleksi ve lipid granülleri) sahiptir. Çeşitli trofik hormonların etkilerine duyarlı, androjenik maddelerin üretiminde aktif olarak fonksiyon yapan hücrelerdir (Noyan, 1993; Guyton ve Hall, 1996).

Leydig hücreleri poligonal şekilli ve yaklaşık olarak 15µm çapında olan hücrelerdir. Bunlar tek nükleus ve 1-2 nukleolus içerirler. İnsanların interstisyel hücrelerine spesifik olarak, sitoplazmalarında Reinke kristalleri olarak adlandırılan proteinler bulunur. Birçok steroid üreten hücre gibi, Leydig hücreleri lipid damlacıkları, karakteristik tübüler kristal mitokondriyonlar ve iyi gelişmiş düz endoplazmik retikulum içerirler (Gartner ve Hiatt, 1997). Genellikle komşu Leydig hücreleri arasında 150-200 Å kalınlığında plazma membranı bulunur. Bununla beraber sık sık intersellüler alanda 20 Å kalınlığındaki darlıklarda gap junction'lar gözlenir (Christensen, 1975).

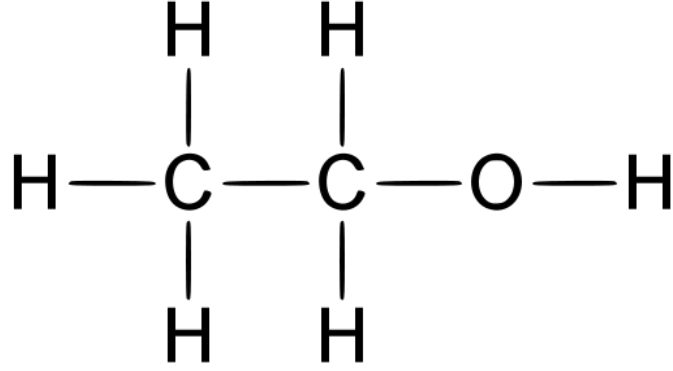
### **1.1.3. Testis Fizyolojisi**

Leydig hücreleri testiküler androjen adı verilen erkek seks hormonları salgırlar. Bunların en önemlisi testosteron'dur (Gövs Gökmen, 2003).

Testosteron Leydig hücrelerinin sitoplazmalarında bulunan lipid damlacıklarındaki kolesterolden sentezlenir. Steroid üreten hücrelerde bol miktarda bulunan peroksizomlar, kolesterolün biyosentezinde ve metabolizmasında kullanılır. Leydig hücrelerinden testosteron üretimi peroksizomlarla pozitif korelasyon gösterir (Haider, 2004). Leydig hücre fonksiyonu ön hipofizin iki hormonu ile ayarlanır: Luteinize edici hormon (LH), testosteron üretimini uyarırken prolaktin, LH reseptör ekspresyonunu başlatır. Testosteron, spermatogenezi, erkek libidosunu ve erkek aksesuar bezlerinin (prostat ve seminal vezikül) fonksiyonlarını sürdürür (Kierszenbaum, 2006). Leydig hücreleri testosteron, dihidrotestosteron ve östradiol üretirken LH, growth kormon (GH) (somatotropin-STH), FSH, östrojen, prolaktin, human chorionic gonadotropinin (HcG)'nin etkileri ile uyarılabilirler (Noyan, 1993; Guyton ve Hall, 1996).

## 1.2. Etanol

Alkol, organik bir bileşik olup doymuş karbon atomlarına bağlı hidroksil gruplarından meydana gelmektedir. Alkollü içeceklerde etil alkol (etanol) bulunmaktadır. Etanolün kimyasal formülü  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  ve moleküler ağırlığı 46,1 g/mol'dür (Şekil 1.7). Etanol kimyasal olarak, literatürde alkol ve alkollü içecekler olarak da adlandırılır (Nordmann, 1994; Ishii ve ark., 1997; Çeçen, 2006).



Şekil 1.7. Etanolün kimyasal yapısı (Wikimedia.org, 2010)

Alkollü içki kültüründe ve klinikte; alınan alkollü içki miktarı Amerikan literatüründe “içki” (drink) birimi ile ifade edilir. Bir “içki” 13 g (yaklaşık 16 ml) saf etanole eşdeğer alkollü içki miktarıdır. Buna göre, viskinin veya rakının yaklaşık 35 ml’si veya bir küçük şişe rakının 1/10’u, şarabın 120 ml’si veya biranın 360 ml’si bir “içki” sayılır (Kayaalp, 2005).

Alkol meyve suları, yaş ve kurutulmuş meyveler, patates ve hububat taneleri içinde bulunan şeker ile polisakkaritlerin fermantasyonu yolu ile elde edilir. Fermantasyon esnasında etil alkolden başka, az sayıda molekülünde 3-8 karbon içeren yüksek alifatik alkol, çeşitli aldehit türevleri, organik asitler, esterler, ketonlar ve metil alkol de oluşur. Alkollü içkilerin etkileri esas itibarı ile etanolden ileri gelmekle birlikte bu maddelerin de katkıları vardır (Vardı, 2000).

İçki yapımında kullanılan etil alkol kafein ve tütünden sonra dünyada en yaygın kötüye kullanılan psikostimülandır. Alkol etkilerinin insanlar tarafından keşfi ve kullanılması ile ilişkili ilk kaynaklar M.Ö. 3000-4000 yıllarına kadar uzanır. Eski Mısır, Mezopotamya, Yunan ve Roma uygarlıklarında alkolün kullanıldığı, hatta hastalıkların tedavisi için reçete tabletlerine yazıldığı görülmektedir (Kayaalp, 2005). Orta Çağda alkol Todd ve Behier tarafından ateşli hastalıkların tedavisinde tavsiye edilmiş, düşük dozlarda sağladığı tonik etkiden yararlanılmıştır (Özfiliz, 2001). Etanolün, cilt antiseptiği şeklinde kullanılması dışında, ilaç olarak fazla bir önemi yoktur. Ancak alkollü içkiler şeklinde alınması nedeniyle, bazı kişilerin ilaçtan da sık kullandıkları bir maddedir (Kayaalp, 2005).

Günümüzde, keyif verici ve sakinleştirici olarak kullanılan alkolün tüketimi stresli şehir hayatı, yoğun mesailer ve psikolojik sebeplere bağlı olarak gün geçtikçe insan sağlığını tehdit eder ölçüde artmaktadır (Vardı, 2000). Ayrıca alkolizm diye de adlandırılan alkol bağımlılığı, kişi üzerindeki ve çevresindeki komplikasyonları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (Kayaalp, 2005).

### **1.2.1. Etanolün Farmakokinetiği**

Alkolün farmakokinetiği, kandaki konsantrasyonunun gözlemlenebilme süresini, organların maruziyet derecelerini ve ortaya çıkan etkilerini belirler. Alkolün absorpsiyonu, dağılımı ve eliminasyonu alkole karşı gelişen farmokodinamik cevapları belirleme açısından önemlidir (Ramchandani ve ark., 2001).

İnce bağırsakta bakteriyel fermantasyondan kaynaklandığı düşünülen eser miktardaki alkolün dışında, vücuttaki alkolün tamamı dış kaynaklıdır (Vardı, 2000). Ağız yoluyla alınan alkol, mide-barsak kanalından pasif difüzyonla hızlı bir şekilde ve tam olarak absorbe edilir (Kayaalp, 2005; Çeçen, 2006). % 90'ı ince bağırsakların üst kısmından emilir (Nordmann, 1994; Ishii ve ark., 1997). Etanol basit bir moleküldür ve vücuttaki bütün sıvı kompartmanlarına basit difüzyonla hızla yayılır, alındıktan kısa bir süre sonrada etkilerini göstermeye başlar. Absorpsiyon hızının fazla olması, sıvı olmasına, molekülünün ufak olmasına ve iyonize olmamasına bağlıdır. Alındıktan 5 dk sonra kanda belirir

(Kayaalp, 2005). Alkolün aç veya tok karna alınmış olmasına bağlı olarak, kanda alkol konsantrasyonunun pik yapma süresi 30-90 dk arasında değişir (Schuckit, 1993). Aç karna alındığında içilen miktarın yaklaşık % 20'si mideden, geri kalanı ince bağırsaktan absorbe edilir. İnce bağırsaktan olan absorpsiyonun hızı, mideden olana göre daha fazladır. Normal bir kimsede tek bir dozdan sonra maksimum kan konsantrasyonuna 40-60 dk'da eriştiği halde, gastrektomili hastalarda bu süre yaklaşık 20 dk'dır. Mide dolu olduğu takdirde, mideden absorpsiyon yavaşlar; ayrıca bu durumda midenin boşalma süresinin uzaması nedeniyle ince bağırsağa geçiş gecikir (Kayaalp, 2005). Yemek gastrik boşaltımı geciktirdiği için kan alkol düzeyleri yemekten sonra düşük pik konsantrasyonlarına ulaşır (Kalant, 2000). İnce bağırsağa gelen alkolün hepsi buradan absorbe edilir; alkol kolona erişemez. Rektal yoldan uygulandığında kolon mukozasından da kolayca absorbe edilir (Kayaalp, 2005). Sindirilen yiyeceğin çeşidi ve miktarı alkol absorpsiyonunu etkiler. Yüksek protein, yağ ve karbonhidrat alkol absorpsiyonunu inhibe eder (Geokas ve ark., 1981).

Alınan içkide alkol konsantrasyonu yüksekse, pasif difüzyonla ilgili konsantrasyon farkının fazlalığı nedeniyle absorpsiyon daha hızlı olur. şarap ve bira gibi nisbeten düşük konsantrasyonda alkol içeren içkiler içinden alkol daha yavaş absorbe edilir. İçkideki alkol oranı çok yüksek olursa, pilorospazm gelişir ve alkolün ince bağırsağa geçişi engellendiği için absorpsiyon gecikebilir. Alkol ve alkollü losyonlar koklandığında, akciğer alveollerinden az da olsa alkol absorbe edilir (Kayaalp, 2005).

Alkol bağırsaklardan emildikten sonra önce portal dolaşıma daha sonra sistemik dolaşıma geçer (Vardı, 2000). Etanol suda kolay çözünebildiği için hızla kan dolaşımına katılarak tüm dokulara yayılır ve özellikle de su oranı yüksek dokulara daha kolay ulaşır (Nordmann, 1994; Ishii ve ark., 1997). Alkol vücutta bütün sıvı kompartmanlarına kolayca geçer. Alkol hücre membranlarından basit diffüzyonla kolaylıkla geçer. Hızlı bir şekilde kapiller damarlara, ekstrasellüler ve intrasellüler bütün vücut sıvılarına dağılır. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Alkol anne sütüne, plasentaya, fötal dolaşıma, amniyonik sıvıya, humor vitreousa, beyin omurilik sıvısına (BOS), safraya, tükürüğe ve ekspirasyon havasına geçer (Vardı, 2000; Kayaalp, 2005). Vücut boşluklarındaki sıvılarda (BOS ve aköz hümör gibi) alkol konsantrasyonu kandakine yaklaşık olarak eşittir (Kayaalp, 2005). Böbrek,



karaciğer, akciğer ve beyin gibi organlar, hızlı kan akışı nedeni ile kan alkol düzeyi yüksek organlardır. Alkolün beyinden damarlar aracılığı ile ilk geçişte oranı % 93 olarak bulunmuştur (Geokas, 1984).

Alkol yağ dokusunda toplanmaz, yağ/su partiyon oranı 1/30 kadardır (Kayaalp, 2005). Etanol lipidlerde düşük çözünürlüğe sahip olduğu için, doku lipidlerinde aynı hacim suda gösterdiği dağılımın ancak % 4'ü görülür. Aynı miktarda alkol tüketen kadınlar erkeklere göre daha düşük total vücut su hacmine sahip oldukları için, ölçülen kan alkol düzeyleri daha yüksek olabilir. Vücudun total su hacmi yaş ilerledikçe azalır. Yaşlılarda aynı miktarda alkol tüketildiği halde daha genç bireylere göre daha yüksek kan alkol konsantrasyonları ölçülür. Etanolün vücutta gösterdiği dağılım organların ve dokuların total su içeriğine göre de farklılaşır. Alkol tüketiminden sonra terminal ileum, bağırsak ve oral boşlukta ölçülen etanol konsantrasyonları kandakiyle aynı olur. Bunun aksine idrarda ölçülen alkol düzeyi kandakine oranla daha yüksektir (Çeçen, 2006).

Ekspirasyon havasındaki alkol konsantrasyonu, kandaki konsantrasyonu gecikmeksizin ve düzenli bir şekilde yansıtır; aradaki oran 1:1300 kadardır. Bu nedenle nefesteki alkol kandaki miktarın oldukça iyi bir göstergesidir. Bu özellik idrardaki alkol için pek geçerli değildir (Kayaalp, 2005).

### **1.2.2. Etanol Metabolizması**

Absorbe edilen alkolün yaklaşık % 90-95'i vücut tarafından metabolize edilir ve CO<sub>2</sub> ve su olarak atılır. Çok az bir kısmı ise hiç değişmeden akciğerlerde alveollerden solunum havası (% 0,7), ter bezleri tarafından ter (% 0,1) ve böbreklerden idrarla (% 0,3) atılır. Vücutta fazla alkol girmişse bu oran % 90'a kadar inebilir (Akkuş, 1995; Ramchandani ve ark., 2001; Kayaalp, 2005).

Alkol esas olarak karaciğerde ve daha küçük ölçüde diğer dokularda metabolize edilir (Kayaalp, 2005). Normal koşullar altında, alkolün % 75-90'ı karaciğer tarafından elimine edilir (Çeçen, 2006). Genel olarak etanol, karaciğerde metabolize edilmesine rağmen öncelikle mide olmak üzere beyin, cerebellum, retina, kalp ve böbrek gibi

dokularda okside edilmektedir (Akkuş, 1995). Diğer dokular içinde alkolü en fazla metabolize eden mide mukozasıdır (Kayaalp, 2005).

Karaciğer alkolün metabolizmasındaki primer organdır. Karaciğer içinde alkol üç ayrı enzim sistemi ile okside edilir. Bunlar; alkol dehidrogenazlar (ADH), mikrozomal etanol oksitleyici sistem (MEOS) ve katalazdır. Katalaz peroksizomlarda ve mitokondrilerde bulunur ve bu üç sistem içinde en az kullanılanıdır (Çekin ve Boyacıoğlu, 2002). Tüm bu hepatik enzimler, son ürün asetaldehit'in oluşumuna neden olur. Asetaldehit daha sonra özellikle mitokondride aldehit dehidrogenaz (ALDH) ile asetata dönüşür (Çeçen, 2006).

Alkolün biyotransformasyonunda birinci basamak, asetaldehide oksitlenmesidir.

### 1.2.2.1. Alkol Dehidrogenaz (ADH)

Bu enzim esas olarak karaciğer hücrelerinde sitoplazma içinde bulunan ve çinko içeren sitozolik bir enzimdir (Kayaalp, 2005). ADH'nin karaciğer içinde birçok izoformları mevcuttur (Çekin ve Boyacıoğlu, 2002). Sitoplazmik bir enzim olan ADH, alkolün, karaciğer hepatositlerinde asetaldehite çevrilmesini katalizler ve alkolün parçalanmasında en etkin rolü oynar. ADH enzimi büyük oranda karaciğerde bulunmakla birlikte, beyin, beyincik, periferik sinirler, retina, kalp, böbrek ve mide gibi organlarda da az miktarda bulunabilir (Vardi, 2000). ADH kan ve doku alkol konsantrasyonu düşük olduğu zaman alkol metabolizmasından sorumlu enzimdir (Çekin ve Boyacıoğlu, 2002). Mutad dozda alkol alındığında dönüşüm bu yolak üstünden olur; fazla miktarda alkol alınmışsa, büyük kısmı gene bu yolak üzerinden metabolize edilir (Kayaalp, 2005). Doku alkol düzeyi 50 mg/dl üzerine çıktığı zaman MEOS devreye girer (Çekin ve Boyacıoğlu, 2002). Enzimin Michaelis konstantı (Km) değeri oldukça düşüktür (0,26-2 mM). Reaksiyon aşağıdaki denkleme uyar (Kayaalp, 2005).

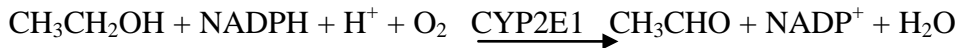


Bu sistemde alkolün oksidasyonu, nikotinamid adenin dinükleotid kofaktörü'nün ( $\text{NAD}^+$ ), nikotinamid adenin dinükleotide ( $\text{NADH}$ ) indirgenmesi olayına kenetlidir (Kayaalp, 2005).

### 1.2.2.2. Mikrozomal Etanol Oksitleyici Sistem (MEOS)

İlk defa Lieber ve De Carli tarafından tanımlanan bu sistemde, karmaşık fonksiyonlu bir oksidaz görev yapar. Karaciğerde endoplazmik retikulumda yerleşmiş olan bu enzimlerin etil alkolün oksidasyonunu yapan bölümüne, MEOS adı verilmiş ve daha sonra bunun CYP2E1 enzimi olduğu anlaşılmıştır. Karaciğerde alkole ilave olarak birçok ilacın oksitlenmesini sağlayan oksijenaz sistemi (P-450) endoplazmik retikuluma yerleşmiştir (Kayaalp, 2005). Alkolü oksitleyen mikrozomal oksidazın  $K_m$  değeri, önceki enziminkinden 4-40 kez daha yüksektir; bundan dolayı CYP2E1'in az veya orta dozda alınan alkolün oksidasyonuna katkısı önemli değildir; alkol konsantrasyonu yükseldiğinde ve artan bir ölçekte devreye girer. Kronik olarak alkol alanlarda bu enzim oto-indüksiyona uğrar (Kayaalp, 2005). MEOS için önemli nokta sitokrom P-450 2E1 komponentine sahip oluşudur. Kronik alkol tüketimi sitokrom P-450 2E1 enzim aktivitesinin 5-10 kat artmasına sebep olur. Bu aktivite artışı kronik alkol kullanımı olan kişilerde alkolün hızlı elimine edilmesinin nedenidir. MEOS, kronik alkol kullanan kişilerdeki alkol metabolizmasında, ara sıra alkol alan kişilere göre daha fazla rol üstlenmektedir (Çekin ve Boyacıoğlu, 2002).

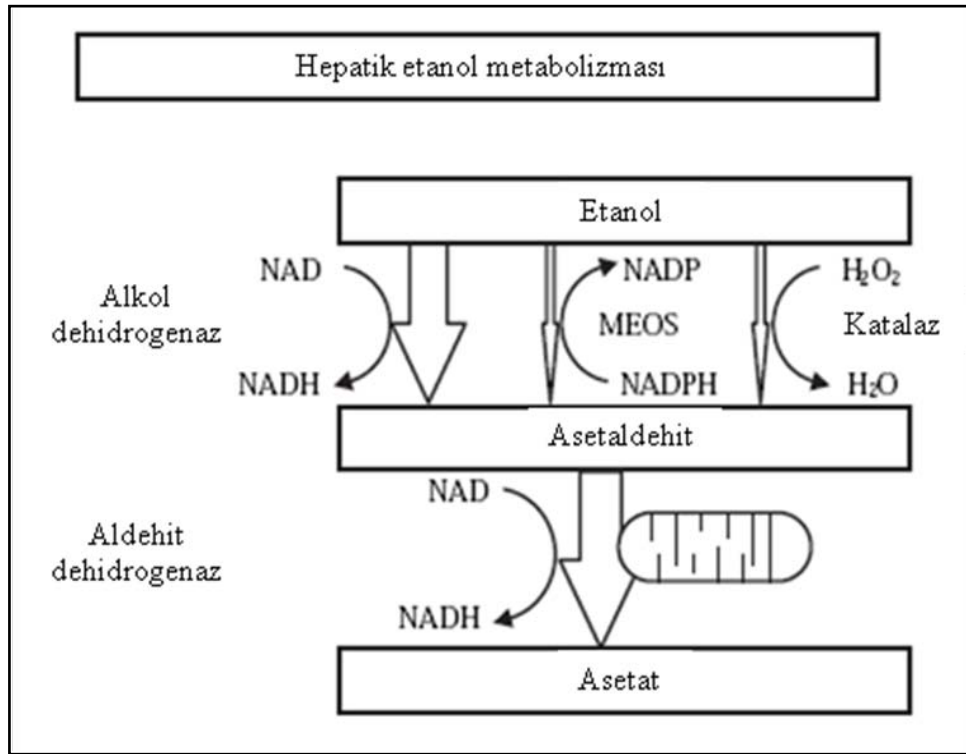
Bu yolak üzerinden olan oksitlenmeye, indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın ( $\text{NADPH}$ ) nikotinamid adenin dinükleotid fosfata ( $\text{NADP}^+$ )'ye oksitlenmesi eşlik eder ve olay aşağıdaki denkleme uyar (Kayaalp, 2005):



Çok yüksek dozlarda etanol alındığında etanolün bir kısmı endoplazmik retikulumdaki MEOS tarafından asetaldehide oksitlenmektedir. Uzun yıllar alkol kullanan kişilerin MEOS sistemi çok aktif şekilde çalışmakta ve bu kişilerin karaciğerinde ve kan

dolaşımında bulunan asetaldehit dokularda hasar oluşturmaktadır (Akkuş, 1995; Oktay, 2002)

Etanol oksidasyonunda asetaldehit oluşumunun yanı sıra, MEOS ile süperoksit anyon radikali gibi reaktif oksijen türevlerinin de oluştuğu bildirilmiştir. Bu durum, lipid peroksidasyonunu artırabilir ve böylelikle MEOS alkolik karaciğer hastalıklarının oluşumunda bir rol oynayabilir. Bunun yanında CYP2E1'nin de 80'nin üzerinde toksikolojik olarak önemli ksenobiyotiği, potansiyel hepatotoksik veya karsinojenik ürünlere aktive etme kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir (Çeçen, 2006).



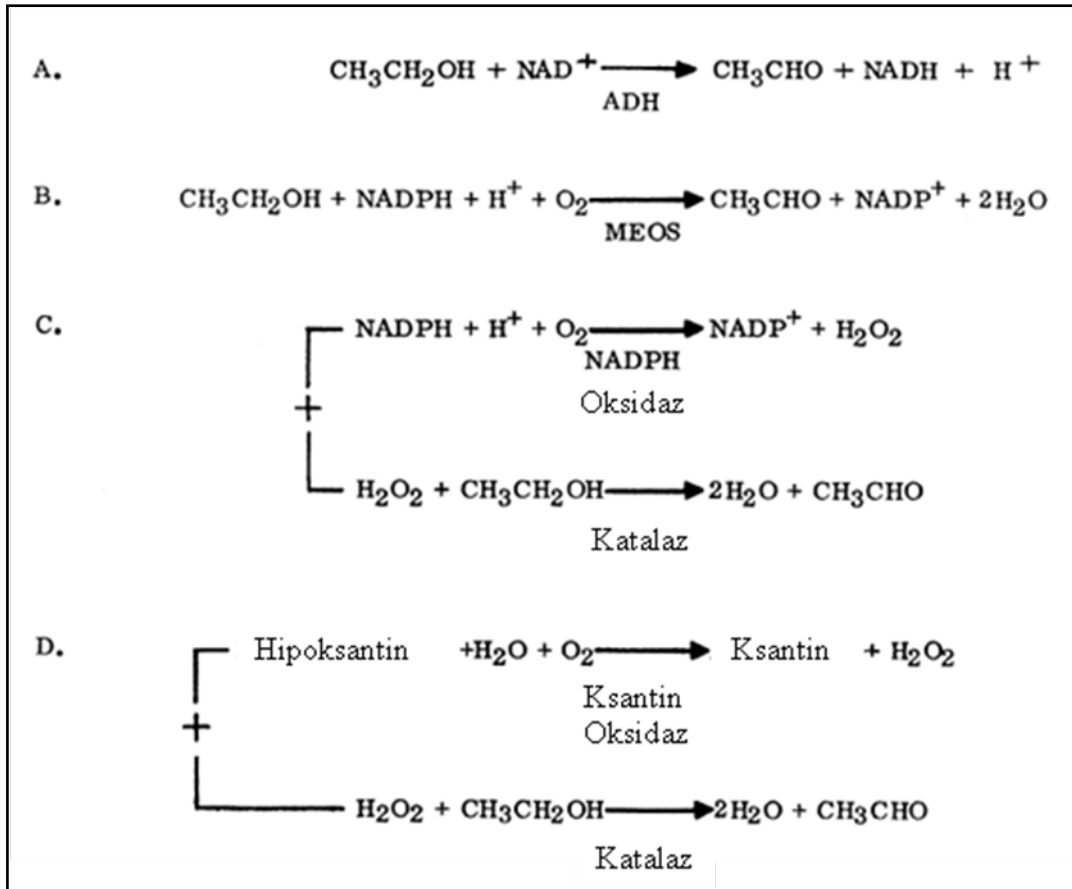
Şekil 1.8. Hepatik etanol metabolizması (Caballeria, 2003).

### 1.2.2.3. Katalaz

Peroksizomlarda bulunur. Katalaz, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) varlığında etanolü asetaldehide okside edebilir (Lieber, 1997; Caballeria, 2003).



Enzimatik reaksiyonun incelenmesi sonucu in vivo katalaz aktivitesinin  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'nin varlığı ile sınırlı olduğu sonucuna varılmıştır. Karaciğerde  $\text{H}_2\text{O}_2$  üretiminin yavaş olması nedeniyle katalazın hepatik etanol metabolizmasında çok az bir rolü olduğu söylenebilir (Lieber, 1997).



**Şekil 1.9.** Etanolün oksidasyonu: A) Alkol dehidrojenaz (ADH) ve nikotinamide adenin dinükleotid ( $\text{NAD}^+$ ) tarafından; B) hepatik mikrozomal etanol oksitleyici sistem (MEOS) tarafından (MEOS, sitokrom P450 2E1 ve indirgenmiş nikotinamide adenin dinükleotid fosfatı (NADPH) içerir); C) NADPH oksidaz ve katalaz kombinasyonu tarafından; D) ksantin oksidaz ve katalaz tarafından (Lieber, 2004).

Etanol oksidasyonunun ilk metaboliti olan asetaldehit, yapılan hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında da bildirildiği gibi multipl karsinojenik etkilere sahiptir. Etanolün neden olduğu kanserlerin başlıca nedeni olan asetaldehitin kimyasal formülü  $\text{CH}_3\text{CHO}$  ve

moleküler ağırlığı 44,1 g/mol'dür. Asetaldehit organik kimya endüstrisinde ortaya çıkan bir ara üründür. Motorlu taşıtların egzoz gazlarında ve sigara dumanında da bulunur. Asetaldehit karaciğer, kalp, kan damarları, adipoz dok u ve bey n gibi diğ e org an v e dokularda etanolün metabolik etkilerinden sorumludur (Çeçen, 2006).

Alkolün oksidasyonunda ikinci basamak, asetaldehidin asetik aside dönüşümüdür. Asetaldehitin % 90'dan fazlası bu reaksiyona girer. Olayı NAD'ye bağımlı mitokondriyel bir enzim olan ALDH kataliz eder. Bu olaya karaciğer mikrozomal enzimlerinin katkısı düşük derecededir. İkinci basamaktaki dönüşümün hızı, birinci basamaktakinden çok daha fazladır. Bundan dolayı alkol alındıktan sonra vücutta asetaldehit birikmez, bu maddenin kandaki konsantrasyonu alkol konsantrasyonunun % 1'i kadardır. Alkoliklerde muhtemelen mitokondrilerin bozulmasına bağılı olarak asetaldehit oksidasyonu yavaşlar. Asetaldehitten oluşan asetik asit kısmen metabolize edilerek CO<sub>2</sub> ve suya dönüşür. Asetaldehitin büyük kısmının oksitlenmesinden sorumlu ALDH<sub>2</sub> enzimidir (Kayaalp, 2005).

Alkolün asetaldehite dönüşümü alkol konsantrasyonuna bağılı olarak hızlanır. Konsantrasyon 100 mg/100 ml düzeyine eriştiğinde hız maksimuma erişir; bundan sonra konsantrasyon artsa bile alkolün biyotransformasyon hızı sabit kalır. Bunun nedeni enzimin doygunluğa erişmiş olması değil, fakat hidrojen akseptörü olarak gerekli NAD<sup>+</sup> koenziminin NADH'den rejenerasyon hızının kısıtlı olmasıdır. Normal bir kişide saatte ortalama 150 mg/kg alkol metabolize edilir; bu 70 kg ağırlığındaki bir erişkinde saatte yaklaşık 11 g (veya 2/3 içki) alkol yıkıldığını gösterir. Alkol metabolizmasının maksimum hızı bireyler arasında oldukça fazla farklılık gösterir. Alkoliklerde veya non-adiktif şekilde kronik alkol alanlarda alkolün biyotransformasyon hızı, enzim indüksiyonu nedeniyle fazlalaşmıştır. İntravenöz yoldan 1-2 g/kg dozunda verilen fruktoz, alkol yıkımında çabuk başlayan bir artma yapar. Açlık ve proteinden fakir diyet alkol metabolizmasını yavaşlatır (Kayaalp, 2005).

Diyet açısından herhangi bir kalori değerinin olmadığına inanılan alkolün 1 gramının metabolize edilmesi 7 kcal/g enerji oluşturur; bunun 2/3'si asetik asidin yıkılması sırasında olur. Bu duruma göre alkolün kalori değeri karbonhidrat ve proteinlerinkine (4 kcal/g) göre daha yüksek, fakat yağinkine göre (9 kcal/g) daha düşüktür. Bu açıdan alkol besleyici bir

madde olarak kabul edilebilir. Alkolikler günde alkol şeklinde 1800-2000 kcal alabilirler ki bu, istirahat halindeki bir insanın bir günlük kalori gereksinimine eşittir (Oktay, 2002; Kayaalp, 2005). Günde 100-120 g alkol tüketen bir kişi bazal metabolik enerjisinin yaklaşık yarısını sadece bu kaynaktan elde edebilmektedir. Kalori dışında bir yararı olmadığı için alkoliklerde vitamin ve mineral eksiklikleri görülmektedir. Etanol fazla miktarda alındığında, karbonhidratların yerine enerji kaynağı olarak kullanılabilir (Oktay, 2002).

### **1.2.3. Etanolün Etkileri**

Tarih boyunca Hipokrattan başlayarak birçok hekim alkolün insan sağlığına olan zararlı etkilerinden söz etmiştir. Alkolün sürekli kullanımının yavaş yavaş alışkanlık oluşturarak, kullanan kişilerin sindirim sistemleri, karaciğer ve böbreklerinde rahatsızlıklar ile cinsel güçlerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Alkolün zararlı etkileri çeşitli çalışmalarla ortaya konmuş olmasına rağmen alkol günümüzde de gençlik çağından itibaren giderek artan miktarlarda tüketilmektedir (Özfiliz, 2001).

Keyif verici ve sakinleştirici olarak kullanılan alkolün tüketiminde; ülkemizde hızlı nüfus artışı, ekonomik gelişme, geleneksel aile baskısının azalması, stresli şehir hayatı, yoğun mesailer, çağdaş yaşam biçimlerine özenme ve çeşitli psikolojik sebeplere bağlı olarak artış görülmektedir. Alkol, dünyada ve Türkiye’de insan sağlığını tehdit eden önemli sorunlardan biri olarak kabul edilmektedir (Vardı, 2000).

Toplum yaşantısında, toplumsal iletişimi arttırmak amacıyla sıklıkla kullanılan alkol çağımızın en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Bireyin beden ve ruh sağlığı, aile, toplumsal ve iş yaşamını tehlikeye düşürmektedir. Alkol kullanımı büyük çaptaki sağlık sorunlarıyla birlikte trafik kazaları, intiharlar, suça yönelme, ailenin parçalanması, iş hayatının bozulması, meslek kayıpları ve ekonomik problemler gibi, toplumlara pek çok zararı olan çok boyutlu bir bio-psiko-sosyal sorundur (Schuckit, 1993).

Etanolün tüketilmesi insanlardaki olumsuz biyolojik etkileri bütün organ ve sistemleri ilgilendirdiğinden önemli sağlık problemlerine neden olmaktadır. Alkol hem

suda hem de yağlarda çözünebildiği için vücudun bütün dokularına yayılır ve birçok yaşamsal fonksiyonu etkiler (Lieber, 1997; Lieber, 2005).

Etanol alındığı miktara ve kandaki konsantrasyonuna bağlı olarak santral sinir sisteminde öforiden koma ve ölüme kadar değişen etkilere neden olur (Kayaalp, 2005). Etanolün düşük dozlarının davranışsal stimulasyon, anksiyolitik ve öforik, yüksek dozlarının ise depresyon, sedasyon ve kognitif işlevdeki bozukluk oluşturuvcu etkileri rapor edilmiştir (Fadda ve Rossetti, 1998; Fischer, 2004).

Etanol özellikle karaciğer, pankreas, kalp ve beyin olmak üzere vücutta birçok organda zararlı etki gösterir. Vitamin ve minerallerin biyolojik fonksiyonlarını azaltır ve alkol kullanıcılarının beslenmelerinin bozulmasına yol açar (Akpolat, 2000). Alkoliklerde eser elementler ve farklı vitaminlerin bozulmuş beslenme durumları rapor edilmiştir (Kurus ve ark., 2009).

Hücresinin temel fonksiyonları üzerindeki toksik etkilere neden olan etanol ve asetaldehittir. Alkolün yaptığı ilk hasar biyolojik membranlar seviyesindedir. Etanolün lipidleri çözmeye özelliğinden dolayı membranların fiziksel ve kimyasal yapısını bozduğu gösterilmiştir. % 20'nin üzerinde alkol ihtiva eden içeceklerin mukoz membranlar üzerinde lokal olarak zararlı etkileri bulunmaktadır. Bu durum artan hücre bölünmesine ve rejenerasyona neden olabilir. Kronik alkol tüketiminde sıklıkla hiperproliferasyona rastlanmasının nedeni de böylece açıklanabilir. Bu durum devamında DNA sentezinde replikasyon hatalarını tetikler. Alkol, karsinojenik bileşiklerin mukozaya penetrasyonunu artıran bir çözücü olarak rol oynar. Alkol doğrudan etkisiyle hasar görmüş veya moleküler yapısı değişmiş bileşiklere sahip hücre membranlarından sigara dumanı gibi çevresel karsinojenlerin alımını kolaylaştırır ve hızlandırır (Çeçen, 2006).

Alkolün en önemli etkileri santral sinir sistemi üzerinde yaygın depresyon ve bu arada disinhibisyon yapmasına bağlı olarak oluşan davranışsal etkilerdir. Yüksek dozda vücuda girdiğinde genel anestezi oluşturur; fakat bu amaçla kullanılmaz (Kayaalp, 2005).

Etanol, akut alkolizmde, asıl etkilerini merkezi sinir sistemi üzerine yapar ve alkol alımı devam etmediğinde gerileyen hepatik ve gastrik değişiklikleri başlatabilir. Kronik alkolizmde, özellikle karaciğer ve mide olmak üzere, vücudun tüm organ ve dokularında



morfolojik değişiklikler oluşur (Kumar ve ark., 2000). Özellikle karaciğerde siroz (Kumar ve ark., 2000), midede ülser, atrofik gastrit ve gastrik mukozal atrofi (Geokas ve ark.,1981), beyinde serebral ve serebellar atrofi ve dejenerasyon (Torvik ve Torp, 1986; Harper ve Kril, 1990), total akson sayısında, aksonal çapta azalma (Strömland ve Pinazo-Duran, 1994), timus ve dalak atrofisi, kemik iliğinde olgun granülosit sayısında belirgin azalma (Todorovic ve ark., 1994), gözde optik nöropati (Kumar ve ark., 2000), kalpte kardiomyopati, iskelet kasında miyopati (Urbano-Marquez ve ark., 1989; Kumar ve ark., 2000), pankreasta akut veya kronik pankreatit (Kumar ve ark., 2000), gastrik ödem, mukozal ve submukozal kanamalar, ince bağırsaklarda emilim bozuklukları (Oates ve Hakkinen, 1988), akut böbrek yetmezlikleri, diare, kilo kaybı ve multivitamin eksiklikleri (Geokas ve ark.,1981), tiroid bezinde hiperplazi, periferel sinir dejenerasyonu, klitoral bez inflamasyonu, lenf bezi pigmentasyonu, meme tümörü, dil, ağız, larinks, farinks ve özafagus kanserleri görülmektedir (Kumar ve ark., 2000). Kronik ağır etanol alan sıçanlarda, platelet agregasyonu azalmıştır (Baysan ve ark., 2005).

Kansere bağlı tüm ölümlerin % 10'undan alkolün sorumlu olduğu ve kanser tiplerine ilişkin riskin yaşam boyu hiç alkol almayanlara göre 10 misli daha fazla olduğu açıklanmıştır (Vardı, 2000).

Alkol santral sinir sistemi depresyonu yaparak kognitif yetenekleri azaltmakta, cesaret hissi vermekte böylece kişinin kendini koruyacak tedbirlerle ilgili muhakeme yeteneğini olumsuz yönde etkilemektedir (Teresinski ve ark., 2005).

Etanol bağışıklık sistemine direkt veya dolaylı olarak etkide bulunur. Kronik alkoliklerde bazı hastalıklar ve infeksiyonlar normal populusyona göre daha sık görülür ve bağışıklık sistemi zayıfladığı için daha ağır seyreder. Etanolün infeksiyon tedavisindeki başarısızlığa katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (Szabo, 1999; Friedman ve ark, 2003).

#### 1.2.4. Etanolün Erkek Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Etanol testis dokusu için toksiktir. Alkolün kronik kullanımı hem endokrin hem de üreme bozukluğuna neden olur (Rosenblum ve ark., 1989; El-Sokkary ve ark., 1999).

Alkol erkeklerde plazmada testosteron düzeyini azaltır. Bunda hipofiz ön lobundan LH salgılanmasını inhibe etmesi ve ayrıca direkt etkisiyle de testiste steroidojenezini inhibe etmesi rol oynar. Steroidojenez üzerinde asetaldehit, alkolden daha güçlü bir direkt inhibisyon yapar. Kanda testosteron düzeyinin azalması seks dürtüsünü azaltır ve impotans gelişmesine yol açar. Alkol bilinmeyen bir mekanizma ile erkeklerde östrojen düzeyini yükseltir. Alkolün seks hormonları üzerindeki etkisi, alkoliklerde belirgin derecede ortaya çıkar. Akut ve kronik alkol kullanımı yüksek serum östrojen seviyeleri ve düşük androjen seviyeleri ile sonuçlanabilir. Yüksek oranda alkol kullanımı testosteronun yapımının azalmasına ve metabolizmasının artmasına neden olarak, androjen balansını etkiler. Akut alkol alımı erkekte hızlı bir testosteron azalmasına ve LH yükselmesine sebep olmaktadır. Alkoliklerde sperma sıvısında spermatozoidlerin sayısı azalır (Kayaalp, 2005).

Alkolün, afrodizyak etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Moral inhibisyonu ve çekingenliği kaldırdığı için cinsel arzuyu artırabilir. Ancak, erkeğin seksüel eylemde performansını artırmaz, fazlaca miktarda alınmışsa cinsel performansı düşürür (Kayaalp, 2005).

Kronik etanol alan erkeklerde, hipotalamus-hipofiz-gonad (testis) aksı bozulmakta, üreme bozuklukları, iktidarsızlık, impotans, libido kaybı, erken veya gecikmiş ejakulasyon, hipogonadizm, jinekomasti, kılınmanın azalması, feminizasyon, seksüel bozukluklar, spermatogenez ve fertilitate bozuklukları, plazma testosteronu ve testosteron yapım oranında azalma, Sertoli hücrelerinin sekretuar fonksiyonlarında olumsuz etkilenme, testiste oksidatif strese artma, steroidojenik enzim aktivitelerinde azalma, apoptotik spermatozoidler ve spermatogonyumların sayısında artma, germ hücrelerinin sayısında azalma, seminifer tübül ve lümen çaplarında azalma, testis atrofisi ve bu organ ağırlığında azalma olmaktadır. Etanol kapasitasyon süresince, kapasitasyon işlemini spesifik olarak etkileyerek spermatozoidlerin dölleme yeteneğini azaltmaktadır (Srikanth ve ark., 1999; Zhu ve ark., 2000; Tığdaş, 2006).

Alkol maruziyetinin laboratuvar hayvanları ve insanlarda erkek üreme aktivitelerini baskıladığı bilinmektedir. Etanol testiküler bir toksin olarak erkeklerde düşük sperm sayısı ve bozulmuş sperm hareketliliği ile birlikte fertilitate bozukluklarına neden olmaktadır (Maneesh ve ark., 2006).

Klinik ve deneysel çalışmaların birkaçı kronik etanol tüketimi altında spermatogenezisin bozulduğunu göstermiştir. Alkoliklerde semen örnekleri üzerine çalışmalarda sperm sayısında azalma, ileri hareketi bozulmuş normal morfolojiye sahip sperm hücresi ve teratozoospermi sayısında azalma gözlenmiştir (Srikanth ve ark., 1999).

Etanol uygulaması ratların gebe kalma sayısını (% 60) ve doğan yavru sayısını (% 50) azaltmıştır. Etanol uygulamasının bırakılmasıyla fertilitate ve doğurganlıkta normalliğe doğru geri dönüş olmuştur (Srikanth ve ark., 1999).

### **1.2.5. Etanol, Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen Species-ROS) ve Lipid Peroksidasyonu**

Etanol insan organizmasına zararlı, yüksek dozlarda alındığında toksik olabilecek bir maddedir. Alkolün indüklediği oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) meydana gelmesi etanol metabolizması ile bağlantılıdır (Nordmann ve ark., 1992; Zima ve ark., 2001). İn vitro olarak, etanol metabolizması ürünü olan asetaldehitin yüksek konsantrasyonlarının ksantin oksidaz veya aldehit oksidaz yolu ile serbest radikalleri açığa çıkarabildiği gösterilmiştir. Etanolden türetilen ve çeşitli hücre yapılarına zarar veren serbest radikallerin, ROS üretimini tetiklediği düşünülmektedir. Etanol, dokuda oksidan/antioksidan dengesini bozmaktadır. Antioksidan savunma sisteminin enzimatik ve enzimatik olmayan bileşenlerinin etkisiyle ROS uzaklaştırabilmektedir. Ancak ROS indirgenemediği durumlarda lipid peroksidasyonu süreci başlamaktadır. Etanolün etkisiyle artan serbest radikaller, lipid peroksidasyonunun başlamasını tetiklemektedir. Akut veya kronik etanol alımına bağlı lipid peroksidasyonundaki artış oksidatif stres olarak belirtilmiştir (Rouach ve ark., 1987). Çalışmalar alkol tüketiminin serbest radikaller ve lipid peroksidasyonunun oluşumuyla birlikte artmış oksidatif stres ile sonuçlandığını göstermiştir (Nordmann, 1994; El-Sokkary ve ark., 1999). Etanol verilmesiyle toksik

oksijen metabolitleri üretilmektedir ve bu nedenle redükte glutatyon (GSH) oksidasyonu gerçekleşmektedir (Pihan ve ark., 1987). Lipid peroksidler hücrel hasara yol açan, metabolizmayı değiştiren ve dokulardaki kan akımını azaltan güçlü kimyasal maddelerdir. Lipid peroksidasyonunun hedef organlardaki etkilerinden bu bileşiklerin sorumlu olduğu düşünölmektedir (Akpolat, 2000). Artış durumunda, lipid peroksidasyonunun ürünlerinden olan malondialdehit (MDA) artışı söz konusudur.

Etanolle indüklenmiş oksidatif stres etanolün aktif olarak okside edildiği karaciğerle sınırlı değildir, akut ve kronik etanol intoksikasyonunun rat modellerinden sağlanan deneysel bilgilerde gösterildiği gibi çeşitli ekstrahepatik dokuları da etkilemektedir. Bu bilgilerin çoğu santral sinir sistemi, kalp ve testisle ilişkilidir (Nordmann ve ark., 1990; Nordmann, 1994; Lieber, 1997; Lieber, 2005).

### 1.3. Kuersetin

#### 1.3.1. Flavonoidler

Flavonoidler, bitkisel kaynaklı besinlerde doğal olarak bulunan ve 15 C atomu içeren polifenolik bileşiklerdir. Flavonoidler yüksek organizasyonlu bitkilerdeki en karakteristik sınıfı içerirler (Beatty ve ark., 2000; Ross ve Kasum, 2002; Kahraman ve ark., 2002; Güleç ve ark., 2004; Comalada ve ark., 2005).

Flavonoidlerle ilk kez 1930'lu yıllarda ilgilenilmeye başlanmış, 1960'lı yıllarda ise gıda koruyucu olarak kullanılmışlardır (Nijveldt ve ark., 2001).

Flavonoidler içerdikleri C halkasındaki değişimlere göre altı ana alt gruba ayrılabilir: flavonlar, flavanoller, flavanonlar, katekinler, antosiyanidinler ve isoflavonlar (Ross ve Kasum, 2002; Prior, 2003)

Flavonoidler doğal olarak bitkilerin gövdelerinde, yapraklarında, kabuklarında, köklerinde ve özellikle çiçeklerinde bulunurlar. Flavonoidler sık tüketilen yiyeceklerin çoğunda; elma, soğan, çay, kiraz ve çilek gibi yumuşak kabuklu meyveler, lahana, brokoli gibi yeşil yapraklı sebzelerde, çoğu tohumda, yemişlerde, kırmızı üzüm ve kırmızı şarapta, okaliptüste, kakaoda, hatta tıbbi bitkiler; ginkgo biloba, hypericum perforatum, sambucus canadensis'de ve pek çoğunda bulunmaktadır. Çoğu çiçeklerin, meyvelerin rengini vermektelerdir. Flavonoidleri içeren bitkisel ilaçlar tüm dünyada özellikle de Çin'de kullanılmaktadır (Beatty ve ark., 2000; Ross ve Kasum, 2002; Güleç ve ark., 2004; Comalada ve ark., 2005; Arıcı, 2006).

İn vitro çalışmalarda antioksidan özellikleri ve serbest radikal yakalama özellikleri dikkatlerin flavonoidler üzerinde toplanmasına neden olmuştur (Beatty ve ark., 2000; Nijveldt ve ark., 2001; Ross ve Kasum, 2002; Güleç ve ark., 2004; Comalada ve ark., 2005).

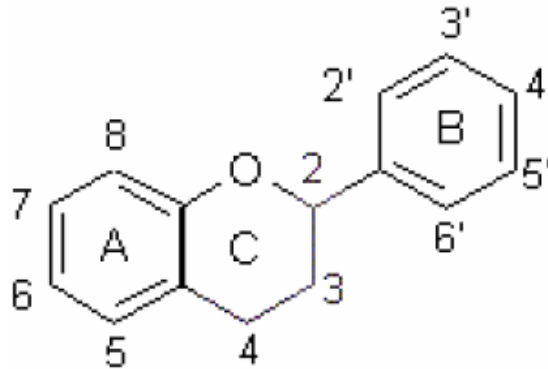
Flavonoidlerin insan sağlığına birçok olumlu tesirleri olduğu belirlenmiştir. Flavonoidlerin serbest radikal yakalayıcısı olmaları, enzim aktivitelerini düzenlemeleri, hücre çoğalmasını inhibe etmeleri, antibiyotik, antiallerjen, antidiyareik, antiülser,

antimikrobiyal, antiviral, antibakteriyel, antimutagenik, kolesterol düşürücü, antitrombotik, antiaterosklerotik, antitümoral, antikarsinojenik ve antiinflamatuvar etkileri içeren çeşitli biyolojik özellikleri vardır. Bu etkilerin genellikle flavonoidlerin antioksidan özelliğiyle ilgili olduğu belirlenmiştir (Çimen, 1999; Devi ve Shyamala, 1999; Middleton ve ark., 2000; Nijveldt ve ark., 2001; Prior, 2003; Coşkun, 2005; Ergüzel, 2006).

Flavonoidler ksantin oksidaz (XO), fosfolipaz-A2, siklooksijenaz, lipooksijenaz enzimlerinin inhibisyonu, lökosit adhezyonunun ve aktivasyonunun azaltılması, mast hücresi degranülasyonunun inhibisyonu gibi etkileriyle antiinflamatuvar özellik gösterirler (Middleton ve ark., 2000; Nijveldt ve ark., 2001).

Flavonoidler besinlerde glikozit formunda bulunurlar. Kuersetin (quercetin); rutin, kersetin, isoquercetrin ve hyperoside gibi bir aglikondur, yani glikozit formdadır (Yaşar, 2010).

Bitkilerde, flavonoid aglikonları birçok yapı formlarında bulunur. Bunların tamamının temel yapısında C6-C3-C6 konfigürasyonunda dizilmiş 15 C atomu vardır. Bu konfigürasyonda iki aromatik halka, üçüncü bir halka oluşacak ya da oluşmayacak tarzda birbirine üçlü bir karbon birimiyle bağlanmışlardır. Kolaylık olması açısından halkalar A, B ve C olarak adlandırılır. Bu karbon atomlarının herbiri bir numaralandırma sistemiyle numaralanır. A ve C halkaları için normal rakamlar kullanılırken, B halkası için “üslü” rakamlar kullanılır. Flavonoidlerin temelini oluşturan bir “flavan çekirdeği” Şekil 1.10.’daki gibidir. Tüm flavonoid yapıları bu veya bunun bir varyasyonu şeklindedir (Ergüzel, 2006).



Şekil 1.10. Flavonoid grubunun genel yapısı (Ergüzel, 2006).

### 1.3.2. Kuersetin

Kuersetin (quercetin) (3,5,7,3',4'-pentahidroksi flavon) polifenol yapıda bir maddedir ve güçlü bir antioksidandır (Erden İnal ve Kahraman, 2000; İkizler ve ark., 2007). Kuersetin meyvelerde ve sebzelerde bulunan tipik bir flavonol tip flavonoiddir. Diyet kaynaklarında toplam flavonoid alımı günlük birkaç yüz mg olarak tahmin edilir (Kahraman ve ark., 2002).

Kuersetin insan diyetinde major bioflavonoiddir (Lamson ve Brignall, 2000). Günlük besin ile 50-500 mg kadar kuersetin alınabileceği tahmin edilmektedir (Kahraman ve ark., 2003a; İkizler ve ark., 2007). Total alımın % 61'ini çayın oluşturduğu saptanmıştır (Çimen, 1999). Batı diyeti yaklaşık 25 mg/gün flavonoid içerir. Kuersetin 16 mg/gün ile bu diyetle flavonoidlerin en büyük bileşenini oluşturur (Middleton ve ark., 2000; Nijveldt ve ark., 2001).

Suda eser miktarda çözülebilen bioflavonoidler sınıfına ait kuersetin, yenilebilir meyve ve sebzeler dahil birçok bitkide bulunmaktadır. Kırmızı şarap, greyfurt, soğan, elma, siyah çay, elma, ahududu, kırmızı yaban mersini, kiraz, brokoli ve lifleri olan yeşillikler iyi birer kuersetin kaynağıdır ve az miktarlarda yapraklı yeşil sebzelerde ve fasülyede bulunur (Ergüzel, 2006). Kuersetin soğanda bolca bulunur. Özellikle renkli soğan çeşitleri beyazlardan daha çok flavonoid içerirler. Çay da kuersetinden zengindir (Ross ve Kasum, 2002).

Kuersetin meyvelerde oranı 2-250 mg/kg, sebzelerde 0-100 mg/kg ve özellikle soğanda 200-600 mg/kg gibi yüksek değerlerdedir (Kocabaş, 2008).

Flavonoidlerin fenolik hidroksil grupları (elektron donörleri olarak hareket ederler) serbest radikal toplayıcı aktivite için gerekli bileşimlerdir. Birçok in vitro çalışmada kuersetinin farklı biyolojik etkileri açıklanmıştır. Bunlar; apoptozis indüksiyonu, protein kinaz C (PKC) inhibisyonu, hücre siklus modülasyonu, hücre proliferasyonunun bastırılması, LDL oksidasyonunun korunması, platelet agregasyonunun engellenmesi, trombosit agregasyonunu önlenmesi, angiogenez inhibisyonu, anjiotensin konverting enzim II (ACEII) inhibisyonu, vazodilatasyon, antihipertansif, antimutajenik, antikanser,

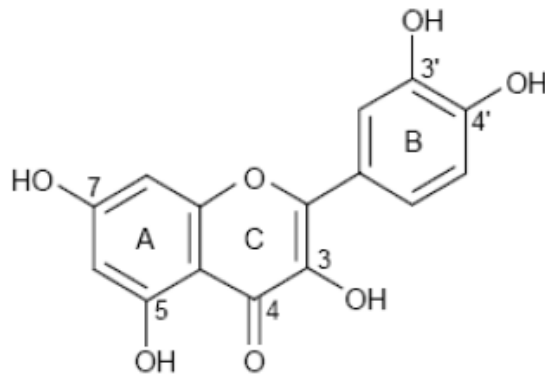
antiviral, antitrombotik, antiiskemik, antiülser, antiperoksidatif, antiaterojenik, antiproliferatif, antiinflamatuvar, antiallerjik etkilerdir. Arteriosklerozisi ve koroner kalp hastalıklarını önleyici bir etkisinin olduğu, hücresel bağışıklığı stimule ettiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Hertog ve ark., 1993a; Hertog ve ark., 1993b; Formica and Regelson, 1995; Kuo, 1997; Devi ve Shyamala, 1999; Erden İnal ve Kahraman, 2000; Lamson ve Brignal, 2000; Meister ve ark., 2000; Middleton ve ark., 2000; Nijveldt ve ark., 2001; Hasler, 2002; Kahraman ve ark., 2002; Molina ve ark., 2003; Kahraman ve ark., 2003a; Kahraman ve ark., 2003b; Yamamoto ve Oue, 2006; İkizler ve ark., 2007; Abdel-Raheem ve ark., 2009).

Kuersetinin en önemli görevi; metabolizmayı hızlandırmaktır. Bu sayede vücuttaki yağları yakar ve vücudu toksinlerden arındırır (Ergüzel, 2006). Kuersetin çeşitli mekanizmalarla oksidan hasarı ve hücre ölümünü engeller (Molina ve ark., 2003).

Kuersetinin  $H_2O_2$  ile oluşturulan mezenşiyal hücre apopitozisinde aktivatör protein-1 yolağı aracılığıyla apopitozisi önlediği bildirilmiştir (Ishikawa ve Kitamura, 2000a).

Akciğer adenokarsinom hücre kültürü çalışmalarında kuersetinin, iNOS'un translasyon seviyesini baskıladığı, nitrik oksit (NO) ürünlerini ve protein miktarlarını azalttığı gösterilmiştir. iNOS'un kuersetin tarafından inhibisyonu antiinflamatuvar etkiye cevap olan bir mekanizmadır (Garcia-Mediavilla ve ark., 2007).

Kuersetin hem siklooksijenazı hem de lipooksijenazı inhibe eder (antiinflamatuvar etki). Bu nedenle inflamatuvar metabolitlerin oluşumunu azaltır (Nijveldt ve ark., 2001; Kahraman ve ark., 2002).



Şekil 1.11. Kuersetinin açık formülü (Ergüzel, 2006).



### 1.3.3. Flavonoidler ve Kuersetinin Antioksidan Etkileri

Serbest radikaller somatik hücelere ve bağışıklık sistemine saldıran moleküllerdir (Kahraman ve ark., 2003b). Vücut hüceleri ve dokuları serbest radikallerin ve ROS'un neden olduğu hasara sürekli maruz kalırlar (Vurmaz, 2005). Serbest radikaller yaşam için gereklidir. Bilim adamları 1954'lerden beri serbest radikallerin yaşlanma ve dejeneratif hastalıklara neden olduğunu bilmektedirler (Yaşar, 2010).

Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler. Bu hasara şunlar sebep olmaktadır:

- Hücre membranı proteinlerini yıkarak hüceleri öldürmek,
- Membran lipid ve proteinlerini yok ederek hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonunu engellemek,
- Nüklear membranı yararak nükleustaki genetik materyale etki edip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirmek,
- Bağışıklık sistemindeki hüceleri yok ederek bağışıklık sistemini zorlamak (Yaşar, 2010).

Yaygın sebze ve meyvelerin antioksidan kapasiteleri çeşitli çalışmalarla analiz edilmiştir (Ou ve ark., 2002). Bu kapasite onların fenolik asit, flavonoid ve karotenoid gibi fenolik içeriklerinden dolayıdır (Huang ve ark., 2007). İnsan vücudu bir savunma mekanizması olarak bazıları diyet kaynaklı olan çeşitli antioksidanlara sahiptir (Catoni ve ark., 2008).

Antioksidanlar serbest radikallerin etkilerini nötralize eden, kanser, kalp hastalıkları ve erken yaşlanmaya neden olabilecek zincir reaksiyonlarını engelleyen moleküllerdir. Antioksidan özellik gösteren flavonoidler, serbest radikal toplayıcı özellik göstermektedir (Kahraman ve ark., 2003b). Flavonlar ve kateşinler vücudu ROS'a karşı koruyan en güçlü flavonoidler olarak görülürler (Vurmaz, 2005).

Flavonoidlerin süperoksit (O<sup>-</sup>), lipid alkoksil (RO<sup>-</sup>) ve peroksil (ROO<sup>-</sup>), NO radikal temizleme, demir ve bakır şelasyonu,  $\alpha$ -tokoferol rejenerasyonu gibi fonksiyonları vardır (Çimen, 1999).

Serbest radikallerin üretim artışı endojen temizleyici bileşiklerin (süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimler) kullanılıp azalmasına yol açar. Flavonoidler, endojen temizleyici bileşikler benzeri etki oluşturarak endojen antioksidan savunma sistemlerini desteklerler. Flavonoidlerin direkt radikal temizleme özellikleri vardır (Middleton ve ark., 2000; Nijveldt ve ark., 2001).

Kuersetinin serbest radikalleri temizleme ve antioksidan özellikleri, yapılarında bulunan üç gruptan ileri gelmektedir (Şekil 1.11).

Bu yapısal gruplar şunlardır:

- a) B halkasındaki o-dihidroksi (katesol) grubu
- b) C halkasındaki karbonil grubunun 4-okso grubu ile 2, 3 çift bağın konjugasyonu
- c) A halkasındaki 3 ve 5 hidroksil grupları

B halkasındaki hidroksilasyon, antioksidan aktiviteye katkıda bulunur. Tüm flavonoidler 3'-4' dihidroksi konfigürasyonu ile antioksidan aktiviteye sahiptir. Polifenolik bileşiklerin antioksidan aktiviteleri molekül içerisindeki hidroksil grubu sayısına bağlıdır. Flavonoidlerin elektron verici özellikleri yoğun bir şekilde araştırılmış ve antioksidan özelliklerinin açıklanmasında kullanılmıştır (Çimen, 1999; Casagrande, 2006).

Kuersetinin antioksidan özelliği in vivo ve in vitro birçok deneysel çalışma ile kanıtlanmıştır (Hollman ve ark., 1996; Manach ve ark., 1998; Mojziso va ve ark., 2006).

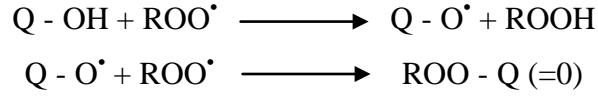
Birçok çalışmada kuersetinin lipid peroksidasyonunu serbest radikal toplama ve/veya transisyon metal iyonlarının şelasyonu ile etkili olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (Kahraman ve ark., 2002).

Kuersetin hücrede serbest radikalleri şu şekilde temizler:

- a)  $O_2^- \cdot$  radikalinin temizlenmesi
- b)  $OH \cdot$  radikalinin temizlenmesi: Bu etkilerini metal iyonlarının şelasyonu aracılığıyla gerçekleştirirler.
- c) NO'nin,  $O_2^- \cdot$  radikali ile etkileşmesi sonucu  $ONOO \cdot$  meydana gelir.

Kuersetin,  $O_2^{\cdot-}$  radikalini temizleyerek peroksinitrit radikalinin üretimini baskılayabilir. NO moleküllerinin flavonoidler tarafından direkt olarak temizlendikleri de bildirilmiştir.

d) Lipid peroksil radikali ( $ROO^{\cdot}$ ) ile reaksiyona girerek zincir kırıcı bir etki ile lipid peroksidasyonunun inhibisyonunu yaparlar.



Kuersetin ( $Q - OH$ ), lipid peroksil radikali ( $ROO^{\cdot}$ ) ile reaksiyona girerek onu indirgerken kendisi daha kararlı bir radikal yapı ( $Q - O^{\cdot}$ ) oluşturmaktadır.

e) Kuersetin lipofilik bir antioksidandır ve lipid tabakalarının arasına yerleşerek lipid hasarını önleyici etkiye sahiptir (Arıcı, 2006).

Antioksidan özellikleri fenolik bileşiklerin reaktivitesinden kaynaklanmaktadır. Bu yolla serbest radikal türlerini daha az reaktif olan fenoksi radikallere dönüştürmektedirler (Lamson ve Brignall, 2000).

Kuersetin, Fe ve Cu aracılığı ile hidroksil radikali oluşumunu önleyerek oksidatif hasara karşı koruma yapan çok güçlü bir antioksidandır. Serbest oksijen radikallerinden  $OH^{\cdot}$  ve singlet oksijen  $O_2^{\cdot-}$  gibi yapıları temizlediği ve XO ve lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Kahraman ve ark., 2003a; Kahraman ve ark., 2003b; İkizler ve ark., 2007).

Serbest radikaller genel inflamatuvar cevap ve doku hasarına neden olan inflamatuvar mediatörleri arttırır. Yaşayan organizmalar ROS'dan korunmak için çeşitli mekanizmalar geliştirmişlerdir. Vücudun antioksidan savunma mekanizmasını içeren SOD, CAT, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), gibi enzimler, GSH, C vitamini ve  $\alpha$ - tokoferol gibi nonenzimatik antioksidanlar mevcuttur. ROS'un hasar esnasında artmış üretimi endojen çöpçü bileşikler ile aditif etkiye sahiptir (Vurmaz, 2005).

Kuersetinin serbest radikallerle ilgili etki mekanizmaları çeşitlidir. Kuersetin hidroksil radikali, peroksil ve süperoksit anyona karşı diğer flavonoidlere kıyasla en yüksek seviyede antiradikal özellik sergiler. Kuersetin, XO aracılığıyla süperoksit anyon

üretimini inhibe eder, singlet oksijen ve hidroksil radikallerini temizler. Peroksil radikalini ve alkoksil radikalini yakalar ve lipid peroksil zincirini kırar, siklooksigenaz ve lipoksigenaz enzim aktivitelerini inhibe eder, Fe ve Cu gibi geçiş metallerini şelatlar, laktat transportunu engeller, C vitamini absorpsiyonunu artırır (Kocabaş, 2008).

Serbest radikallerin hücrel fonksiyonları nasıl etkilediği tam bilinmemekle beraber en önemli sebeplerden biri hücre membran hasarı ile sonuçlanan lipid peroksidasyonudur. Bu hücrel hasar hücrenin dengesinde bozulmaya, osmotik basınç değişikliğine, hücre şişmesine ve sonuçta hücrenin ölmesine neden olur (Vurmaz, 2005).

Flavonoidler polifenolik antioksidanların geniş bir grubu olarak lipid peroksidasyonunun inhibisyonunu içeren biyolojik aktivitelerin geniş bir kısmını sergiler (Ramos ve ark., 2005).

Flavon glikozidler; kuersetin, kempferol ve izorhamnetin bileşiklerinden oluşur. Bunlar ortamda bulunan süperoksit, hidroksil ve peroksil radikalleri gibi serbest radikalleri yakalayıp hücreleri lipid ve protein oksidasyonuna karşı korurlar (Güleç ve ark., 2004).

Lipid peroksidasyonunu farklı yollarla engellerler.

- Radikal oluşturucu enzimleri inhibe ederler. Ancak bazı flavonoidlerin metal iyonlarıyla etkileşerek prooksidan etki yaptıkları saptanmıştır.
- Peroksidasyonu başlatan radikalleri tutarlar.
- Metal iyonlarını bağlarlar (Erden İnal ve ark., 2001; Coşkun, 2005).

#### **1.3.4. Emilim ve Konjugasyon**

Diyetsel flavonoidler önemli miktarda emilir. Doğal flavonlar aglikon formdan ziyade glikolize formda daha fazla bulunurlar. Flavonoidlerin formu emilim derecesini etkiler (Nijveldt ve ark., 2001; Kahraman ve ark., 2002).

İnsanlarda önemli miktarlarda kuersetinin absorbe edildiği ve absorpsiyonun glukoz konjugasyonu ile arttığı bildirilmiştir (Çimen, 1999). Kuersetinin başlangıçta  $\beta$ -glikozid dizisinin kolonik mikroflor tarafından parçalanmasını takiben ince bağırsaktan

absorblandığı düşünülmektedir. Hollman ve arkadaşları insan vücudunun kuersetini absorblayabileceği fakat absorpsiyonun glukozla konjugasyonla geliştirildiği sonucuna varmışlardır (Prior, 2003).

Flavonoidler ve kuersetin gıdalarda genellikle glikozid şeklinde bulunan büyük moleküllü yapılardır. Bu özelliklerinden dolayı bağırsaklarda emilmeleri zordur. Gastrointestinal sistemde serbest fenolik kısım ayrılır. Çünkü bunların bağırsaktan emilebilmesi için küçük molekül ağırlıklı formlara dönüşmeleri gerekir. Bağırsaklarda bulunan mikroorganizmalar, flavonoid glikozidlerinin çözülmesini gerçekleştirirler. Yaklaşık % 1'i bozulmadan, büyük bir kısmı ise çeşitli hidroksiaromatik asitlere dönüştürülerek böbreklerden atılır (Çimen, 1999; Nijveldt ve ark., 2001). Çalışmalar kuersetin ve diğer flavonoidlerin karaciğer ve dolaşıma geçmeden bağırsak epitel hücrelerinde emilimi boyunca metabolik dönüşüme neden olabileceğini göstermişlerdir (Murota ve Terao, 2003).

Kuersetinin üriner atılımı alınan miktar ve süre ile artış göstermektedir ve atılan fraksiyon % 0,29-0,47 olarak bildirilmektedir. Kuersetinin distribüsyon yarı ömrünün 3,8 saat, eliminasyon yarı ömrünün 16,8 saat olduğu bildirilmiştir. Yarı ömrü  $\alpha$  faz için 8,8 dk,  $\beta$  fazı için 2,4 saattir. % 98 oranında proteinlere bağlı olarak taşınır. Plazma seviyesi 20-40 dk'da çok azalır, 54 dk'da tespit edilemeyecek seviyeye düşer (Çimen, 1999; Middleton ve ark., 2000).

Flavonoidlerin konjugasyon yolu intestinal hücrelerde glukronidler ve konjugasyonu ile başlar. Daha sonra albümüne bağlanarak karaciğere taşınırlar. Karaciğerde flavonoidlerin konjugasyonu sülfat grubu, metil grubu veya her ikisinin eklenmesi ile güçlenir. Bu grupların eklenmesi dolaşımdaki eliminasyon zamanını azaltır. Flavonoid iskeletinde konjugasyon için çeşitli lokalizasyonlar vardır. Konjugasyonun tipi ve onun flavonoid iskeletindeki lokalizasyonu enzim inhibitör kapasiteyi, antioksidan aktiviteyi belirlemektedir. Çalışmalar düzenli olarak flavonoid alınımını çeşitli konjugatların oluşumundaki baskınlık ve belkide yüksek aktivite ile sonuçlanacağını desteklemektedir. Konjugat flavonoidlerin yarı ömrü uzun olduğu için (23-28 saat) düzenli alım birikime sebep olabilir (Nijveldt ve ark., 2001).

#### 1.4. Balık Omega-3 Yağ Asitleri

Yağlar, yağ asitleri ve gliserolden ibarettir. Yağ asitlerinin yapısındaki karbon sayısı ve doymuşluk derecesi yağların fiziksel ve kimyasal özelliklerini oluşturur (Murray ve ark., 2003; Wendel ve ark., 2007). Yağ asitlerinin genel formülü R-COOH'dur. İnsan metabolizması için önemli olan yağ asitleri 12 ile 26 karbon atomu uzunluğundadır. Zincirler doymuş veya doymamış olabilirler (Murray ve ark., 2003). Yağ asitleri, doğal katı ve sıvı yağlarda esterler halinde, plazmada ise bir transport şekli olan serbest yağ asidi olarak esterleşmemiş formda bulunurlar. Doğal yağlarda bulunan yağ asitleri genelde düz zincir türevleri olup 2 karbonlu birimlerden sentezlendikleri için çift sayıda karbon atomları taşımaktadırlar. Yağ asitleri yapılarında çift bağ içermiyorsa doymuş (satüre) (saturated fatty acid=SFA), çift bağ içeriyorlarsa doymamış (ansatüre) yağ asitleri olarak tanımlanır. Doymamış yağ asitleri çift bağların sayısına göre tekli doymamış yağ asitleri (monoansatüre, monounsaturated fatty acids=MUFA) ve çoklu doymamış yağ asitleri (poliansatüre, polyunsaturated fatty acids=PUFA) olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar (Murray ve ark., 2003; Das, 2006; Wendel ve ark., 2007).

Diyetteki PUFA'nın nitelik ve miktarı sağlık için önemlidir. Yağ asidi molekülünün biri karboksil ve diğeri metil karbon içeren iki sonlanma bölgesi bulunur. Metil karbonuna omega ( $\omega$ ) karbonu denir. Vücutta metil terminali ya da  $\omega$  karbonuna en yakın çift bağ lokalizasyonuna göre isimlendirilen dört çeşit doymamış yağ asidi vardır. Böylece sırasıyla oleik, palmitoleik, linoleik ve linolenik asitler, 18:1  $\omega$  9, 16:1  $\omega$  7, 18:2  $\omega$  6 ve 18:3  $\omega$  3 karşılığı olmaktadır. Bu yağ asitlerinin herbiri, aynı tür PUFA serisinin öncüsüdür. Yalnızca  $\omega$  9 ve  $\omega$  7 serileri memelilerde sentez edilebilir (Das, 2006).

Oleik asit (18:1 ω 9): CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- CH=  
CH- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- COOH

Linoleik asit (18:2 ω 6): CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH= CH-CH<sub>2</sub>- CH=  
CH- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- COOH

Linolenik asit (18:3 ω 3): CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>- CH= CH- CH<sub>2</sub>- CH= CH-CH<sub>2</sub>- CH=  
CH- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- COOH

Araşidonik asit (20:4 ω 6): CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH = CH - CH<sub>2</sub> - CH =  
CH - CH<sub>2</sub> - CH = CH - CH<sub>2</sub> - CH = CH - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - COOH

(Başpınar ve Kurtoğlu, 2003).

Diyetle alınan PUFA iki gruba ayrılmaktadır. Bunlar omega-6 (n-6) ve omega-3'tür (n-3) (Merzouk ve Khan, 2003). n-3 yağ asitlerinde ilk çift bağ üçüncü (3. ve 4. karbonlar arasında) karbondadır, n-6 yağ asitlerinde ilk çift bağ altıncı (6. ve 7. karbonlar arasında) karbondadır (Sijben ve Calder, 2007).

n-6 PUFA'nın insanlardaki en baskın bileşeni linoleik asit (LA)'tir (Sijben ve Calder, 2007). LA, araşidonik asitin (AA) ana maddesidir (Fürst ve Kuhn, 2000). n-6 birtakım enzimatik reaksiyonlar sonrası desaturasyon ve elongasyon işlemlerini takiben LA'dan sentezlenmektedir. Daha çok et ve bitkisel yağlarda bulunmaktadır. En aktif formu AA'dır. AA ise prostoglandin, tromboksan ve lökotrienlerin sentezinde substrat olarak kullanılır (Merzouk ve Khan, 2003). Bir başka PUFA olan n-3'ün temel yağ asidi ise α-linolenik asit (ALA) (18:3n-3) olup vücutta eikosapentaenoik asit (EPA) (20:5n-3) ve dokosaheksaenoik aside (DHA) (22:6n-3) dönüştürülebilir ve bunların ana maddesidir. Daha sonra EPA'dan DHA sentez edilmektedir (Calder, 1997; Fürst ve Kuhn, 2000; Alekseeva ve ark., 2000; Mendez-Sanchez ve ark., 2001; Sijben ve Calder, 2007). Bu üç doymamış yağda, sırasıyla 18, 20 veya 22 karbonlu bir zincirde 3, 5 veya 6 çift bağ vardır (Jump, 2002).

Uzun zincirli PUFA'lar, vücuttaki bütün dokuların fosfolipid membranlarının temel yapısal bileşenidir ve ayrıca membranın akıcılığını ve iyon transferini etkiler (Calder ve Grimble, 2002; Calder, 2003; Sijben ve Calder, 2007).

n-3 yağ asitleri olarak bilinen DHA, EPA ve ALA hücre membranının yapısına katılan esansiyel yağ asitleridir ve hücrenin normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için gereklidirler. n-3 ailesi elde edildiği kaynaklar açısından büyük farklılıklar taşımaktadır. ALA, n-3 ailesinin önemli üyesi olmakla beraber genellikle bitkisel kaynaklıdır ve dereotu, semizotu, tere gibi koyu yeşil yapraklı sebzelerde bulunur. Yine bazı bitki yağlarında özellikle soya yağı ve keten tohumunda ALA bulunur. EPA ve DHA ise balık yağında çok miktarda bulunmaktadır. Derin deniz balıkları özellikle uskumru, yabani somon, ringa balığı, ton balığı, hamsi, alabalık ve sardalya gibi yağlı balıkların vücutlarında ve bunlardan üretilen balık yağları ile bazı yosunlarda bulunur. EPA ve DHA, derin deniz balıklarında ağırlıklarının % 0,2-2,4'ü oranında bulunur (Connor, 2000; Jump, 2002; Burdge ve Calder, 2005). n-3 yağ asitlerinden EPA ve DHA, besin zinciri yoluyla deniz ürünlerinde birikmektedir. Bu yağ asitleri ilk olarak deniz algleri tarafından sentezlenir, daha sonra plankton ve diğer küçük deniz hayvanları tarafından tüketilerek besin zincirine katılmış olur (Din ve ark., 2004).

n-3 yağ asitleri ALA, n-6 yağ asitleri ise LA ile temsil edilmektedir. Karaciğerde LA AA'ya, ALA ise EPA ve ardından da DHA'ya metabolize edilmektedir (Kurulay, 1997; Rose ve Connolly, 1999). DHA insan vücudunda hücre membranları, retina, beyin ve sperm membran fosfolipitleri içerisinde yer almaktadır ve bu bölgelerin işlevi için gereklidir (Hasler, 2002; Merzouk ve Khan, 2003; Din ve ark., 2004; Sarsılmaz ve ark., 2003a; Sarsılmaz ve ark., 2003b). EPA ise AA'ya benzer bir yolla siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimatik yollarına dahil olur. Her iki PUFA da desatürasyon yolu ile metabolize edilir (Merzouk ve Khan, 2003). İnsan organizması ALA'dan desatürasyon ve zincir elongasyonu yoluyla ancak az miktarda EPA sentez edebilecek yeteneindedir (Connor, 2000). n-6 yağ asitlerinden AA ve n-3 yağ asitlerinden EPA biyolojik olarak güçlü eikosanoidlerin üretimini sağlayarak inflamatuvar reaksiyonları, immünolojik direnci, kardiyovasküler hastalıkları, yağ metabolizması bozukluklarını, trombotik süreçleri ve neoplastik hastalıkları etkiler (Fürst ve Kuhn, 2000; Calder ve Grimble, 2002; Wanten ve Calder, 2007; Homafar, 2008). EPA antitrombotik etkiye sahiptir (Harris, 2004).



n-3 yağ asitlerinin besinler aracılığıyla vücudun kullanımı için sağlanması zorunludur (Jump, 2002). Oral yolla n-3 yağ asitleri birkaç hafta süreli bir diyetten sonra hücre membranına girer ve metabolize edilir (Çelik, 2006). n-3 PUFA'lar sindirildikten sonra neredeyse bütün hücelere yayılırlar ve hücre zar yapısı ve işlevi, eikozanoid sentezi, hücre sinyal iletimi ve gen ekspresyonu gibi çok sayıda işlevde görev alırlar (Jump, 2002). Diyetle balık yağı alımı artırıldığında birçok hücrenin membranında n-3/n-6 yağ asidi oranı değişmektedir. Eritrositlerde, nötrofillerde, beyin ve karaciğer hücrelerinde n-3 lehine değişiklik olmaktadır. Parenteral balık yağı verildiğinde plazma fosfolipidlerinde, plateletlerde, kırmızı kan hücrelerinde ve lökositlerde n-3 yağ asitlerinde artma görülmektedir. n-3 yağ asitlerinin ayrıca akciğer dokularına, karaciğer hücrelerine ve intestinal mukozaya girdiği belirlenmiştir (Çelik, 2006).

n-3 ve n-6 yağ asitlerinin metabolizmalarının bu kadar önemli olması, bu süreçlerde oluşturulan eikozanoidler, tromboksanlar (TB), lökotrienler (LT) gibi hormonal aktivite gösteren metabolitlerin oluşmasındandır. Bu metabolitler vücutta birçok noktada anahtar rol oynarlar (Calder ve Grimble, 2002; Calder, 2003; Sijben ve Calder, 2007).

n-3/n-6 yağ asitlerinin 1/1-1/4 arasında alınmasının faydalı olduğu bilinmektedir (Simopoulos ve ark., 2000). n-3 ve n-6 yağ asitleri vücutta birbirine dönüştürülemezler ve metabolik ve fonksiyonel olarak birbirlerinden farklılık göstermektedir. Bunların vücuttaki dengesi büyüme ve gelişmede önem arz etmektedir (Başkaya, 2007). Balık yağı olarak bilinen n-3 ile bitkisel yağlarda bulunan n-6 yağ asitleri dölleme anından başlayarak fetal dönemden itibaren yaşam boyunca vücuttaki doku hücrelerinin önemli yapı taşlarını oluştururlar (Thomas ve ark., 2004).

n-3 yağ asitlerinden zengin balıkların haftada 200-300 g alınmasının (haftada 1-2 öğün) kardiyovasküler hastalık riskini azalttığına inanılmaktadır (Gotto, 1998). Yapılan çalışmalarda diyet enerjisinin % 0,2-0,3'ünün ALA'dan gelmesi önerilmektedir. Bu yağ asidinin metaboliti olan DHA beyin ve retinadaki görevlerinden dolayı besinlerle alınmalıdır (Köksal ve Gökmen, 2000).

### 1.4.1. PUFA'nın Biyolojik Roller

3 ana rolü vardır (Calder, 1997).

-Lipid metabolizmasını düzenlemektedir.

-Hücre membranının önemli bileşenlerinden fosfolipidler içerisinde bulunmaktadır. Genel olarak hücre membranının % 50'sini oluşturur. Membran fosfolipidlerindeki yağ asitleri, membran akışkanlığına katkıda bulunmakta ve membran proteinlerinin aktivitesini düzenlemektedir.

-Prostaglandin (PG), TB ve LT gibi biyoaktif moleküllerin sentezlenmesinde önemlidir.

### 1.4.2. Esansiyel Yağ Asitleri

Belirli yağ asitlerinin vücut için esansiyel olduğu ilk olarak Evans ve Burr tarafından 1929 yılında ortaya atılmıştır (Akça, 2008). Bir besin öğesinin elzem (esansiyel) olması demek; organizmada sentezlenememesi ve dışarıdan alınmasının gerekmesi, alınmadığı zaman yetersizliğinin sonucunda spesifik semptomlar oluşturmasıdır (Aksoy, 2000). Vücudun üretemediği ve mutlaka besinler yoluyla alınması gereken yağ asitlerine esansiyel yağ asitleri denir (Harris ve ark., 2008). Esansiyel yağ asitlerinin dışarıdan alınma zorunlulukları vardır (Burdge ve Calder, 2005; Mickleborough, 2005). İnsan beslenmesinde çok önemli ve elzem rol oynayan PUFA, LA ve ALA bitkilerde sentezlenebilirken diyetle alınan diğer iki yağ asidi türü olan SFA ve MUFA'dan (n-9) farklı olarak, insan vücudunda enzim eksikliği sebebiyle sentezlenemezler ve bu nedenle de esansiyel yağ asitleri olarak kabul edilirler (Başkaya, 2007; Sijben ve Calder, 2007; Wendel ve ark., 2007). Hayvansal organizmalarda C 3-4 ve 6-7 arasındaki çift bağlar sentezlenemediğinden n-3 ve n-6 serisi tüm yağ asitleri esansiyel nitelik taşırlar (Başkaya, 2007). İnsanda ve diğer memelilerde özellikle oleik asite kadar gerçekleşen desaturasyon reaksiyonu (çift bağ eklenmesi) oleik asitten sonra gerçekleşmediği için LA ve ALA'nın oleik asitten dönüşümleri sağlanamamakta ve dolayısıyla dışarıdan besinlerle alınma zorunluluğu ortaya çıkmaktadır (Burdge ve Calder, 2005; Mickleborough, 2005).

Esansiyel yağ asitleri, organizmada eikozanoid ve ürünlerinin öncüsüdür. Eikozanoidler sindirim, üreme ve bağışıklık sistemlerinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Ayrıca elzem yağ asitlerinin doğrudan biyolojik aktiviteleri de bulunur (Harris ve ark., 2008). n-3 ve n-6 elzem yağ asit grubundan oluşan yağ asitleri hücre yapısı ve PG sentezinde kullanılırlar ve membranı oluşturan yapılar ve biyokimyasal süreçlerin modulatorleri olarak önemli fonksiyonları yerine getirirler. n-3 yağ asitleri membran akışkanlık özelliklerini düzenler. Esansiyel yağ asitleri eksikliğine bağlı gelişen membran sertliği transport fonksiyonlarını, reseptör etkileşimini ve sayısını olumsuz yönde etkiler (Aksoy, 2000; Alekseeva ve ark., 2000; Fürst ve Kuhn, 2000; Mendez-Sanchez ve ark., 2001).

Esansiyel yağ asitleri besinlerle organizmaya alınan antioksidanlar içerisinde geniş bir yer tutar. Esansiyel yağ asitleri biyolojik hücre membranlarının asıl yapısal bileşenleridir ve sağlıklı hücre fonksiyonları için esansiyel yağ asitleri olan n-6 ve n-3 yağ asitlerini dengeli bir şekilde tüketmek gerekmektedir (Simopoulos, 1991). Esansiyel yağ asitleri yetersizliğinde ise bu yağ asitlerinin yerini oleik asitten sentezlenen eikosatrienoik asit (20:3 n-9) alır ve hücre zar yapısı ile fonksiyonları üzerine olumsuz etkiler yaratır. Bu zararlı etkiler, özellikle mitokondrilerde ve mitokondriye spesifik hücre fonksiyonlarda (oksidatif fosforilasyon gibi) kendini gösterir. n-3 ve n-6 yağ asitlerinin dengeli alımı, organizma için temel olan ideal kan dolaşımını sağlar, beynin gelişimine, sağlıklı büyümeye ve bağışıklık sisteminin güçlenmesine yardımcı olur (Başkaya, 2007).

### **1.4.3. Balık Yağı**

Değerli bir n-3 kaynağı olan balık yağı, ilk kez Dr. Samuel Kay tarafından romatizmal ağrılar ve kemik hastalıkları tedavisinde kullanılmıştır. Viktorya döneminde gut, verem, bronşit, kronik cilt hastalıkları ve raşitizm gibi hastalıkların iyileşmesinde etkili olduğu saptanmıştır. Balık yağının A ve D vitaminleri yönünden zengin bir kaynak olduğu anlaşıldıktan sonra bu konuda araştırmalar hızlanmış ve aşırı miktarda hayvansal yağla beslendikleri halde Grönland Eskimolarının kan kolesterol düzeylerinin düşük olduğu,

koroner kalp hastalıklarının, kanser, romatoid artrit, ateroskleroz ve tromboza bağlı akut miyokard enfarktüsü, tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıklar, bronşiyal astma, allerjik hastalıklar, psöriazis ve multiple skleroz oranlarının diğer toplumlara göre düşük olduğu ve trombosit fonksiyon zayıflığı görülmüştür. Bu durum Eskimoların balıkla beslenmeleri nedeniyle fazla miktarda EPA ve DHA gibi n-3 PUFA almalarına bağlanmıştır. Eskimoların beslenme alışkanlıkları araştırılmış ve günde ortalama 400 g yağlı balık ve deniz ürünleri ile beslendikleri ortaya konmuştur. (Harris, 2004; Besler ve Coşkun, 2006).

n-3 PUFA özellikle, miyokard, retina, beyin ve spermatozoada bol miktarda bulunurlar ve bu dokuların gelişmesi, doğru ve tam çalışması ve düzenleyicisi oldukları birçok fizyolojik sürecin işlemesi için elzemdirler. Genel olarak n-3 yağ asitleri bu işlevlerine bağlı olarak, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar, kalp ve damar hastalıkları, hipertansiyon, romatoid artrit, astım, glomerulonefrit, alzheimer, bağırsak hastalıkları, psöriazis, böbrek yetmezliği, sistemik lupus eritematozis, yenidoğanlarda elzem yağ asidi yetersizlikleri (retina ve beyin gelişiminde), Crohn hastalığı, meme, kolon ve prostat kanserleri, osteoporoz, atopik dermatit, psikiyatrik hastalıklar, tip 2 diyabet gibi birçok hastalığın önlenmesi ve tedavisinde etkin rol oynamaktadırlar. Ayrıca bebeklerde sinir dokusu, retina ve beyin gelişiminde ve yeni doku oluşumunda önemli bir yer almaktadır (Connor, 2000; Alekseeva ve ark., 2000; Mendez-Sanchez ve ark., 2001; Calder ve Grimble, 2002; Hasler, 2002; Calder, 2003; Helland ve ark., 2003; Sarsılmaz ve ark., 2003b; Harris, 2004; Mac Lean ve ark., 2004; Coşkun, 2005; Sijben ve Calder, 2007; Akça, 2008).

n-3 PUFA'nın vücudun bütün dokularında böyle yaygın olarak bulunduğu ve elzem rol oynadığı düşünülürse, bu yağ asitlerinin insanlarda görülen hastalıkların büyük bir kısmında etkili olması şaşırtıcı değildir (Sijben ve Calder, 2007).

Yapılan araştırmalar sonucunda n-3 PUFA'ların plazma lipid düzeyi regülasyonu, insülin etkisi, kalp damar sistemi ve bağışıklık sistemi, sinir gelişimi ve görme duyusu gibi normal sağlık koşullarındaki ve kronik hastalıkların mekanizmalarında rol oynayan çeşitli fizyolojik olaylarda etkisi gösterilmiştir. LA, ALA, EPA ve DHA'nın diyetle belirli bir oran içinde alınması kronik hastalıkların önlenmesinde önemlidir (Jump, 2002).

Daha önce yapılmış olan araştırmalarda, balık yağında bol miktarda bulunan n-3 yağ asitlerinin (DHA, EPA, ALA) antioksidan, antienflamatuvar, antihipertansif, antiapoptotik, yangı giderici, antitrombotik, antiaterotrombojenik, antiaritmik, antiateratojenik, hipolipemik ve damar genişletici özelliklere sahip olduğu, hücreyel immün yanıtın kontrolünde de rolü olduğu ve bu nedenle organizma için koruyucu olduğu bildirilmiştir (Sarsılmaz ve ark., 2003a; Sarsılmaz ve ark., 2003b; Din ve ark., 2004; Harris, 2004; Zararsız ve ark., 2006a; Zararsız ve ark., 2006b; Kuş ve ark., 2008a; Kuş ve ark., 2008b).

n-3 yağ asitleri insülin direncine karşı koruyucudur, membran akışkanlığı, insülin reseptörleri ve insülin aktivasyonunu arttırmaktadır (Feskens ve ark., 1991), davranış bozuklukları, öğrenme ve uyku problemlerini azaltır, kalp krizi geğirmiş erkeklerde ölüm oranını % 29 azaltır (Harris 2004). Günde en az 28 g balık yiyen insanlarda kalp krizine bağlı ölüm oranını yarı yarıya azaltır (Simopoulos, 1991).

n-3'ten zengin balık yağının, hücreyel savunmada ve inflamasyonda yararlı etkileri görölmüştür (Wanten ve Calder, 2007). AA, EPA ve DHA, aynı zamanda lipoksin (LX) ve resolvin olarak adlandırılan antienflamatuvar moleküllerin de öncüsüdür ve enflamasyonun çözölmesine neden oldukları için resolvin denir (Hong ve ark., 2003). Balık yağının hematopoezisi uyardığı ve immün sistemi desteklediği gösterilmiştir. n-3 yağ asitleri immün yanıtta yangıyı azaltıcı etkileri vardır (Mitre ve ark., 2005).

n-3 yağ asitleri, antienflamatuvar ve antiaterosklerotik özellikleri bulunan NO'nun oluşumunda yer alan enzimlerin sentezini uyararak endotelial NO üretimini arttırlar (Marcheselli ve ark., 2003).

n-3 yağ asitlerinin oksidatif stres üzerinde etkisi vardır. Yapılan çalışmalarda EPA ve DHA'nın ayrı ayrı veya birlikte kullanımının oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Bu etkinin olası mekanizmasının n-3 PUFA'ların immün modölyasyon etkisine ve lökosit aktivasyonunu azaltmasına bağlı olduğu düşünölmektedir (Von Schacky, 2007).

**Çalışmamızın amaçları:**

- 1- Rat testisleri üzerinde etanolün neden olduğu morfometrik değişikliklerin saptanması,
- 2- Rat testisleri üzerinde etanolün neden olduğu apoptotik değişikliklerin ortaya çıkarılması,
- 3- Rat testisleri üzerinde etanolün neden olduğu oksidatif hasarın biyokimyasal parametrelerle belirlenmesi,
- 4- Rat testisleri üzerinde etanolün neden olduğu değişiklikler üzerine kuersetinin etkilerinin tespit edilmesi,
- 5- Rat testisleri üzerinde etanolün neden olduğu değişiklikler üzerine balık n-3 yağ asitlerinin etkilerinin belirlenmesi,
- 6- Rat testisleri üzerinde etanolün neden olduğu değişiklikler üzerine kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin birlikte kullanılmasının etkilerinin ortaya çıkarılmasıdır.

Çalışmamızda elde edilen bulgular sayesinde zararlı etkileri çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuş olmasına rağmen günümüzde gençlik çağından itibaren giderek artan miktarlarda tüketilmekte olan ve laboratuvar hayvanları ile insanlarda erkek üreme aktivitelerini baskıladığı ve testislerde dejeneratif değişikliklere neden olduğu bilinen alkolün zararlı etkilerine karşı kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin yer aldığı tedavi seçenekleri ve yeni deneysel çalışmalar için öncülük yapılacaktır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (AKUHADYEK) tarafından onaylanmıştır ve çalışma süresince AKUHADYEK'in belirlediği etik kurallara uygun olarak çalışılmıştır (Sayı: B.30.2.AKÜ.0.9Z.00.00/154 Tarih: 15.09.2009).

### 2.1. Deney Hayvanlarının Bakımı

Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı'ndan (HÜDAL) temin edilen ağırlıkları 275-325 g arasında değişen 3 aylık 45 adet erişkin Wistar-Albino cinsi erkek rat üzerinde gerçekleştirildi. Deney süresi boyunca tüm deneklerimiz  $21\pm 2$  °C oda ısısında, %  $60\pm 10$  nem ortamında, 12 saat ışık (7:00-19:00) ve 12 saat karanlıkta (19:00-7:00) tutuldu. Ratlar özel olarak yaptırılan kafeslerde barındırıldı. Deney süresince ratların beslenmesi için hazır pellet yem ve çeşme suyu kullanıldı. Ratların yem ve su tüketiminde sınırlama yapılmadı. Hergün ratların kafes temizliği yapılarak yemleri ve içme suları değiştirildi.

### 2.2. Grupların Oluşturulması ve Uygulamalar

Ratlar çalışmaya başlamadan 5 gün önce laboratuvara alınarak ortama uyum sağlaması için bekletildi. Grupların kendi içerisinde homojen olmasına ve gruplardaki rat ağırlık toplamalarının yaklaşık aynı değerde olmasına dikkat edilerek aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip ratlar gruplandırıldı. Çalışmamız aşağıda belirtilen 5 grup üzerinde gerçekleştirildi. Herbir grup, rastgele seçilen 9 adet rattan oluşturuldu. Deneyde kullanılan tüm ratların vücut ağırlıkları deneyin başında ve sonunda tartıldı (Tablo 3.1).

**Grup I. Kontrol Grubu (n = 9):**

Kontrol grubu ratlara 3 g/kg serum fizyolojik (SF) (% 0,9'luk NaCl) intragastrik gavaj yoluyla hergün verildi.

**Grup II. Etanol Grubu (n = 9):**

Bu gruptaki ratlara distile su ile çözülerek hazırlanmış % 40'lık etanol (Sigma-Aldrich Absolute Ethyl Alcohol % 99 solution, Steinheim, Germany) solüsyonu 3 g/kg dozunda intragastrik gavaj yoluyla hergün verildi.

**Grup III. Etanol + Kuersetin Grubu (n = 9):**

Bu gruba distile su ile çözülerek hazırlanmış % 40'lık etanol solüsyonu 3 g/kg dozunda ve 270 mg/kg dozundaki kuersetin (Quercetin hydrate, Sigma-Aldrich Quercetin Hydrate  $\geq$ 95%, Steinheim, Germany) intragastrik gavaj yoluyla hergün uygulandı.

**Grup IV. Etanol + Balık n-3 Yağ Asidi Grubu (n = 9):**

Bu gruptaki ratlara distile su ile çözülerek hazırlanmış % 40'lık etanol solüsyonu 3 g/kg dozunda ve 400 mg/kg dozundaki balık n-3 yağ asidi (New Life EFA S-1200, Eurocaps Limited, England) intragastrik gavaj yoluyla hergün verildi.

**Grup V. Etanol + Kuersetin + Balık n-3 Yağ Asidi Grubu (n = 9):**

Bu gruba distile su ile çözülerek hazırlanmış % 40'lık etanol solüsyonu 3 g/kg dozunda, 270 mg/kg dozundaki kuersetin ve 400 mg/kg dozundaki balık n-3 yağ asidi intragastrik gavaj yoluyla hergün verildi.

Sekiz haftalık deney süresi sonunda tüm ratlar vücut ağırlığı tartıldıktan sonra derin ketamin (90 mg/kg) + ksilazin (10 mg/kg) anestezisi altında sol ventrikülden kanı alınarak sakrifiye edildi. Hayvanlara ait testisler çıkartılarak çevre dokulardan temizlendi ve ağırlıkları tartıldı (Tablo 3.3). Her rata ait sol testis biyokimyasal, sağ testis ise histopatolojik incelemelerde kullanılmak üzere uygun ortamlara alındı.



### 2.3. Histolojik Uygulamalar

Mikroskopik incelemeler için alınan testis doku örnekleri % 4'lük paraformaldehit solüsyonunda tespit edilerek trimleme işlemi yapıldı. Elde edilen doku trimleri 1 gece çeşme suyunda yıkandıktan sonra rutin histolojik takip serilerinden geçirilerek parafine gömüldü (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Histolojik takip basamakları

Sıra No	Kullanılan Madde	Süre
1	% 70 Alkol	1 saat
2	% 90 Alkol I	1 saat
3	% 90 Alkol II	1 saat
4	% 96 Alkol I	1 saat
5	% 96 Alkol II	1 saat
6	% 100 Alkol I	45 dk
7	% 100 Alkol II	45 dk
8	% 100 Alkol III	45 dk
9	Ksilol I	1 saat
10	Ksilol II	1 saat
11	Ksilol III	1 saat
12	Yumuşak Parafin	1 saat
13	Y. Parafin + Sert Parafin	1 saat
14	Sert Parafin	3 saat

Histopatolojik inceleme için mikrotomda 5µm kalınlığında kesitler alınarak, hematoxylin-eozin (H-E) ile boyandı (Tablo 2.2). Hazırlanan preparatlar araştırma mikroskopunda (Olympus CX31-Japan) incelenerek 40X büyütmede fotoğrafları çekildi. Seminifer tübüllerdeki etkilenmeyi saptamak için araştırma mikroskopunda ve mikroskoba uyarlanan oküler mikrometre yardımıyla bütün gruplara ait 100'er seminifer tübülün çapları ölçüldü. Her tübülün çapı dörder defa ölçülüp, ortalaması alındı.

**Tablo 2.2.** Hematoksilen - Eozin boyama protokolü

<b>Kullanılan Madde</b>	<b>Süre</b>
Ksilen (I)	10 dk
Ksilen (II)	10 dk
Ksilen (III)	10 dk
% 100 (Absolü) Alkol	2 dk
% 96 Alkol	2 dk
% 80 Alkol	2 dk
% 70 Alkol	2 dk
Çeşme Suyu	2 dk
Hematoksilen	5 dk
Çeşme Suyu	4 dk
Eozin	30 s
% 80 Alkol	2 kez daldır çıkar
% 96 Alkol	2 kez daldır çıkar
% 100 (Absolü) Alkol	5 dk
Ksilen (I)	10 dk
Ksilen (II)	10 dk
Ksilen (III)	10 dk
Entellan ile kapat	

## **2.4. TUNEL (Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Mediated dUTP Nick End Labeling) Yöntemi**

Apopitozis rutin histolojik teknikler ile gösterilebilir. H-E boyama yöntemi son zamanlarda apopitozisi tespit etmede daha hassas yöntemlerle birleştirilmiştir. Bu yöntemlerin başında TUNEL yöntemi gelmektedir.

Apopitozisin belirlenmesi amacı ile TUNEL tekniğinden yararlanıldı; deneylerde TUNEL kiti (Calbiochem, FragEL™ DNA Fragmentation Detection Kit, Colorimetric-TdT Enzyme, Cat.No. QIA33, Darmstadt, Germany) kullanıldı.

### **2.4.1. TUNEL Yöntemi ile Apopitotik İnceleme**

TUNEL tekniğinde apopitotik hücreler şu şekilde belirlenir; apopitotik sinyaller DNA üzerinde kırıklar oluşturmaktadır. Açığa çıkan DNA parçacıklarının serbest 3'-OH uçlarına terminal deoksiniükleotidil transferaz (TdT) aracılığı ile biotin ile işaretlenmiş ve işaretlenmemiş deoksiniükleotidler eklenir. Daha sonra biotin ile işaretlenmiş nükleotidler, streptavidin-horseradish peroksidaz konjugatı ile tespit edilir. Diaminobenzidine, işaretlenmiş örnek ile tepkimeye girerek DNA kırığı bölgesinde çözünemeyen bir substrat oluşturur. Metil yeşili ile ters boyama yapılarak işlem sonlandırılır. Böylelikle dokulardaki apopitotik hücreler mikroskopik olarak görüntülenebilir.

### **2.4.2. TUNEL Boyama Protokolü**

Parafin bloklardan polilysin'li lamlar üzerine alınan 6µm'lik kesitler , bir gece (12 saat) 37 °C'lik etüvde bekletildikten sonra deparafinizasyona alındı.

#### **Deparafinizasyon ve Rehidratasyon:**

1. Lamlar oda ısısında 3x5 dk ksilene daldırıldı.
2. Lamlar oda ısısında 2x3 dk % 100'lük etanole daldırıldı.

3. Lamlar oda ısısında 3 dk % 90'lık etanole daldırıldı.
4. Lamlar oda ısısında 3 dk % 80'lik etanole daldırıldı.
5. Lamlar oda ısısında 3 dk % 70'lik etanole daldırıldı.
6. 1X TBS (Tris buffer saline) ile kısaca durulandı ve kesitlerin etrafı dikkatle kurulandı.

#### **Spesimenin Gecirgenliğinin Arttırılması:**

1. 2 mg/ml Proteinaz K 10 mM Tris pH8 içinde 1:100 dilüe edildi (lam başına 2 mg/ml Proteinaz K'nın 1 µl'si 10 mM Tris'in 99 µl'sine eklenerek karıştırıldı).
2. Kesitlerin tamamı 20 µg/ml proteinaz K'nın 100 µl'si ile kaplandı. Oda ısısında 20 dk inkübe edildi. İnkübasyon süresinin aşılmasına dikkat edildi. Kurumasına izin verilmedi.
3. 1X TBS ile durulandı.

#### **Endojen Peroksidaz İnaktivasyonu:**

1. % 30'luk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> metanol içinde 1:10 dilüe edildi (lam başına 10 µl % 30 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile 90 µl metanol karıştırıldı).
2. 100 µl % 3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile kesitler kaplandı. 5 dk oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon süresinin aşılmasına dikkat edildi. Kurumasına izin verilmedi.
3. 1X TBS ile durulandı.

#### **Dengeleme ve İşaretleme Reaksiyonu:**

1. 5X TdT dengeleyici tampon (equilibration buffer) 1:5 oranında dH<sub>2</sub>O ile dilüe edildi (lam başına 20 µl 5X tampon ile 80 µl dH<sub>2</sub>O karıştırıldı).
2. 100 µl 1X TdT dengeleyici tampon ile kesitler kaplandı. 30 dk oda ısısında inkübe edildi.
3. Lam başına 57,0 µl TdT işaretleme reaksiyon karışımı ve 3,0 µl TdT enzimi buzdaki mikrofüj tübüne transfer edildi ve hafifçe karıştırıldı.
4. Kesitlerdeki 1X TdT dengeleyici tampon aspire edildi. Yıkama işlemi uygulanmadan bir sonraki aşamaya geçildi.
5. Hemen 60 µl TdT işaretleme reaksiyon karışımı (daha önce hazırlanmış olan) her bir kesitin üzerine uygulandı.
6. Lamlar chamber'da nemli ortama alınarak 37 °C'de 1,5 saat inkübe edildi.

**İsaretleme Reaksiyonunun Sonlandırılması:**

1. Lamlar 1X TBS ile durulandı.
2. Kesitler 100 µl stop solüsyonu ile kaplandı. Oda ısısında 5 dk inkübe edildi.
3. 1X TBS ile durulandı.

**Tespit:**

1. Spesimen 100 µl bloklayıcı tampon (blocking buffer) ile tamamen kaplandı. Oda ısısında 10 dk inkübe edildi.
2. 50X konjugat bloklayıcı tampon içinde 1:50 oranında dilue edildi (lam başına 2 µl 50X konjugat ile 98 µl bloklayıcı tampon karıştırıldı).
3. Bloklayıcı tampon aspire edilerek kesitler 100 µl 1X konjugat ile kaplandı.
4. Lamlar oda ısısında 30 dk inkübe edildi.
5. İnkübasyonun bitmesine 5 dk kala DAB solüsyonu hazırlandı (her 10 lam için 1 tablet DAB ve 1 tablet H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Üre, 1 ml TAP/FAUCET H<sub>2</sub>O içinde çözdürüldü).
6. 1X TBS ile durulandı.
7. 100 µl DAB solüsyonu ile kesitler kaplandı. Oda ısısında 10-15 dk inkübe edildi.
8. Lamlar dH<sub>2</sub>O ile durulandı.

**Zıt Boyama:**

1. Hemen kesitler 100 µl metil green zıt boyası ile kaplandı.
2. Oda ısısında 3 dk inkübe edildi.
3. Lamlar 2-4 defa % 100 etanole daldırılıp çıkarıldı.
4. Tekrar taze % 100 etanole 2-4 kez daldırıldı.
5. Lamlar 2-4 defa ksilene daldırıldı.
6. Kesitlerin üstü entellan ve lamel ile kapatıldı.

Bu işlemlerden geçirilerek boyanan testis doku kesitleri Olympus CX31 araştırma mikroskobu ile değerlendirildi. Gruplardaki TUNEL pozitif hücre sayıları semikantitatif olarak saptandı. Semikantitatif değerlendirme aşağıdaki biçimde yapıldı;

Yok (-), nadir (±), az (+), orta (++) , fazla (+++), çok fazla (++++).

## **2.5. Biyokimyasal Ölçümler**

### **2.5.1. Dokuların Saklanması**

Biyokimyasal analizler için alınan testis doku örnekleri öncelikle soğuk (+4 °C) 0,15 M'lık potasyum klorür (KCl) ile yıkandı ve kurutma kağıdı ile kurutuldu. Daha sonra alüminyum folyo içerisine sarılarak numaralandırıldı ve -25 °C'de homojenizasyon zamanına kadar muhafaza edildi.

### **2.5.2. Dokuların Homojenizasyonu ve Deney İçin Hazırlanması**

#### **2.5.2.1. Homojenizasyonda Kullanılan Reaktifler**

pH 7,5, 0,2 mM Tris-HCl tamponu; 0,2 mM olarak hazırlanan Tris solüsyonu ve hidroklorik asit (HCl) solüsyonu 50/39,9 (v/v) oranında karıştırılarak hazırlandı (Akkuş, 1997). Bu tampon tüm çalışmalarda kullanıldı.

#### **2.5.2.2. Homojenizasyon ve Numunelerin Hazırlanması**

Derin dondurucudan çıkarılan testis dokularının buz çözüldükten sonra soğuk distile su ile yıkandı. Bu işlem dokuların üzerine yapışmış eritrositlerin uzaklaştırılmasını sağlamak için üç defa tekrarlandı. Testis dokularının yaş ağırlıkları tartıldıktan sonra soğukluğu muhafaza edilerek cam tüplere aktarıldı. Doku üzerine 2 ml Tris-HCl tamponu eklendi. Bir buz kabının içerisine yerleştirilen cam tüpteki doku homojenizatör ile (Ultra Turrax Type T25-B, IKA Labortechnik, Germany) 13 500 devir/dk hızda homojenize edildi. Son hacim, testis dokusunun ağırlığının 5 katı olacak şekilde tampon ilave edildi. Tekrar homojenize edilerek süre 3 dk'ya tamamlandı. Her bir numune için yaş doku ağırlığı ve ilave edilen tampon miktarları kaydedildi. Hazırlanan her bir homojenattan 1 ml'lik iki numune üzeri

numaralandırılmış ependorf tüplere alınarak analiz zamanına kadar -40 °C’de saklandı. Elde edilen homojenatlardan NO, MDA düzeyi ve Lowry metodu ile homojenat protein tayini yapıldı.

Homojenatlardan 1,5 ml’lik 2 örnek daha ependorf tüplere alınarak, 3200 devir/dk hızında 30 dk süreyle +4 °C soğutmalı santrifüjde (Nüve NF 800R, Obelis SA, Brusseis, Belgium) santrifüj edilerek süpernatant elde edildi ve analiz zamanına kadar (1 hafta) -40 °C’de bekletildi. Ayrılan süpernatantlardan CAT, XO, GSH-Px aktivite ve protein konsantrasyon tayinleri yapıldı. Süpernatant 1/1 (v/v) oranında kloroform/etanol (3/5, v/v) ile vortexlenip cam tüpte 3200 devir/dk hızında 40 dk süreyle +4 °C ’de santrifüj edildi. Üstte oluşan etanol fazından protein ve SOD enzim aktivite tayini yapıldı.

### **2.5.3. Dokularda Biyokimyasal Analizler**

Biyokimyasal analizlerden enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri spektrofotometre (Shimadzu UV-Pharmaspec 1700, Japan) ile ölçülerek belirlendi.

#### **2.5.3.1. Ekstraksiyonlu ve Ekstraksiyonsuz Numunelerde Protein Tayini**

Tüm testis dokularındaki protein ölçümleri Lowry ve ark. (1951)’nin belirlemiş olduğu yöntemle gerçekleştirildi. Alkali çözeltide bakır-protein kompleksi oluşarak fosfomolibdat-fosfotungstat reaktifini (Folin-Ciocalteu-Phenol reaktifi) redükler ve koyu mavi bir renk oluşur. Oluşan rengin koyuluğu ortamdaki protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

#### **Kullanılan reaktifler ;**

CuSO<sub>4</sub>, Na<sub>3</sub>Sitrat, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, Phenol-Folin-Ciocalteu reaktifi.

### 2.5.3.2. Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Belirlenmesi

Testis MDA düzeyleri Draper ve Hadley (1990)'in metoduna göre belirlendi. Bu metotta lipid peroksidasyon ürünü olan MDA, +90 °C'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek 532 nm'de maksimum absorbanans veren pembe renkli kompleks oluşur. Spektrofotometrede ölçüm yapıldıktan sonra MDA-TBA kompleksi absorbanans katsayısı ( $1,56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ ) kullanılarak MDA konsantrasyonu hesaplandı. Sonuçlar nmol/g protein olarak ifade edildi.

#### **Kullanılan reaktifler ;**

29 mmol/l TBA çözeltisi (pH 2,8), 6 M HCl ve n-Butanol kullanıldı.

### 2.5.3.3. Nitrik Oksit (NO) Düzeyinin Belirlenmesi

Vücutta endojen üretilen NO, üretildiği bölgede saniyeler içinde okside olarak önce nitrit ( $\text{NO}_2^-$ )'e daha sonra da nitrat ( $\text{NO}_3^-$ )'a dönüşmektedir. Ayrıca proteinden zengin homojenatta NO analizi yapılırken spesifik olmayan reaksiyonlar da meydana gelebileceğinden, öncelikle numunelerde deproteinizasyon işlemleri yapıldı. Dokularda  $\text{NO}_2^-$  ve  $\text{NO}_3^-$  seviyeleri deproteinizasyon işleminden sonra Griess reaksiyonu ile ölçüldü (Cortas ve Wakid, 1990). Total nitrit ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ), bakır kaplı kadmiyum granülleri ile nitrat redüksiyonu sağlanarak spektrofotometrik olarak 545 nm'de değerlendirildi. Sonuçlar  $\mu\text{mol/g}$  protein olarak verildi.



#### 2.5.3.4. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Belirlenmesi

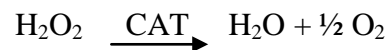
SOD aktivitesi Sun ve ark. (1988)'nin metoduna ve Durak ve ark. (1993)'nin tarif etmiş olduğu modifikasyona göre belirlendi. Bu metodun prensibi nitroblue tetrazolium'un (NBT) süperoksit üreticisi olan ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafından indirgenmesi esasına dayanmaktadır. Ortamda oluşan süperoksit radikalleri NBT'yi indirgeyerek renkli bileşik oluşturur. Bu renkli kompleks 560 nm'de maksimum absorbands verir. Bir SOD ünitesi; NBT redüksiyonunu % 50 oranında inhibe eden enzim aktivitesidir. Sonuçlar U/mg protein olarak ifade edildi.

##### **Kullanılan Reaktifler:**

SOD reaktifi [0,3 mmol/l ksantin, 0,6 mmol/l EDTA (2 Na tuzu), 150 µmol/l NBT, 400 mmol/l Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1 g/l bovine serum albumin (BSA)], 167 U/l XO, 0,8 mmol/l CuCl<sub>2</sub>.

#### 2.5.3.5. Katalaz (CAT) Aktivitesinin Belirlenmesi

CAT aktivitesi Aebi (1974) tarafından tanımlanan metoda göre belirlendi. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 240 nm'de maksimum absorbands verir. Deney ortamına ilave edilen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> CAT tarafından su ve oksijene parçalanmakta, bu ise kendini ultraviyole spektrumunda absorbands azalması şeklinde göstermektedir. Enzim aktivitesi ile ortamda azalan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> düzeyleri spektrofotometrik olarak 240 nm'de belirlendi. Bu dalga boyunda numune ilavesi ile absorbands azalması her 15 s'de bir defa olmak üzere 5 dk süre ile kaydedildi. Lineer absorbands azalmasının değerleri alınarak hesaplama yapıldı. Aktivite düzeyleri k/g protein olarak ifade edildi. Absorbanstaki bu azalma CAT enziminin aktivitesi ile doğru orantılıdır. Reaksiyon şu şekildedir ;



##### **Kullanılan reaktifler:**

Fosfat tamponu (pH 7,50 mM), absorbandsı 0,500 nm'ye H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile ayarlanmış olan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'li fosfat tamponu (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> çözeltisi).

### **2.5.3.6. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivitesinin Belirlenmesi**

GSH-Px aktivitesi Paglia ve Valentina (1967)'nin metodu ile ölçüldü. GSH-Px enzimi, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> varlığında GSH'ın okside glutasyon (GSSG)'a yükseltgenmesini katalizler. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. GSH-Px aktivitesi, NADPH'ın NADP<sup>+</sup>'ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının 340 nm'de okunmasıyla hesaplandı. Sonuçlar U/g protein şeklinde belirtildi.

#### **Kullanılan Reaktifler:**

150 mM redükte GSH, 8 mM NADPH, 1 M NaN<sub>3</sub>, enzim [1,5 ml 3,2 M (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> +50 µl GSH redüktaz], 2 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, fosfat tamponu (pH=7,50 mM).

### **2.5.3.7. Ksantin Oksidaz (XO) Aktivitesinin Belirlenmesi**

Doku XO aktivitesi Prajda ve Weber (1975)'in metoduna göre ölçüldü. Numunede bulunan XO enzimi ortamdaki ksantini ürik asite çevirmektedir. Oluşan ürik asit miktarı, % 100'lük triklorasetik asit ilavesi ile sabitlenerek spektrofotometrede 293 nm dalga boyunda ölçüldü. Sonuçlar U/g protein olarak verildi.

## **2.6. Total Testosteron Tayini**

Kuru, jelli vakumlu tüpe alınan ratların kanları, 2750xg rcf'de 10 dk santrifüj edilerek serum elde edildi. Yöntem olarak, immünoassey yöntemlerden olan kemilüminesans kullanıldı. Serum total testosteron seviyesinin belirlenmesi için total testosteron kiti kullanıldı (Cayman Chemical Company, Testosterone EIA Kit, Catalog No. 582701, USA). Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.

## 2.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde ‘‘SPSS 16.0 for Windows’’ istatistik paket programı kullanıldı. Grupların dağılımı (homojenitesi) Shapiro Wilk testi, karşılaştırılması One-way ANOVA (homojen gruplarda) ve Kruskal Wallis H testi (heterojen gruplarda), ikili karşılaştırmalar ise Student-t testi (homojen grup ve parametrik değerlerde) ve Mann Whitney U Testi (heterojen grup ve non-parametrik değerlerde) ile yapıldı. Elde edilen ‘‘p’’ değerinin  $<0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlılık ifadesi olarak kabul edildi. Elde edilen sayısal değerler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak tabloya geçirildi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Morfometrik Bulgular

##### 3.1.1. Vücut Ağırlıkları ve Ağırlık Kazançları

Kontrol ve deney gruplarına ait deneklerin başlangıç ve bitiş vücut ağırlıkları ile ağırlık kazançları Tablo 3.1’de, vücut ağırlık kazançlarının istatistiksel karşılaştırılması Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Gruplar vücut ağırlık kazançları bakımından karşılaştırıldığında etanol verilen grubun ağırlık kazancının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde az olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Yine kontrol grubunun ağırlık kazancı değeri etanol + kuersetin, etanol + balık n-3 yağ asidi ve etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi gruplarının ağırlık kazancı değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 3.2).

**Tablo 3.1.** Grupların başlangıç ve bitiş vücut ağırlıkları ile ağırlık kazançları. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

Grup	n	Başlangıç Ağırlığı (g)	Bitiş Ağırlığı (g)	Ağırlık Kazancı (g)
I	9	304,444 $\pm$ 21,343	327,667 $\pm$ 24,980	23,222 $\pm$ 10,485
II	9	294,333 $\pm$ 23,060	305,0 $\pm$ 23,0	10,667 $\pm$ 4,301
III	9	295,778 $\pm$ 30,277	306,111 $\pm$ 29,726	10,333 $\pm$ 6,595
IV	9	294,889 $\pm$ 25,585	305,333 $\pm$ 25,323	10,444 $\pm$ 2,963
V	7	295,0 $\pm$ 20,616	308,0 $\pm$ 20,801	13,0 $\pm$ 4,761

**Tablo 3.2.** Vücut ağırlık kazançlarının gruplar arası ikili istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	I-II	I-III	I-IV	I-V	II-III	II-IV	II-V	III-IV	III-V	IV-V
p değerleri	0,005	0,019	0,003	0,026	AD	AD	AD	AD	AD	AD

AD: Anlamli değil ( $p>0,05$ )

### 3.1.2. Testis Ağırlıkları

Kontrol ve deney gruplarına ait deneklerin testis ağırlıkları Tablo 3.3'te, testis ağırlıklarının istatistiksel karşılaştırılması Tablo 3.4'te gösterilmiştir.

Etanol grubunun testis ağırlıklarının kontrol grubu testis ağırlıklarına göre arttığı fakat aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Etanol grubu testis ağırlıklarının etanol + kuersetin, etanol + balık n-3 yağ asidi ve etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi gruplarının testis ağırlıklarına göre istatistiksel olarak artmış olduğu saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 3.4).

**Tablo 3.3.** Grupların sağ ve sol testis ağırlıkları. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

Grup	n	Sağ Testis Ağırlığı (g)	Sol Testis Ağırlığı (g)
I	9	1,557 $\pm$ 0,132	1,576 $\pm$ 0,129
II	9	1,647 $\pm$ 0,084	1,666 $\pm$ 0,097
III	9	1,528 $\pm$ 0,102	1,544 $\pm$ 0,104
IV	9	1,526 $\pm$ 0,113	1,545 $\pm$ 0,123
V	7	1,499 $\pm$ 0,132	1,512 $\pm$ 0,126

**Tablo 3.4.** Sağ-sol testis ağırlıklarının gruplar arası ikili istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	I-II	I-III	I-IV	I-V	II-III	II-IV	II-V	III-IV	III-V	IV-V
Sağ Testis Ağırlığı	AD	AD	AD	AD	0,012	0,019	0,039	AD	AD	AD
Sol Testis Ağırlığı	AD	AD	AD	AD	0,031	0,034	0,023	AD	AD	AD

AD: Anlamli değil ( $p>0,05$ )

### 3.1.3. Testis Ağırlığı / Vücut Ağırlığı Oranı

Kontrol ve deney gruplarına ait deneklerin testis ağırlığı / vücut ağırlığı oranına ait değerler Tablo 3.5'te, testis ağırlığı / vücut ağırlığı oranlarının istatistiksel karşılaştırılması Tablo 3.6'da gösterilmiştir.

Etanol grubu testis ağırlığı / vücut ağırlığı oranının kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Etanolün yanında kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin ayrı ayrı ve birlikte verildiği grupların testis ağırlığı / vücut ağırlığı oranları ile kontrol ve etanol gruplarının değerleri arasında herhangi bir farklılık olmadığı tespit edildi (Tablo 3.6).

**Tablo 3.5.** Grupların testis ağırlığı / vücut ağırlığı oranları. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

Grup	n	Testis Ağırlığı / Vücut Ağırlığı Oranı
I	9	0,00964 $\pm$ 0,00130
II	9	0,01091 $\pm$ 0,00085
III	9	0,01009 $\pm$ 0,00099
IV	9	0,01014 $\pm$ 0,00134
V	7	0,00983 $\pm$ 0,00115

**Tablo 3.6.** Testis ağırlığı / vücut ağırlığı oranlarının gruplar arası ikili istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	I-II	I-III	I-IV	I-V	II-III	II-IV	II-V	III-IV	III-V	IV-V
p değerleri	0,015	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD

AD: Anlamli değil ( $p>0,05$ )

### 3.1.4. Seminifer Tübül Çapları

Kontrol ve deney gruplarına ait deneklerin seminifer tübül çapları Tablo 3.7’de, seminifer tübül çaplarının istatistiksel karşılaştırılması Tablo 3.8’de gösterilmiştir.

Etanol grubu seminifer tübül çaplarının kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı bulundu. Kontrol grubu seminifer tübül çaplarının etanol + kuersetin, etanol + balık n-3 yağ asidi ve etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi gruplarının seminifer tübül çaplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 3.8).

**Tablo 3.7.** Grupların seminifer tübül çapları. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

Grup	n	Seminifer Tübül Çapı ( $\mu\text{m}$ )
I	9	333,800 $\pm$ 26,875
II	9	309,750 $\pm$ 20,589
III	9	311,950 $\pm$ 24,130
IV	9	312,450 $\pm$ 31,571
V	7	315,100 $\pm$ 26,092

**Tablo 3.8.** Seminifer tübül çaplarının gruplar arası ikili istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	I-II	I-III	I-IV	I-V	II-III	II-IV	II-V	III-IV	III-V	IV-V
p değerleri	0,000	0,000	0,000	0,000	AD	AD	AD	AD	AD	AD

AD: Anlamli değil ( $p>0,05$ )

## 3.2. Işık Mikroskopik Bulgular

### 3.2.1. Kontrol Grubuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular

Kontrol grubuna ait testislerin ışık mikroskopik incelemesinde, seminifer tübüller ve bunların aralarındaki interstisyel bağ dokusu normal yapıda görüldü. Seminifer tübüllerin çok sıralı bir epitel tabakası ile döşeli olduğu gözlemlendi. Seminifer tübül epitelinin Sertoli hücreleri ve germinal seriye ait hücreler olmak üzere iki tip hücreden oluştuğu gözlemlendi. İnterstisyel dokuda ise kan damarlarının etrafında yerleşen, gevşek kromatinli nükleusa sahip, oval ya da yuvarlak Leydig hücreleri ile bağ doku hücreleri ve lenf kapillerleri normal yapıda gözlemlendi (Resim 3.1).

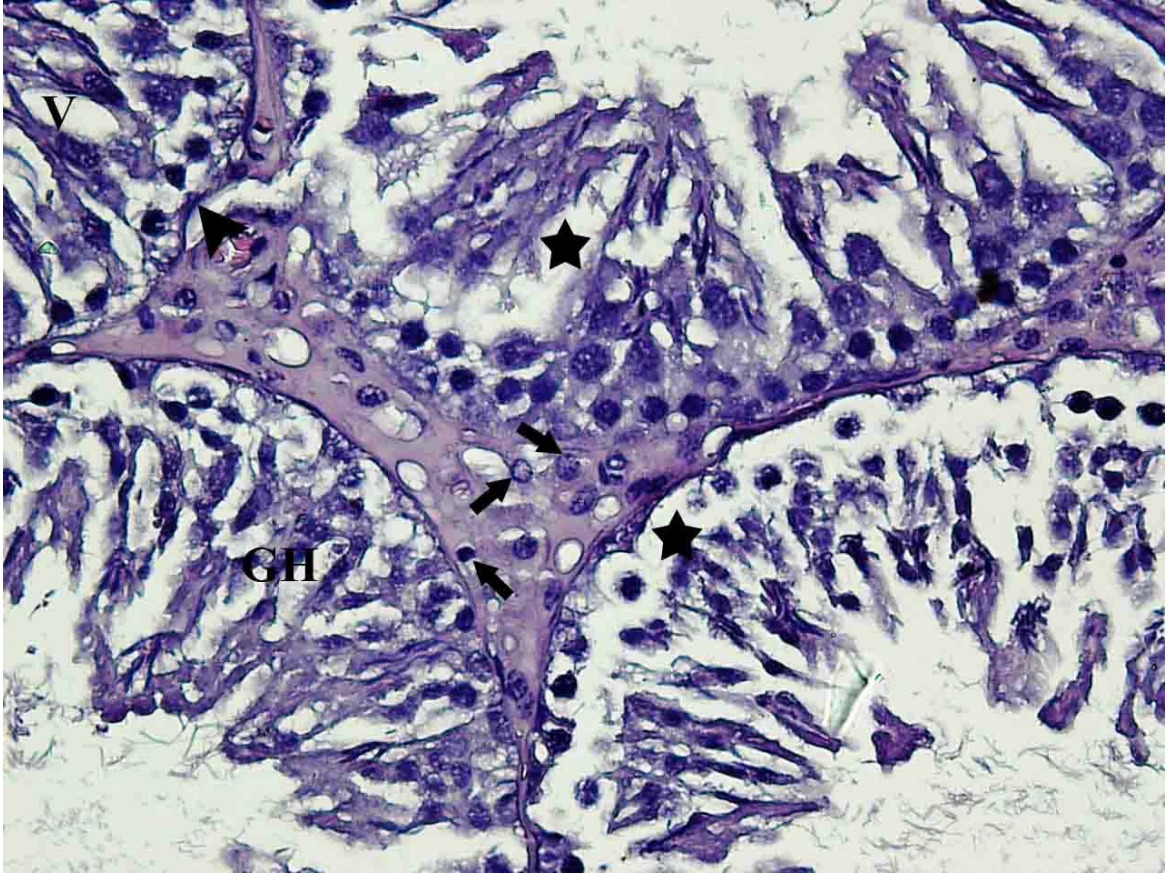


**Resim 3.1.** Kontrol grubu ışık mikroskopik görüntüsü. (GH: Germinal seriye ait hücreler, S: Sertoli hücreleri, **➔** : Leydig hücreleri) H-E, X400.



### 3.2.2. Etanol Grubuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular

Etanolün testise olan etkileri ışık mikroskopik olarak değerlendirildi. Etanol grubunda, kontrol grubuna oranla, seminifer tübüllerin birçoğunda germinal epitel hücrelerinin birbirlerinden ve bazal laminadan ayrıldıkları, bu hücrelerin deskuamasyonu sonucu peritübüler doku ile Sertoli hücreleri ve germinal hücreler arasında belirgin açılmalar ve vakualizasyonların meydana geldiği gözlemlendi. Seminifer tübüllerin birçoğunda spermatogenik hücre kaybı ve disorganizasyon izlendi. Seminifer tübüllerin bazal laminalarının ondülasyon gösterdiği tespit edildi. İnterstisyel alanda nükleuslarında piknozis, karyoreksis ve karyolizis gibi hasarlar bulunan atrofik Leydig hücreleri izlendi. İnterstisyel hücre yoğunluğunda ve vaskülarizasyonda hafif derecede değişiklikler gözlemlendi (Resim 3.2).



**Resim 3.2.** Etanol grubu ışık mikroskopik görüntüsü. (GH: Germinal seriye ait hücreler, V: Vakuoller,  $\blackrightarrow$  : Piknozis, karyoreksis ve karyolizis gözlenen Leydig hücreleri,  $\blacktriangleright$  : Bazal laminada ondülasyon,  $\star$  : Ayrışmalar) H-E, X400.

### 3.2.3. Etanol + Kuersetin Grubuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular

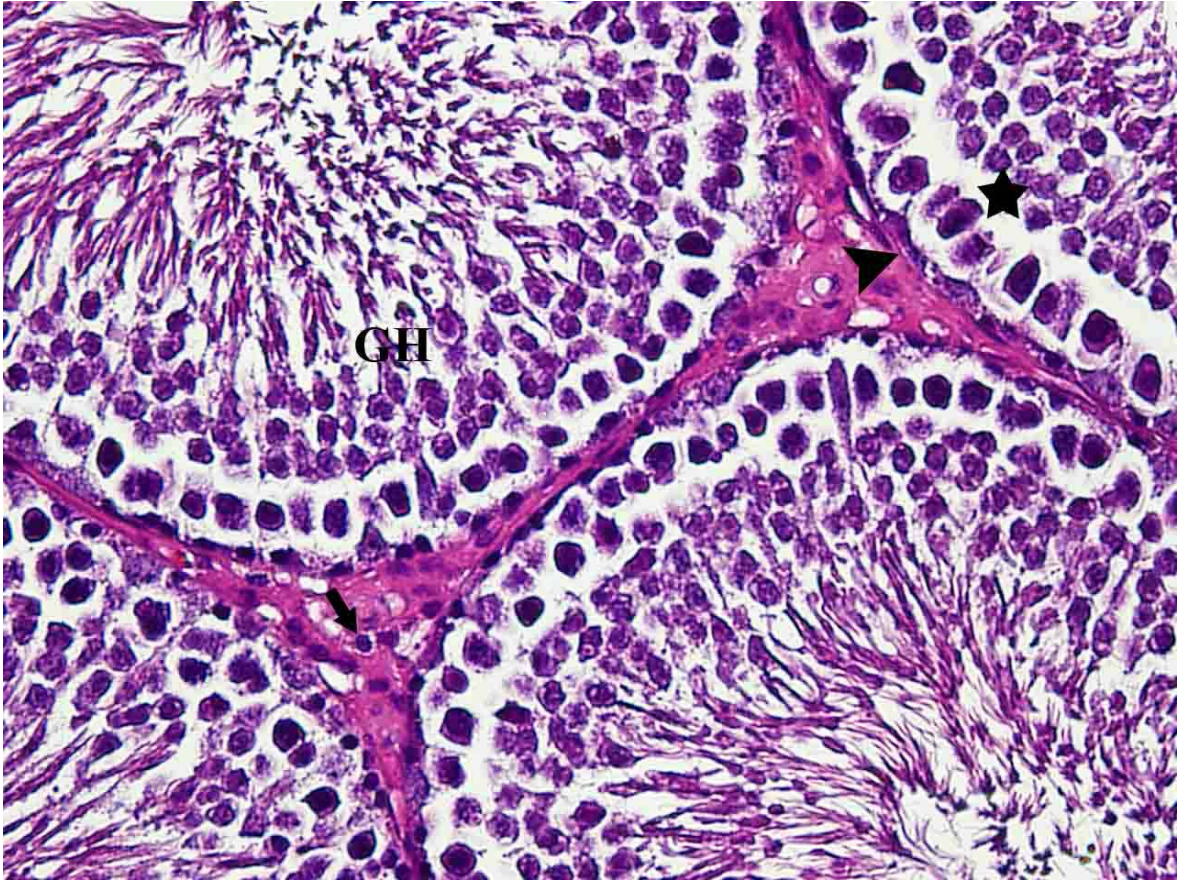
Kuersetin tedavisinin, testiste etanolün neden olduğu hasarı önlemedeki etkisi ışık mikroskopik olarak değerlendirildi. Seminifer tübüllerde germinal hücre kayıplarının etanol grubuna oranla azaldığı görüldü. Seminifer tübüllerin germinal seriye ait hücreleri içermekte olduğu ve bu tübüllerin lümeninde spermatozoonların sıklıkla bulunduğu gözlemlendi. Germinal epitel hücreleri arasındaki açılmalar ve vakualizasyonların belirgin derecede azaldığı tespit edildi. Etanol grubundaki seminifer tübüllerde görülen bazal lamina ondülasyonlarının kısmen düzeldiği görüldü. Kuersetin verilmesiyle etanol grubunda interstisyel alanda görülen Leydig hücre dejenerasyonlarının kısmen önlendiği tespit edildi (Resim 3.3).



**Resim 3.3.** Etanol + kuersetin grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. (GH: Germinal seriye ait hücreler, **→** : Leydig hücreleri, **★**: Ayrışmalar, **▶** : Bazal laminada ondülasyon) H-E, X400.

### 3.2.4. Etanol + Balık n-3 Yağ Asidi Grubuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular

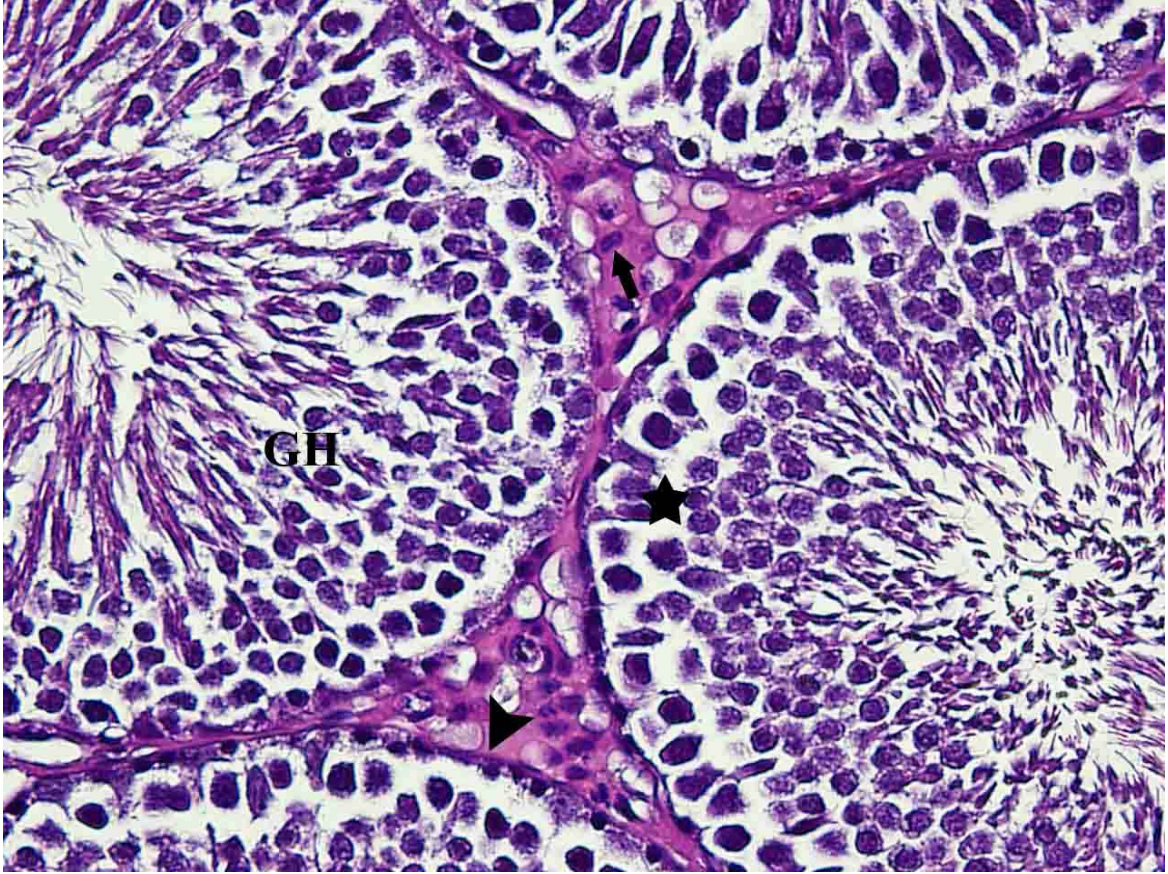
Balık n-3 yağ asitlerinin verilmesinin, testiste etanolün neden olduğu hasarı önlemedeki etkisi ışık mikroskopik olarak değerlendirildi. Işık mikroskopik bulgular etanol + kuersetin grubunun ışık mikroskopik bulguları ile benzerlik göstermekteydi. Bu grupta da seminifer tübüllerde germinal hücre kayıplarının etanol grubuna oranla azaldığı görüldü. Seminifer tübüllerin germinal seriye ait hücreleri içerdiği ve bu tübüllerin lümeninde spermatozoonların sıklıkla bulunduğu tespit edildi. Germinal epitel hücreleri arasındaki açılmalar ve vakualizasyonların belirgin derecede azaldığı gözlemlendi. Etanol grubundaki seminifer tübüllerde görülen bazal lamina ondülasyonlarının kısmen düzeldiği görüldü. Balık n-3 yağ asitlerinin verilmesiyle etanol grubunda interstisyel alanda görülen Leydig hücre dejenerasyonlarının kısmen önlendiği tespit edildi (Resim 3.4).



**Resim 3.4.** Etanol + balık n-3 yağ asidi grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. (GH: Germinal seriye ait hücreler,  $\blackrightarrow$ : Leydig hücreleri,  $\star$ : Ayrışmalar,  $\blacktriangleright$ : Bazal laminada ondülasyon) H-E, X400.

### 3 2 5. Etanol + Kuersetin + Balık n-3 Yağ Asidi Grubuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular

Kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin birlikte verilmesinin, testiste etanolün neden olduğu hasarı önlemedeki etkisi ışık mikroskopik olarak değerlendirildi. Bu grupta ışık mikroskopik olarak hem etanol + kuersetin hem de etanol + balık n-3 yağ asidi gruplarına göre daha belirgin düzelmeler gözlemlendi. Bu grupta etanol grubuna göre seminifer tübüllerde germinal hücre kayıplarının, germinal epitel hücreleri arasındaki açılmalar ve vakualizasyonların oldukça azaldığı, seminifer tübüllerde görülen bazal lamina ondülasyonlarının belirgin bir şekilde düzeldiği ve interstisyel alanda görülen Leydig hücre dejenerasyonlarının belirgin bir şekilde önlendiği tespit edildi. Seminifer tübüllerin germinal seriye ait hücreleri içermekte olduğu ve bu tübüllerin lümeninde spermatozoonların bulunduğu gözlemlendi (Resim 3.5).



**Resim 3.5.** Etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi grubuna ait ışık mikroskopik görüntü. (GH: Germinal seriye ait hücreler,  $\blackrightarrow$ : Leydig hücreleri,  $\star$ : Ayrışmalar,  $\blacktriangleright$  : Bazal laminada ondülasyon) H-E, X400.

### 3.3. TUNEL Bulguları

Çalışmamızda apoptozisi belirlemek için TUNEL metodu kullanıldı. TUNEL pozitif işaretlenen hücreler semikantitatif olarak değerlendirildi. Çalışmamızın sonucunda kontrol grubunda az (+), etanol grubunda çok fazla (++++), etanol + kuersetin grubunda fazla (+++), etanol + balık n-3 yağ asidi grubunda fazla (+++) ve etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi grubunda orta (++) düzeyde TUNEL pozitif işaretlenen hücre saptandı (Tablo 3.8).

**Tablo 3.9.** Kontrol ve deney gruplarına ait TUNEL pozitif hücrelerin semikantitatif değerlendirmesi.

GRUPLAR	I	II	III	IV	V
TUNEL	+	++++	+++	+++	++

Hücre sayısı: yok (-), nadir ( $\pm$ ), az(+), orta (++) , fazla (+++), çok fazla (++++).

### 3.3.1. Kontrol Grubuna Ait Apoptotik Bulgular

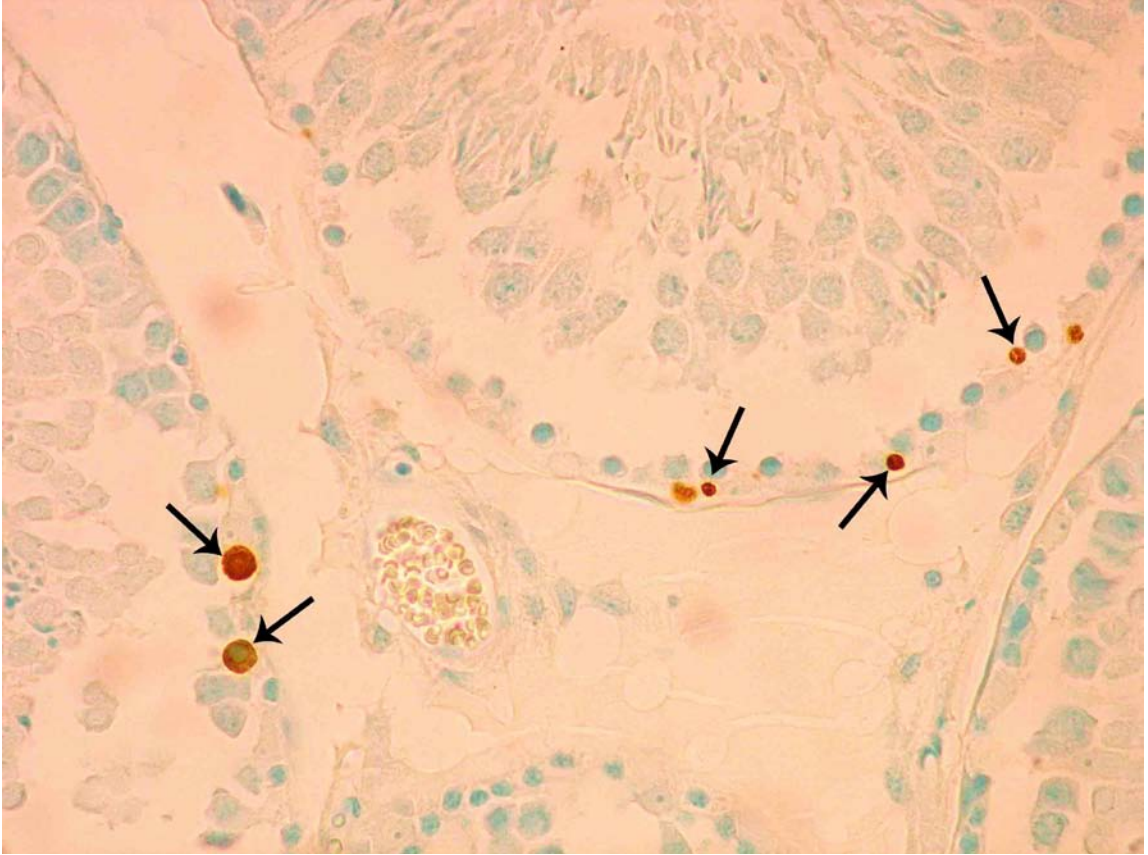
Kontrol grubuna ait testis kesitlerinde seminifer tübüllerde bulunan germinal seriye ait hücrelerin çok azında TUNEL pozitif i aretlenme gözlendi. TUNEL pozitif hücrelerin koyu kahverengi renkte boyandığı gözlendi (Resim 3.6).



**Resim 3.6.** Kontrol grubuna ait TUNEL boyama görüntüsü.  
←→ : TUNEL pozitif işaretlenen apoptotik hücre). X400.

### 3.3.2. Etanol Grubuna Ait Apoptotik Bulgular

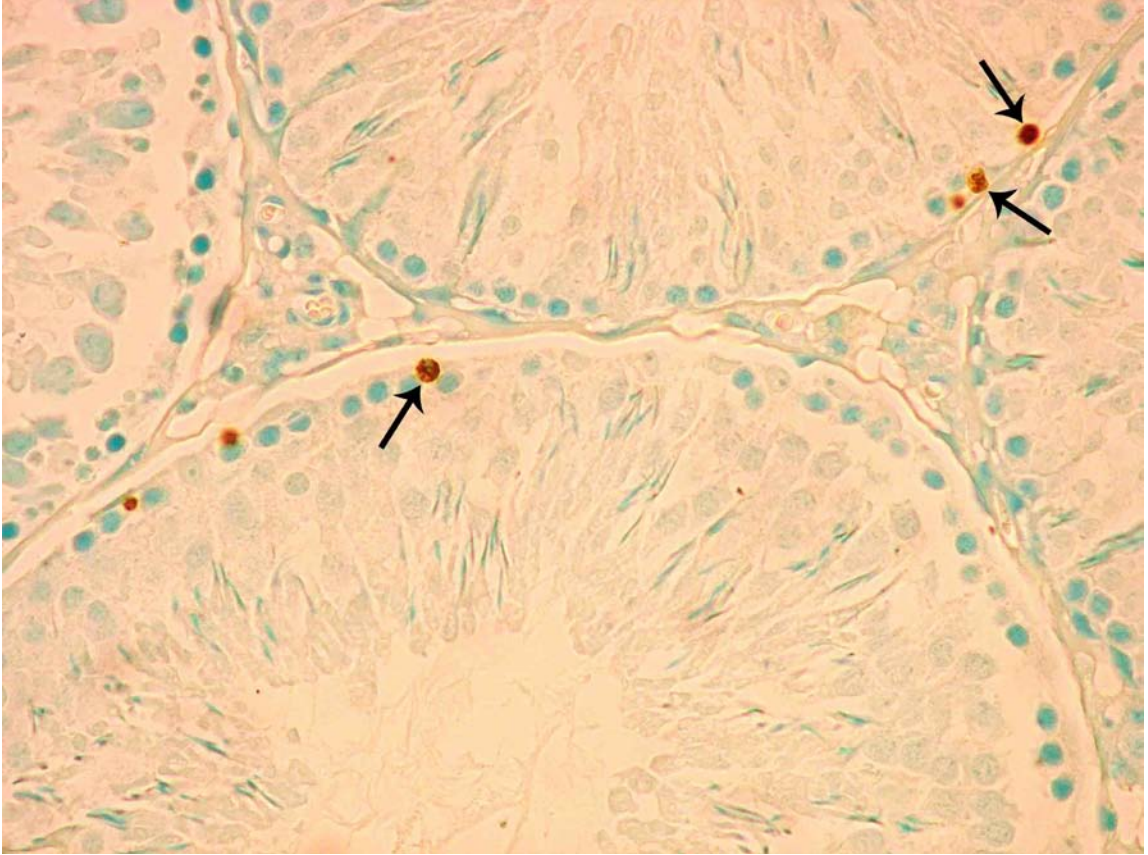
Etanol grubunda kontrol grubuna oranla seminifer tübüllerdeki germinal seriye ait hücrelerde TUNEL pozitif işaretlenen hücre sayısında belirgin artış olduğu gözlemlendi (Resim 3.7).



**Resim 3.7.** Etanol grubuna ait TUNEL boyama görüntüsü.  
(**↔** : TUNEL pozitif işaretlenen apoptotik hücreler). X400.

### 3.3.3. Etanol + Kuersetin Grubuna Ait Apoptotik Bulgular

Etanol + kuersetin grubunun testis kesitlerinde görülen seminifer tübüllerdeki germinal seriye ait hücrelerde TUNEL pozitif işaretlenen hücre sayısının etanol grubuna oranla kısmen azaldığı tespit edildi (Resim 3.8).

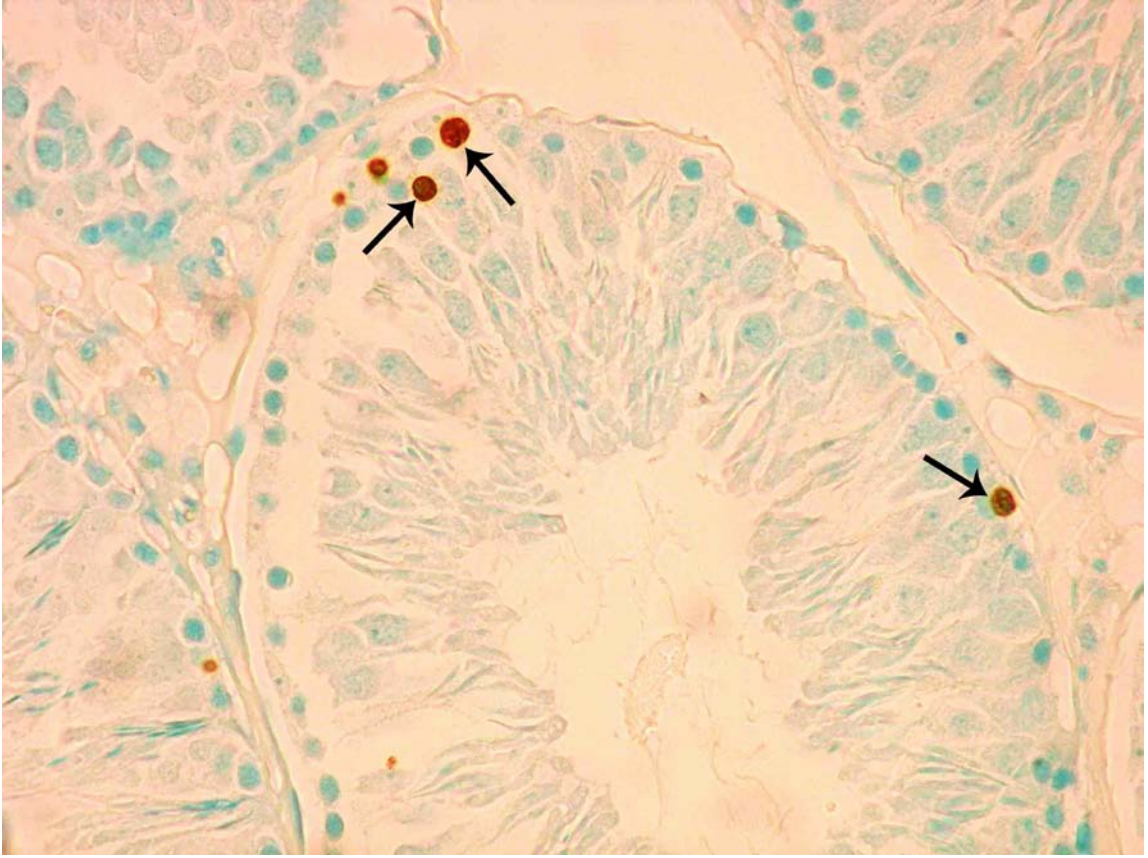


**Resim 3.8.** Etanol + kuersetin grubuna ait TUNEL boyama görüntüsü.  
(**→** : TUNEL pozitif işaretlenen apoptotik hücreler). X400.



### 3.3.4. Etanol + Balık n-3 Yağ Asidi Grubuna Ait Apoptotik Bulgular

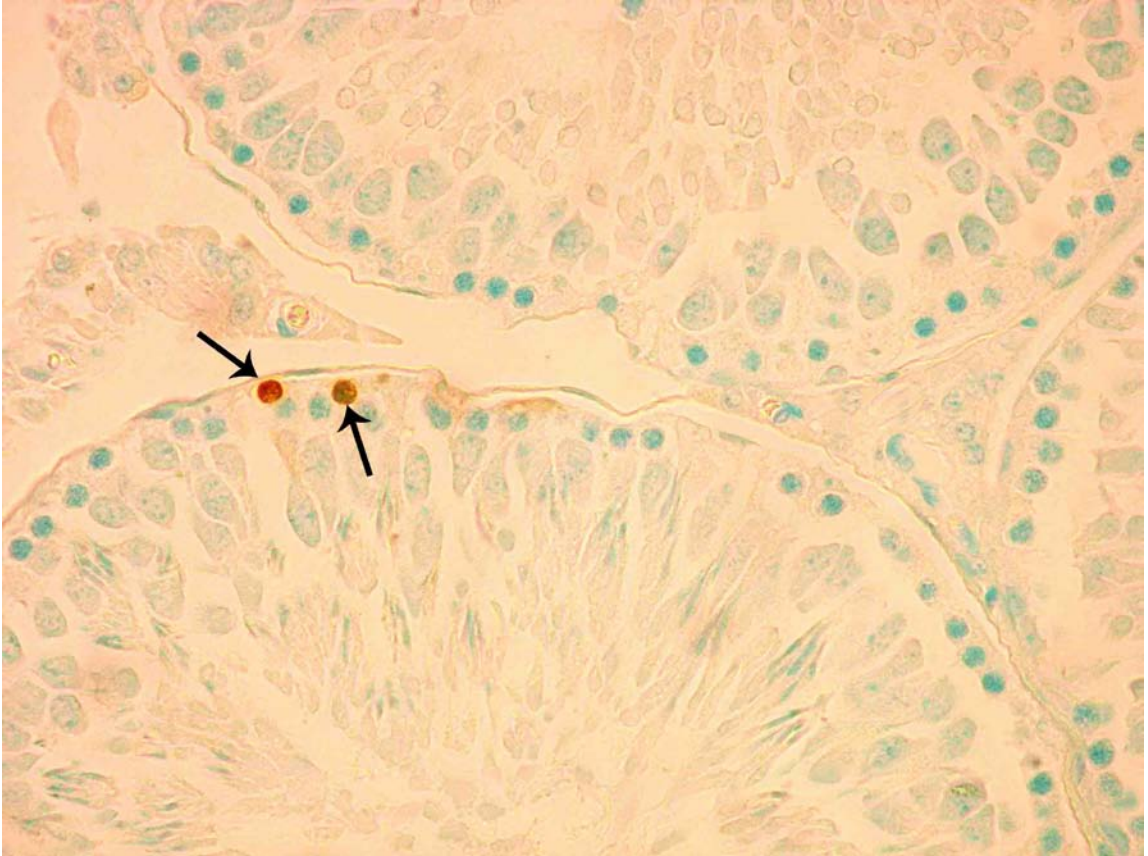
Etanol + balık n-3 yağ asidi grubunun testis kesitlerinde görülen seminifer tübüllerdeki germinal seriye ait hücrelerde TUNEL pozitif işaretlenen hücre sayısının etanol grubuna oranla kısmen azaldığı tespit edildi (Resim 3.9).



**Resim 3.9.** Etanol + balık n-3 yağ asidi grubuna ait TUNEL boyama görüntüsü.  
( $\blackrightarrow$  : TUNEL pozitif işaretlenen apoptotik hücreler). X400.

### 3.3.5. Etanol + Kuersetin + Balık n-3 Yağ Asidi Grubuna Ait Apoptotik Bulgular

Etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi grubunun testis kesitlerinde görülen seminifer tübüllerdeki germinal seriye ait hücrelerde TUNEL pozitif işaretlenen hücre sayısının etanol grubuna oranla belirgin olarak azaldığı tespit edildi. Bu grupta görülen seminifer tübüllerdeki TUNEL pozitif işaretlenen hücre sayısının etanol + kuersetin ve etanol + balık n-3 yağ asidi gruplarına oranla da kısmen azaldığı izlendi. Tüm deney gruplarında TUNEL pozitif işaretlenen hücre sayısının en az etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi grubunda olduğu görülmekle birlikte apoptozisin önlenmesinde kontrol grubu seviyesinde bir düzelme olmadığı görüldü (Resim 3.10).



**Resim 3.10.** Etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi grubuna ait TUNEL boyama görüntüsü.  
 (↔ : TUNEL pozitif işaretlenen apoptotik hücreler). X400.

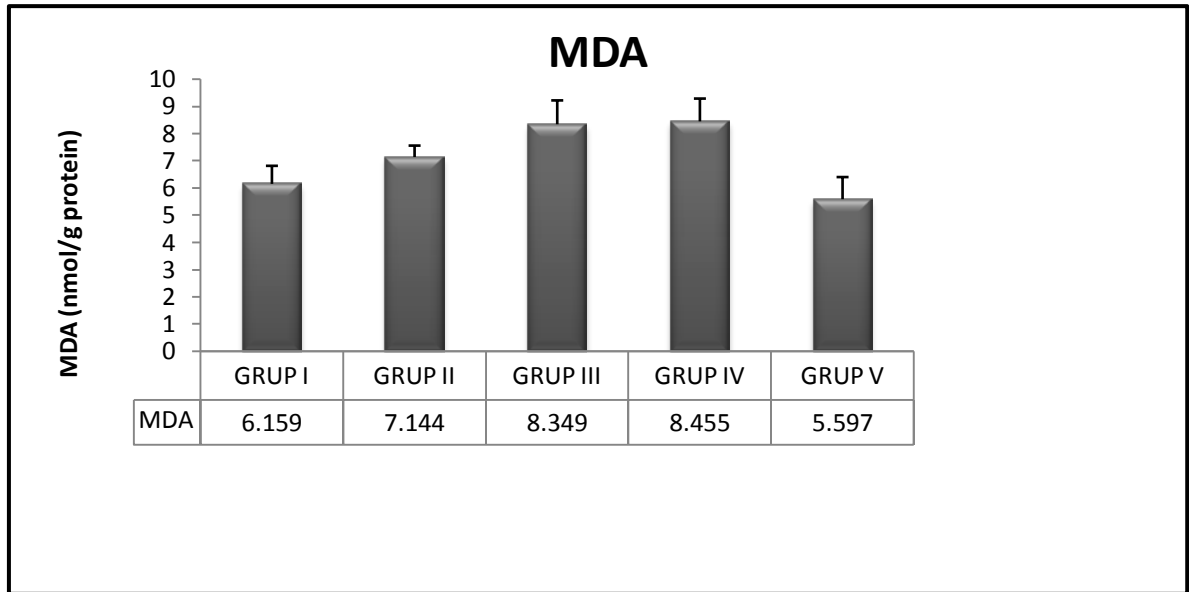
### **3.4. Biyokimyasal Bulgular**

Ratlar üzerinde gerçekleştirmiş olduğumuz bu çalışmada, antioksidan savunma sisteminin enzimlerinden olan SOD, GSH-Px, CAT ve XO aktiviteleri ile NO düzeyleri spektrofotometrik olarak belirlendi. Bunun yanı sıra, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ve oksidatif hasarın ortaya konulmasında önemli bir parametre olarak kullanılan MDA düzeyleri de yine aynı yöntemle lld.

### 3.4.1. MDA Düzeyleri

Grupların MDA değerleri Tablo 3.10'da, dağılımları Grafik 3.1'de ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 3.12'de gösterilmiştir.

Etanole maruz kalan ratlarda, testis dokusuna ait MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görüldü. Etanol + kuersetin ve etanol + balık n-3 yağ asidi gruplarının MDA düzeylerinin hem kontrol grubuna hem de etanol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı bulundu. Etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi grubunun MDA düzeylerinin ise etanol, etanol + kuersetin ve etanol + balık n-3 yağ asidi gruplarının MDA düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ( $p < 0,05$ ) (Tablo 3.12).

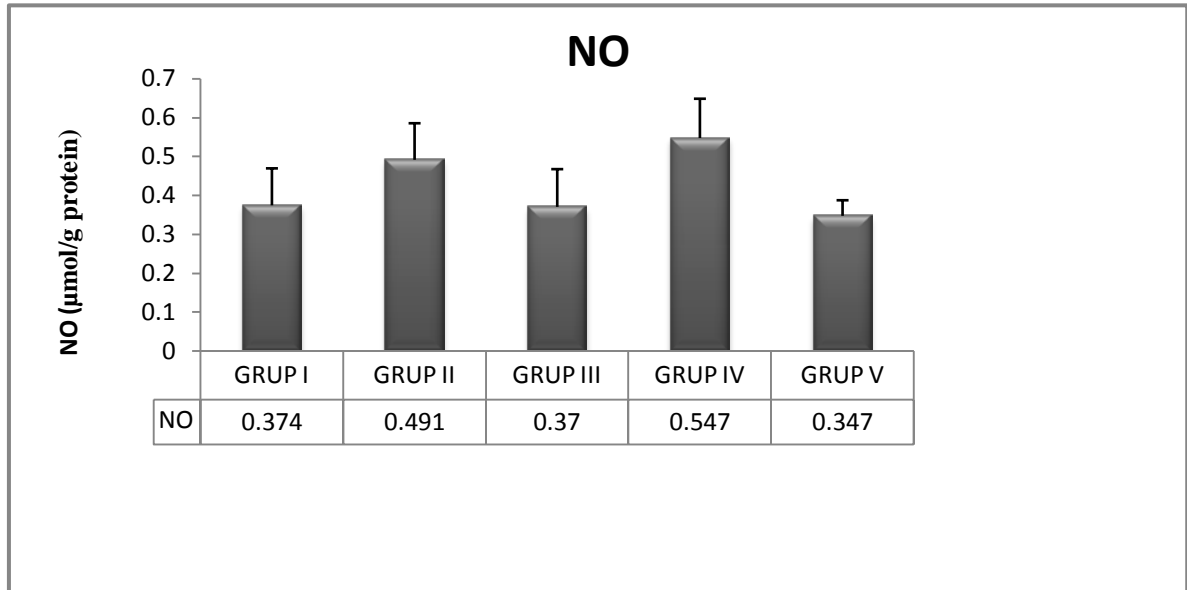


**Grafik 3.1.** Grupların MDA düzeyleri.

### 3.4.2. NO Düzeyleri

Grupların NO değerleri Tablo 3.10’da, dağılımları Grafik 3.2’de ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 3.12’de gösterilmiştir.

Etanol verilen ratlarda, testis dokusuna ait NO değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görüldü. Etanol + kuersetin verilen grup ile etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi verilen grubun NO değerlerinin etanol grubu NO değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı bulundu. Etanol + balık n-3 yağ asidi grubunun NO değerlerinin kontrol, etanol + kuersetin ve etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi grubu NO değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 3.12).

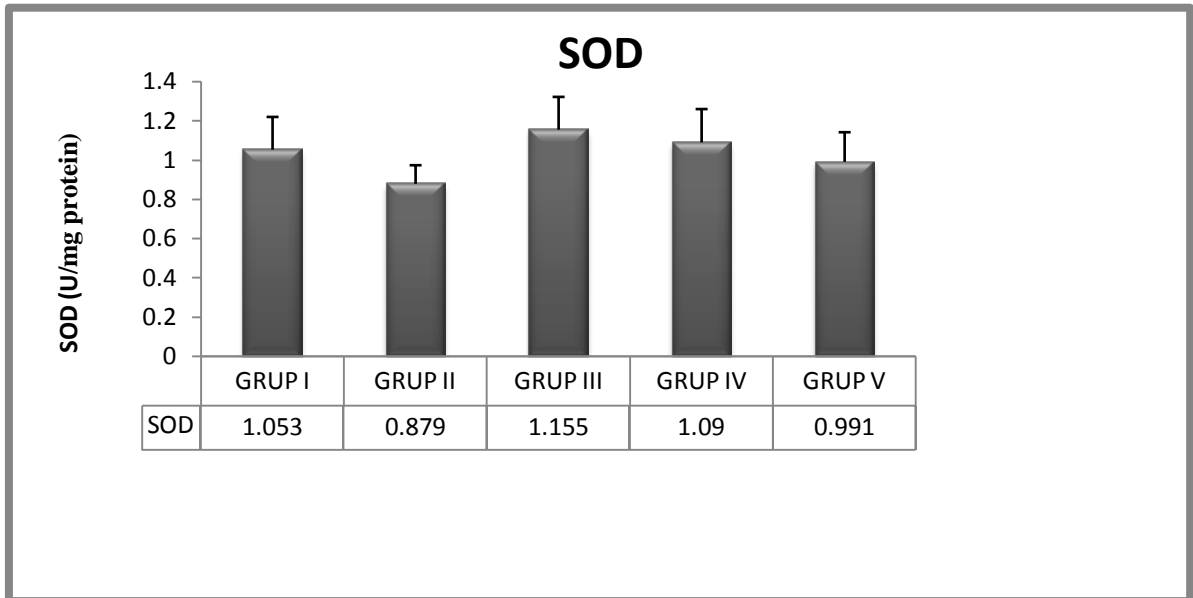


**Grafik 3.2.** Grupların NO düzeyleri.

### 3.4.3. SOD Aktiviteleri

Grupların SOD değerleri Tablo 3.10'da, dağılımları Grafik 3.3'te ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 3.12'de gösterilmiştir.

Etanole maruz kalan ratlarda, testis dokusuna ait SOD aktiviteleri kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu tespit edildi. Etanol + kuersetin ve etanol + balık n-3 yağ asidi gruplarının SOD aktivitelerinin etanol verilen grubun SOD aktivitelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlendi ( $p<0,05$ ) (Tablo 3.12).

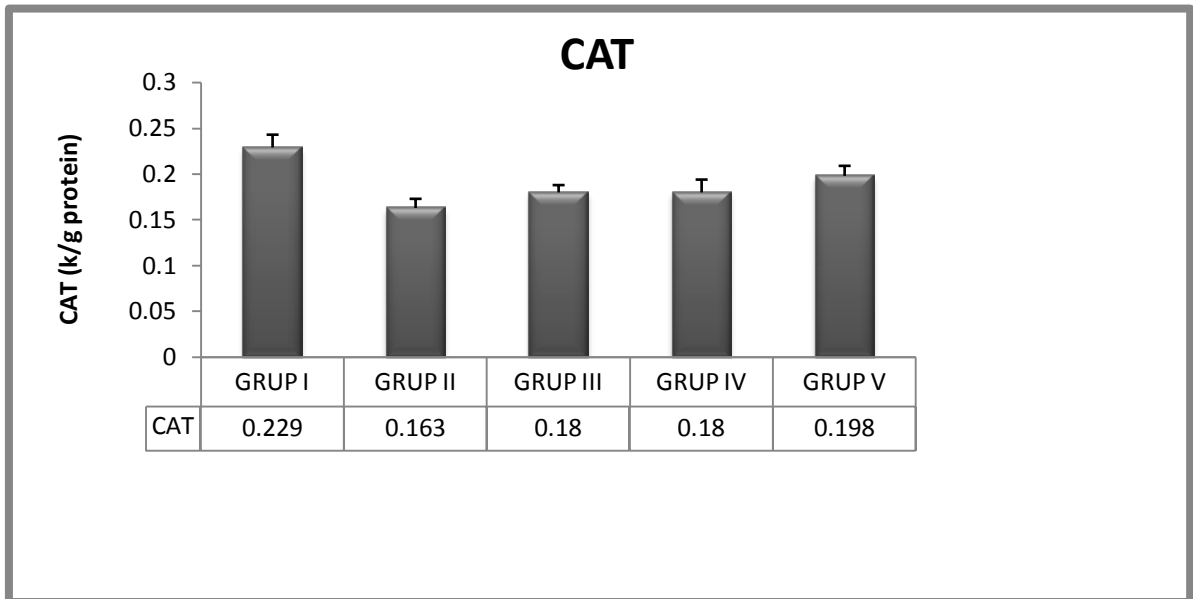


**Grafik 3.3.** Grupların SOD aktivite düzeyleri.

### 3.4.4. CAT Aktiviteleri

Grupların CAT değerleri Tablo 3.11’de, dağılımları Grafik 3.4’te ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 3.12’de gösterilmiştir.

Etanole maruz kalan ratlarda, testis dokusuna ait CAT aktivitelerinin kontrol grubu CAT aktiviteleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı bulundu. Etanol + kuersetin, etanol + balık n-3 yağ asidi ve etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi gruplarının CAT aktivitelerinin etanol verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı, kontrol grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu tespit edildi. Etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi grubunun CAT aktivitelerinin ise etanol + kuersetin ve etanol + balık n-3 yağ asidi gruplarının CAT aktivitelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu gözlemlendi ( $p < 0,05$ ) (Tablo 3.12).

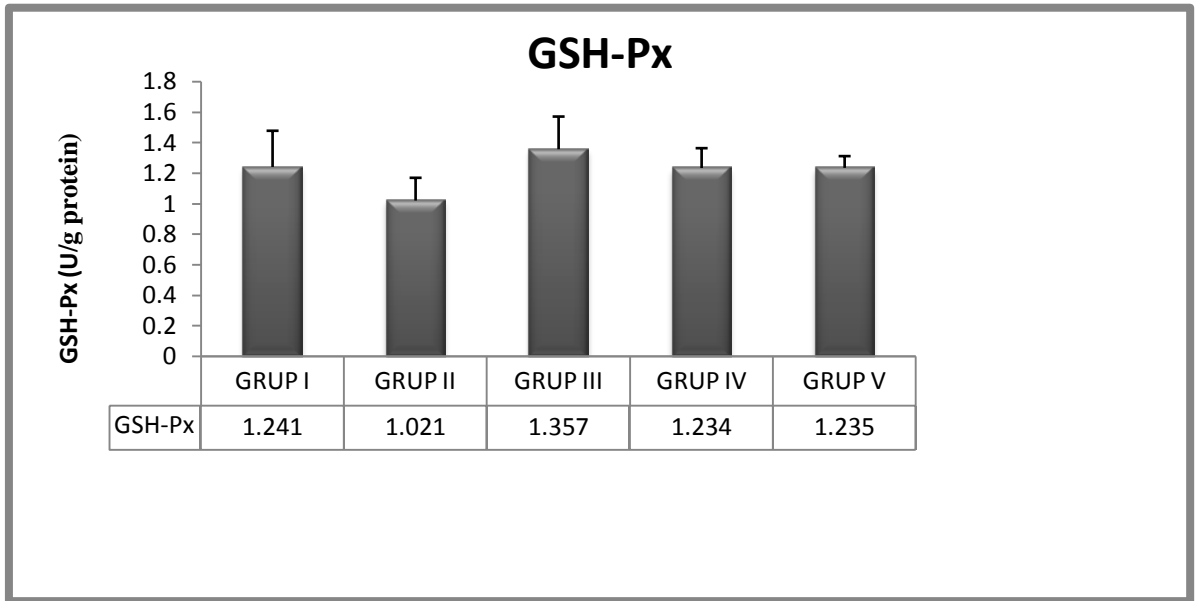


**Grafik 3.4.** Grupların CAT aktivite düzeyleri.

### 3.4.5. GSH-Px Aktiviteleri

Grupların GSH-Px değerleri Tablo 3.11’de, dağılımları Grafik 3.5’te ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 3.12’de gsterilmiştir.

Etanol verilen grubun GSH-Px aktivitelerinin kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu tespit edildi. Etanol + kuersetin, etanol + balık n-3 yağ asidi ve etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi gruplarının GSH-Px aktivitelerinin etanol verilen grubun GSH-Px aktivitelerine gre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 3.12).



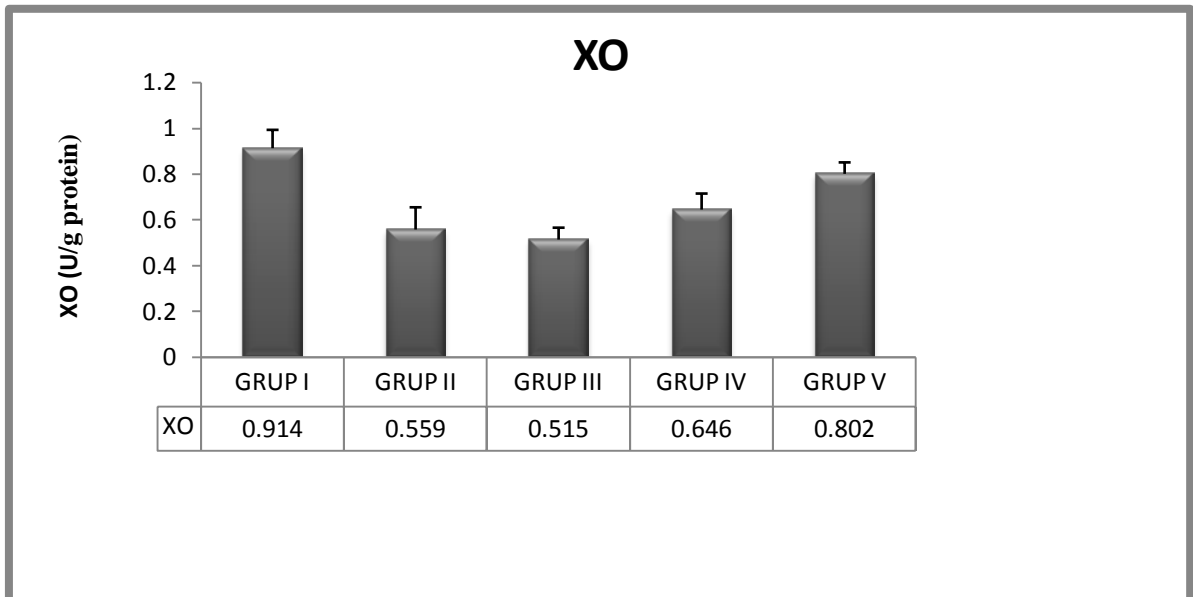
**Grafik 3.5.** Grupların GSH-Px aktivite dzeyleri.



### 3.4.6. XO Aktiviteleri

Grupların XO değerleri Tablo 3.11’de, dağılımları Grafik 3.6’da ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 3.12’de gösterilmiştir.

Etanole maruz kalan ratlarda, testis dokusuna ait XO aktiviteleri kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu tespit edildi. Etanol + kuersetin, etanol + balık n-3 yağ asidi ve etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi gruplarının XO aktivitelerinin kontrol grubuna gore istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu bulundu. Etanol + balık n-3 yağ asidi ve etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi gruplarının XO aktivitelerinin etanol ve etanol + kuersetin gruplarının XO aktivitelerine gore istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gozlendi. Etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi grubunun XO aktivitelerinin ise etanol + balık n-3 yağ asidi grubunun XO aktivitelerine gore istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 3.12).



**Grafik 3.6.** Grupların XO aktivite duzeyleri.

**Tablo 3.10.** Grupların biyokimyasal parametreleri (MDA, NO, SOD). Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

<b>Grup</b>	<b>MDA (nmol/g protein)</b>	<b>NO (<math>\mu</math>mol/g protein)</b>	<b>SOD (U/mg protein)</b>
<b>I</b>	6,159 $\pm$ 0,663	0,374 $\pm$ 0,095	1,053 $\pm$ 0,167
<b>II</b>	7,144 $\pm$ 0,421	0,491 $\pm$ 0,094	0,879 $\pm$ 0,095
<b>III</b>	8,349 $\pm$ 0,876	0,370 $\pm$ 0,099	1,155 $\pm$ 0,167
<b>IV</b>	8,455 $\pm$ 0,837	0,547 $\pm$ 0,101	1,090 $\pm$ 0,170
<b>V</b>	5,597 $\pm$ 0,812	0,347 $\pm$ 0,040	0,991 $\pm$ 0,152

**Tablo 3.11.** Grupların biyokimyasal parametreleri (CAT, GSH-Px, XO). Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

<b>Grup</b>	<b>CAT (k/g protein)</b>	<b>GSH-Px (U/g protein)</b>	<b>XO (U/g protein)</b>
<b>I</b>	0,229 $\pm$ 0,014	1,241 $\pm$ 0,237	0,914 $\pm$ 0,080
<b>II</b>	0,163 $\pm$ 0,010	1,021 $\pm$ 0,149	0,559 $\pm$ 0,097
<b>III</b>	0,180 $\pm$ 0,008	1,357 $\pm$ 0,214	0,515 $\pm$ 0,052
<b>IV</b>	0,180 $\pm$ 0,014	1,234 $\pm$ 0,130	0,646 $\pm$ 0,070
<b>V</b>	0,198 $\pm$ 0,011	1,235 $\pm$ 0,077	0,802 $\pm$ 0,050

**Tablo 3.12.** Biyokimyasal parametrelerin gruplar arası ikili istatistiksel karşılaştırılması.

<b>p değerleri</b>	<b>MDA</b>	<b>NO</b>	<b>SOD</b>	<b>CAT</b>	<b>GSH-Px</b>	<b>XO</b>
<b>I-II</b>	0,004	0,024	0,047	0,000	0,047	0,000
<b>I-III</b>	0,000	AD	AD	0,000	AD	0,000
<b>I-IV</b>	0,000	0,007	AD	0,000	AD	0,000
<b>I-V</b>	AD	AD	AD	0,001	AD	0,004
<b>II-III</b>	0,004	0,031	0,004	0,002	0,003	AD
<b>II-IV</b>	0,004	AD	0,005	0,005	0,009	0,038
<b>II-V</b>	0,004	0,004	AD	0,001	0,007	0,001
<b>III-IV</b>	AD	0,005	AD	AD	AD	0,002
<b>III-V</b>	0,001	AD	AD	0,003	AD	0,001
<b>IV-V</b>	0,001	0,002	AD	0,010	AD	0,002

AD: Anlamli değil ( $p>0,05$ )

### 3.5. Testosteron Değerleri

Grupların testosteron değerleri Tablo 3.13’de, dağılımları Grafik 3.7’de ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 3.14’te gösterilmiştir.

Etanol verilen grubun testosteron değerlerinin kontrol grubu testosteron değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı bulundu. Etanol + kuersetin, etanol + balık n-3 yağ asidi ve etanol + kuersetin + balık n-3 yağ asidi gruplarının testosteron değerlerinin ise hem kontrol grubu hem de etanol grubu testosteron değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 3.14).

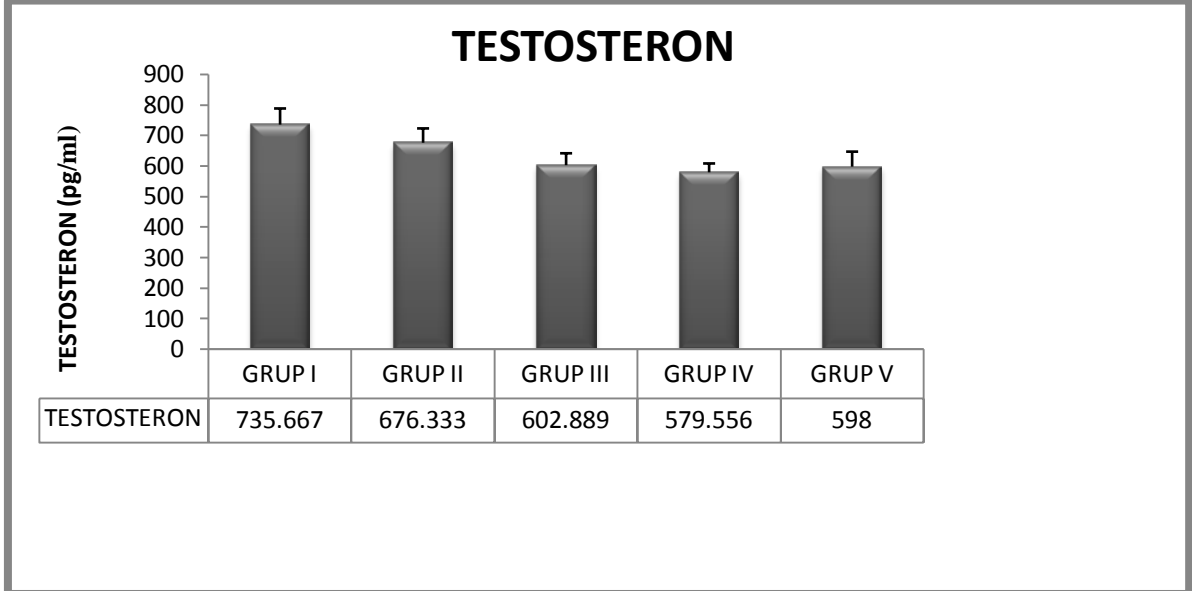
**Tablo 3.13.** Grupların testosteron değerleri. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

Gruplar	Testosteron pg/ml
I	735,667 $\pm$ 52,870
II	676,333 $\pm$ 46,933
III	602,889 $\pm$ 38,985
IV	579,556 $\pm$ 55,815
V	598,000 $\pm$ 49,227

**Tablo 3.14.** Grupların testosteron değerlerinin gruplar arası ikili istatistiksel karşılaştırılması.

p değerleri	I-II	I-III	I-IV	I-V	II-III	II-IV	II-V	III-IV	III-V	IV-V
Testosteron pg/ml	0,030	0,000	0,001	0,002	0,004	0,003	0,007	AD	AD	AD

AD: Anlamli değil ( $p > 0,05$ )

**Grafik 3.7.** Grupların testosteron değerleri.

#### 4. TARTIŞMA

Çalışmamızda ratlarda etanol maruziyetinin testislerde neden olduğu değişiklikler üzerine kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin ayrı ayrı ve birlikte kullanılmasının etkileri incelendi.

Etanolünde içinde yer aldığı gonadotoksinler erkek faktörlü infertilitenin önemli nedenlerindendir. Etanol, testis morfolojisi ve fonksiyonları üzerinde hücresel düzeyde meydana getirdiği bir dizi değişiklik ve sentez mekanizmalarındaki bozukluk sonucu birçok hormonal değişikliklere, seksüel fonksiyon bozukluklarına ve kısırılık problemlerine neden olur (Gates, 1991; Thompson, 1994; Calleja ve ark. 1997).

Gelişimsel olarak ele alındığında, etanol rat ve farelerde pubertal testis gelişimini geciktirmekte, kilo kaybı, testis ağırlığında ve testis ATP içeriğinde azalma yapmaktadır (Gavaler ve ark., 1983; Anderson ve ark., 1989; Farghali ve ark., 1991; Calleja ve ark., 1997; Emanuelle ve ark., 1999; Martinez ve ark., 2000). Yenilmez ve ark. (1995) etanolün yem tüketimini azalttığını ve büyümekte olan ratlarda vücut ağırlığı artışının gerilediğini saptamışlardır. Kronik alkol kullanımının kilo alımının azalmasına yol açabileceği belirtilmiştir (Geokas ve ark., 1981; Vardı, 2000). Çalışmamızda etanol grubundaki ratların vücut ağırlıklarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmaması bu yayınların bulgularıyla uyumlu olmamakla beraber, Grattagliano ve ark. (1997), Kurus ve ark.'nın (2009) etanol verilen ratların vücut ağırlıkları açısından bir farklılık olmadığını tespit etmeleri bulgularımızı desteklemektedir. Martinez ve ark. (2009) farelerde etanolün vücut ağırlıkları açısından anlamlı bir etkisi olmadığını bulmuşlardır. Ağırlık kazançları açısından baktığımızda etanol grubunun ağırlık kazancının düşük olması literatürdeki azalma bulgularını destekler niteliktedir. Bu da bir gelişim geriliği olabileceğini düşündürmektedir. Lieber ve DeCarli (1989), alkolün süresi ve miktarı arttığında devreye giren MEOS yoluyla alkolün oksidasyonunda kalori kaybı ortaya çıktığını göstermiştir. Alkol esas olarak, ADH enzimi ile asetaldehite okside olur ve bu reaksiyonda NADH bileşiği açığa çıkar. Bu bileşik yüksek enerjiye sahiptir. Ancak MEOS yoluyla alkol oksidasyonunda NADH yerine NADP oluşur. NADP yüksek enerjili bir bileşik değildir.

Yalnızca ısı ortaya çıkarır. Kalorilerin termoregölasyon için harcanmasının bir enerji israfı olduğu ve kronik alkoliklerin bu şekilde kilo kaybı gösterdiğini bildirmişlerdir.

Etanol, rat ve farelerde testis ağırlığında azalmaya neden olmaktadır (Gavaler ve ark., 1983; Anderson ve ark., 1989; Calleja ve ark., 1997; Martinez ve ark., 2000). Shirai ve Ikemoto (1992) ratlarda total kalori ihtiyacının % 36'sını alkolün oluşturduğu diyet çalışmalarında testis atrofisine rastlamazken, total kalori ihtiyacının % 46'sını alkolün oluşturduğu diyet uygulamalarında testis atrofisi saptamışlardır. Gavaler ve ark. (1983) total kalorinin % 36'sını alkolün oluşturduğu beslenme uygulanan ratlarda testis ağırlığının azaldığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda etanol grubunun testis ağırlıklarının kontrol grubu testis ağırlıklarına göre daha fazla olduğu fakat aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Bu bulgu literatürdeki bazı yayınların bulgularıyla çelişmesine rağmen Grattagliano ve ark. (1997) ile Martinez ve ark.'nın (2009) etanol grubu ile kontrol grubu testis ağırlıkları arasında anlamlı bir fark olmadığını tespit etmeleri bulgularımızı desteklemektedir. Zhu ve ark. (2000) 9 haftalık etanol uygulamasında erişkin ratlarda testis atrofisi görülmediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda testis ağırlıklarında kontrol grubu ile diğer gruplar arasında herhangi bir fark olmadığı bulundu. Etanol grubu testis ağırlıklarının diğer uygulama gruplarının testis ağırlıklarına göre anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu bulundu.

Kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin ayrı ayrı ve birlikte verilmesinin etkilerine bakıldığında, vücut ağırlıklarında anlamlı bir değişiklik olmaması Sarsılmaz ve ark. (2003b), Homafar (2008) ve Taepongsorat ve ark.'nın (2008) bulgularını destekler durumdadır.

Vücut ağırlık kazançları bakımından karşılaştırıldığında ise kontrol grubunun ağırlık kazancının diğer gruplardan anlamlı bir şekilde fazla olması, ağırlık kazancındaki azalmanın kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin ayrı ayrı ve birlikte verilmesiyle etkilenmediğini göstermektedir.

Calleja ve ark. (1997) yüksek doz orta dönemde alkol kullanımının testis ağırlığının ratın toplam vücut ağırlığı ile karşılaştırıldığında arttığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda literatür bilgisiyle uyumlu olarak etanol grubu testis ağırlığı / vücut ağırlığı oranının kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde fazla olduğu bulundu. Taepongsorat ve ark.'nın

(2008) çalışmalarında ratlarda relatif testis ağırlığının yüksek dozda kuersetin verilmesiyle önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Kuersetinin üreme organları ve sperm kalitesi üzerine etkisinin doza ve süreye bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Bu literatür bilgisinin aksine çalışmamızda kuersetin testis ağırlığının vücut ağırlığına oranlarını değiştirmemektedir.

Anderson ve ark. (1987) çalışmalarında etanol verilen farelerde ortalama testis, epididim ve seminal vezikül ağırlığında azalma, testis gelişiminde bozukluk, sperm kalitesinde, sperm hareketliliği ve kapasitasyon yeteneğinde azalma, sperm hacminde düşme, hareketli total spermatozoa sayısında azalma ve anormal spermatozoa miktarında artma saptamışlardır. Yenilmez ve ark. (1995) etanol verilen erkek ratlarla çiftleştirilen dişi ratların yavrulama sayılarında azalma bulmuşlardır. Srikanth ve ark. (1999) yaptıkları çalışmada etanolün ratların gebe kalma sayısını ve doğan yavru sayısını azalttığını saptamışlardır. Etanol kontrollü olarak dışarıdan verildiğinde, epididimal sperm sayısı ve sperm hareketliliğini azaltmaktadır (Gavaler ve ark., 1983; Anderson ve ark., 1989; Calleja ve ark., 1997; Martinez ve ark., 2000). Aynı zamanda etanol rat vücut ağırlığı ve testis ATP içeriğini azaltmaktadır (Farghali ve ark., 1991). Gonadotoksinler testisteki zararlı etkilerini germ hücrelerini doğrudan etkileyerek veya destek sağlayan Sertoli hücre fonksiyonlarını baskılayarak yaparlar (Weinberg ve Vogl, 1988; Anderson ve ark., 1989; Gates, 1991; Thompson, 1994; Zhu ve ark., 1997). Etanol Sertoli ve Leydig hücrelerinin membran sistemlerini etkileyerek steroid mekanizmasını baskı altına alır (Yenilmez ve ark., 1995). Sertoli hücrelerinin yaralanmaya karşı en yaygın morfolojik yanıtı vakuolizasyon ve sonradan ortaya çıkan germ hücre dejenerasyonu, düzensizliği ve pul pul dökülmesidir (Creasy, 2001). Farghali ve ark. (1993) in vitro çalışmalarında etanolün Sertoli hücreleri arasındaki bağlayıcı kompleksleri etkileyerek kan–testis bariyerini bozduğunu ve spermatogenezisi etkilediğini tespit etmişlerdir. Bu nedenle eşey hücrelerinde kayıp ve dejenerasyon saptanmıştır. Spermatozoonlarda fertilizasyona yardımcı olan akrozom defektleri yanısıra, flagellum, fibröz kılıf ve mitokondrionlarında deformasyonlar belirlenmiştir (Özfiliz, 2001). Çalışmamızda, bu literatür bilgilerini destekler nitelikte histopatolojik bulgular saptanmıştır. Etanol grubunda gözlediğimiz seminifer tübüllerin birçoğunda germinal epitel hücrelerinin birbirlerinden ve bazal laminadan ayrılmaları, bu hücrelerin deskuamasyonu sonucu peritübüler doku ile Sertoli

hücreleri ve germinal hücreler arasında belirgin açılmalar ve vakualizasyonların meydana geldiği izlenmiştir. Bu bulgular Anderson ve ark. (1989), Tığdaş (2006), Kurus ve ark. (2009) ve Martinez ve ark.'nın (2009) da çalışmalarında gösterilmiştir. Çalışmamızdaki seminifer tübüllerin birçoğunda gözlenen spermatogenik hücre kaybı ve disorganizasyon oluşumunu Anderson ve ark. (1989), Yenilmez ve ark. (1995), Tığdaş (2006) ile Kurus ve ark. (2009) da çalışmalarında tespit etmişlerdir. Seminifer tübüllerde saptadığımız bazal lamina ondülasyonlarını Shirai ve Ikemoto (1992) çalışmalarında göstermişlerdir. İnterstisyel hücre yoğunluğunda ve vaskülarizasyonda saptanan hafif derecedeki değişiklikleri, interstisyel alanda atrofik Leydig hücrelerinin nükleuslarında gördüğümüz piknozis, karyoreksis ve karyolizis şeklindeki hücresel hasarları Tığdaş (2006) ile Martinez ve ark. (2009) çalışmalarında tespit etmişlerdir. Çalışmamızda etanol grubunda tespit edilen seminifer tübül çaplarındaki azalma rat ve fareler üzerinde yapılan çok sayıda çalışmada da gösterilmiştir (Anderson ve ark., 1987; Weinberg ve Vogl, 1988; Yenilmez ve ark., 1995; Calleja ve ark., 1997; Martinez ve ark., 2009).

Çalışmamızda, kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin ayrı ayrı verildiğinde etanolün neden olduğu histopatolojik hasarları azalttığı görülmüştür. Bu iki maddenin birlikte kullanılması ile hasarların belirgin bir şekilde giderilmesi iyileştirici yönde sinerjik bir etki yaptıklarını düşündürmektedir. Taepongsorat ve ark. (2008) kuersetinin üreme organları ve sperm kalitesi üzerine olumlu etkisinin doza ve süreye bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Izawa ve ark. (2008) dizel egzoz toksisitesi üzerinde kuersetinin farelerin günlük sperm üretimini arttırdığını, total sperm anormalliklerinin sıklığını azalttığını, Sertoli hücre sayısını koruduğunu saptamışlardır. Bu çalışmalar bulgularımızı desteklemektedir.

Taepongsorat ve ark. (2008) kuersetinin verilme süresine ve dozuna bağlı olarak seminifer tübül alanını arttırdığını bildirmiştir. Çalışmamızda kuersetin ve balık n-3 yağ asitleri ne ayrı ayrı ne de beraber etanolün neden olduğu seminifer tübül çaplarındaki azalmayı giderememişlerdir.

Apopitozis, birçok fizyolojik ve patolojik olaylarda meydana gelen programlanmış hücre ölümüdür. Apopitotik sürecin başlamasında hücre içi ve hücre dışı kökenli ölüm sinyalleri etkili olur. Bu uyarılara maruz kalan hücrede, ilgili genetik mekanizma harekete geçer ve apopitozis başlar. Metabolizma ve siklus bozuklukları, hiperkalsemi, pH



değişiklikleri gibi etkiler hücre içinden kaynaklanan sinyallerdir. Hücre dışından gelen sinyaller ise ultraviyole ışınları, hipoksi, ısı değişiklikleri, antikanser ilaçlar ve toksik maddelerdir (Kuş ve ark., 2008a). Serbest oksijen radikalleri de hücre metabolizmasındaki birçok reaksiyonu etkileyerek DNA hasarına, lipid peroksidasyonuna, sitokinlerin ekspresyonuna, histolojik inflamasyona ve neticede fibrojeneze ve apoptozis veya nekrozla hücre ölümüne yol açmaktadırlar (Lavine, 2000; Chatterjee ve ark., 2002).

Etanol testislerde apoptotik hücrelerin sayısını arttırmaktadır. Zhu ve ark. (2000) ile Koh ve Kim (2006) etanol uygulanan ratlarda testiküler germ hücrelerinde, Li ve Kim (2003) ise etanole maruz kalan embriyonik ve neonatal rat testislerinin organ kültürlerinde apoptotik hücre sayısının arttığını saptamışlardır. Çalışmamızda literatür bilgileriyle uyumlu olarak etanol grubunda apoptotik hücre sayısında ileri derecede artış saptandı. Kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin histopatolojik hasarı giderici etkileriyle paralellik gösteren antiapoptotik etkileri görüldü ve beraber verildiklerinde bu etkileri daha da belirginleştirdi. Kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin antiapoptotik etkilerini gösteren Ishikawa ve Kitamura (2000b) ile Kuş ve ark.'nın (2008a) çalışmaları bulgularımızı desteklemektedirler.

Etanol membran harabiyetine neden olarak birçok dejeneratif hastalığın patogenezinde önemli rol oynar. Leydig hücrelerinin membran hasarları, özellikle düz endoplazmik retikulum membranlarında görülen morfolojik bozukluklar, steroid biyosentezinde önemli bozukluklara neden olur. Etanol uygulaması Leydig hücrelerinde organel hasarları ile testosteron üretimini azaltarak indirekt veya direkt olarak Sertoli hücrelerini etkileyebilir (Rosenblum ve ark., 1989; Yenilmez ve ark., 1995). Etanol toksisitesinin deney hayvanlarında ve insanlarda testosteron biyosentezinde azalma yaptığı ve kan testosteron düzeyini belirgin bir şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (Gavaler ve ark., 1983; Anderson ve ark., 1987; Weinberg ve Vogl, 1988; Singh ve Pandey, 1991; Ida ve ark., 1992; Yenilmez ve ark., 1995; Emanuelle ve ark., 1999; Srikanth ve ark., 1999; Muthusami ve Chinnaswamy, 2005; Martinez ve ark., 2009). Akut alkol tüketimi testiküler hasar yaparken, kronik alkol uygulamaları hem insan hem de hayvanlarda testiküler atrofi ve testosteron dengesizliği ile sonuçlanır (Dahlgren ve ark., 1989; Rosenblum ve ark., 1989; Kelce ve ark., 1990; Nordmann ve ark., 1990). Çalışmamızda etanol verilen ratlarda

testosteron değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir Şekilde azalması literatürle uyumlu bulunmuştur. Histopatolojik olarak etanol grubu Leydig hücrelerinde piknozis, karyolizis ve karyoreksis gibi nükleus hasarlarının yanı sıra atrofinin de saptanması testosteron düzeylerinin azalmasını açıklamaktadır. Santucci ve ark. (1983) in vitro Leydig hücrelerinde alkolün metabolize edilmesi sırasında ortaya çıkan ilk ürün olan asetaldehitin testosteron üretimini % 44'lere kadar düŐürdüęünü tespit etmişlerdir. Shirai ve Ikemoto (1992) kronik alkolik ratlarda testisin interstisyel dokusunda bulunan ADH aktivitesinin arttığını, serum ve testis testosteron düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir. Tentler ve ark. (1997) akut alkol uygulamasının büyüme dönemi boyunca organ gelişiminde kritik rol oynayan serum testosteron ve GH düzeyini düŐürdüęünü saptamışlardır. Alkoliklerde azalmış testosterondan iki faktör sorumlu tutulmaktadır. Birincisi doğrudan testise olan toksik etki sonucunda testosteron üretimindeki bozulma, ikincisi de periferde alkolün arttırdığı aromataz aktivitesiyle stradiol (E<sub>2</sub>)'ye dönüşümün artmasıdır. Zira alkoliklerde görülen E<sub>2</sub> yüksekliği bu durumu desteklemektedir. Alkoliklerde azalmış serum testosteron miktarının diğer bir nedeni de progesteron sentezindeki azalmadır. Sonuçta kronik alkolizmin üreme sağlığına zararlı etkileri vardır ve bu ileri dönemde erektil disfonksiyon ve steriliteye neden olabilir (Muthusami ve Chinnaswamy, 2005). Ma ve ark. (2004) kuersetinin serum testosteron seviyelerindeki artışı stimüle ettiğini bildirmişlerdir. Fakat alkol ile beraber kuersetin verdiğimiz gruplardaki sonuçlarımız testosteron seviyelerini deęiŐtirmemiŐtir.

Serbest radikallerin oluşumu organizmada oksijen kullanımı sırasında ortaya çıkar. EŐlenmemiŐ elektron içeren atom veya moleküller hücrenin zarar gördüğü reaksiyonlar dizisini başlatır. ROS düşük dozlarda çeşitli stres tepkimelerinde arabulucu gibi rol oynarken, yüksek dozlarda (oksidatif stres gibi) hücrenel zararlara yol açarlar (Martin ve Barrett, 2002).

Vücutta meydana gelen fizyolojik iŐlevler sırasında ya da patolojik bir süreç içerisinde ortaya çıkan serbest radikaller ile antioksidan sistem arasındaki dengenin serbest radikaller tarafına kayması sonucu oksidatif hasar ortaya çıkar ve çeşitli mekanizmalar ile biomolekllere hasar verir. Organizma oksidatif hasara karşı kendini enzimatik ve nonenzimatik antioksidan sistem ve moleküllerle korur (Kuş ve ark., 2008b). Dokularda

meydana gelen ROS enzimatik (Methemoglobin reduktaz, Glutasyon reduktaz, Glutasyon S-transferaz, SOD, CAT ve GSH-Px gibi) ve nonenzimatik (Vitamin A, C ve E, glutasyon, NADH, NADPH gibi) antioksidan sistemleri ve karotenoidler tarafından temizlenir (Genc ve ark., 1998; El-Sokkary ve ark., 1999; Husain ve ark., 2001).

Oral ve intraperitoneal olarak uygulanan akut ve kronik etanol maruziyeti serbest radikal ve lipid peroksidasyon oluşumunda artmaya neden olur. Testiküler membranlar oksidatif bozulmaya dayanıksız polienoik yağ asidi bakımından zengindir. Lipid peroksidasyonu, membranların işlevini yitirmesine, hücre nekrozu yoluyla hücre ölümüne ve sonuçta gonadal disfonksiyona yol açar. (Rosenblum ve ark., 1989; Nordmann ve ark., 1992; Lecomte ve ark., 1994; Bekpinar ve Tugrul, 1995; Chainy ve ark., 1997; Grattagliano ve ark., 1997; Ishii ve ark., 1997; Genc ve ark., 1998; El-Sokkary ve ark., 1999; Schlorff ve ark., 1999; Oner-Iyidogan ve ark., 2001; Aydilek ve ark., 2004; Lieber, 2005).

Etanol alımı vücutta oldukça toksik iki ayrı madde oluşumu ile sonuçlanır; asetaldehit ve lipid peroksidasyon sonucu oluşan MDA (Nordmann, 1994; Sentman ve ark., 2001). Her iki maddenin de çok belirgin bir serbest radikal hasarı yaptığı iyi bilinmektedir (Nordmann, 1994).

Alkolün oksidasyonu sırasında üretilen asetaldehit, gerek glutasyon gibi antioksidanları tüketerek, gerekse ileri oksidasyona uğrayıp serbest radikal üretimini arttırarak oksidan-antioksidan sistem dengesini bozar. Ayrıca asetaldehit yapısal ya da fonksiyonel proteinlerle kovalan bağlar oluşturarak immun yanıtı tetikler (Tuma ve ark., 1987; Tsukamoto ve Lu, 2001).

Lipid peroksidasyonu ile oluşan ürünlerin TBA ile reaksiyona girmesi sonucu MDA ortaya çıkmaktadır. MDA miktarı serbest radikal hasarı hakkında bilgi vermektedir (Varan ve ark., 1999). Azalmış GSH-Px, SOD ve CAT aktivitesi etanolün indüklediği oksidatif stresi gösterir (Husain ve ark., 2001). Etanol metabolizması sırasında karaciğerde aktivitesi oldukça artan XO kendisi serbest radikal oluşumuna yol açtığı gibi, asetaldehit metabolizmasının da XO veya aldehit oksidaz aracılığı ile serbest radikaller üretebilme potansiyeli vardır (Kato ve ark., 1990; Poli, 2000). Kronik etanolün endotelial hücrelerden NO sentezini veya salınımını etkilediği gösterilmiştir (Pinarı ve ark., 1992; Slomiany ve

ark., 1998). Sıçanlarda yüksek miktarda etanolün oksidatif doku hasarını arttırdığı, NO ve antioksidanları azaltarak hipertansiyona yol açtığı ileri sürülmüştür (Husain ve ark., 2005).

Kurus ve ark. (2009) etanol alan grupta azalmış doku SOD, CAT ve GSH-Px ve artmış MDA'nın serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasardan sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Grattagliano ve ark. (1997) etanol verilen ratların testis dokularında MDA ve XO seviyesinde artma, GSH-Px seviyesinde azalma saptamışlardır. Bunun serbest radikallerin artışına ve oksidatif strese karşı korunmanın ortadan kalkmasına neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda literatürle paralel bir şekilde etanol grubunda kontrol grubuna göre lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeylerinde artma, antioksidan enzimlerden olan SOD, CAT ve GSH-Px aktivitelerinde ise azalma görüldü. Bu sonuçlar testiste etanolün neden olduğu oksidatif hasarı göstermektedir. Çalışmamızda XO aktivitelerinin etanol grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalması Grattagliano ve ark.'nın (1997) bulgularıyla farklılık sergilemekteydi. Çalışmamızda etanol grubunda kontrol grubuna göre NO değerlerinde anlamlı bir artış bulundu.

Antioksidanların insan sağlığındaki başlıca etkisi serbest radikal süpürücü ve zincir kırıcı mekanizmalarla ortaya çıkar. Vücutta antioksidanların varlığında oksidatif strese bağlı hasarlar azalır. Antioksidanlar, lipid peroksidasyonu, proteinlerin çapraz bağlanması ve DNA mutasyonu ile etkileşip doku hasarını önlerler (Yaşar, 2010).

Conner ve ark. (1997) n-3 ve n-6 PUFA'ların seksüel gelişmede önemli rollere sahip olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan deneysel çalışmalarda, n-3 yağ asitlerinin oksidatif hasara karşı koruyucu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Sarsılmaz ve ark., 2003a). n-3 yağ asitlerinin, oksidatif süreç içerisine giren dokudaki azalmaya yüz tutmuş PUFA yerine geçmek suretiyle koruyucu etkisini gösterdiği ileri sürülmüştür (Kuş ve ark., 2008a; Kuş ve ark., 2008b). Balık n-3 yağ asitlerinin çeşitli etkenlerle testiste oluşan oksidatif stres sonucu MDA seviyelerindeki artışı, SOD ve GSH-Px aktivitelerindeki azalmayı önlediği çalışmalarla gösterilmiştir (Kuş ve ark., 2008b; Özyurt ve ark., 2008). Sarsılmaz ve ark. (2003b) balık n-3 yağ asitlerinin enerji üretim sistemini olumlu yönde etkileyebileceğini ve bunun da sperm maturasyonunu ve canlılığının korunmasında etkin olabileceğini belirtmişlerdir.

Flavonoidlerin lipid peroksidasyonu üzerindeki etkileri birçok araştırmacı tarafından çalışılmış ve MDA düzeylerini anlamlı olarak dşurdkleri gösterilmiştir (Devi ve Shyamala, 1999; Middleton ve ark., 2000; Nijveldt ve ark., 20001; Kahraman ve ark., 2003b). Hollman ve ark. (1995) % 0,2 kuersetin içeren dietle beslenen ratlarda kontrol grubuna göre antioksidan kapasitenin belirgin şekilde yüksek olduğunu ve lipid peroksidasyonunun inhibe olduğunu tespit etmişlerdir. Kuersetinin antioksidan etkisi, horoz spermatogonial hücre kültürü çalışmalarında oksidatif stresin artmasına bağlı olarak görülen MDA düzeylerindeki artışı, GSH-Px ve SOD aktivitelerindeki azalmayı önlemesiyle de ortaya konmuştur (Zhang, 2005; Mi ve ark., 2007).

Çalışmamızda etanolün testislerde neden olduğu MDA düzeylerindeki artışı kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin birlikte verilmesiyle azaltıldığı ve böylelikle lipid peroksidasyonunun önlenildiği izlendi. Çalışmamızda etanolün testislerde neden olduğu oksidatif hasarın bir göstergesi olan CAT ve GSH-Px aktivitelerindeki azalma kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin ayrı ayrı ve birlikte verilmesiyle önlenilmektedir. SOD aktivitelerinde etanolün neden olduğu azalma ise kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin ayrı ayrı verilmesiyle önlenilmektedir. Bulgularımız literatürde yer alan kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin antioksidan özellikleriyle uyum göstermekte ve alkolün zararlı etkisinin nlendiğini göstermektedir.

Çalışmamızda etanolün neden olduğu NO düzeylerindeki artışı kuersetin tek başına ve balık n-3 yağ asitleriyle birlikte verildiğinde önleyebilmektedir. XO aktivitelerindeki azalma ise balık n-3 yağ asitlerinin tek başına ve kuersetinle birlikte verilmesiyle önlenilmektedir.

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Etanol ratların ağırlık kazanımı açısından geri kalmasına, seminifer tübüllerde, germinal seriye ait hücrelerde ve Leydig hücrelerinde dejeneratif değişiklikler meydana gelmesine, seminifer tübül çaplarının azalmasına, apoptotik hücre sayısında artışa neden olmaktadır.
- Etanolün neden olduğu morfolojik ve morfometrik değişiklikler ile hasarlar kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin ayrı ayrı verilmesiyle kısmen, birlikte verilmesiyle büyük ölçüde düzeltilebilmektedir.
- Etanol serum total testosteron seviyesinde düşmeye sebep olmaktadır.
- Etanol rat testislerinde SOD, GSH-Px, XO ve CAT aktivitelerinde azalmaya, MDA ve NO düzeylerinde ise artmaya neden olmaktadır.
- Etanolün rat testislerinde neden olduğu oksidatif hasar kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin ayrı ayrı ve birlikte verilmesiyle azaltılabilmektedir.
- Etanolün neden olduğu oksidatif hasara karşı kuersetin tek başına kullanıldığında NO seviyelerini azaltarak; SOD, CAT ve GSH-Px aktivitelerini ise arttırarak koruma sağlamaktadır.
- Etanolün sebep olduğu oksidatif hasarı önlemede balık n-3 yağ asitleri tek başına kullanıldığında SOD, CAT, XO ve GSH-Px aktivitelerini arttırarak katkıda bulunmaktadır.
- Testislerde etanolün yol açtığı oksidatif hasarı önlemede kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin birlikte verilmesi MDA ve NO seviyelerini azaltarak, CAT, XO ve GSH-Px aktivitelerini arttırarak katkıda bulunmaktadır.
- Etanolün testislerde neden olduğu hasarların önlenmesinde kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin etkili olabileceği gözlemlendi.
- Sonuç olarak; etanolün testislerde neden olduğu değişiklikler üzerine kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi için farklı

süre ve dozların kullanıldığı ve farklı parametrelerin değerlendirildiği çalışmaların yapılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

## ÖZET

### **Ratlarda Etanol Maruziyetiyle Testislerde Oluşan Değişiklikler Üzerine Kuersetin ve Balık Omega-3 Yağ Asitlerinin Etkisi**

Özellikle gençlik döneminden başlayarak, tüketimi giderek artan alkolün sistemik zararlı etkileri birçok çalışma ile gösterilmiştir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da alkolün erkek üreme aktivitelerini baskıladığı ve testislerde dejeneratif değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, testiste etanole bağlı gelişebilecek dejeneratif değişiklikler üzerine kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin ayrı olarak ve birlikte kullanımının etkileri araştırılmıştır.

Çalışmamızda 45 adet Wistar-Albino cinsi erkek rat beş gruba ayrıldı. Gruplar sırası ile 1) Kontrol (3 g/kg SF) grubu, 2) Etanol (% 40'lık 3 g/kg) grubu, 3) Etanol (% 40'lık 3 g/kg) + kuersetin (270 mg/kg) grubu, 4) Etanol (% 40'lık 3 g/kg) + balık n-3 yağ asidi (400 mg/kg), grubu ve 5) Etanol (% 40'lık 3 g/kg) + kuersetin (270 mg/kg) + balık n-3 yağ asidi (400 mg/kg) grubu olarak oluşturuldu. Tüm etken maddeler intragastrik gavaj yolu ile sekiz hafta süresince verildi.

Deney sonunda tüm ratlar anestezi altında testisleri ve kanları alınarak sakrifiye edildi. Her rata ait sol testis biyokimyasal, sağ testis ise histopatolojik incelemeler için kullanıldı. Rutin doku takibi yapılan testis kesitleri hematoksilin-eozin (H-E) ile boyandı. Apoptozisin belirlenmesi için TUNEL yöntemi kullanıldı. Biyokimyasal parametrelerden süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve ksantin oksidaz (XO) aktiviteleri ile malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçüldü. Ayrıca serum total testosteron seviyeleri tespit edildi. Verilerin istatistiksel analizi ve gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı.

Etanol verilen ratların vücut ağırlık kazanımı açısından geri kaldığı, testislerin histopatolojik incelemelerinde seminifer tübüllerde, germinal seriye ait hücrelerde, Leydig hücrelerinde dejeneratif değişiklikler meydana geldiği ve seminifer tübül çaplarının azaldığı belirlendi. TUNEL değerlendirmesinde apoptotik hücre sayısında artış gözlemlendi. Serum total testosteron düzeyinde azalma olduğu bulundu. Biyokimyasal olarak ise testis dokusunda MDA ve NO düzeylerinde artma; buna karşılık SOD, CAT, GSH-Px ve XO aktivitelerinde azalma görüldü.

Etanolün neden olduğu morfolojik, morfometrik değişiklikler ve hasarların kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin ayrı ayrı verilmesiyle kısmen, birlikte verilmesiyle büyük ölçüde düzelme gösterdiği izlendi.

Etanolla meydana gelen oksidatif hasarın kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin tek başına kullanıldığı gruplarda SOD, CAT ve GSH-Px aktivitelerini artırarak koruma sağlandığı, kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin birlikte verilmesi ile MDA ve NO seviyelerinin azaltılarak koruma sağlandığı tespit edildi.



Sonuç olarak; etanolün rat testislerinde morfolojik ve biyokimyasal olarak hasar oluşturduğu; bu hasarların bir kısmının kuersetin ve balık n-3 yağ asitlerinin ayrı ayrı ve birlikte verilmesiyle tamamen, bir kısmının ise kısmen düzelme gösterebileceği sonucuna ulaşıldı.

**Anahtar kelimeler:** Balık omega-3 yağ asidi, etanol, kuersetin, rat, testis.

## SUMMARY

### **Effects of Quercetin and Fish N-3 Fatty Acids on The Changes in Testes Due To Ethanol Exposure**

The harmful systemic effects of alcohol (ethanol) whose consumption usually starts in the adolescence have been shown in various studies. The studies have also shown that alcohol inhibits male reproductive activity in laboratory animals and humans as well as causing degenerative changes in testis. In this study, the effects of quercetin and fish n-3 fatty acids separately and in combination on the changes in testes due to ethanol exposure were investigated.

In this study it has been planned to use 45 adult male rats by assigning them into five groups, namely 1) Control group (SF 3 g/kg), 2) Ethanol (40% 3 g/kg) group, 3) Ethanol (40% 3 g/kg) + quercetin (270 mg/kg) group, 4) Ethanol (40% 3 g/kg) + fish n-3 fatty acid (400 mg/kg) group, and 5) Ethanol (40% 3 g/kg) + quercetin (270 mg/kg) + fish n-3 fatty acid (400 mg/kg) group. All effective substances were administered by intragastric lavage for eight weeks.

At the end of 8-week period, all of the rats were sacrificed by removing their blood and testes under ketamine+ksilazine anesthesia. Each left testes were used for biochemical studies, while the right ones were used for immunohistochemical analyses. Tissue sections from testes were stained with hematoxylin and eosin (H-E). Apoptotic cells were studied by using TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl Transferase Biotin-dUTP Nick End Labeling) assay. For biochemical analysis, the activities of antioxidant enzymes such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GSH-Px) as well as malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) levels were measured spectrophotometricly. In addition, total serum testosterone levels were determined. Statistical analyses of the numeric data were performed and the comparissons between groups were done.

It has been observed that the ethanol-administered rats have retarded in terms of body weight gain, besides developing degenerative changes in seminiferous tubules, in germ line and Leydig cells in histopathologic analyses as well as showing decrease in seminiferous tubule diameters. TUNEL assay also showed an increase in apoptotic cell number. Additionally, total serum testosterone levels were found to have decreased. Biochemically, an increase in MDA and NO levels were detected, whereas a decrease in SOD, CAT, GSH-Px and XO activities were observed.

Morphologic and morphometric changes and damages caused by alcohol (ethanol) have been reversed (recovered) partly by giving quercetin and fish n-3 fatty acids seperately, while it was reversed almost completely by giving them in combination.

It was also found that protection was provided by increasing SOD, CAT and GSH-Px activities in groups administered either Quercetin or Fish n-3 fatty acids only, and by

lowering the levels of MDA and NO in groups administered both Quercetin and Fish n-3 fatty acids together.

In conclusion, this study showed that alcohol (ethanol) causes damage in rat testes morphologically and biochemically, and this damage can be reversed in part by using either Quercetin or Fish n-3 fatty acids only and can be reversed completely by using Quercetin or Fish n-3 fatty acids in combination.

**Key words:** Ethanol, fish omega-3 fatty acid, quercetin, rat, testis.

## 5- KAYNAKLAR

- ABDEL-RAHEEM, I.T., ABDEL-GHANY, A.A., MOHAMED, A. (2009). Protective effect of quercetin against gentamicin-induced nephrotoxicity. *Biol Pharm Bull*, **32(1)**: 61-67.
- AEBI, H. (1974). Catalase. *In: Methods of Enzymatic Analysis*. Ed.: Bergmeyer, H.U. Academic Press, New York.
- AKÇA, S.G. (2008). Sepsisli hastalarda omega-3 yağ asidi ile desteklenmiş total parenteral beslenmenin biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelere etkisi. Yüksek lisans tezi, Erciyes Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- AKKUŞ, İ. (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, Konya.
- AKKUŞ, İ. (1997). Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı. Öz Eğitim Bas Yay Dağ, Konya.
- AKPOLAT, M. (2000). Alkolün oluşturduğu serbest radikaller üzerine ibuprofen ve erusik asidin etkileri. Yüksek lisans tezi, Trakya Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- AKSOY, M. (2000). Beslenme Biyokimyası. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara.
- ALEKSEEVA, R.I., SHARAFETDINOV, Kh.Kh., PLOTNIKOVA, O.A., MESHCHERIAKOVA, V.A., MAL'TSEV, G.Iu., KULAKOVA, S.N. (2000). Effects of diet therapy including eiconol on clinical and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vopr Pitan*, **69(5)**: 36-39.
- ANDERSON, R.A.Jr., WILLIS, B.R., PHILLIPS, J.F., OSWALD, C., ZANEVELD, L.J. (1987). Delayed pubertal development of the male reproductive tract associated with chronic ethanol ingestion. *Biochem Pharmacol*, **36(13)**: 2157-2167.
- ANDERSON, R.A.Jr., BERRYMAN, S.H., PHILLIPS, J.F., FEATHERGILL, K.A., ZANEVELD, L.J., RUSSELL, L.D. (1989). Biochemical and structural evidence for ethanol-induced impairment of testicular development: apparent lack of Leydig cell involvement. *Toxicol Appl Pharmacol*, **100(1)**: 62-85.
- ARICI, M. (2006). Kas flepleri iskemi reperfüzyon hasarında quercetin'in etkileri: deneysel çalışma. Uzmanlık tezi, Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi.
- ARINCI, K., ELHAN, A. (2006). Anatomi. 1. Cilt. 4. Baskı. Güneş Kitabevi, Ankara.
- AYDILEK, N., AKSAKAL, M., KARAKILÇIK, A.Z. (2004). Effects of testosterone and vitamin E on the antioxidant system in rabbit testis. *Andrologia*, **36(5)**: 277-281.
- BAŞKAYA, A. (2007). Erkek farelerde menhaden fish oil (omega-3 yağ asiti) ve zeytinyağı katkılarının lipid peroksidasyonu ve bazı biyokimyasal değerlere etkilerinin belirlenmesi. Yüksek lisans tezi, Selçuk Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- BAŞPINAR, N., KURTOĞLU, F. (2003). Vitaminler. Ders Kitabı. S.Ü. Yayınevi Ünitesi.
- BAYSAN, O., KAPTAN, K., ERINC, K., OZTAS, Y., COSKUN, T., KAYIR, H., UZUN, M., UZBAY, T., BEYAN, C., ISIK, E. (2005). Chronic heavy ethanol consumption is associated with decreased platelet aggregation in rats. *Tohoku J Exp Med*, **206(2)**: 85-90.
- BEATTY, E.R., O'REILLY, J.D., ENGLAND, T.G., McANLIS, G.T., YOUNG, I.S., GEISSLER, C.A., SANDERS, T.A., WISEMAN, H. (2000). Effect of dietary quercetin on oxidative DNA damage in healthy human subjects. *Br J Nutr*, **84(6)**: 919-925.
- BEKPINAR, S., TUGRUL, Y. (1995). Influence of selenium supplementation in non-toxic doses on testis lipid peroxide and antioxidant levels in chronic alcohol-fed rats. *Alcohol Alcohol*, **30(5)**: 645-650.

- BESLER, H.T., COŞKUN, T. (2006). Uzun zincirli yağ asitlerinin kimyasal özellikleri ve sağlıkla olan etkileşimi. *Katkı Pediatri Dergisi*, **28**: 5-20.
- BURDGE, G.C., CALDER, P.C. (2005). Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev*, **45**(5): 581-597.
- CABALLERIA, J. (2003). Current concepts in alcohol metabolism. *Ann Hepatology*, **2**(2): 60-68.
- CALDER, P.C. (1997). N-3 polyunsaturated fatty acids and immune cell function. *Adv Enzyme Regul*, **37**: 197-237.
- CALDER, P.C., GRIMBLE, R.F. (2002). Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr*, **56**(Suppl 3): S14-19.
- CALDER, P.C. (2003). Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. *Braz J Med Biol Res*, **36**(4): 433-446.
- CALLEJA ESCUDERO, J., RODRIGUEZ TOVES, L.A., FERNANDEZ DEL BUSTO, E., VAQUERO PUERTA, C. (1997). Testicular changes produced by alcohol. *Actas Urol Esp*, **21**(4): 337-342.
- CASAGRANDE, R., GEORGETTI, S.R., WERRI, W.A.Jr., JABAR, J.R., SANTOS, A.C., FONSECA, M.J. (2006). Evaluation of functional stability of quercetin as a raw material and in different topical formulations by its antilipoperoxidative activity. *AAPS Pharm Sci Tech*, **7**(1): Article 10.
- CATONI, C., PETERS, A., SCHAEFER, H.M. (2008). Life history trade-offs are influenced by the diversity, availability and interactions of dietary antioxidants. *Anim Behav*, **76**(4): 1107-1119.
- CHAINY, G.B., SAMANTARAY, S., SAMANTA, L. (1997). Testosterone-induced changes in testicular antioxidant system. *Andrologia*, **29**(6): 343-349.
- CHATTERJEE, P.K., PATEL, N.S., KVALE, E.O., CUZZOCREA, S., BROWN, P.A., STEWART, K.N., MOTA-FILIFE, H., THIEMERMANN, C. (2002). Inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int*, **61**(3): 862-871.
- CHRISTENSEN, A.K. (1975). Leydig cells. In: *Handbook of Physiology*. Ed.: Greep, R.O., Astwood, E.B., Hahninton, D.W., Geiger, S. American Physiological Society, Washington.
- COMALADA, M., CAMUESCO, D., SIERRA, S., BALLESTER, I., XAUS, J., GALVEZ, J., ZARZUELO, A. (2005). In vivo quercitrin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NF-kappaB pathway. *Eur J Immunol*, **35**(2): 584-592.
- CONNOR, W.E., LIN, D.S., NEURINGER, M. (1997). Biochemical markers for puberty in the monkey testis: desmosterol and docosahexaenoic acid. *J Clin Endocrinol Metab*, **82**(6): 1911-1916.
- CONNOR, W.E. (2000). Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr*, **71**(1 Suppl): 171S-175S.
- CORTAS, N.K., WAKID, N.W. (1990). Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem*, **36**: 1440-1443.
- COŞKUN, T. (2005). Fonksiyonel besinlerin sağlığımız üzerine etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **48**: 69-84.
- CREASY, D.M. (2001). Pathogenesis of male reproductive toxicity. *Toxicol Pathol*, **29**(1): 64-76.
- ÇEÇEN, Ş.Ş. (2006). Alkol düzeyi belirleme yönteminin validasyonu ve toplumumuzda alkol metabolize eden enzim polimorfizmi. Doktora tezi, Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- ÇEKİN, A.H., BOYACIOĞLU, A.S. (2002). Alkolik Karaciğer Hastalığı. In: *Gastroenteroloji*. Ed.: Özden, A., Şahin, B., Yılmaz, U., Soykan, İ. Fersa Matbaacılık, Ankara.
- ÇELİK, Y. (2006). Doğumsal kalp hastalığı olan 0-2 yaş grubundaki çocuklarda ameliyat sonrası parenteral beslenmede balık yağı emülsiyonu kullanımının biyokimyasal ve immün parametreler üzerine etkilerinin araştırılması. Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- ÇİMEN, M.B.Y. (1999). Flavonoidler ve Antioksidan Özellikleri. *T Klin Tıp Bilimleri*, **19**: 296-304.
- ÇÖVEN, N. (1994). Prenatal ve postnatal dönemdeki ratlarda testisin histogenezisi üzerinde ışık mikroskopik çalışmalar. Doktora tezi, Fırat Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- DAHLGREN, I.L., ERIKSSON, C.J., GUSTAFSSON, B., HARTON, C., HARD, E., LARSSON, K. (1989). Effects of chronic and acute ethanol treatment during prenatal and early postnatal ages on testosterone levels and sexual behaviors in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, **33(4)**: 867-873.
- DAS, U.N. (2006). Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnol J*, **1(4)**: 420-439.
- DERE, F. (1994). Anatomi. 3. Baskı. Okullar Pazarı Kırtasiye ve Tic. Pazarlama Ltd. Şti., Adana.
- DEVI, P.S., SHYAMALA, D.C.S. (1999). Protective effect of quercetin in cisplatin induced cell injury in the rat kidney. *Indian J. Pharmacol*, **31(6)**: 422-426.
- DIN, J.N., NEWBY, D.E., FLAPAN, A.D. (2004). Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease-fishing for a natural treatment. *BMJ*, **328(7430)**: 30-35.
- DRAKE, R.K., VOGL, W., MITCHELL, A.W.M. (2005). Gray's Anatomy. 39<sup>th</sup> Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- DRAPER, H.H., HADLEY, M. (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*, **186**: 421-431.
- DURAK, I., YURTARSLANI, Z., CANBOLAT, O., AKYOL, O. (1993). A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clin Chim Acta*, **214(1)**: 103-104.
- EL-SOKKARY, G.H., REITHER, R.J., TAN, D.X., KIM, S.J., CABRERA, J. (1999). Inhibitory effect of melatonin on products of lipid peroxidation resulting from chronic ethanol administration. *Alcohol Alcohol*, **34(6)**: 842-850.
- EMANUELE, N.V., LAPAGLIA, N., VOGL, W., STEINER, J., KIRSTEINS, L., EMANUELE, M.A. (1999). Impact and reversibility of chronic ethanol feeding on the reproductive axis in the peripubertal male rat. *Endocrine*, **11(3)**: 277-284.
- ERDEN INAL, M., KAHRAMAN, A. (2000). The protective effect of flavonol quercetin against ultraviolet A induced oxidative stress in rats. *Toxicology*, **154(1-3)**: 21-29.
- ERDEN INAL, M., KAHRAMAN, A., KOKEN, T. (2001). Beneficial effects of quercetin on oxidative stress induced by ultraviolet A. *Clin Exp Dermatol*, **26(5)**: 536-539.
- ERGÜZEL, E.T. (2006). Quercetin (3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon)'in bakır (II) ve çinko (II) komplekslerin kararlılık sabitlerinin tayini. Yüksek lisans tezi, Marmara Üniv. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- FADDA, F., ROSSETTI, Z.L. (1998). Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Prog Neurobiol*, **56(4)**: 385-431.
- FARGHALI, H., WILLIAMS, D.S., GAVALER, J., VAN THIEL, D.H. (1991). Effect of short-term ethanol feeding on rat testes as assessed by <sup>31</sup>P NMR spectroscopy, <sup>1</sup>H NMR imaging, and biochemical methods. *Alcohol Clin Exp Res*, **15(6)**: 1018-1023.
- FARGHALI, H., WILLIAMS, D.S., CARACENI, P., BORLE, A.B., GASBARRINI, A., GAVALER, J., RILO, H.L., HO, C., VAN THIEL, D.H. (1993). Effect of ethanol on energy status and intracellular calcium of Sertoli cells: a study using immobilized perfused cells. *Endocrinology*, **133(6)**: 2749-2755.
- FAWCETT, D.W. (1986). A textbook of histology. W.B. Saunders Co., Philadelphia.
- FESKENS, E.J., BOWLES, C.H., KROMHOUT, D. (1991). Inverse association between fish intake and risk of glucose intolerance in normoglycemic elderly men and women. *Diabetes Care*, **14(11)**: 935-941.
- FISCHER, W. (2004). Influence of ethanol on the threshold for electroshock-induced seizures and electrically-evoked hippocampal afterdischarges. *J Neural Transm*, **112(9)**: 1149-1163.

- FORMICA, J.V., REGELSON, W. (1995). Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol*, **33(12)**: 1061-1080.
- FRIEDMAN, H., NEWTON, C., KLEIN, T.W. (2003). Microbial infections, immunomodulation, and drugs of abuse. *Clin Microbiol Rev*, **16(2)**: 209-219.
- FURST, P., KUHN, K.S. (2000). Fish oil emulsions: what benefit can they bring? *Clin Nutr*, **19(1)**: 7-14.
- GARCIA-MEDIAVILLA, V., CRESPO, I., COLLADO, P.S., ESTELLER, A., SANCHEZ-CAMPOS, S., TUNON, M.J., GONZALEZ-GALLEGO, J. (2007). The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells. *Eur J Pharmacol*, **557(2)**: 221-229.
- GARTNER, L.P., HIATT, L.J. (1997). *Colour Textbook of Histology*, W.B. Saunders Company.
- GATES, R.D. (1991). Nonsurgical treatment of infertility: specific therapy. In: *Infertility in The Male*. Ed.: Lipshultz, L.I., Howard, S.S. 2<sup>nd</sup> Ed. St. Louis (MO): Mosby-Year Book.
- GAVALER, J.S., PEREZ, H.A., ESTES, L., VAN THIEL, D.H. (1983). Morphologic alterations of rat Leydig cells induced by ethanol. *Pharmacol Biochem Behav*, **18(Suppl 1)**: 341-347.
- GENC, S., GURDOL, F., ONER-IYIDOGAN, Y., ONARAN, I. (1998). The effect of melatonin administration on ethanol-induced lipid peroxidation in rats. *Pharmacol Res*, **37(1)**: 37-40.
- GEOKAS, M.C., LIEBER, C.S., FRENCH, S., HALSTED, C.H. (1981). Ethanol the liver and the gastrointestinal tract. *Ann Intern Med*, **95(2)**: 198-211.
- GEOKAS, M.C. (1984). Ethanol and the pancreas. *Med Clin North Am*, **68(1)**: 57-75.
- GOTTO, A.M.Jr. (1998). Triglyceride: the forgotten risk factor. *Circulation*, **97(11)**: 1027-1028.
- GÖVSA GÖKMEN, F. (2003). *Sistematik Anatomi*. 1. Baskı. İzmir Güven Kitabevi, İzmir.
- GRATTAGLIANO, I., VENDEMIALE, G., ERRICO, E., BOLOGNINO, A.E., LILLO, F., SALERNO, M.T., ALTOMARE, E. (1997). Chronic ethanol intake induces oxidative alterations in rats testis. *J Appl Toxicol*, **17(5)**: 307-311.
- GUYTON, A.C., HALL, E.J. (2006). *Textbook of Medical Physiology*. 11<sup>th</sup> Ed. Philadelphia.
- GÜLEÇ, M., YILMAZ, R., IRAZ, M., AĞLAMIŞ, S., SÖĞÜT, S. (2004). Sisplatin nefrotoksitesisi oluşturulan sıçanların plazma glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, adenozin deaminaz aktiviteleri ve nitrik oksit seviyelerine Ginkgo Biloba ekstraktının etkileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, **24**: 585-591.
- HAIDER, S.G. (2004). Cell biology of Leydig cells in the testis. *Int Rev Cytol*, **233**: 181-241.
- HARPER, C.G., KRIL, J.J. (1990). Neuropathology of alcoholism. *Alcohol Alcohol*, **25(2-3)**: 207-216.
- HARRIS, W.S. (2004). Omega 3 fatty acids, thrombosis and vascular disease. *International Congress Series*, **1262**: 380-383.
- HARRIS, W.S., MILLER, M., TIGHE, A.P., DAVIDSON, M.H., SCHAEFER, E.J. (2008). Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis*, **197(1)**: 12-24.
- HASLER, C.M. (2002). Functional foods: benefits, concerns and challenges-a position paper from the american council on science and health. *J Nutr*, **132(12)**: 3772-3781.
- HELLAND, I.B., SMITH, L., SAAREM, K., SAUGSTAD, O.D., DREVON, C.A. (2003). Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*, **111(1)**: 39-44.

- HERTOG, M.G., FESKENS, E.J., HOLLMAN, P.C., KATAN, M.B., KROMHOUT, D. (1993a). Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet*, **342(8878)**: 1007-1011.
- HERTOG, M.G.L., PUTTE, B. VAN DE., HOLLMAN, P.C.H. (1993b). Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of tea infusions, wines, and fruit juices. *Agric Food Chem*, **41(8)**: 1242-1246.
- HOLLMAN, P.C., DE VRIES, J.H., VAN LEEUWEN, S.D., MENGELERS, M.J., KATAN, M.B. (1995). Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *Am J Clin Nutr*, **62(6)**: 1276-1282.
- HOLLMAN, P.C., VD GAAG, M., MENGELERS, M.J., VAN TRIJP, J.M., DE VRIES, J.H., KATAN, M.B. (1996). Absorption and disposition kinetics of the dietary antioxidant quercetin in man. *Free Radic Biol Med*, **21(5)**: 703-707.
- HOMAFAR, A. (2008). Tip II diabetik bireylerde balık yağının (omega-3) açlık kan şekeri, kan basıncı, serum lipid profili, insülin düzeyi, duyarlılığı ve direnci üzerindeki etkileri. Doktora tezi, Gazi Üniv. Eğitim Bilimleri Enstitüsü.
- HONG, S., GRONERT, K., DEVCHAND, P.R., MOUSSIGNAC, R.L., SERHAN, C.N. (2003). Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem*, **278(17)**: 14677-14687.
- HUANG, Z., WANG, B., EAVES, D.H., SHIKANY, J.M., PACE, R.D. (2007). Total phenolics and antioxidant capacity of indigenous vegetables in the southeast United States: Alabama Collaboration for Cardiovascular Equality Project. *Int J Food Sci Nutr*, **18**: 1-9.
- HUSAIN, K., SCOTT, B.R., REDDY, S.K., SOMANI, S.M. (2001). Chronic ethanol and nicotine interaction on rat tissue antioxidant defense system. *Alcohol*, **25(2)**: 89-97.
- HUSAIN, K., MEJIA, J., LALLA, J., KAZIM, S. (2005). Dose response of alcohol-induced changes in BP, nitric oxide and antioxidants in rat plasma. *Pharmacol Res*, **51(4)**: 337-343.
- IDA, Y., TSUJIMARU, S., NAKAMAURA, K., SHIRAO, I., MUKASA, H., EGAMI, H., NAKAZAWA, Y. (1992). Effects of acute and repeated alcohol ingestion on hypothalamic-pituitary-gonadal and hypothalamic-pituitary-adrenal functioning in normal males. *Drug Alcohol Depend*, **31(1)**: 57-64.
- IKIZLER, M., ERKASAP, N., DERNEK, S., KURAL, T., KAYGISIZ, Z. (2007). Dietary polyphenol quercetin protects rat hearts during reperfusion: enhanced antioxidant capacity with chronic treatment. *Anadolu Kardiyol Derg*, **7(4)**: 404-410.
- ISHII, H., KUROSE, I., KATO, S. (1997). Pathogenesis of alcoholic liver disease with particular emphasis on oxidative stress. *J Gastroenterol Hepatol*, **12(9-10)**: S272-82.
- ISHIKAWA, Y., KITAMURA, M. (2000a). Anti-apoptotic effect of quercetin: intervention in the JNK- and ERK-mediated apoptotic pathways. *Kidney Int*, **58(3)**: 1078-1087.
- ISHIKAWA, Y., KITAMURA, M. (2000b). Bioflavonoid quercetin inhibits mitosis and apoptosis of glomerular cells in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*, **279(2)**: 629-634.
- IZAWA, H., KOHARA, M., AIZAWA, K., SUGANUMA, H., INAKUMA, T., WATANABE, G., TAYA, K., SAGAI, M. (2008). Alleviative effects of quercetin and onion on male reproductive toxicity induced by diesel exhaust particles. *Biosci Biotechnol Biochem*, **72(5)**: 1235-1241.
- JUMP, D.B. (2002). The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem*, **277(11)**: 8755-8758.
- JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J. (2009). (Çeviri: Solakoğlu S, Aytekin Y). Temel Histoloji, Text & Atlas. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- KAHRAMAN, A., SERTESER, M., KÖKEN, T. (2002). Flavonoidler. *Kocatepe Tıp Dergisi*, **3**: 01-08.



- KAHRAMAN, A., ERKASAP, N., KOKEN, T., SERTESER, M., AKTEPE, F., ERKASAP, S. (2003a). The antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanol-induced gastric lesions. *Toxicology*, **183(1-3)**: 133-142.
- KAHRAMAN, A., ERKASAP, N., SERTESER, M., KOKEN, T. (2003b). Protective effect of quercetin on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Nephrol*, **16(2)**: 219-224.
- KALANT, H. (2000). Effects of food and of body composition on blood alcohol curves. *Alcohol Clin Exp Res*. **24(4)**: 413-414.
- KATO, S., KAWASE, T., ALDERMAN, J., INATOMI, N., LIEBER, C.S. (1990). Role of xanthine oxidase in ethanol-induced lipid peroxidation in rats. *Gastroenterology*, **98(1)**: 203-210.
- KAYAALP, S.O. (2005). Rasyonel Tedavi Yönünden Klinik Farmakoloji 2. Cilt. 11. Baskı. Hacettepe-Taş, Ankara.
- KELCE, W.R., GANJAM, V.K., RUDEEN, P.K. (1990). Inhibition of testicular steroidogenesis in the neonatal rat following acute ethanol exposure. *Alcohol*, **7(1)**: 75-80.
- KIERSZENBAUM, A.L. (2006). (Çeviri: Demir R). Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Palme Yayıncılık, Ankara.
- KOCABAŞ, N. (2008). Homosisteinin indüklediği oksidatif stres üzerinde quercetin'in koruyucu etkisi. Yüksek lisans tezi, Afyon Kocatepe Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- KOH, P.O., KIM, M.O. (2006). Ethanol exposure decreases cell proliferation and increases apoptosis in rat testes. *J Vet Med Sci*, **68(10)**: 1013-1017.
- KÖKSAL, G., GÖKMEN, H. (2000). Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. Hatiboğlu Yayınları, Ankara.
- KUMAR, V., COTRAN, R.S., ROBBINS, S.L. (2000). (Çeviri: Çevikbaş U.) Temel Patoloji. 6. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
- KUO, S.M. (1997). Dietary flavonoid and cancer prevention: evidence and potential mechanism. *Crit Rev Oncog*, **8(1)**: 47-69.
- KURULAY, F. (1997). Omega-3 yağ asitleri: biyokimyasal ve potansiyel klinik önemi. *Dokuzeylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **11(1)**: 67-75.
- KURUS, M., UGRAS, M., ATES, B., OTLU, A. (2009). Apricot ameliorates alcohol induced testicular damage in rat model. *Food Chem Toxicol*, **47(10)**: 2666-2672.
- KUŞ, İ., ZARARSIZ, İ., AKPOLAT, N., ÖGETÜRK, M., KUŞ, M.A., ÖZEN, O.A., SARSILMAZ, M. (2008a). Deneysel Formaldehit Zehirlenmesinde Omega-3 Yağ Asitlerinin Testislerdeki Antiapoptotik Etkileri: İmmunohistokimyasal Bir Çalışma. *Fırat Tıp Dergisi*, **13(3)**: 162-166.
- KUŞ, İ., ZARARSIZ, İ., ÖGETÜRK, M., YILMAZ, R., SARSILMAZ, M. (2008b). Deneysel Formaldehit Toksisitesinde Testis SOD, GSH-Px, MDA Düzeyleri ve  $\omega$ -3 Yağ Asitlerinin Koruyucu Etkisi. *Fırat Tıp Dergisi*, **13(1)**: 01-04.
- LAMSON, D.W., BRIGNALL, M.S. (2000). Antioxidants and cancer, part 3: quercetin. *Altern Med Rev*, **5(3)**: 196-208.
- LAVINE, J.E. (2000). Vitamine E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr*, **136(6)**: 734-738.
- LECOMTE, E., GROLIER, P., HERBETH, B., PIROLLET, P., MUSSE, N., PAILLE, F., BRAESCO, V., SIEST, G., ARTUR, Y. (1994). The relation of alcohol consumption to serum carotenoid and retinol levels. Effects of withdrawal. *Int J Vitam Nutr Res*, **64(3)**: 170-175.
- LEESON, T.S., LEESON, C.R., PAPARO, A.A. (1988). Text / Atlas of Histology. W.B. Saunders Co., Philadelphia.

- LI, H., KIM, K.H. (2003). Effects of ethanol on embryonic and neonatal rat testes in organ cultures. *J Androl*, **24(5)**: 653-660.
- LIEBER, C.S., DECARLI, L.M. (1989). Liquid diet technique of ethanol administration: 1989 update. *Alcohol Alcohol*, **24(3)**: 197-211.
- LIEBER, C.S. (1997). Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clin Chim Acta*, **257(1)**: 59-84.
- LIEBER, C.S. (2004). Alcoholic fatty-liver: its pathogenesis and mechanism of progressin to inflammation and fibrosis. *Alcohol*, **34(1)**: 9-19.
- LIEBER, C.S. (2005). Metabolism of alcohol. *Clin Liver Dis*, **9(1)**: 1-35.
- LOWRY, O.H., ROSEBROUGH, N.J., FARR, A.L., RANDALL, R.J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*, **193(1)**: 265-275.
- MA, Z., HUNG NGUYEN, T., HOA HUYNH, T., TIEN DO, P., HUYNH, H. (2004). Reduction of rat prostate weight by combined quercetin-finasteride treatment is associated with cell cycle deregulation. *Endocrinol*, **181(3)**: 493-507.
- MAC LEAN, C.H., MOJICA, W.A., MORTON, S.C., PENCHARZ, J., HASENFELD GARLAND, R., TU, W., NEWBERRY, S.J., JUNGVIG, L.K., GROSSMAN, J., KHANNA, P., RHODES, S., SHEKELLE, P. (2004). Effects of omega-3 fatty acids in lipids and glycemic control in type II diabetes and the metabolic syndrome and on inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus, and osteoporosis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, **89**: 1-4.
- MANACH, C., MORAND, C., CRESPIY, V., DEMIGNE, C., TEXIER, O., REGERAT, F., REMESY, C. (1998). Quercetin is recovered in human plasma as conjugated derivatives which retain antioxidant properties. *FEBS Lett*, **426(3)**: 331-336.
- MANEESH, M., DUTTA, S., CHAKRABARTI, A., VASUDEVAN, D.M. (2006). Alcohol abuse-duration dependent decrease in plasma testosterone and antioxidants in males. *Indian J Physiol Pharmacol*, **50(3)**: 291-296.
- MARCHESELLI, V.L., HONG, S., LUKIW, W.J., TIAN, X.H., GRONERT, K., MUSTO, A., HARDY, M., GIMENEZ, J.M., CHIANG, N., SERHAN, C.N., BAZAN, N.G. (2003). Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J Biol Chem*, **278(44)**: 43807-43817.
- MARTIN, K.R., BARRETT, J.C. (2002). Reactive oksigen species as double-edged swords in cellular processes: low-dose cell signaling versus high-dose toxicity. *Hum Exp Toxicol*, **21(2)**: 71-75.
- MARTINEZ, F.E., MARTINEZ, M., PADOVANI, C.R., BUSTOS-OBREGON, E. (2000). Morphology of testis and epididymis in an ethanol-drinking rat strain (UChA and UChB). *J Submicrosc Cytol Pathol*, **32(2)**: 175-184.
- MARTINEZ, M., MACERA, S., De ASSIS, G.F., PINHEIRO, P.F., ALMEIDA, C.C., TIRAPELLI, L.F., MARTINS, O.A., MELLO-JUNIOR, W., PADOVANI, C.R., MARTINEZ, F.E. (2009). Structural evaluation of the effects of chronic ethanol ingestion on the testis of *Calomys callosus*. *Tissue Cell*, **41(3)**: 199-205
- MEISTER, K.A., WHELAN, E.M., KAVA, R. (2000). The health effects of moderate alcohol intake in humans: an epidemiologic review. *Crit Rev Clin Lab Sci*, **37(3)**: 261-296.
- MENDEZ-SANCHEZ, N., GONZALEZ, V., AGUAYO, P., SANCHEZ, J.M., TANIMOTO, M.A., ELIZONDO, J., URIBE, M. (2001). Fish oil (n-3) polyunsaturated fatty acids beneficially affect biliary cholesterol nucleation time in obese women losing weight. *J Nutr*, **131(9)**: 2300-2303.
- MERZOUK, H., KHAN, N.A. (2003). Implication of lipids in macrosomia of diabetic pregnancy: can n-3 polyunsaturated fatty acids exert beneficial effects? *Clin Sci (Lond)*, **105(5)**: 519-529.
- MI, Y., ZHANG, C., TAYA, K. (2007). Quercetin protects spermatogonial cells from 2,4-d-induced oxidative damage in embryonic chickens. *J Reprod Dev*, **53(4)**: 749-754.

- MICKLEBOROUGH, T.D. (2005). Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and airway hyperresponsiveness in asthma. *J Asthma*, **42(5)**: 305-314.
- MIDDLETON, E.Jr., KANDASWAMI, C., THEOHARIDES, T.C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev*, **52(4)**: 673-751.
- MITRE, R., ETIENNE, M., MARTINAIS, S., SALMON, H., ALLAUME, P., LEGRAND, P., LEGRAND, A.B. (2005). Humoral defence improvement and haematopoiesis stimulation in sows and offspring by oral supply of shark-liver oil to mothers during gestation and lactation. *Br J Nutr*, **94(5)**: 753-762.
- MOJZISOVA, G., MIROSSAY, L., KUCEROVA, D., KYSELOVIC, J., MIROSSAY, A., MOJZIS, J. (2006). Protective effect of selected flavonoids on in vitro daunorubicin-induced cardiotoxicity. *Phytother Res*, **20(2)**: 110-114.
- MOLINA, M.F., SANCHEZ-REUS, I., IGLESIAS, I., BENEDI, J. (2003). Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects against ethanol-induced oxidative stress in mouse liver. *Biol Pharm Bull*, **26(10)**: 1398-1402.
- MOORE, K.L., PERSAUD, T.V.N. (1993). *The Developing Human, Clinically Oriented Embryology*. 5<sup>th</sup> Ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia.
- MOORE, K.L., DALLEY, A.F. (1999). *Clinically Oriented Anatomy*. 4<sup>th</sup> Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.
- MUROTA, K., TERAOKA, J. (2003). Antioxidative flavonoid quercetin: implication of its intestinal absorption and metabolism. *Arch Biochem Biophys*, **417(1)**: 12-17.
- MURRAY, R.K., GRANNER, D.K., MAYES, P.A., RODWELL, V.W. (2003). *Harper's Illustrated Biochemistry*. 26<sup>th</sup> Ed. Mc-Graw Hill, New York.
- MUTHUSAMI, K.R., CHINNASWAMY, P. (2005). Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril*, **84(4)**: 919-24.
- NETTER, F.H. (2005). (Çeviri: Cumhur M). *İnsan Anatomisi Atlası*. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- NIJVELDT, R.J., van NOOD, E., van HOORN, D.E., BOELEN, P.G., van NOREEN, K., van LEEUWEN, P.A. (2001). Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr*, **74(4)**: 418-425.
- NORDMANN, R., RIBIERE, C., ROUACH, H. (1990). Ethanol-induced lipid peroxidation and oxidative stress in extrahepatic tissues. *Alcohol Alcohol*, **25(2-3)**: 231-237.
- NORDMANN, R., RIBIERE, C., ROUACH, H. (1992). Implication of free radical mechanisms in ethanol induced cellular injury. *Free Radic Biol Med*, **12(3)**: 219-240.
- NORDMANN, R. (1994). Alcohol and antioxidant systems. *Alcohol Alcohol*, **29(5)**: 513-522.
- NOYAN, A. (1993). *Fizyoloji*. 8. Baskı. Meteksan Anonim Şirketi, Ankara.
- OATES, P.J., HAKKINEN, J.P. (1988). Studies on the mechanism of ethanol-induced gastric damage in rats. *Gastroenterology*, **94(1)**: 10-21.
- OKTAY, G. (2002). Alkol ve metabolizması. In: *İnsan Biyokimyası*. Ed.: Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E.T. Palme Yayıncılık, Ankara.
- ONER-IYIDOGAN, Y., GURDOL, F., ONER, P. (2001). The effects of acute melatonin and ethanol treatment on antioxidant enzyme activities in rat testes. *Pharmacol Res*, **44(2)**: 89-93.
- OU, B., HUANG, D., HAMPSCH-WOODILL, M., FLANAGAN, J.A., DEEMER, E.K. (2002). Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: a comparative study. *J Agric Food Chem*, **50(11)**: 3122-3128.

- ÖZFİLİZ, N. (2001). Alkol (etanol) kullanımının testis yapı ve işlevi üzerindeki etkileri. *J Fac Vet Med*, **20**: 109-115.
- ÖZYURT, B., ERDEMİR, F., PARLAKTAŞ, B.S., ÖZYURT, H., ERDOĞAN, H., TUNÇ, A.T. (2008). Effects of omega-3 on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in MK-801 induced schizophrenic rat testis. *Turk J Med Sci*, **38(4)**: 301-306.
- PAGLIA, D.E., VALENTINE, W.N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*, **70(1)**: 158-169.
- PIHAN, G., REGILLO, C., SZABO, S. (1987). Free radicals and lipid peroxidation in ethanol-or aspirin-induced gastric injury. *Dig Dis Sci*, **32(12)**: 1395-1401.
- PINARDI, G., BRIEVA, C., VINET, R., PENNA, M. (1992). Effects of chronic ethanol consumption on alpha-adrenergic-induced contractions in rat thoracic aorta. *Gen Pharmacol*, **23(2)**: 245-248.
- POLI, G. (2000). Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. *Mol Aspects Med*, **21(3)**: 49-98.
- PRAJDA, N., WEBER, G. (1975). Malign transformation-linked imbalance: decreased XO activity in hepatomas. *FEBS Lett*, **59**: 245-249.
- PRIOR, R.L. (2003). Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. *Am J Clin Nutr*, **78(3)**: 570S-578S.
- RAMCHANDANI, V.A., BOSRON, W.F., LI, T.K. (2001). Research advances in ethanol metabolism. *Pathol Biol*, **49(9)**: 676-682.
- RAMOS, S., ALIA, M., BRAVO, L., GOYA, L. (2005). Comparative effects of food-derived polyphenols on the viability and apoptosis of a human hepatoma cell line (HepG2). *J Agric Food Chem*, **53(4)**: 1271-1280.
- ROSE, D.P., CONNOLLY, J.M. (1999). Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther*, **83(3)**: 217-244.
- ROSENBLUM, E.R., GAVALER, J.S., VAN THIEL, D.H. (1989). Lipid peroxidation: a mechanism for alcohol-induced testicular injury. *Free Radic Biol Med*, **7(5)**: 569-577.
- ROSS, M.H., ROMRELL, L.J., KAYE, G.I. (1995). Histology. A Text and Atlas. 3<sup>rd</sup> Ed. Williams&Wilkins, Baltimore.
- ROSS, J.A., KASUM, C.M. (2002). Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr*, **22**: 19-34.
- ROUACH, H., RIBIERE, C., PARK, M.K., SAFFAR, C., NORDMANN, R. (1987). Lipid peroxidation and brain mitochondrial damage induced by ethanol. *Bioelectrochem Bioenerg*, **18(1-3)**: 211-217.
- SANCAK, B., CUMHUR, M. (2008). Fonksiyonel Anatomi Baş-Boyun ve İç Organlar. 4. Baskı. ODTÜ Yayıncılık, Ankara.
- SANTUCCI, L., GRAHAM, T.J., VAN THIEL D.H. (1983). Inhibition of testosterone production by rat Leydig cells with ethanol and acetaldehyde: prevention of ethanol toxicity with 4-methylpyrazole. *Alcohol Clin Exp Res*, **7(2)**: 135-139.
- SARSILMAZ, M., SONGUR, A., OZYURT, H., KUŞ, I., OZEN, O.A., OZYURT, B., SOGUT, S., AKYOL, O. (2003a). Potential role of dietary omega-3 essential fatty acids on some oxidant/antioxidant parameters in rats' corpus striatum. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, **69(4)**: 253-259.
- SARSILMAZ, M., YILMAZ, H.R., SONGUR, A., TÜRKOĞLU, A.Ö., AKYOL, Ö. (2003b). Balık Omega-3 Yağ Asitlerinin Sıçan Testisinde Bazı Metabolik Enzim Aktiviteleri Üzerine Etkisi. *Fırat Tıp Dergisi*, **8(2)**: 83-86.
- SCHLORFF, E.C., HUSAIN, K., SOMANI, S.M. (1999). Dose and time dependent effects of ethanol on antioxidant system in rat testes. *Alcohol*, **18(2-3)**: 203-214.

- SCHUCKIT, M.A. (1993). (Çeviri: Kamberoğlu K.) Alkol ve Madde Kötüye Kullanımı: Tanı ve Tedavi. Saray Tıp Kitabevleri, İzmir.
- SENTMAN, M.L., BRANNSTROM, T., WESTERLUND, S., LAUKKANEN, M.O., YLA-HERTTUALA, S., BASU, S., MARKLUND, S.L. (2001). Extracellular superoxide dismutase deficiency and atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **21(9)**: 1477-1482.
- SHIRAI, T., IKEMOTO, I. (1992). Mechanism of alcoholic testicular damage. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, **83(3)**: 305-314.
- SIJBEN, J.W., CALDER, P.C. (2007). Differential immunomodulation with long-chain n-3 PUFA in health and chronic disease. *Proc Nutr Soc*, **66(2)**: 237-259.
- SIMOPOULOS, A.P. (1991). Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr*, **54(3)**: 438-463.
- SIMOPOULOS, A.P., LEAF, A., SALEM, N.Jr. (2000). Workshop statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for Omega-6 and Omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, **63(3)**: 119-121.
- SINGH, S.K., PANDEY, R.S. (1991). Multiple mechanisms of ethanol-induced gonadal toxicity to adult male rats. *Indian J Exp Biol*, **29(11)**: 1039-1043.
- SLOMIANY, B.L., PIOTROWSKI, J., SLOMIANY, A. (1998). Alterations in buccal mucosal endothelin-1 and nitric oxide synthase with chronic alcohol ingestion. *Biochem Mol Biol Int*, **45(4)**: 681-688.
- SRIKANTH, V., MALINI, T., ARUNAKARAN, J., GOVINDARAJULU, P., BALASUBRAMANIAN, K. (1999). Effects of ethanol treatment on epididymal secretory products and sperm maturation in albino rats. *J Pharmacol Exp Ther*, **288(2)**: 509-515.
- STROMLAND, K., PINAZO-DURAN, M.D. (1994). Optic nerve hypoplasia: comparative effects in children and rats exposed to alcohol during pregnancy. *Teratology*, **50(2)**: 100-111.
- SUN, Y., OBERLEY, L.W., LI, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*, **34(3)**: 497-500.
- SZABO, G. (1999). Consequences of alcohol consumption on host defence. *Alcohol Alcohol*, **34(6)**: 830-841.
- TAEPOONGSORAT, L., TANGPRAPRUTGUL, P., KITANA, N., MALAIVIJITNOND, S. (2008). Stimulating effects of quercetin on sperm quality and reproductive organs in adult male rats. *Asian J Androl*, **10(2)**: 249-258.
- TENTLER, J.J., LAPAGLIA, N., STEINER, J., WILLIAMS, D., CASTELLI, M., KELLEY, M.R., EMANUELE, N.V., EMANUELE, M.A. (1997). Ethanol, growth hormone and testosterone in peripubertal rats. *J Endocrinol*, **152(3)**: 477-87.
- TERESINSKI, G., BUSZEWICZ, G., MADRO, R. (2005). Biochemical background of ethanol-induced cold susceptibility. *Leg Med (Tokyo)*, **7(1)**: 15-23.
- THOMAS, T.R., SMITH, B.K., DONAHUE, O.M., ALTENA, T.S., JAMES-KRACKE, M., SUN, G.Y. (2004). Effects of omega-3 fatty acid supplementation and exercise on low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subfractions. *Metabolism*, **53(6)**: 749-754.
- THOMPSON, S.T. (1994). Prevention of male infertility: an update. *Urol Clin North Am*, **21(3)**: 365-376.
- TIĞDAŞ, G. (2006). Etanolün fare testisi üzerine olan toksisitesine karşı askorbik asitin koruyucu etkisinin mikroskopik olarak değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi, Karadeniz Teknik Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- TODOROVIC, V., KOKO, V., LACKOVIC, V., MILIN, J., VARAGIC, J. (1994). Effect of chronic alcohol feeding on the ultrastructure of rat peripheral blood neutrophils: a morphometric study. *J Stud Alcohol*, **55(2)**: 239-248.
- TORVIK, A., TORP, S. (1986). The prevalence of alcoholic cerebellar atrophy. A morphometric and histological study of autopsy material. *J Neurol Sci*, **75(1)**: 43-51.

- TRAINER, T.D. (1987). Histology of the normal testis. *Am J Surg Pathol*, **11**: 797-809.
- TSUKAMOTO, H., LU, S.C. (2001). Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury. *FASEB J*, **15**(8): 1335-1349.
- TUMA, D.J., NEWMAN, M.R., DONOHUE, T.M. Jr., SORRELL, M.F. (1987). Covalent binding of acetaldehyde to proteins: participation of lysine residues. *Alcohol Clin Exp Res*, **11**(6): 579-584.
- URBANO-MARQUEZ, A., ESTRUCH, R., NAVARRO-LOPEZ, F., GRAU, J.M., MONT, L., RUBIN, E. (1989). The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med*, **320**(7): 409-415.
- VARAN, B., TOKEL, K., YILMAZ, G. (1999). Malnutrition and growth failure in cyanotic and acyanotic congenital heart disease with and without pulmonary hypertension. *Arch Dis Child*, **81**(1): 49-52.
- VARDI, N. (2000). Alkolik sıçanların pankreasları üzerinde ışık ve elektronik mikroskopik araştırmalar. Doktora tezi, İnönü Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- VON SCHACKY, C. (2007). n-3 PUFA in CVD: influence of cytokine polymorphism. *Proc Nutr Soc*, **66**(2): 166-170.
- VURMAZ, A. (2005). Etanol verilen ratlarda quercetin'in eritrosit glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim aktivitesi üzerine etkisi. Yüksek lisans tezi, Afyon Kocatepe Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- WANTEN, G.J., CALDER, P.C. (2007). Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr*, **85**(5): 1171-1184.
- WEINBERG, J., VOGL, A.W. (1988). Effects of ethanol consumption on the morphology of the rat seminiferous epithelium. *J Androl*, **9**(4): 261-9.
- WENDEL, M., PAUL, R., HELLER, A.R. (2007). Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med*, **33**(1): 25-35.
- Wikimedia.org, Ethanol Structure. Erişim: [<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ethanol-structure.svg>]. Erişim Tarihi: 02.12.2010.
- YAMAMOTO, Y., OUE, E. (2006). Antihypertensive effect of quercetin in rats fed with a high-fat high-sucrose diet. *Biosci Biotechnol Biochem*, **70**(4): 933-939.
- YAŞAR, Z. (2010). Ratlarda doksorubisinin böbrekteki hasarına karşı quersetinin koruyucu etkisinin ışık mikroskopik düzeyde incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Afyon Kocatepe Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- YENİLMEZ, E., YAMANTÜRK, A.P., AYTEKİN, Y. (1995). Etanolün sıçan testisi ve fertilitesi üzerine etkileri. *Türk Patoloji Dergisi*, **11**(1): 10-13.
- ZARARSIZ, I., SONMEZ, M.F., YILMAZ, H.R., TAS, U., KUS, I., KAVAKLI, A., SARSILMAZ, M. (2006a). Effects of omega-3 essential fatty acids against formaldehyde-induced nephropathy in rats. *Toxicol Ind Health*, **22**(5): 223-229.
- ZARARSIZ, I., KUS, I., AKPOLAT, N., SONGUR, A., OGETURK, M., SARSILMAZ, M. (2006b). Protective effects of omega-3 essential fatty acids against formaldehyde-induced neuronal damage in prefrontal cortex of rats. *Cell Biochem Funct*, **24**(3): 237-244.
- ZHANG, Y.M. (2005). Protective effect of quercetin on aroclor 1254-induced oxidative damage in cultured chicken spermatogonial cells. *Toxicol Sci*, **88**(2): 545-550.
- ZHU, Q., VAN THIEL, D.H., GAVALER, J.S. (1997). Effects of ethanol on rat Sertoli cell function: studies in vitro and in vivo. *Alcohol Clin Exp Res*, **21**(8): 1409-1417.
- ZHU, Q., MEISINGER, J., EMANUELE, N.V., EMANUELE, M.A., LaPAGLIA, N., VAN THIEL, D.H. (2000). Ethanol exposure enhances apoptosis within the testes. *Alcohol Clin Exp Res*, **24**(10): 1550-1556.

ZIMA, T., FIALOVA, L., MESTEK, O., JANEBOVA, M., CRKOVSKA, J., MALBOHAN, I., STIPEK, S., MIKULIKOVA, L., POPOV, P. (2001). Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol-related diseases. *J Biomed Sci*, **8(1)**: 59–70.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Ramazan UYGUR

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Antalya – 22 Ağustos 1982

### Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Okul/Üniversite	Yıl
Lisans	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Dumlupınar Üniversitesi	2003
Y. Lisans	Anatomi (Tıp)	A. Kocatepe Üniversitesi	2007
Doktora	Anatomi (Tıp)	A. Kocatepe Üniversitesi	2010

### Yüksek Lisans Tezi Başlığı ve Danışmanı :

Hemiplejik Serebral Palsili Çocukların Antropometrik Ölçümler Kullanılarak Değerlendirilmesi.

**Danışman:** Doç. Dr. Oğuz Aslan ÖZEN

### Doktora Tezi Başlığı ve Danışmanı :

Ratlarda Etanol Maruziyetiyle Testislerde Oluşan Değişiklikler Üzerine Kuersetin ve Balık Omega-3 Yağ Asitlerinin Etkisi.

**Danışman:** Doç. Dr. Murat YAĞMURCA

**Yabancı Dil:** İngilizce

### Projelerde Yaptığı Görevler :

1- Anatomi Pratik Derslerinde Öğrenci Performanslarının Değerlendirilmesi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projesi*, 06.TIP.05, **Araştırmacı**, 2006.

2- Ratlarda Etanol Maruziyetiyle Testislerde Oluşan Değişiklikler Üzerine Kuersetinin ve Balık Omega-3 Yağ Asitlerinin Etkisi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi*, 10.TIP.02, **Araştırmacı**, 2010.



**Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:**

- 1- Türkiye Fizyoterapistler Derneği
- 2- Türk Anatomi ve Klinik Anatomi Derneği

**Katıldığı Bilimsel Kongreler:**

- 1- Uluslararası Katılımlı X. Ulusal Anatomi Kongresi, 6-10 Eylül 2006, Bodrum.
- 2- VI. Ulusal Sinir Bilimleri Kongresi, 9-13 Nisan 2007, Karabük.
- 3- Uluslararası Katılımlı XI. Ulusal Anatomi Kongresi, 26-29 Ekim 2007, Denizli.
- 4- X. Uluslararası Anatomi Kongresi, 02-05 Ekim 2009, İstanbul.
- 5- IX. Ulusal Sinir Bilimleri Kongresi, 13-17 Nisan 2010, İstanbul.
- 6- Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 36. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 14-17 Eylül 2010, Edirne.
- 7- Uluslararası Katılımlı XIII. Ulusal Anatomi Kongresi, 28 Ekim - 1 Kasım 2010, Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.

**Katıldığı Bilimsel Sempozyumlar:**

- 1- I. Manuel Terapi ve Osteopati Günleri Sempozyumu, 17-18 Nisan 2004, İstanbul.
- 2- Türk İmmünoloji Derneği Bölge Toplantıları IV, 25-26 Kasım 2005, Afyonkarahisar.
- 3- 14 Mart 2. Öğrenci Sempozyumu, 10-14 Mart 2009, Afyonkarahisar.

**Katıldığı Bilimsel Seminerler:**

- 1- Serebral Paralizi Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar Semineri, 17 Aralık 2004, Kütahya.
- 2- I. Dumlupınar Fizyoterapi Seminerleri, 13-14 Mayıs 2005, Kütahya.
- 3- Mentamove Hakkında Bilgilendirme Semineri, 26 Ağustos 2006, Bursa.

**Katıldığı Bilimsel Kurslar:**

- 1- Skolyozda Üç Boyutlu Tedavi Yöntemi Kursu, 8-9 Temmuz 2005, Kütahya.
- 2- Vertebral Mobilizasyon ve Manipulasyon Kursu, 8-10 Ekim 2005, Kütahya.
- 3- Deney Hayvanları Kullanımı Eğitim Programı Kursu, 6-10 Nisan 2009, Isparta.
- 4- Kadavrada Üroonkolojik Cerrahi Anatomi Diseksiyon Kursu, 29 Nisan-1 Mayıs 2010, Mersin.

**Konuşmacı Olarak Katıldığı Bilimsel Faaliyetler:**

1- Sözlü Sunum. “Uluslararası Katılımlı XI. Ulusal Anatomi Kongresi”, 26-29 Ekim 2007, Denizli.

**Burslar:**

1- Tübitak BİDEB Yüksek Lisans Bursu 2005-2007.

2- Tübitak BİDEB Doktora Bursu 2007- 2010.

**ESERLER:****A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :**

**A1.** Demirel, R., H. Mollaoglu, H. Yesilyurt, K. Uçok, A. Aycicek, M. Akkaya, A. Genc, **R. Uygur**, M. Dogan, “Noise Induces Oxidative Stress in Rat,” *Eur J Gen Med*, **6**, 20-24 (2009).

**A2.** Songur, A., **R. Uygur**, S. Akcer, M. Toktas, “Fenestrated Brachial Vein Perforated by The Lateral Root of Median Nerve: A Case Report,” *International Journal of Experimental and Clinical Anatomy*, **3**, 65-68 (2009).

**A3.** Uçok, K., A. Genc, M. Akkaya, Y. Gonul, **R. Uygur**, H. Mollaoglu, A. Songur, “Association Analyses among Anthropometric Measurements, Exercise Capacities, Pulmonary Functions, Lateralization and Psychological Status in Young Adults,” *Neurol Psychiat Br*, **16**, 35-40 (2009).

**B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler :**

**B1.** Demirel, R., H. Mollaoglu, H. Yesilyurt, K. Uçok, A. Aycicek, M. Akkaya, A. Genc, **R. Uygur**, M. Dogan, “Effect of noise on oxidative stress parameters in the rat sera,” *2<sup>nd</sup> International Congress on Cell Membranes and Oxidative Stress: Focus on Calcium Signaling and TRP Channels*, Isparta, Turkey, 24, 2008.

**B2.** Uçok, K., A. Genc, M. Akkaya, Y. Gonul, **R. Uygur**, H. Mollaoglu, A. Songur, “Association Analyses among Anthropometric Measurements, Exercise Capacities,

Pulmonary Functions, Lateralization and Psychological Status in Young Adults,” *10<sup>th</sup> Congress European Association of Clinical Anatomy*, Istanbul, Turkey, 142, 2009.

**B3.** Songur, A., **R. Uygur**, S. Akcer, M. Toktas, “Fenestrated brachial vein perforated by the lateral root of median nerve: case report,” *10<sup>th</sup> Congress European Association of Clinical Anatomy*, Istanbul, Turkey, 160, 2009.

### **C. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :**

**C1.** -

### **D. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:**

**D1.** Bas, O., A. Songur, O.A. Ozen, M.A. Kus, **R. Uygur**, “A Variation of The Sural Nerve,” *10<sup>th</sup> National Anatomy Congress*, 19, 2006, Bodrum.

**D2.** **Uygur, R.**, O.A. Ozen, O. Bas, Y. Gonul, A. Songur, “Growth Retardation is Seen also in The Unaffected Side of The Upper Extremities of The Children with Hemiplegic Cerebral Palsy,” *11<sup>th</sup> National Congress of Anatomy*, 27, 2007, Denizli. (*Sözlü Bildiri*).

**D3.** **Uygur, R.**, O.A. Ozen, O. Bas, M. Toktas, A. Songur, “Gait Problem Can Be Quickly Overcome by The Good Assessment of The Lower Extremity Development,” *11<sup>th</sup> National Congress of Anatomy*, 27, 2007, Denizli. (*Sözlü Bildiri*).

**D4.** **Uygur, R.**, O.A. Ozen, O. Bas, V. Caglar, A. Songur, “Assesment of Head and Neck Development in Children with Hemiplegic Cerebral Palsy Using Anthropometric Measurament,” *11<sup>th</sup> National Congress of Anatomy*, 44, 2007, Denizli.

**D5.** Turamanlar, O., O. Kırpıko, O.A. Ozen, B. Degirmenci, S. Akcer, **R. Uygur**, “Absence of Middle Hepatic Vein Combined with Retroaortic Renal Vein: A Very Rare Case Report,” *12<sup>th</sup> National Congress of Anatomy*, 72, 2008, Mersin.

**D6.** Aktaş, H., R. Ocak, E. Özata, Ö. Yüksel, E. Akçakoca, Y. Gönül, **R. Uygur**, K. Üçok, H. Mollaoğlu, A. Songur, “Sağlık ve Solaklığın Psikolojik Durumla İlişkilerinin Araştırılması,” *14 Mart 2. Öğrenci Sempozyumu*, 37, 2009, Afyonkarahisar.

**D7.** Ozen, O.A., A. Songur, Y. Gonul, **R. Uygur**, “Complex Variations of Median Nerve: A Case Report,” *13<sup>th</sup> National Congress of Anatomy*, 39, 2010, Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.

**D8.** Songur, A., Y. Gonul, I. Uzun, **R. Uygur**, O.A. Alkoc, V. Caglar, H. Küçüker, “Evaluation of Variations and Asymmetry in Cerebral Sulci,” *13<sup>th</sup> National Congress of Anatomy*, 40, 2010, Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.

**D9.** Gonul, Y., A. Songur, I. Uzun, **R. Uygur**, O.A. Alkoc, V. Caglar, H. Küçüker, “Morphometric Measurements of Cerebral Sulcus in Autopsy Cases,” *13<sup>th</sup> National Congress of Anatomy*, 41, 2010, Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.