

**YETİŞKİN VE PREADÖLESAN RATLARDA İNTRAMÜSKÜLER  
UYGULANAN NİKOTİNİN ÜROGENİTAL SİSTEM  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

( UZMANLIK TEZİ )

Dr. Nail İlhan İNAN

**SİGARASIZ BİR DÜNYA DİLEĞİYLE.....**



# İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Nikotin.....	3
Böbreğin Anatomi ve Histolojisi.....	10
İdrar Boşaltım Yollarının Anatomi ve Histolojisi.....	14
Erkek Üreme Sisteminin Anatomisi.....	18
Erkek Üreme Sisteminin Histolojisi.....	21
MATERYAL VE METOD.....	28
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	46
SONUÇLAR.....	53
ÖZET.....	55
KAYNAKLAR.....	57

## GİRİŞ VE AMAÇ

Bu yüzyılın ilk yarısında sigaranın zararlı etkilerinin birer birer ortaya çıkarılmasıyla, sigara ve onun majör komponenti olan nikotin hakkında birçok araştırmalar yapılmaya başlanmıştır ve başta akciğerler olmak üzere birçok organda zararlı etkileri saptanmıştır.

Nikotin, birçok dokunun ultrastrüktüel yapısını kronik alımıyla etkileyerek sistemlerin fonksiyonlarının bozulmasına ve dokuların kronik etkilenmesiyle metaplazi, displazi oluşmasına ve uzun vadede kanser oluşmasına neden olmaktadır.

Nikotin insanları en çok sigara içimiyle etkilemekte ve sigara, A.B.D. Sağlık Hizmetleri Servisinde ;"Her türlü uyuşturucular arasında en fazla ölüme ve hastalıklara sebep olan madde" olarak nitelendirilmektedir. Sigara her yıl A.B.D'de 430.000, Almanya'da 240.000, İngiltere'de ise 200.000'nin üzerinde kişinin ölümüne, daha fazla sayıda insanında sakat kalmasına neden olmaktadır.Yaşam süresini kısalttığı gibi yaşam kalitesinide düşürmektedir.Yapılan bir araştırmaya göre günde 20 adet sigara kullanımı insan ömrünü günde 1.5 saat kısaltmaktadır.Özellikle akciğer kanseri riskini 15 kat artırmaktadır ( 1 ).Ayrıca kardiovasküler sistemde nikotin damar duvarı üzerindeki etkileri sonucunda, damar lümeninde daralma ve bozulmalara neden olup hipertansiyon ve myokard enfaktüsü riskini artırmaktadır.

Sigaranın içinde 300'den fazla çeşitte zararlı kimyasal madde vardır, bunların başındada bilinen en kuvvetli zehirlerden biri olan nikotin gelmektedir.İlk bakışta nikotin için şiddetli zehir tanımlaması ağır bir suçlama sayılabilir gibi görünsede 60 mgr nikotinin yetişkin bir insanı öldürmeye yetmesi bu suçlamanın hiçte yersiz olmadığını gösterir.Bir adet sigara içerisinde 1 mgr nikotinin bulunmasıda sigaranın nedenli zararlı olduğunun bir başka göstergesidir.

Nikotinin birçok sistem üzerindeki etkileri oldukça fazla çalışılmış olmasına rağmen ürogenital sistem üzerinde yeterince çalışılmamıştır.Ürogenital sistem ile ilgili en fazla çalışma mesane kanserleriyle ilgilidir ve sigaranın mesane kanseri gelişiminde belirgin rol oynadığı kesin olarak saptanmıştır.Buna karşın sigaranın fertilité üzerine etkilerini araştıran az sayıdaki çalışmada ise fertilité üzerine belirgin etki saptanmazken, histopatolojik ve hormonal düzeyde genital sistem üzerine olumsuz

etkilerinin olduğu bildirilmektedir.

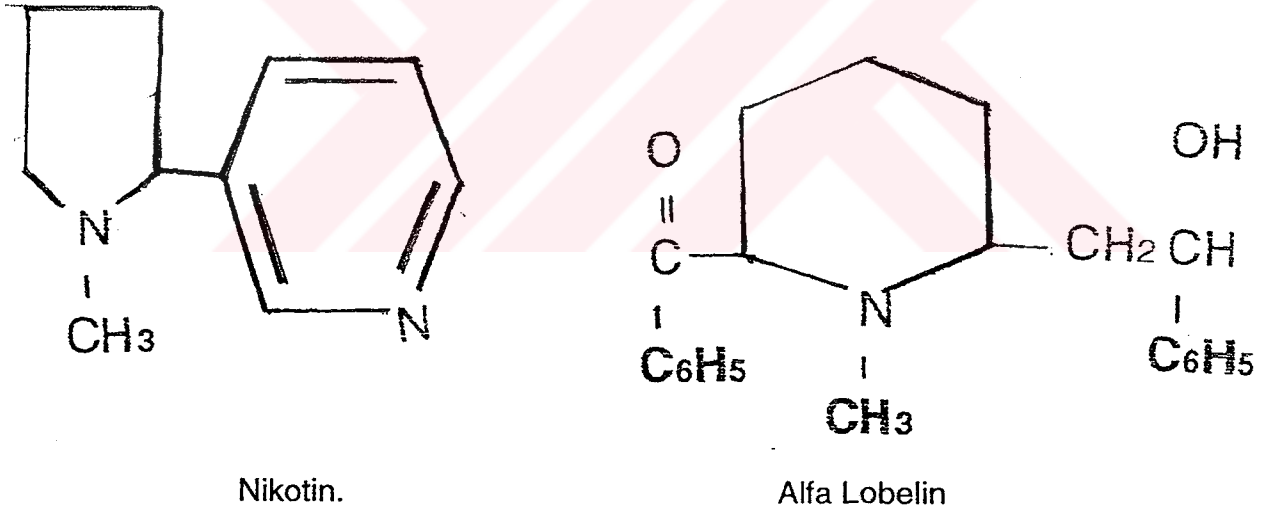
Bizde nikotinin ürogenital sistem üzerine etkilerini araştırmak amacıyla ratlar üzerinde deneysel bir çalışma planladık.



## GENEL BİLGİLER

### NIKOTİN

Nikotin, 2 natural alkaloidten birisi olup primer etkilerini otonom ganglionları stimüle ederek gösterir. Ancak selektif stimülasyon yapmamaları nedeniyle tedavi yönünden pek önemleri yoktur. Nikotin ilk olarak tütünden (*Nicotiana tabacum*) Posselt ve Reiman tarafından 1828 yılında elde edilmiştir. 1843'de bu alkaloid üzerindeki ilk çalışmalar başlamıştır. Diğer doğal alkaloid ise Alfa Lobelin'dir. Bu alkaloid bir zamanlar ilaç olarak kullanılmıştır. Nikotinle bir çok ortak veya benzer etkinliği mevcuttur, ancak daha az potenttir. Nikotin otonom ganglionların üzerindeki stimüle edici etkisi dışında nöromusküler kavşak üzerindeki nikotinic reseptörlerde etkisi mevcuttur. Nikotin ve alfa lobelinin kimyasal formülleri şekil 1'de görülmektedir (2,3).



Şekil 1 : Nikotin ve Alfa Lobelinin kimyasal formülleri.

Nikotinin tütün bitkisinin yapraklarında bulunması ve bu yapraklarında insanlar tarafından keyif verici madde olarak değişik şekillerde (sigara, puro, pipo vs. ) yaygın olarak kullanılması araştırmacıları nikotinin vücut üzerindeki etkilerini araştırmaya itmiştir. Tütün yaprağı içerisindeki nikotin yüzdesi tütünün türüne ve yetiştirildiği

bölgeye göre değişiklik gösterir.Sigara yapımında kullanılan tütünün nikotin yüzdesi %0.5-3 arasında değişir.Türkiyede yetişen *Nicotina rustica* (Maraş otu)'nun nikotin içeriği tütünden daha yüksek olup sigara yapımında kullanılmaz ( 4 ).

Nikotin renksiz buharlaşabilen baz yapısında(pKa 8.5) hava ile temasında kah-verengiye dönüşen tütün kokusunda bir maddedir.Suda fazlaca çözünür aynı zamanda beyine geçebilecek kadarda lipofilik bir maddedir (5 ).

**Farmakokinetik Özellikleri:** Nikotin, ufak moleküllü ve lipofilik bir madde olması nedeniyle cilt ve mukozalardan kolayca absorbe edilir. Nikotin, sigara dumanında 0.1 ila 1 mikron çapındaki katran damlacıkları içerisinde alveollere kadar ulaşır ve buradan hızlı bir şekilde absorbe edilir.Yaklaşık 30 dakika sonra nikotin kanda maksimum seviyeye ulaşır. Bir sigara içilmesiyle 1 mg kadar nikotin alınır.Alınan nikotin bütün vücuda yayılır ve dokularda birikir.Karaciğerde ve az bir kısımda diğer dokularda oksitlenerek asit metabolitler şeklinde böbreklerden çabucak itrah edilir.Nikotin esas olarak pirolidin halkasının C ve N atomlarından oksitlenmesi suretiyle %70-80 oranında kotinin'e ve yaklaşık %4 oranında nikotin N'-oksite dönüşür. Bu maddelerin farmakolojik etkinlikleri nikotininkine göre daha düşüktür.Nikotinin kotine dönüşümünü büyük bir olasılıkla CYP2A6 enzimi yapar.Bütün bu metabolitler glukuronat konjugatı şeklinde idrarla atılırlar.Nikotinin böbreklerden eliminasyonu idrar kalevileştirildiğinde belirgin derecede azalır. Devamlı sigara içenlerde karaciğer mikrozomal enzimleri indüklenir ve buda kotinin eliminasyon yarılanma ömrünü kısaltır, ve metabolitlerinin itrahını hızlandırır. Nikotin, gebelerde fetal dolaşıma kolaylıkla geçebilir, öyleki fazla sigara içen annelerin sütündeki nikotin miktarı 0.5 mg/lt'ye ulaşabilir (5,6,7,8 ).

Nikotin sinir uçlarında kendi reseptörlerini aktive ederek, depolarize etmek suretiyle bu uçlarda voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını açar ve böylece nöromedyatör (Dopamin,serotonin noradrenalin opioid peptidler ve diğerleri) salınımını artırır. Buda nikotinin nöronal etkilerini artırmasına neden olur (9 ).

**Etki Mekanizması:**Nikotin hedef hücrelerdeki özgül etkilerini nikotinik tipteki asetil kolin reseptörlerini (nAkR) aktive etmek suretiyle yapar.Nikotinik reseptörler; nöromusküler kavşak, otonom ganglionları, adrenal medullanın kromaffin hücreleri,duyusal sinir uçları,santral sinir sistemi nöronları ve diğer bazı yerlerde

bulunur (3,10 ).

**Farmakolojik Etkileri:** Nikotinik reseptörlerin çok çeşitli kolinerjik yapılarda bulunması, reseptörlerin açıklanan çeşitliliği, nikotinin santral sinir sistemine kolayca girebilmesi ve toksisitesinin çok fazla olması nedeniyle terapötik değeri kısıtlıdır. Etkilerinin karmaşık olmasına yol açan bir diğer durum, nikotinik kolinerjik yapıları başlangıçta stimüle etmesi ve daha sonra devamlı depolarizasyon ve reseptör desensitizasyonu sonucu felç etmesidir.

Nikotin, ufak dozda verildiğinde otonom ganglionları ile adrenal medullada stimülasyon yapar ve uyarı aşırımını kolaylaştırır. Yüksek dozda verildiğinde ise başlangıçta kısa süren bir stimülasyon olur ve daha sonra uzun süren bir blokaj gelişir. Bu sırada ganglion depolarize edilmiş durumdadır. Zamanla depolarizasyonun kaybolmasına rağmen blokaj devam eder; bunun nedeni duyarsızlanma (desensitizasyon) olayıdır. Adrenal medulla dışında kalan yapılardaki kromaffin hücrelerin katekolamin salgılamasında nikotin tarafından artırılır (11,12,13).

#### **Nikotinin Ürogenital Sistem Üzerine Etkileri:**

R.L.Barbieri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (14 ) nikotin ad libitum olarak verilmiş, ve nikotinin kendisi sürrenal bezinde 11 beta hidroksilazı inhibe ederken, metaboliti olan kotinin ise 21 hidroksilazı inhibe ederek, hormon sentezinde etkili olmaktadır.

Pawlik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (15 ) nikotin renal arter vasıtasıyla verildiğinde, nikotin sürrenal medulladan katekolaminlerin salınımını artırarak glomerüler filtrasyon hızını artırmakta, bunun sonucunda da saliüretik ve diüretik etkinlik göstermektedir. Hock ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, nikotin infüzyonu sonrasında korteks ve medullanın kan akımı kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmıştır. Bu etkisini anjiyotensin II üzerinden yapmaktadır (16 ).

Nikotin, mesanede akut dönemde asetil kolin salınımıyla kontraksiyona neden olurken, kronik veriliminde bu etkisi ortadan kalkmaktadır. Nikotin kronik verilmesiyle mesane epitelinde metaplazi, displazi ve uzun dönemde kanser gelişimine neden olmaktadır. Sigara içenlerde kanser gelişme riski, sigara içmeyenlere göre 2-3 kat fazladır. Mohtashamipur'un yaptığı bir çalışmada sigara içenlerde, özellikle katran içeriği fazla olan tütünden yapılan sigaraları içenlerde idrarda atılan mutagen madde



miktarı artmaktadır (17 ). Ayrıca Jeremy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sitoprotektif etkili prostoglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) ve prostoglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)'nin sigara içilmesiyle azaldığı ve mesane mukozasının dıştan gelen zararlı etmenlere duyarlı hale geldiği saptanmıştır ( 18 ).

Epidemiyolojik çalışmalar, kronik sigara kullanımının empotans gelişiminde majör bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (18 ). Empotans gelişiminde nikotin vasküler epitelyal ve periferel sinirler üzerinden etkilidir. Ayrıca plazma nikotin seviyesinin artması sempatik tonusu artırarak penis düz kaslarında kasılmaya neden olup ereksiyonu negatif yönde etkilemektedir. Kronik sigara kullanımı arteriel sklerozisle arteriel yetmezliğe neden olup, empotansa neden olmaktadır. Shabsing ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sigara içenlerin %86'sının penil vasküler değerlendirmesi anormal bulunmuştur. Empotansa zemin hazırlayan etmenlerin varlığında nikotinin etkileri dahada artmaktadır (19). Cadavid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nikotin, nitrik asit sentetazı ( NOS ) inhibe ederek, korpus kavernosumlarda gevşeme yapan nitrik asit sentezini azaltmaktadır (20).

Nikotinin testis üzerindeki etkilerine bakacak olursak ; Nikotin seminifer tubuluslara minimal etkilidir. sperm sayısı, morfolojisi ve hareketliliği üzerine pek fazla etkili olmayıp fertilité üzerine etkisiz kabul edilmektedir. Ancak testesteron üretimini 17 alfa hidroksilaz ve 17-20 liyaz enzimleri ile kompetitif inhibisyona girerek azaltmaktadır.

### **Nikotinin Diğer Sistemler Üzerine Etkileri:**

**Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:** Nikotinin, cilt damarlarında konstriksiyon çizgili kas damarlarında ise dilatasyon yapar. Koroner damarları büzer ve bu etki aterosklerotik damarlarda daha belirgindir. Koroner kalp hastalığı olanlarda kalbin işinin artması yanında koroner kan akımı yeterince artmadığından anjina pektoris nöbeti gelişebilir (21,22 ).

Gastrointestinal sistemde ise; parasempatik ganglion stimülasyonu sonucu peristaltik hareketleri hızlandırır ve tonusu artırır. Mide boşalma süresi kısalır asit salgısı artar. Barsak motilitesinin artması sonucu diyare gelişebilir (23 ).

Gözdeki yapılarda ve tükrük bezleri ile bronş mukozasının salgı bezlerinde parasempatik ganglionların stimülasyonlarına bağlı olarak önce parasempatomimetik ilaçlarınkine benzeyen daha sonra ise parasempatolitik ilaçlarınkine benzeyen etkiler

oluşturur.

Sigara içme trombositlerin adezivitesini artırır ve trombüs oluşmasını kolaylaştırır. Bu etkisinden kısmen trombositlerin aktive edilmesi sorumludur. Sigara içildiğinde idrarda tromboksan A2'nin metabolitlerinin miktarının artması bunu kanıtlar (24,25).

Nöromüsküler kavşakta nikotinin etkisi ganglionlardakine benzer. Ufak dozlarda nöromüsküler aşırımı uyarır. Yüksek dozda çizgili kaslarda felç yapar. Bu durum devamlı depolarizasyon ve desensitizasyona bağlıdır. Nikotin zehirlenmelerinde primer ölüm nedeni solunum kaslarının (interkostal ve diyafragma) felcidir.

Nikotin, santral sinir sisteminde doza bağımlı olarak ve kişinin duyarlılığına göre değişen çeşitli etkiler gösterir. Nikotinin bağlanma yerleri santral sinir sisteminde en çok korteks, talamus, interpediküler nükleus, amigdala septum, beyin sapının motor nükleusları ve locus coeruleus'ta bulunur. Sigara içenlerde oluşan plazma düzeylerine uyan ufak dozlarda psikostimülan etki yapar, buna bağlı olarak vijilans artma oluşturur ve psikomotor refleksleri hızlandırır. Deney hayvanlarında lökomotor hareketleri stimüle eder. Nikotin bellekle ilgili olaylarda fasilite eder. Deney hayvanlarında davranışsal uyarı yapar. REM uykusunu artırır, çizgili kaslarda santral kaynaklı bir gevşeme yapar. Solunum merkezini ufak dozlarda stimüle ederek taşipne yapar. Bu olay ufak dozda nikotin verildiğinde aortik ve karotik glomuslardaki kemöreseptörlerin stimülasyonlarından doğan indirekt bir etkiye bağlıdır. Doz artırıldığında solunum merkezini direkt uyarır. Daha yüksek dozlara çıkıldığında solunum merkezinin aşırı stimülasyonu veya periferik etkisine bağlı solunum kaslarında felç gelişebilir (26).

Kronik sigara içicileri sigara içmenin keyiflerini artırdığına, öfke gerginlik, depresyon ve streslerini azalttığına inanırlar. Bu durum sigara yoksunluğuna ait sıkıntıların giderilmesine veya sigara içmenin direkt psikişik etkilerine bağlı olabilir. Psikişik etkilerin önemli ölçüde nikotine bağlı olduğu düşünülmektedir. Nikotin pozitif pekiştirici bir madde olması nedeniyle kişide psikişik bağımlılık yapar ayrıca zayıf derecede fiziksel bağımlılık oluşturabilir. Nikotinin psikomotor stimülan ve pozitif pekiştirici (keyif verici) etkisi mezensefelonda ventral tegmental alanı stimüle ederek mezolimbik dopaminerjik nöronları nikotinic reseptörler aracılığı ile aktive etmesine

ve böylece nucleus accumbens ve diğer limbik yapılardaki dopaminerjik sinir uçlarından dopamin salınımını artırmasına bağlıdır ( 26 ).

Bulbustaki chemoreceptor trigger zonu uyararak bulantı ve kusmaya neden olur.Bu olayda periferik etkisiyle mide motilitesini artırmasının ve midedeki afferent .sinir uçlarını stimüle etmesininde katkısı vardır .

Hipotalamusu uyarmak süretiyle arka hipofizden ADH salınımını artırır.Ayrıca ön hipofizden ACTH salınımında artma yapar: kortizol ve insülin salgılanmasında artırır. Luteinleyici hormon ve prolaktin salınımını inhibe eder.

Nikotinin lipid metabolizması ile ilgili metabolik etkileri vardır.Sempatoadrenal stimülasyon yapması nedeniyle lipolizi stimüle eder plazma serbest yağ asid ve çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL) düzeyini yükseltir.Sigara içenlerde yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) düzeyinin azaldığı ve düşük dansiteli lipoprotein (DDL) düzeyinin yükseldiği bulunmuştur, ancak bu son değişmeler nikotin replasman tedavisi yapılanlarda görülmez. Sigara içme ve i.v. nikotin, metabolizmayı artırır.Kısmen metabolizma hızının artmasına bağlı olarak kısmende iştah azalması nedeniyle sigara içme kilo kaybına neden olur.

**Nikotinin Terapötik Kullanışı:** Nikotin replasman tedavisi olarak sigarayı bırakmak isteyenlere yardım etmek amacıyla kısıtlı bir süre verilebilir.Bunun için nikotin polakrileks içeren nikotin çikletleri, nasal spreyle veya cilt üzerine yapıştırılmak süretiyle uygulanan nikotin flasteri kullanılabilir.Flaster genellikle sigara içimine benzer keyif verici etki yapmaz, reseptör desensitizasyonu yapar.Bu nedenle bağımlılık derecesi yüksek olmayan bağımlılarda tercih edilir. Nikotin nazal spreyi 1 mg nikotin verir ve bunun yaklaşık 0,5 mg'ı burun mukozasından hızlı bir şekilde absorbe edilir;sigara içmeninkine eşit derecede ve onunki kadar uzun süren keyif verici etki yapar (27,28,29).Nikotin çikletinin en sık görülen yan etkileri bulantı baş dönmesi,hıçkırık,karın ağrısı, ağız ve boğaz tahrişine bağlı ağrı ve salivasyondur.Bağımlılık yapma potansiyeli nedeniyle üç aydan fazla kullanılması önerilmez.

**Akut Nikotin Zehirlenmesi:** Kaza ile nikotine maruz kalma, nikotin içeren insektisid spreyle ve çocuklarda tütün ürünlerinin alınımıyla ortaya çıkar. Yetişkin için nikotinin fatal dozu 60 mg'dır, ancak bu doz kişiden kişiye değişebilir. Sigara olarak kullanılan tütündeki nikotin oranı %1-2'dir Ağızdan tütün yoluyla alınan

(çiğneme ) nikotinin etkinliği inhalasyonla alınana nazaran daha geç başlar.

şiddetli nikotin zehirlenmelerinde semptomlar akut başlar ve hızlı seyrederek bunlar; bulantı, kusma, salivasyon, abdominal ağrı, diare, soğuk terleme,baş ağrısı, kulak çınlaması, duyma ve görme bozuklukları, mental konvülsiyon, şuur bulanıklığı, kan basıncında düşme, nefes almada zorlanmadır. kollaps gelişebilir ve kollapsı terminal bir konvulsiyon izleyebilir. Respiratuar yetmezliğe bağlı birkaç dakika içinde ölüm gelişebilir (2,30,31 ).

Tedavi: İpeka şurubu ve gastrik lavaj yapılarak kusma artırılabilir mide lavajında alkali solüsyonlardan kaçınılmalıdır.Ayrıca respiratuar yardım ve şokun tedavisi gereklidir

Nikotin kronik sigara içimiyle psikolojik ve fiziksel bağımlılık yaratmakta ve bırakılması yani nikotin alımının kesilmesiyle kişilerde nikotin yoksunluk sendromu denen bir grub değişiklikler ortaya çıkmaktadır, bunlar;

- İrritabilite ve saldırganlık
- Ankisiyete
- Dyshoric veya depresif mood
- Konsantrasyon zorluğu
- Hareketsizlik uyuşukluk
- Kalp hızında azalma
- İştahta artma

## BÖBREĞİN ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Böbrekler bir çift organ olup karın boşluğunun üst ve arka tarafında, retroperitoneal aralıkta columna vertebralisin yanlarında onikinci torakal ve üçüncü lumbal vertebralara arasında bulunurlar. Sağ böbrek, sola nisbeten bir miktar aşağıda bulunur. Yaşlılıkta tüm organlarda olduğu gibi böbreklerde bir miktar aşağıya iner. Bazı insanlarda son böbrek taslağı yukarıya çıkmaz ve böbrek sakral bölgede gelişir, bu gibi vakalarda arteria renalis arteria iliaca internadan çıkar.

Böbreğin ön ve arka olmak üzere iki yüzü, iç ve dış iki kenarı, üst ve alt olmak üzere iki ucu vardır. Ön yüz daha fazla olmak üzere konvektirler. Ön yüz öne ve biraz dışa bakar. Arka yüz arkaya ve biraz içe bakar. Dış kenar konveks ve iç kenara nisbeten daha kalındır. İç kenarın ortasında hilus renalis denilen bir kısım bulunur ve buradan böbreğin içinde bulunan sinüs renalis denilen boşluğa girilir. Böbreğin üst uçları alt uçlarına nazaran vertebralara daha yakındır, üst uçlar arasındaki uzaklık yaklaşık 7 cm iken alt uçlar arasındaki uzaklık 11 cm kadardır (32).

Böbreğin uzunluğu 10-12 cm, genişliği 5-6 cm, kalınlığı ise 4 cm kadardır. Ağırlığı 120-200 gr arasında olup şahsa ve cinse göre değişiklik gösterebilir. Kadınlarda böbrekler genellikle daha kısa ve daha hafiftir. Sağ böbrek sola nisbeten biraz daha küçük ve daha hafif olur.

Böbrekler her tarafı ince fakat sağlam bağ dokusundan yapılmış fibröz bir tabaka ile sarılmıştır. Kapsula fibroza denilen bu tabaka hilus yakınında iki yaprağa ayrılır. Dış yaprak hilustan böbreğe giren ve çıkan oluşumların üzerine atlar ve bunları her taraftan sarar. İç yaprak sinüse sokulur ve sinusun iç yüzünü örter. Kapsula fibrozanın altında böbrek dokusuna sıkıca yapışık ve düz kas lifleri bulunduran ince bir subfibröz tabaka vardır. Kapsula fibroza altında bulunan subfibröz tabakaya gevşek ve seyrek uzantılar ile tutunmuştur. Bundan dolayı kapsula fibroza normal böbrek dokusundan kolayca sıyrılabilirken yalnız hilus etrafında fibröz bir tabaka alt tabakaya ve dolayısıyla böbrek dokusuna sıkıca yapışiktir. Kapsula fibroza başlıca sağlam kollagen lif hüzmelerinden yapılmış olup bu hüzmeler birçok yan uzantılar ile birleşerek çok sıkı ve sağlam bir ağ meydana getirirler. Kollagen dokunun elastikiyeti

çok az olduğundan kapsula fibrozanın genişleme kapasitesi çok azdır (32).

Kapsula fibrozanın dışında böbreğin büyük bir kısmı kapsula adipoza adı verilen bir yağ dokusu ile çevrilmiştir.Kapsula adipoza böbreğin arka kısmında kalın olup ön kısmında bulunmaz.Yağ dokusu hilustan içeriye sokulur ve sinus renaliste bulunan oluşumların arasında kalan boşlukları doldurur.

Kapsula adipozanın dışında böbreğin her tarafını saran ve fascia renalis denilen ince bir fascia vardırki; bu fascia subperitoneal fasiadan meydana gelir.Subperitoneal fascia böbreğin konveks dış kenarında iki yaprağa ayrılır.Bunlardan biri önden diğeri arkadan uzanarak kapsula adipoza ve glandula suprarenaliste dahil olmak üzere böbreği sararlar.Ön yaprak(prerenal fascia) hilusta böbrek damarları üzerine atlar ve içe doğru uzanarak aorta üzerinde karşı tarafın eş fascia yaprağı ile birleşir.Yukarıda ön yaprak glandula supra renalisi örttükten sonra arka yaprakla uzanır.Arka yaprak (retrorenal fascia)daha kalındır,bu yaprak aşağıda musculus iliopsoası örten fascia ile birleşir.Retrorenal fascia ile musculus quadratus lumborum arasında yağ dokusu bulunur bu yağ tabakasına pararenal yağ adı verilir (33).

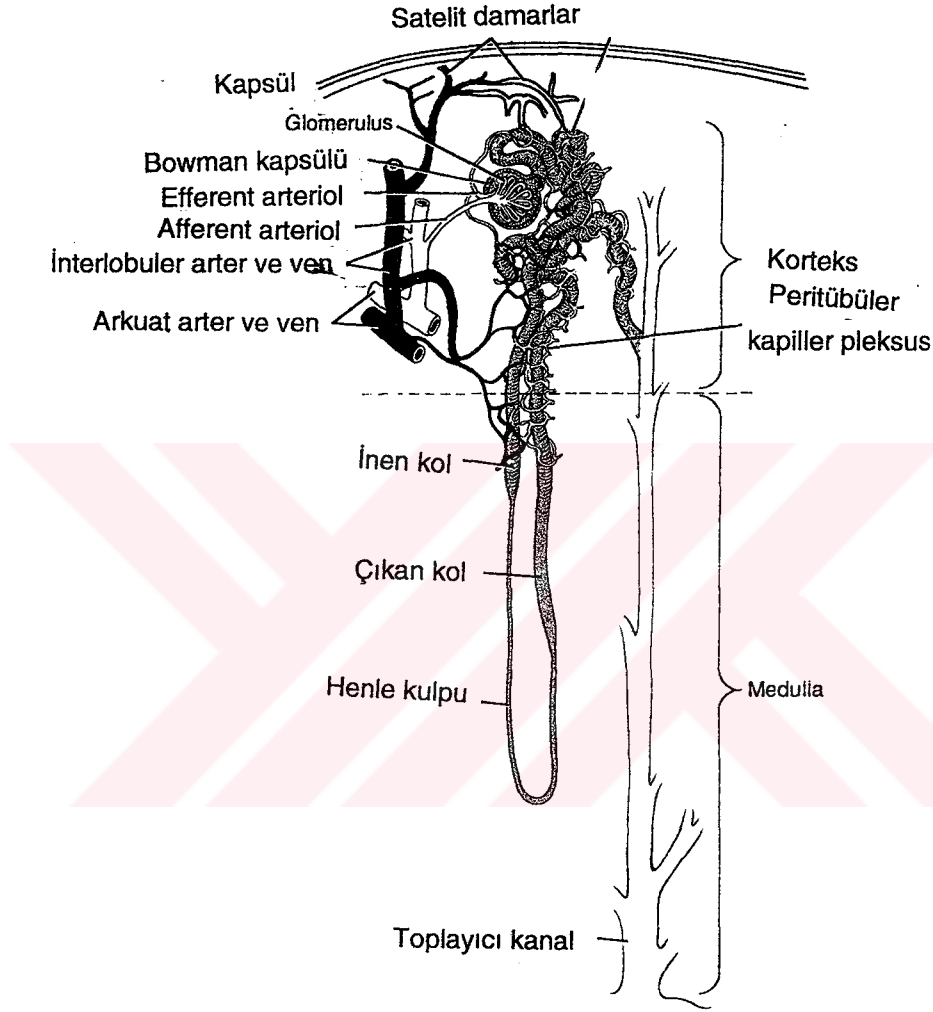
## HİSTOLOJİSİ

Böbrek dışta korteks içte medulla olarak ayrılabilir.İnsanda medulla 10-18 konikal ve piramidal yapıdan oluşup,medullar piramidler adını alır.Her bir medullar pramidin tabanına birbirine paralel uzanan tubuluslar açılır.Her bir tubulus birçok toplayıcı tubulden oluşur.Her bir medullar pramidin çevresi kortikal doku ile çevrelenmiş olup renal lob adı verilir.Kortikal doku aynı zamanda medullar piramidler arasındada bulunup Bertini kolonları adı verilir (34).

Nefronlar böbreğin en küçük fonksiyonel birimidir. Her bir böbrek 1-2 milyon nefrondan oluşup her bir nefron renal korpuskül, proksimal tubulus, henle kulpu ve distal tubulustan oluşur. Renal korpuskül 200 mikrometre çapında olup kapiller yumağı içerir.Glomerüller, Bowman kapsülü adı verilen çift duvarlı bir kapsülle çevrelenmiştir. Visseral ve parietal tabakalardan oluşmuştur. Bowman kapsülünün bu iki tabakası arasında üriner boşluk bulunur visseral tabakadaki kapillerlerden sıvı buraya filtre edilir. Her bir renal korpuskül, vasküler ve üriner pole sahiptir.Vasküler polde afferent ve efferent arterioller bulunurken, üriner pol proksimal tubulusların



başlangıç yeridir. Bowman kapsülünün parietal tabakası basit skuamöz epitel ve bunu destekleyen bazal lamina ve retiküler liflerden oluşur. Üriner pol ise basit kolumnar epitel ile döşelidir. Şekil 2'de nefronun vasküler desteği şematize edilmiştir.



Şekil 2 :Nefronun anatomik yapısı. ( Basic Histology. 8.Edition. Chapter 19. Junqueira, Carneiro, Kelley. )

Visseral tabakada padositler bulunur, ayrıca 25 nanometre genişliğinde filtrasyon yarıkları mevcuttur. Padositlerde çok sayıda ribozom birkaç endoplazmik retikulum, golgi kompleksi bulunur. Glomerülün kapillerler endotelial hücrelerini ve padositlerin eksternal yüzeyin 0.1 mikrometre kalınlığında bazal membran örter. Bu bazal membran lamina densa ve lamina rara dan oluşup, makromoleküller için seçici süzer.

Böbreğin filtrasyon, aktif absorpsiyon, pasif absorpsiyon ve sekresyon fonksiyonları mevcuttur. Filtrasyon glomerulalarda başlariken absorpsiyon proksimal tubulusta başlar ve vücut için gerekli metabolitler reabsorbe edilir. İki böbrek dakikada 125 ml filtrat oluştururken bunun 124 ml'si absorbe edilir ve 1 ml idrar olarak kalikslere bırakılır. 24 saatte ortalama 1500 ml idrar oluşturulur. Yetişkinde 1.2 ila 1.3 lt kadar kan her dakika filtre edilir. Sirkülasyondaki kanın tümü 4-5 dakikada böbreklerden geçer. Glomerüler filtrasyonu sağlayan ana faktör, glomerüler kapiller yumağı içindeki hidrostatik basınç olup, bu 70 mm-Hg'dir. Buna karşı kapiller onkotik basınç 25 mm-Hg ve Bowman kapsülündeki hidrostatik basınç 15 mm-Hg olup net filtrasyon basıncı 30 mm-Hg'dir (34).

Glomerüler kapillerlerin endotel hücreleri arasında 70-90 nanometre çapında birçok pencereler vardır. Bu nedenle endotel kolaylıkla hücreleri arasından 70000 daltona kadar olan moleküller geçebilir.

**Proksimal Tubulus:** Proksimal tubulus distal tubulustan daha uzun olup, kortikal bölgede daha uzun bir seyir gösterir. Proksimal tubulusta basit küboidal ve kolumnar epitel bulunur. Bu epitel hücrelerinde çok sayıda uzun mitokondri bulunması nedeniyle asidofilik sitoplazmaya sahiptirler. Hücrelerin apekslerinde bol miktarda yaklaşık 1 mikrometre'lik mikrovilli bulunup fırçamsı bir görünümündedir. Proksimal tübülüler geniş bir lümeneye sahip olup, çevresinde peritübüler kapiller bulunur. Mikrovillusların arasında bulunan kanalcıklar vasıtasıyla makromoleküller absorbe edilir. Ayrıca apikal membranların evaginasyonu ile pinositik veziküller oluşur, bu veziküller makromolekülleri içerir. Daha sonra bu veziküller lizozomlarla birleşip parçalanır ve gerekli maddeler geri emilir. Bazolateral membranlarda bulunan Na-K ATPaz Na transportunu sağlar. Bazaldeki hücrelerde mitokondriler bulunur ve bu hücreler aktif elektrolit transportunda görev alırlar (35).

Renal korpüskülde oluşan glomerüler filtrat proksimal tubulusa geçer ve absorpsiyon ve ekskresyon burada başlar. Burada glukoz ve amino asitlerin (AA) tamamı Na'un %85'i absorbe edilir. Osmotik gradyente bağlı olarak su pasif difüzyona uğrar. Aşırı miktarda glukoz filtrata geçecek olursa proksimal tubulustan yeterince emilemez ve idrara glukoz çıkar. Proteinler, pinositoz yoluyla geri alınır lizozomlarla parçalanıp AA'ler alınır. Proksimal tubulustan kreatin, paraaminohippürik asit ve



iodopyracet sekrete edilir.

**Henle Kulpu:**U şeklinde olup kalın inen kol, ince inen kol, çıkan ince kol,çıkan kalın koldan oluşup, distal tubulusa bağlanır.Nefronların 1/7'si kortikomedüller bileşkede bulunur, ve jukstamedüller nefron adını alır.Diger nefronlar ise kortikal nefron adını alır.Tüm nefronların başlıca görevi filtrasyon, absorpsion ve sekresyondur.Jukstamedüller nefonlar medullar intertisyumda hipertonic gradyentin sağlanmasında birinci derecede rol alırlar.Böbreklerin hipertonic idrar oluşturmada primer rol oynar.Jukstameduller nefronlar uzun bir henle kulpuna sahiptir ve medullanın derinliklerine kadar uzanırlar.Medullar intertisyumdaki bu hipertonic gradyent nedeniyle su absorpsiyonu olur.

**Distal Tubulus:**Henle kulpunun çıkan kolu kortekse girdikten sonra tortikolize olur ve distal tubulus adını alır.Bu kısım basit küboidal epitelle döşelidir.Proksimal ve distal tubulus kortekste bulunur.Proksimal tubulus hücreler distal tubulus hücrelerinden daha büyüktür ve fırçamsı kenarları mevcuttur.Proksimal tubuluslarda veziküller ve apikal kanalcıklar mevcutken, distal hücrelerde yoktur.Kortekste distal tubuluslar renal korpuskulun vasküler polü ile yakın ilişkidedir.Afferent arteriole yakın olan distal tubulus hücreleri modifiye olur ve makula densa adını alır.Makula densa hücreleri tubuler sıvıdaki klor konsantrasyonuna duyarlı olup GFR'nin düzenlenmesinde önemli rol alırlar.

Distal tubuluslarda yeterli aldesteron mevcutsa Na absorbe edilir, K sekrete edilir.Buradan ayrıca H,NH<sub>4</sub> tubulusa sekrete edilir.Kanın asit-baz dengesinin devamında gereklidir.

**Kollektör Tüpler Ve Kanallar:**Küçük kollektör tubuluslar küboidal epitelle döşeli olup, 40 mikrometre çapındadır.Medullanın iç taraflarına doğru penetre olup,kolumnar epitele dönüşür.Kollektör kanalların epiteli ADH'a duyarlıdır.Eğer su alımı sınırlı ise ADH sekrete edilir, kollektör kanalların epitelinn suya geçirgenliği artar.Glomerüler filtratın büyük kısmı absorbe edilmiş olup vücuttaki sıvı miktarı korunmuş olur (34,35).

## **İDRAR BOŞALTIM YOLLARININ ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ:**

**ANATOMİ:** Her bir nefron'un devamı olan toplayıcı kanalcıklar sinusa doğru

gittikçe birbirleriyle birleşerek daha büyük toplayıcı kanalları meydana getirirler. Piramidlerin tepesine yakın kısımlarda bu kanalların birleşmesinden duktus papillarisler meydana gelir ve bu kanallar papillaların üzerinde bulunan foramina papillaria veya pori üniferi denilen deliklere açılırlar. Her papillaya 10-25 kadar duktus papillaris açılır. Foramina papillaria'dan akan idrar kaliks renalis, pelvis renalis ve üreterler aracılığı ile mesaneye gelir ve burada toplanıp mesane kapasitesine kadar dolunca üretra vasıtasıyla boşaltılır (36).

Pelvisin iç yüzü kalikslerde olduğu gibi çok katlı değişici epitel tabakası ile döşenmiş olup, bu tabakanın dışında longitüdinale kas tabakası bulunur. Bunun dışındada bağ dokusu tabakasında çeşitli yönlerde uzanan ve bir ağ meydana getiren kas hüzmeleri vardır. Pelvis duvarında bulunan düz kas hüzmeleri üreterin kas hüzmeleri ile uzanır.

Üreter duvarı tunika muskularis ve tunika adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur.

**MESANE:**Yenidoğanda abdominal yerleşimli olan mesane yaşla birlikte pelvise doğru iner ve 6-7 yaşından sonra intrapelvik bir organ konumunu alır. Boş mesanenin ön-alt, arka-alt ve üst olmak üzere üç yüzü ve iki yan ve arka üst olmak üzere üç kenarı mevcuttur. Mesanenin ön-alt yüzü öne ve aşağıya bakar. Bu yüz peritonla örtülü olmayıp mesane ile pelvisin ön-alt duvarı arasında gevşek bağ dokusu bulunan spatum prevesicale denilen dar bir aralık vardır. Mesanenin bu yüzünü komşu organlara bağlayan yağlı bağ dokusu çok gevşektir ve idrar fazlaştığı zaman mesanenin genişlemesine ve özellikle yükselmesine engel olmaz. Yalnız bu yüzün en alt kısmı ile pubis simfizinin arka yüzü arasında ligamenta puboprostatika kadında ise lig. pubovezikale denilen sağlam bağ dokusundan bağlar mevcuttur. Mesanenin ön alt yüzünde gevşek bağ dokusu içerisinde Santorini pleksusu adı verilen zengin ven pleksusu bulunur.

Apeks vezika yukarıya ve öne bakar ve lig. umbilicalis media denilen bir bağla uzanır. Bu bağ embryonal hayatta mesaneyi allentoise bağlayan ve urakus denilen kanalın kapanmasından meydana gelen bir bağıdır. Bu bağ kendisini örten parietal peritonu kabartarak plika umbilicalis media adını alır.

Erkeklerde mesanenin arka alt yüzünün aşağı kısmı prostatla komşudur ve bu

organa sağlam bağ dokusu ile sıkıca bağlıdır. Prostatın üstünde arka-alt yüzün yan kısımlarında vesikula seminalisler bulunur. Vezikula seminalisler arkadan öne, yukarıdan aşağıya ve dıştan içe doğru uzanarak prostatın üst kenarında alt uçları ile birbirine yaklaşırlar. Mesane arka-alt yüzünde rektumla komşuluk yapar. Kadında mesanenin arka alt yüzü yukarıda serviks uteri, aşağıda ise vajinanın ön yüzü ve her iki üreterin son parçaları ile komşudur.

Mesanenin kas tabakası yani tunika muskularis 3 kas tabakasından oluşur, bunlar içte ve dışta longitüdünel ortada ise median uzanan kas yapısıdır. Ancak bu kas tabakaları net ayırt edilemez ve mesanenin her yerinde bu 3 katman bulunmaz.

Mesane arter dallarını kısmen A. umbilikalis kısmende doğrudan A. iliaka internadan alır. A. umbilikalisten gelen dallara A. vesikalis superior, A. iliaka internadan gelenlere ise A. vesikalis inferior denir. Venleri ise mukozadaki venlerden başlayıp Santorini ven pleksusuna ve daha aşağıda pudental pleksusa dökülür (36,37).

**HİSTOLOJİ:** Kaliks renalis ile başlayan boşaltım yolları üretrada son bulur. Kaliks renalis, pelvis renalis ve üreter mezodermal orjinliyen mesane ve uretra endodermal orjinlidir.

Kaliksler, pelvis renalis, üreter ve mesane benzer histolojik yapıya sahiptir, transizyonel epitelle döşelidir. Bu epitelin altında ise gevşekten yoğunluğa doğru giden lamina propria bulunur. Bunun etrafında ise düz kaslar bulunur.

Mesane transizyonel epitel mesane boşken 5-6 kat iken, mesane dolunca 3-4 kata iner ve epitelin boyu kısalır. Süperfisial hücreler yuvarlak şekilde olup, polipoid ve binükleerdir. Bu süperfisial hücrelerin üzerinde ince bir glukoz aminoglikan yapısında osmotik bir barier mevcuttur. Bu barier idrar ile vücut dokularının temasını önler, mesane doldukça bu katman kalınlaşır. Bu katman golgi kompleksince oluşturulur ve serebrosit başlıca komponentidir.

Kalikslerde, renal pelviste ve üreterlerde kas tabakaları heliksiyel yapıdadır. Ancak üreterde mesaneye yaklaştığında düzleşir. Mesanede içte ve dışta longitüdünel ortada sirküler seyreden düz kas hüzmeleri mesane boynuna yaklaştıklarında birleşirler. İçteki longitüdünel tabaka erkekte prostatik üretraya kadar kadında ise meatus eksternaya kadar uzanır, ve istemli üretral sfinkter görevi yapar. Orta katman sirküler olup mesane boynunda sonlanır ve internal sfinkter

yapısında rol alır. Dıştaki longitüdinale kas tabakası ise erkekte prostatın son kısmında kadında ise eksternal meatusta sonlanır.

Üreter mesane duvarını oblique geçer ve bu intramural kısım idrarın geri akımına karşı bir valv yapısı oluşturur. Intramural üreterde sadece longitüdinale kas lifleri bulunur (34,35,38).

Üriner yollar dıştan adventisyal tabaka tarafından örtülmüştür. Adventisyal tabakası mesanenin üst kısmında bulunmaz burası periton ile örtülmüştür.

**ÜRETRA:** Üretra bir tüp şeklinde olup, idrarı mesaneden dışarıya taşıırken aynı zamanda erkeklerde ejakülasyon sırasında spermlerin dışarıya atılmasında sağlar.

**Erkek Üretrası:** 4 kısımdan oluşur; prostatik, membranöz, bulböz ve pendüloz üretradır. Üretranın başlangıç kısmı prostatdan geçer ve mesaneye çok yakındır. Prostat sekresyonlarını taşıyan kanallar prostatik üretraya açılır. Prostatik üretranın dorsal ve distal kısmında verumontanum bulunur. Verumontanumun tepe kısmına prostatik utricle adı verilen kör bir tüp açılır ancak bu tüpün fonksiyonu tam bilinmez. Verumontanumun her iki yanına ejakülatör kanallar açılır, bu kanallar vasıtasıyla daha önceden depolanan seminal sıvı prostatik üretraya atılır. Prostatik üretra transizyonel epitelle döşelidir.

Membranöz üretra 1 cm kadar olup, strafiyel ve pseudostrafiyel kolumnar epitelle döşelidir. Üretranın bu kısmının çevresinde çizgili kaslardan oluşan eksternal sfinkter bulunur.

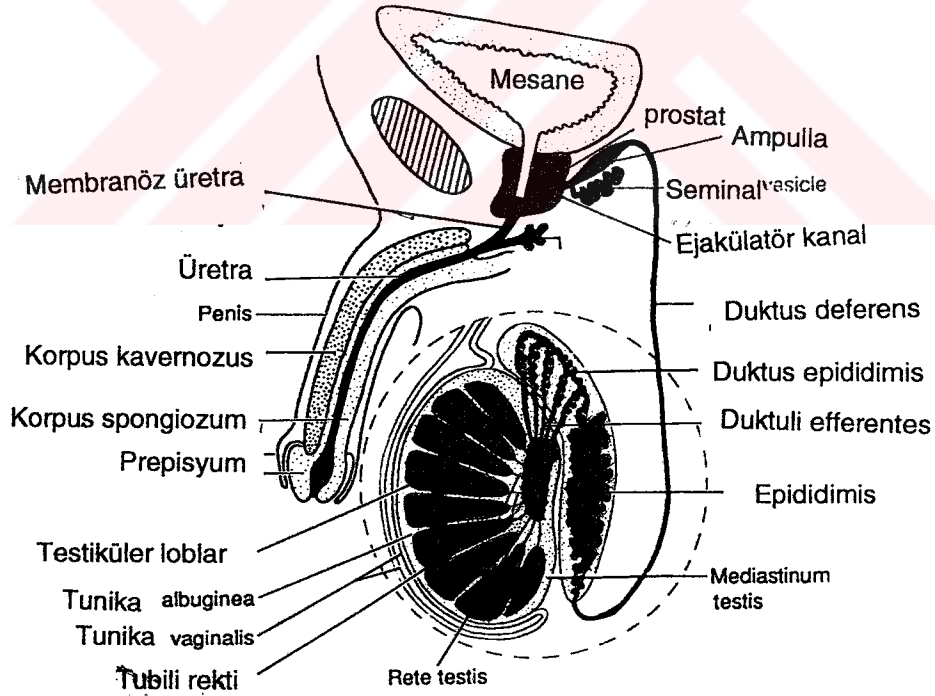
Bulböz ve pendüloz üretra kısımları penisin korpus spongiosum kısmında bulunur. Üretra lümeni distalde dilate olup, fossa navicularis adını alır. Buranın epiteli çoğunlukla pseudostrafiyel ve kolumnar daha azda strafiyel ve skuamöz epitelden oluşur.

Litre bezler müköz glandlar olup, tüm üretra uzunluğu boyunca mevcuttur ancak en çok pendüloz üretra kısmında bulunur. Bu sekretuar glandların bir kısmı doğrudan lümene açılırken bir kısmında kanallar vasıtasıyla açılır.

**Kadın Üretrası:** 4-5 cm boyunda bir tüp olup strafiyel skuamöz epitel ve pseudostrafiyel epitel alanları mevcuttur. Kadın üretrasının orta kısmı eksternal çizgili sfinkterle çevrilmiştir (34,35).

## ERKEK ÜREME SİSTEMİNİN ANATOMİSİ

**TESTİS ANATOMİSİ:**Erkek üreme organları olan testisler çift organ olup skrotumda asılı durumda bulunurlar.Testisin ağırlığı 20-30 gr olup, uzunluğu 4-5 cm, genişliği 2.5 cm, kalınlığı ise 2-2.5 cm kadardır.Testisin 3 tabakası mevcuttur, bunlar; T. vaginalis, T. albuginea, T. vaskülozadır. Testisler sağlam bağ dokusundan yapılmış bir kapsülle yani tunika albuginea ile sarılmıştır.Çok miktarda kollagen lifleri bulunan bu kapsülün elastikiyeti ve genişleme-kabiliyeti azdır. Tunika albuginea'dan içeriye doğru uzanan bağ dokusundan yapılmış ince bölmeler, testis parankimini birçok küçük lobuluslara ayırır. Septula testis adı verilen bu bölmeler, testisin dış yüzünden arka kenarın yukarı kısmına doğru radier durumda uzanırlar. Burada septula testisler birbirleriyle birleşirler, bağ dokusu kalınlaşır ve bu şekilde mediastinum testis oluşur.Burası damar ve sinirlerin girdiği ve üreme hücrelerini dışarıya ileten kanalcıkların çıktığı yerdir. Şekil 3'de erkek ürogenital sistemi diagram olarak verilmiştir (33).



Erkek genital sisteminin diaframı. (Basic Histology. 8. Edition. Chapter 22. Sayfa:408 J.C.K.)

Testis lobulusları koni biçiminde olup, tabanları testisin dış yüzüne, tepeleride mediastinum testise doğru yönelmiştir. Lobulusların parankimini, üreme hücrelerini hazırlayan tubulu seminiferi kontorti denilen testis kanalcıkları yaparlar. Her bir kanalcığın uzunluğu 30-80 cm kadardır. Her bir testiste bulunan kanalcıkların uzunluğu 150-300 m kadardır Her bir testis kanalcığı mediastinum yakınında bir tane düz kanalcıkla yani tubuli seminiferi rekti ile uzanır. Bütün lobuluslardan gelen bu kanalcıklar medastinuma sokulur ve rete testisi oluşturur. Rete testisi yapan bu kanalcıklarda duktuli efferentes testis denilen kanallarla uzanır (36).

**EPİDİDİMİS:** Epididimis üreme hücrelerini dışarıya ileten yolun bir parçası olup, testisin arka kısmına yapışık halde bulunur. Baş, gövde, ve kuyruk kısımlarından oluşur. Epididimin baş kısmında testiste olduğu gibi koni biçimindeki lobuluslardan oluşur. Bu lobuluslar, birçok kıvrımlar yaparak bir yumak meydana getiren duktuli efferentes testislerden meydana gelir. Yanyana ve çok sıkışık olarak dizilmiş ve bağ dokusu ile birbirine bağlanmış olan bu kıvrımlar epididimin korpus ve kauda denilen kısımlarını meydana getirirler. Kuyruk kısmında ise kıvrımların sayısı gittikçe azalır ve sonunda kuyruğun uçunda duktus epididimis, duktus deferens ile uzanır.

Duktus deferens, ampulla parçası hariç yalnızca spermiumların iletiminde görev yapar. Duktus deferens epididimis kuyruğunun ucundan epididimin devamı olarak başlar, pars epididimika, pars funikularis, pars inguinalis ve pars pelvina kısımlarından oluşur. Veziküla seminalisin kanalı ile birleşerek duktus ejakulatorius adını alır.

Duktus deferensin mukozası iki kat halinde dizilmiş silindirik epitel hücreleriyle örtülüdür. Tela submukozada çok miktarda elastik lifler bulunur. Tunika mükülaris içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler liflerden yapılmış olup çok kalındır (33,37).

**VESİKÜLA SEMİNALİS:** Çift organ olan vesiküla seminalisler mesanenin arka alt yüzü ile rektumun ön yüzü arasında bulunurlar ve uzun eksenleri yukarıdan aşağıya, dıştan içe ve arkadan öne doğru yönelmiştir. Uzunlukları ortalama olarak 4-5 cm, genişlikleride 2 - 2.5 cm arasındadır. Distal uçları veya tepeleri peritonla örtülüp, ekskavatio rektovesikalsin dibine sabit ederler. Tepeler dışında bezler önde mesaneye, arkada rektuma bağ dokusu ile tutunmuşlardır. Vezikula seminalislerin



proksimal kısımları birden daralır ve her iki tarafta duktus deferensin ampulla parçasının alt ucu ile birleşip duktus ejakulatoryus adını alır ve prostatın içine soku-  
lur ve prostatik üretraya açılır (32,33).

Vesikula seminalislerin iç yüzünde birçok küçük çukurlar görülür. Bu çukurları örten kübik epitel hücreleri bez hücreleri olup jelatine benzer salgı yaparlar.

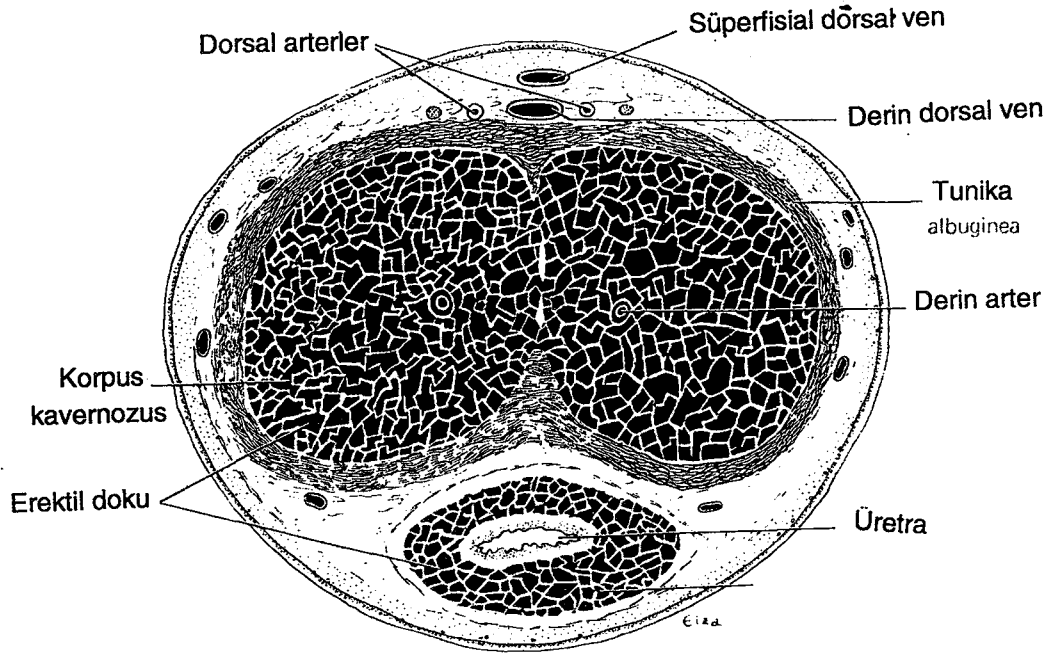
**PROSTAT:**Prostat embriyonal hayatta Wolf kanalının alt ucunda meydana gelen çıkıntılardan köken alır, büyüklüğü şahsa göre değişmekle beraber, ortalama yüksekliği 2.5-3 cm, genişliği 4 cm kalınlığı ise 2.5 cm kadardır.Prostat ürogenital di-  
afragmanın üstünde mesanenin altında simfizis pubisin arkasında ve rektumun önünde bulunur.

Prostat dıştan sağlam bağ dokusundan yapılmış bir kapsülle sarılmıştır.Prostat kısmen tubuloalveoler bezlerden kısmende bu bezlerin arasını dolduran ara dokudan yapılmıştır.Bezlerin sayısı 30-40 tane olup, kanalları kısmen birleşerek kısmende ayrı ayrı olarak kolikulus seminalisin üzerine veya yan kısımlarında bulunan oluklara açılır (33,37).

**PENİS:** Tuber genitale veya fallus denilen taslağın erkeklerde fazla uzunluğuna büyümesinden meydana gelen penis, erkek kopulasyon organıdır.Penisin dorsal kısmında iki adet korpora kavernoza bulunurken ventral kısmındaki korpus spongio-  
zum penis bulunur. Korpus kavernozumun uzunluk ve kalınlıkları şahsa göre değiştiği gibi penisin durumuna görede değişiklik gösterir.Kavernöz cisimler simfisiz pubisin alt kısmında iki bacak şeklinde ayrılır, bunlara krus korporis kavernosi penis denir.Her iki krus, os pubisin alt kolunun alt kenarını izleyerek, arkaya aşağıya ve dışa doğru ilerlerler ve her iki tarafta iskiyon-pubis kolunun iç tarafında bulunan kris-  
ta phallicaya sıkıca yapışırlar.Gittikçe incelen kruslar, M. iskiyokavemosus denilen kaslarla örtülüdürler.

Korpus kavernozuslar, tunika albuginea adı verilen sağlam bağ dokusundan yapılmış kılıfla çevrelenmişlerdir.Kavernöz cisimler her yönde uzanan elastik ve düz kas liflerince kavernlere ayrılmışlardır.Bu kavernlerin iç yüzü endotel ile döşelidir.

Korpus spongiozumlarda kavernlerden oluşmuştur ancak kavern yapısı ka-  
vernöz cisimlerde olduğu gibi her yerinde aynı değildir.Üretra korpus spongiozumun içerisinden geçer (36). (Şekil 4 )



Penisin transvers kesiti. ( Basic Histology. 8.Edition. Chapter 22 Sayfa:421 )

## ERKEK ÜREME SİSTEMİNİN HİSTOLOJİSİ

### TESTİS :

Erkek reproduktif sistemi testis, genital kanallar, aksesuar glandlar ve penisten oluşur. Testisin hormon ve spermatozoa üretimi gibi çift fonksiyonu mevcuttur. Tunika albuginea adı verilen kollagen konnektif dokudan oluşan kalın bir kapsül tarafından çevrelenmiştir. Tunika albuginea testisin arka kısmında kalınlaşmış olup mediastinum testis adı verilir, buradan fibröz septalar testis dokusu içine girer ve testisi 250 piramidal kompartmana ayırır. Bunlar testiküler loblar olarak adlandırılır. Bu septalar tam olmayıp sıklıkla loblar arasında ilişkiler mevcuttur. Herbir lobül 1-4 seminifer tubulus, zengin kan ve lenfatik damarlar, sinirler ve intertisial (leydig) hücrelerden meydana gelir. Seminifer tubuluslar erkek üreme hücrelerinin bulunduğu kısımdır, leydig hücreleri testiküler androjenleri salgılar (34,35).

Genital kanalların ve aksesuar bezlerin sekresyonları düz kasların kontraksiyonuna yardım eder, bu şekilde spermatozoalar dışarıya atılır. Ayrıca bu bezler spermatozoaların beslenmelerini sağlar.

Testisler retroperitoneal olarak abdominal kavitenin dorsal duvarından gelişirler.



Föetal gelişim sırasında migrasyona uğrarlar ve spermatik kordonun son kısmında skrotuma inerler. Her bir testis peritonun katlantısı olan tunika vaginalis tarafından taşınırlar. Bu tabaka dışta parietal içte ise visseral tabaka içerir. Testisin fonksiyonlarını sürdürmede skrotumun önemli bir rolü vardır. Karın içi sıcaklığından daha düşüktür, testisler normal vücut sıcaklığından 2 derece daha düşük sıcaklıkta fonksiyon görebilirler.

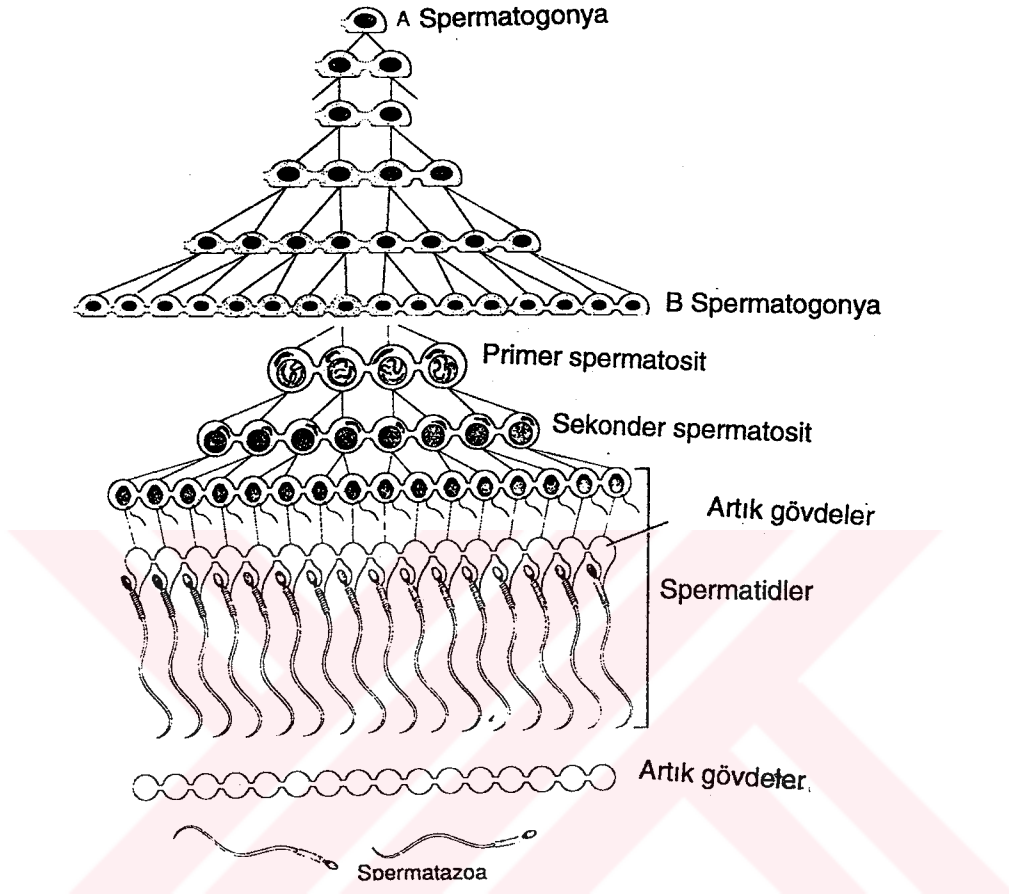
Seminifer tubüliller fibröz konnektif bir kılıfla çevrilidir ve iyi bir bazal laminaları mevcuttur. Bu fibröz tabakada fibroblastlar mevcut iken bazal laminada düz kas karakteri gösteren myoid hücreler bulunur.

Epitel 2 tip hücre içerir ki bunlar sertoli hücreleri veya destek hücreleri ve spermatojenik hücrelerdir. Spermatojenik hücreler tubuli lümeni ile bazal lamina arasında 4-8 kat hücreden oluşur. Bu hücreler değişik zamanlarda ayrılır ve sonuçta değişikliklere uğrayarak spermatozoalar oluşur. Erkek germ hücreleri devamlı değişik evrelerde ilerler. Bu olaya spermatogenezis adı verilir. Spermatogonialar sonuçta spermatositlere dönüşür ve mayoz bölünme ile spermatositler kromozom ve DNA miktarı yarıya inen spermatitlere ve spermiogenezis sırasında da spermatidler spermatozoalara dönüşür.

Bu süreç spermatogoniumlarla başlar bunlar bazal laminanın hemen üzerinde bulunur yaklaşık 12 mikrometre çapında nükleusları soluk boyanır. Spermatogoniumlarda seri mitotik bölünmeler sonucunda tip A ve tip B spermatogonialara dönüşürler ve mayoz bölünmeye geçerler. Bu noktada primer spermatosit 46 (44+XY) kromozom ve 4 N DNA içerir. Bu fazda hücreler 4 evre geçirir leptoten, zigoten, pakiten ve diplotendir. Mayozun bu evrelerinde kromozomlarda crossing over meydana gelir. Daha sonra metafaz ve anafaz olur ve kromozomlar her iki kutupta toplanır.

İlk mayoz bölünmeden sonra oluşan küçük hücrelere sekonder spermatosit denir. Bunlar 23 kromozom içerir (22+X veya 22+Y) DNA içeriğinde 2N'e düşer. Sekonder spermatositler testis kesitlerinde çok az görülürler, çünkü kısa ömürlü olup hızlıca ikinci mayoz bölünmeye girerler. Bu ikinci mayoz bölünme sonucunda sekonder spermatositler spermatidlere dönüşür. Spermatidler 23 kromozom içerir ancak DNA içeriği N'e düşmüştür. Haploid hücreler oluşur ancak fertilizasyonla

tekrar diploid sayıya ulaşır (34,35).



Şekil 5'de germ hücrelerinin gelişim basamakları görülmekte.(Basic Histology.8 Edition,Chapter 22,Sayfa :410 J.C.K'dan.)

### **SPERMİOGENEZ :**

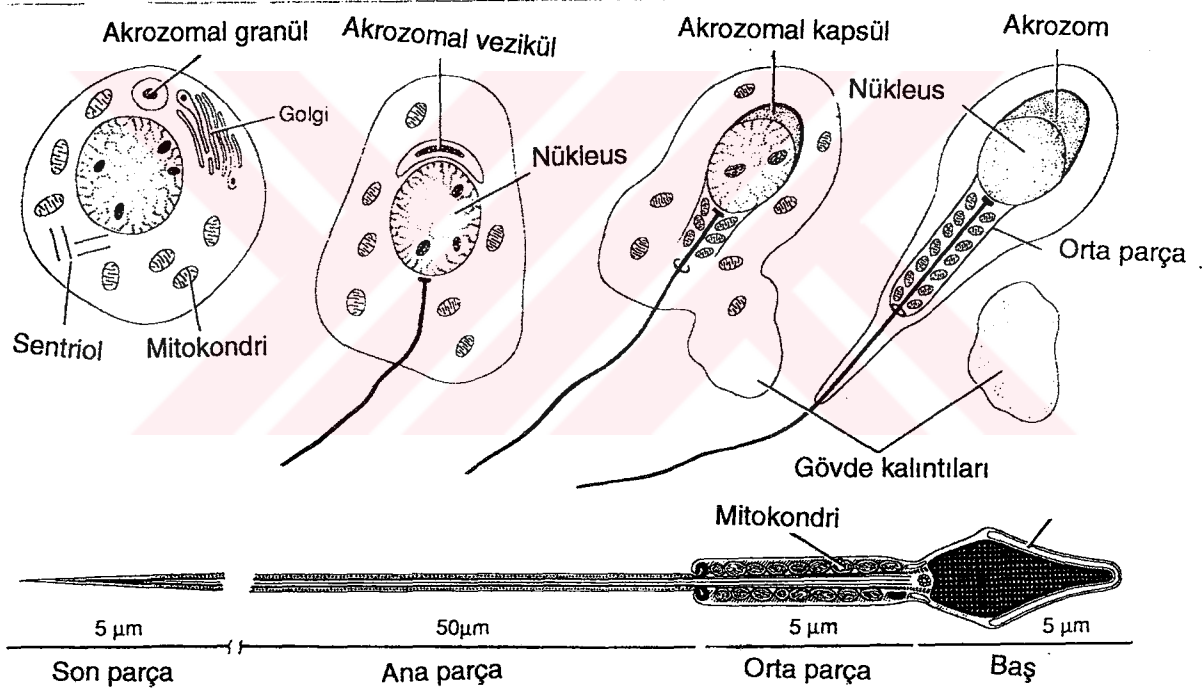
Spermatidler sekonder spermatozoidlerden oluşur. Bunlar akrozom formasyonu nükleusun yoğunlaşması, uzaması, flagellumun gelişmesi, sitoplazmanın büyük kısmının kaybı ile matür bir spermatozoon olarak seminifer tubulusun lümenine salınırlar.Spermatozoaların gelişim fazları;

A)Golgi Fazı:Spermatid sitoplazması belirgin golgi kompleksi yanında nükleus, mitokondri, bir çift sentriol, serbest ribozomlar, endoplazmik retikulum içerir. Golgi

kompleksinde küçük PAS(+) proakrozomal granüller toplanmıştır. Akrozomal granüller akrozomal veziküllerde toplanır, flageller aksonemmasının oluşumu başlar

B)Akrozomal Faz: Akrozom nükleus ön yarısını örter. Akrozom hyolorinidaz, nörominidaz, asid fosfataz gibi hidrolitik enzimleri içerir. Bu nedenle akrozom lizozomun özel bir tipidir. Spermatozoa ovumla birleştiğinde ovumun dış membranı akrozom ile birleşir ve akrozomal enzimler salınır. Bu fertilizasyonun ilk basamağıdır.

C)Maturasyon Fazı:Kalıntı sitoplazma sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir. Spermatozoalar tüp lümenine salınır. Spermatozoalarla spermatogonyalar arasında geçen süre 64 gündür. Tüm seminifer tubuluslarda aynı dönem sperm öncülleri bulunmaz, birçok değişik evrede öncüller bulunur. (Şekil 6 )



Spermatogenez sırasında spermatidte meydana gelen değişiklikler.(Basic Histology. 8.Edition, Chapter 22,Sayfa 410 J.C.K.'dan.)

Sertoli Hücreleri:Uzamış piramidal hücreler şeklinde olup tabanları bazal lamina üzerinde iken apikal kısımları seminifer tubulusa bakar.Elektron mikroskopta bu hücreler yoğun bir şekilde endoplazmik retikulum içerirler ve golgi kompleksleri iyi

gelişmiştir.Aynı zamanda çok sayıda mitokondri ve lizozomları içerirler. Sertoli hücreleri bazal membran üzerinde birbirine yapışık olarak bulunur ve kan dolaşımından gerekli materyalleri alır.Sertoli hücreleri kan testis bariyeri oluşturarak spermatogenezisi kandaki zararlı etmenlerden korur.Spermatositler ve spermatitler sertoli hücrelerinin lateral ve apikal kenarlarının derinliklerine invaze olurlar. Spermatitlerin flageller kuyruk kısmı geliştiğinde sertoli hücrelerinin apikal yüzlerinden yukarıya doğru uzanım gösterirler.

Sertoli hücrelerinin en az 4 önemli fonksiyonu;

--Spermatozoaların gelişimi sırasında nutrisyonel regülasyon, koruma ve destek.

--Fagositoz:Spermiogenezis sırasında oluşan aşırı sitoplazma ve hücre artıkları sertoli hücrelerinin lizozomları tarafından parçalanır.

--Sekresyon:Sertoli hücreleri devamlı olarak androjen bağlayıcı protein, inhibin ve seminifer tubulusların içerisine sperm transportunu kolaylaştırmak için sıvı salgılar.

--Anti-müllerian Hormon Üretimi: Erkek fetusta embrionik gelişim sırasında müllerian kanalın regresyonunu sağlar.

Sertoli hücreleri reproduktif period boyunca kaybolmazlar, bunlar enfeksiyon malnütrisyon ve radyasyona oldukça dirençlidirler (34,35).

#### **İntertisyel Doku:**

Testiste seminifer tubuluslar arasındaki boşluk; sinirler, kan, lenfatik damarlar ve konnektif doku tarafından doldurulur. Testiküler kapillerlerde küçük pencerecikler bulunur ve bunlar makromoleküler kan proteinlerinin geçişine müsaade eder.Testis lenf damarlarından zengindir. Konnektif dokuda fibroblastlar, undiferansiye konnektif hücreler mast hücreleri ve makrofajlar bulunur. Puberte sırasında ek hücre tipleri ortaya çıkar. Bunlar yuvarlak veya poligonal şekilli santral nükleuslu ve lipid damlacıklarından zengin eozinofilik hücrelerdir. Leydig ve intetisyel hücreler testosteron sekrete ederler. Testosteron, mitokondri ve endoplazmik retikulumdaki enzimlerce sentez edilir. İntertisyel hücrelerin sayısı ve aktivitesi hormonol stimülasyona bağlıdır.

Spermatogenezin regülasyonunda sıcaklık oldukça önemlidir. Testiküler ısı 35

derece civarında olmalıdır. Malnütrisyon, alkolizm, X ışınları, kadmiyum tuzları ve çeşitli ilaçlar(Busulfan) spermatogeneze etkilidir.

#### **Intratestiküler Genital Kanallar:**

Tubuli rekti, rete testis ve duktus efferens intratestiküler genital kanallardır.seminifer tubulusların birçoğu loop şeklinde olup, tubuli rektiyle rete testiste birleşir.Bu tubuluslarda spermatogenik hücreler bulunmaz. Sadece başlangıç kısmında sertoli hücreleri bulunur, yoğun bir konnektif doku tarafından desteklenen küboidal hücrelerden oluşur.

Mediastinumda tunika albuginea kalınlaşır, rete testis küboidal epitelle örtülü kanalcıkların yoğun bir şekilde ağ oluşturduğu kısımdır. Rete testisten 10-20 duktilli eferentes uzanır, bunların epiteli önceleri siliasız küboidal epitelken epididime doğru silialı epitele değişir. Epitel karakteristik olarak tarak benzeri görünüm alır.Epitelin altında bazal lamina bulunur, bunun dışında ise ince sirküler bir düz kas tabakası bulunur. Duktus eferentesler derece derece birleşerek duktus epididime dönüşür.

#### **Ekstratestiküler Genital Kanallar:**

Kanallar testiste üretilen spermatozoaları epididimis, duktus deferens ve üretra vasıtasıyla penil meatusa iletir.

Epididimisteki 4-6 metre boyundaki bu uzun kanallar epididimis kuyruğu ve gövde kısmında konnektif doku ve kan damarlarınca çevrelenmiştir. Bu hücreler bazal lamina üzerinde düz kas hücreleri tarafından çevrelenmiştir. Bunlar kanalın uzunluğu boyunca spermin hareketine yardımcı olur.Duktus epiteli spermatogenezis sırasında ortaya çıkan artıkları ortadan kaldırır.

Epididimisten duktus deferens çıkar, D. deferensin lümeni dar ve kalın düz kaslar ile çevrilmiştir. Pseudostriafiyepitel ve sterosilialar ile döşelidir.Lamina propria elastik liflerden zengin konnektif dokudur. Kalın müsküler tabaka içte longitüdünal dışta sirküler bir tabaka tarafından sarılmıştır

D. Deferens prostata girmeden önce dilate olur ve buraya ampulla adı verilir. Burada epitel kalınlaşır ve bükülmeler olur. Ampullanın son kısmında bu kanal seminal vezikülle birleşir ejakülatör kanal olarak prostatik kanala açılır.

#### **Aksesuar Genital Bezler:**

Bunlar seminal veziküller, prostat ve bulboüretral glandlardır.

**Seminal Veziküller:** Spermatozoalar için rezervuar değildir. 15 cm uzunluğunda 2 yüksek tortikolize tüpten oluşur. Kıvrıntılı mukozası pseudostrafiyeye kolumnar epitel ve sekretuar granüllerden zengindir. Seminal veziküllerin lamina propriası elastik liflerden zengin olup, ince bir düz kas ile çevrelenmiştir. İnsan ejakülatının % 60'ni seminal veziküller üretir, sperm motilitesi için enerji kaynağıdır.

**Prostat:** 30-50 tubulo-alveoler glandın birleşmesinden oluşur, bu kanal daha sonra prostatik üretraya açılır. Prostat bezi prostatik sıvıyı üretir ve anteriorunda depolar. Prostat, düz kaslardan zengin fibroelastik bir kapsül tarafından çevrelenmiştir. Kapsüle penetre olan septalar prostatı loblara ayırır. Glansın çevresinde zengin fibromüsküler stroma bulunur.

Prostat 3 zona ayrılır.

-Santral Zon; Prostat volümünün %25'ni içerir, pseudostrafiyeye epitelten oluşur

-Periferal Zon; %70'ni oluşturur

-Transizyonel Zon; BPH'in geliştiği kısımdır.

Bulboüretal Bezler (Cowper bezleri): 3-5 mm çapında olup, membranöz üretranın proksimal kısmına yerleşmiş, olup üretraya açılırlar. Tubuloalveolar bez yapısında olup lümeni küboidal epitel ile döşelidir (39)

### **PENİS:**

2 adet korpus kavernozum ve 1 adet K. spongiozumdan oluşur. K. Kavernozumlar tunika albuginea tarafından örtülmüş olup, bu erektil dokular penceresiz epitel ile örtülü venöz boşluklardan oluşmuştur. Konnektif ve düz kaslardan oluşan trabeküllerle ayrılmıştır.

Penil üretranın büyük bir kısmı pseudostrafiyeye kolumnar epitel ile döşelidir ancak glans peniste bu strafiyeye epitel skuamöz epitele dönüşür



## MATERYAL VE METOD :

Çalışma, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezinde ( DÜSAM ) 45 adet yetişkin ve preadölesan erkek Sprague-Dawley rat kullanılarak yapılmıştır. Ratlar, herbiri 15 rattan oluşan üç çalışma grubuna ayrılmıştır.

Grup 1 : 15 yetişkin (12 haftalık ) rattan oluşan grub kontrol grubu olarak alındı.

Grup 2 : 15 yetişkin ( 12 haftalık) rattan oluşan gruba intramüsküler nikotin uygulandı.

Grup 3 : 15 preadölesan ( 40 günlük ) rattan oluşan gruba intramüsküler nikotin uygulandı.

Ratlar optimal ısı olan 22 derecede , 10 saat karanlık, 14 saat aydınlık, ortalama %45 neme sahip ortamda deney süresince barındırıldı. Ratlar su ve standart pellet yem ile beslendi.

Nikotin ve Uygulama:

Araştırmada kullanılan sıvı nikotin (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> ), Sigma Chemical Company'den temin edilip, %98 saflıkta, 1.02gr/ml aktif madde içeriyordu. Nikotin, 0.05 mg/diziem içerecek şekilde %0,9'luk NaCl (Serum Fizyolojik) ile seyreltildi.Grub 2 ve 3'deki ratlara hazırlanan bu nikotinden ilk iki gün 0.21 mg/kg/gün olarak günde tek doz intramüsküler ( İM ) olarak uygulandı. Daha sonraki iki gün 0.42 mg/kg/gün nikotin, sabah - akşam olacak şekilde iki eşit doza bölünerek İM olarak uygulandı. Beşinci günden sonra 0.42 mg/kg/gün nikotin tek doz olarak İM olarak rotatuar tarzda, toplam 60 gün olacak şekilde uygulandı.

Ratlara 60 gün boyunca ( yaklaşık bir spermatogenez siklusu) belirtilen şekilde nikotin uygulandı.Daha sonra, 3 grubtaki 45 rata ketamin anestezisi uygulanarak vücut ağırlıkları tesbitini takiben ratlar sakrifiye edildi.Sakrifiye edilen ratların surrenalleri, böbrekleri,mesaneleri,testisleri, epididimisleri ve penisleri histolojik inceleme yapılmak üzere çıkarıldı. Testis boyutları ve ağırlıkları ölçüldü.

Testis ve epididimleri bovin solüsyonuna, surrenal, böbrek, mesane ve penisleri %10'luk formaline konuldu.

Bovine solüsyonundaki parçalar 24 saat sonra %70'lik alkol solüsyonuna,

%10'luk formalindeki parçalar ise 24 saat sonra çeşme suyunda 12 saat süreyle yıkandıktan sonra %70'lik alkole alındı. Heriki solüsyondada % 100 kadar yükselen alkol serilerinden geçen parçalar 15'er dakikalık 3 banyo olmak üzere Xylol solüsyonundan geçirildi.58 derecede eriyen parafin solüsyona alınan parçalar 45'er dakikalık 3 banyoda tutularak parafin inklüzyon işlemi tamamlandı.Hazırlanan parafin blokların içine alınan parçalardan rotary mikrotomu ile 4-6 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak Hemotoksilen-Eozin boyası ile boyandı.İşık mikroskopunda kontrol ve deney gruplarına ait histopatolojik değerlendirmeler yapılarak BH2 Olympus marka fotomikroskopta fotoğraflar çekildi.

İncelenen enine kesitlerde izlenen seminifer tübüllerde, tübül duvarına yakın en az üç veya daha çok sayıda spermatogonya içeren tübüller aktif tübül olarak değerlendirildi.Bu histolojik değerlendirmeye tübüllerde spermatogenezin devam edip, etmediği araştırıldı.

Histolojik kesitlerin ışık mikroskopunda yapılan niteliksel değerlendirilmesini takiben her rata ait ( sağ ve sol testislerden birer adet olmak üzere ) iki adet enine kesitte aktif ve dejenere olmuş seminifer tübüllerin sayısı belirlendi.Herbir kesitten 200 adet seminifer tübül sayılarak aktif olanların sayısı belirlendi (40).

İstatistiksel Yöntem:

Elde edilen verilerden kontrol ve nikotin verilen gruplar arasında istatistiksel yönden fark olup olmadığını saptamak amacıyla ANOVA (Varyans analiz testi.) testi uygulandı.



## BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı 60 günlük süre içerisinde ölen rat gözlenmemiştir. Ratların vücut ağırlıkları, testis ağırlıkları ve testis boyutları tablo 1-3'de gösterilmiştir. elde edilen bu değerler ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldığında:

1 ) Her üç grubun vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında; Grup 3'de daha belirgin olarak nikotin verilen grublardaki ratların vücut ağırlığı kontrol grubuna göre istatistiksel yöndende anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur. (F:29.35  $p<0.001$  ).

2 ) Her üç grubun testis ağırlıkları karşılaştırıldığında;Grup 3'de daha belirgin olarak nikotin verilen grublardaki ratların testis ağırlığı kontrol grubuna göre istatistiksel yöndende anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur. ( F:8.49  $p<0.01$  )

3 ) Her üç grubun testis boyutları karşılaştırıldığında;Grup 3'de daha belirgin olarak nikotin verilen grublardaki ratların testis boyutları kontrol grubuna göre istatistiksel yöndende anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur. ( F:21.52  $p<0.001$  )

**Tablo 1 :Grublardaki ratların vücut ağırlıkları (gr) :**

Rat No	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1-	400	350	320
2-	320	340	300
3-	320	310	290
4-	350	300	300
5-	350	310	290
6-	400	320	290
7-	360	330	300
8-	350	350	290
9-	380	350	280
10-	350	340	290
11-	360	330	300
12-	380	310	310
13-	320	310	270
14-	330	300	290
15-	320	320	310

**Tablo 2 : Grublardaki ratların testis ağırlıkları:**

Rat No	Grup 1	Grup 2	Grup 3
	(mg)	(mg)	(mg)
1-	1600	1450	1420
2-	1300	1460	1430
3-	1250	1320	1440
4-	1450	1460	1280
5-	1300	1350	1270
6-	1420	1450	1220
7-	1360	1440	1290
8-	1450	1460	1230
9-	1500	1440	1200
10-	1410	1420	1170
11-	1320	1380	1280
12-	1480	1280	1300
13-	1450	1300	1150
14-	1480	1350	1250
15-	1400	1300	1380

**Tablo 3 :Grublardaki ratların testis boyutları :**

Rat No	Grup 1	Grup 2	Grup 3
	(mm)	(mm)	(mm)
1-	23	22	20
2-	20	23	19
3-	20	21	19
4-	22	22	20
5-	21	20	19
6-	22	21	20
7-	21	22	20
8-	22	22	21
9-	23	23	19
10-	22	22	18
11-	21	20	20
12-	23	20	20
13-	23	21	18
14-	24	20	20
15-	23	21	20

### **HİSTOLOJİK BULGULAR:**

Spesifik uyarıcı ve toksik etkili nikotinin ratların böbrek, böbrek üstü bezi, testis, penis, epididimis ve mesanelerinde yapmış olduğu etkiler histopatolojik olarak incelenmiş ve kontrol grubuna ait histopatolojik inceleme sonuçları karşılaştırılmıştır.

Buna göre :

#### **Böbrek:**

Yetişkin nikotin grubunda, glomerulusun etrafındaki tübüler alanda hafif

lenfosit infiltrasyonu, damarlarda hemoraji, korteksteki bazı tubulusların epitelinde hipertrofi, ayrıca tubulusların arasında yer yer hafif kanama odakları gözlemlendi. (Resim 1 )

Preadölesan nikotin verilen grupta, glomerulusun yapısında herhangi bir değişiklik izlenmezken, tubulusların arasında hafif derecede serbest halde eritrositler, tubulus hücrelerinin çekirdeklerinde silikleşme görüldü. (Resim 2 )

Kontrol grubunun böbrek kesitlerinde gerek böbrek tubulus yapısında gerekse glomerüler yapının normal olduğu görüldü. (Resim - 3 )

### **Penis:**

Yetişkin nikotin grubunda, korpus kavernosumdaki damarlarda yer yer daralma ve hemoraji görüldü. ( Resim 8 )

Preadölesan nikotin grubunda, kavernöz dokudaki damarlarda hafif daralma, yer yer serbest halde dağılmış eritrositlere rastlandı. ( Resim 9 )

Kontrol grubunda, korpus kavernosumlarda histolojik herhangi bir değişiklik saptanmadı. ( Resim 10 )

### **Mesane:**

Yetişkin nikotin grubunda, epitel hücrelerinin apikal tarafa doğru deskuamasyona uğradığı, çekirdeklerinin piknotik bir şekilde olduğu görüldü. Ayrıca lamina propriadaki damarlarda hemoraji ve damar etrafında iltihabi hücre infiltrasyonuna rastlandı. ( Resim 11 )

Preadölesan nikotin grubunda, epitel hücrelerinde mitotik aktivitede artma gözlenirken hücresel yapının bozulmadığı, lamina propria ve kas tabakasında herhangi bir dejeneratif değişimin olmadığı görüldü. ( Resim 12 )

Kontrol grubunun kesitlerinde mesanenin normal histolojik yapısı izlendi. (Resim 13 )

### **Epididimis:**

Yetişkin nikotin grubunda, tubulustaki spermatogenetik hücrelerde dejeneratif değişiklikler gözlenmezken, tubuluslar arasındaki bağ dokuda bir lenfosit infiltrasyonu, damarlarda hemoraji ve serbest halde dağılmış eritrositler gözlemlendi. ( Resim 14 )

Preadölesan nikotin grubunda, tubuluslardaki hücresel yapının herhangi bir değişikliğe uğramadığı ve tubuluslar arasındaki yapının ise normal olduğu görüldü. ( Resim 15 )

Kontrol grubunun kesitlerinde normal histolojik yapı gözlemlendi. ( Resim 16 )

#### **Böbreküstü Bezi:**

Yetişkin nikotin grubunda, kortekste hücrelerin bazılarında vakuolleşme, hücresel dizilimin arasındaki sinüzoidlerde hafif hemorajiler izlendi. ( Resim 17 ) Medulla bölgesindeki damarlarda hemoraji ve serbest halde dağılmış eritrositlere rastlandı. ( Resim 18 )

Preadölesan nikotin grubunda, korteks ve medulla bölgesinde hücre çekirdeklerinde silikleşme, hafif vakuolleşme görüldü. ( Resim 19 )

Kontrol grubunun böbrek üstü bezi kesitleri normal olarak saptandı. ( Resim 20 )

#### **Testis:**

Yetişkin nikotin grubunda, seminifer tubulusların basal laminasında hafif derecede kalınlaşma, seminifer tübüllerin arasındaki intertübüler alandaki damarlarda yer yer hemorajiler gözlemlendi. ( Resim 4 ) Bazı tubulusların içindeki hücrelerin çekirdeklerinde piknozis ayrıca spermium uzantılarının lümen içinde kaynaşarak bir bantlaşma oluşturduğu gözlemlendi. ( Resim 5 )

Preadölesan nikotin grubunda, bazal laminasından lümeneye doğru uzanan spermatojenetik hücrelerde mitotik aktivitede bir artış görülmekle birlikte spermiumların yoğun bir şekilde lümeninde bantlaşması izlendi. Seminifer tubulusların arasındaki intertübüler alandaki bağ dokuda hücresel bir artış izlendi. ( Resim 6 )

Kontrol grubu testis kesitlerinde seminifer tübüllerde ve intertübüler alanda herhangi bir dejeneratif değişikliğe rastlanmadı. ( Resim 7 )

Işık mikroskopunda her rata ait toplam iki preparat ( sağ ve sol testislerden birer adet ) üzerinde aktif olan seminifer tübüllerin oranı belirlendi. Her preparatta sayılan 200 seminifer tübül içerisinde grup 1'de ortalama 197.8, grup 2'de 180.4, grup 3'de ise 186.1 tübül aktif olarak izlendi. Bu değerlere ait standart sapmalar ve sayılan seminifer tübüllerin analizi tablo 4'de gösterilmektedir.

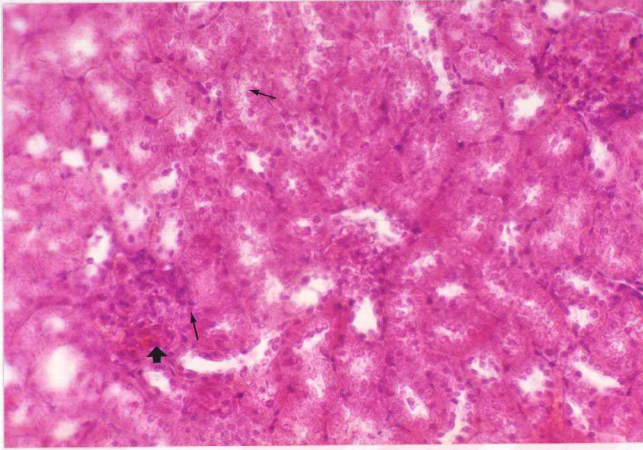
**Tablo 4-** Deney gruplarına ait ratların testis kesitlerinde aktif olan túbül sayısı ve bunların % oranları görülmektedir.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Ort.akt. túbül say s	197.87	180.40	186.00
Standart sapma	1.13	2.95	1.81
Aktif Túbül %	%98.5	%90	%93

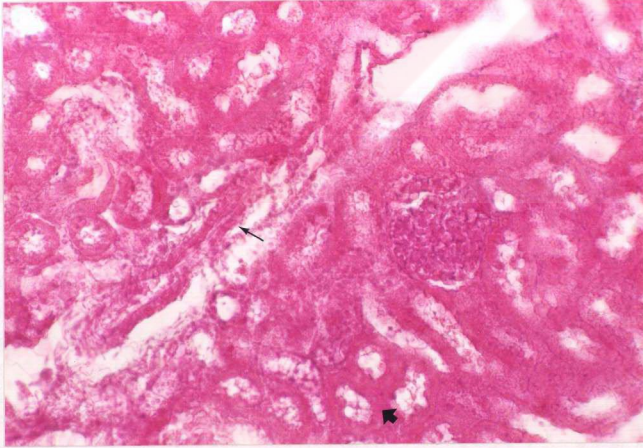
Aktif olan túbül sayıları yönünden gruplar arasında istatistiksel anlam ifade eden fark olup olmadığını değerlendirmek için elde edilen değerlere Varyans analiz (ANOVA ) testi uygulandı.Tablo 4'de görüldüğü gibi, üç grubu aktif túbülüs sayıları yönünden karşılaştıracak olursak; grup 2'de daha belirgin olarak nikotin verilen gruplardaki ratların testis kesitlerindeki aktif túbülüs sayıları kontrol grubuna göre istatistiksel yönde anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur (  $p < 0.001$  ).

Yapılan çalışmalarda, yaşla birlikte fibroblastların ve epitelin proliferasyon yeteneği azalmaktadır. Yani gelişme çağında olan canlılarda, dokuların rejenerasyon ve reperasyon kapasitesi, gelişmesini tamamlamış canlılardan daha hızlıdır (41).Bunun en önemli nedeni olarakta,yaşlanmayla damarlarda oluşan değişikliklere bağlı olarak yerel kan akımındaki azalma gösterilmektedir ( 42 ).Ayrıca büyüme ve gelişme döneminde salınan büyüme hormonları da oldukça önemlidir. Bizim çalışmamızda histolojik olarak tespit ettiğimiz, preadölesan ratların, yetişkin ratlara göre nikotinden daha az etkilenmesinde bu şekilde açıklayabiliriz.

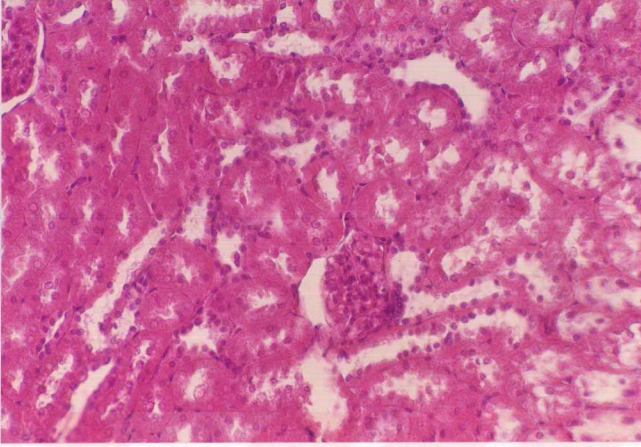




Resim-1:Glomerüller etrafında lenfosit infiltrasyonu, damarlarda hemoraji (kalın ok ) Tübulus hücrelerinde hipertrofi ( ok ) H.E. orjinal büyütme x 82



Resim-2 : Tübulus hücrelerinde silikleşme (kalın ok ) Serbest halde dağılmış eritrositler (ok ) H.E. orjinal büyütme x 82



Resim-3 :Böbrek korteksinden normal görünüm. H.E. orjinal büyütme x 82



Resim-4 : Tübülüs laminasında hafif kalınlaşma (kalın ok ) İntertübüler alanlardaki damarlarda hemoraji ( ok ) H.E. orjinal büyütme x 82

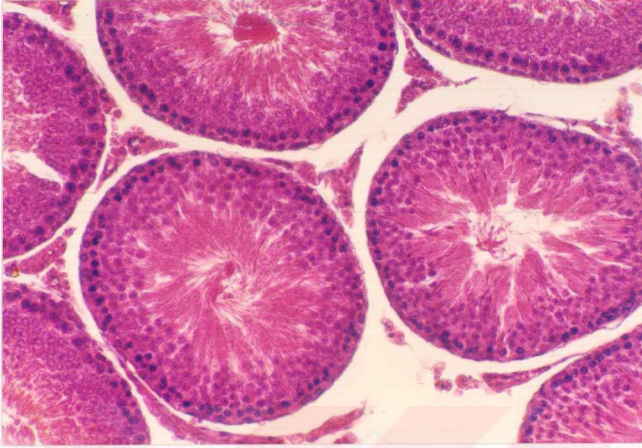




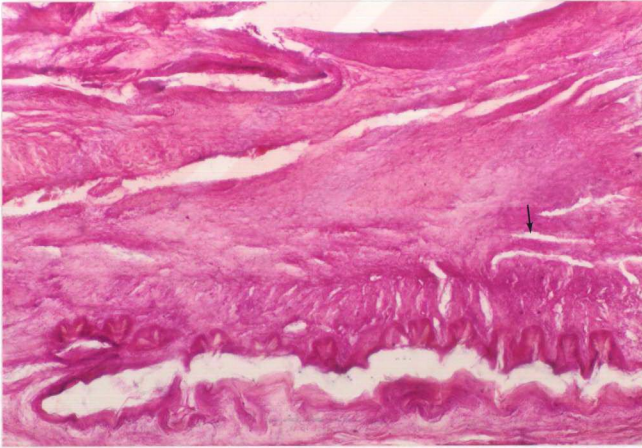
Resim-5 :Hücre çekirdeklerinde piknozis (kalın ok ) Spermium uzantılarında bantlaşma ( ok ) H.E. orjinal büyütme x 82



Resim -6 Mitotik aktivitede artış, spermiumların lümende yoğunlaşması ( ok ) Tübuluslar arası bağ dokuda artış, (kalın ok )H.E. orjinal büyütme x 82

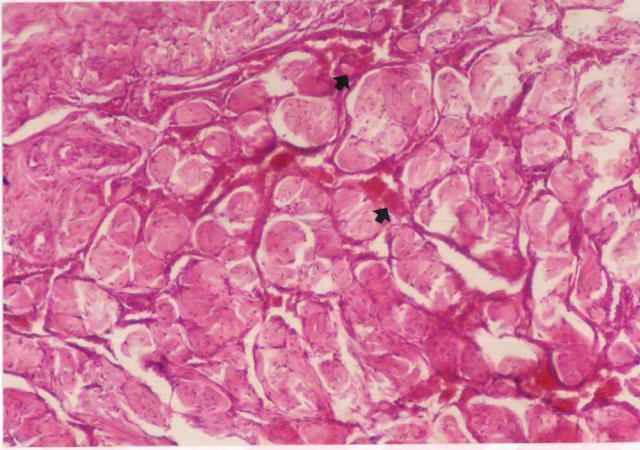


Resim-7: Normal görünümde testis dokusu H.E. orjinal büyütmeye X 82

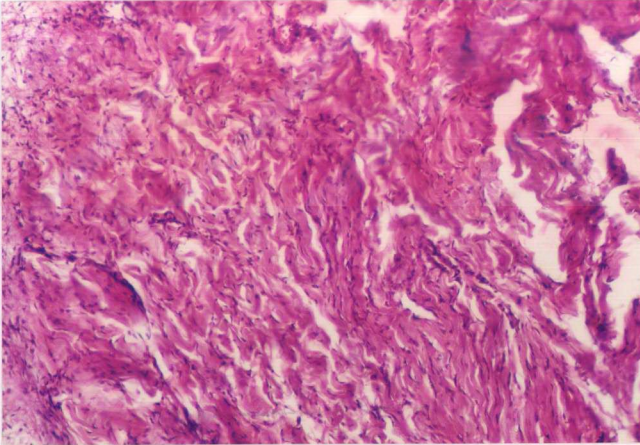


Resim -8 Damarlarda daralma ve konjesyon (ok ) H.E. orjinal büyütmeye x 41

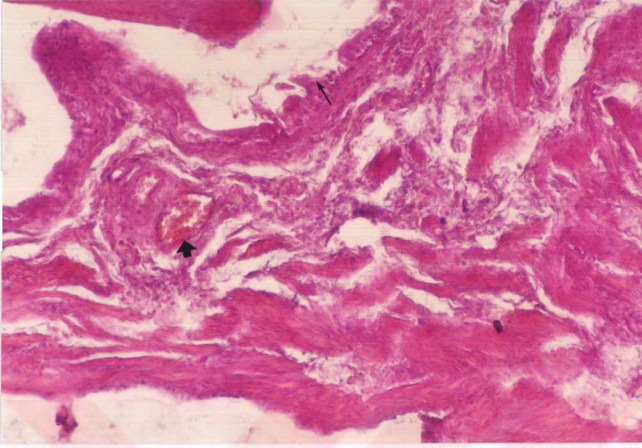




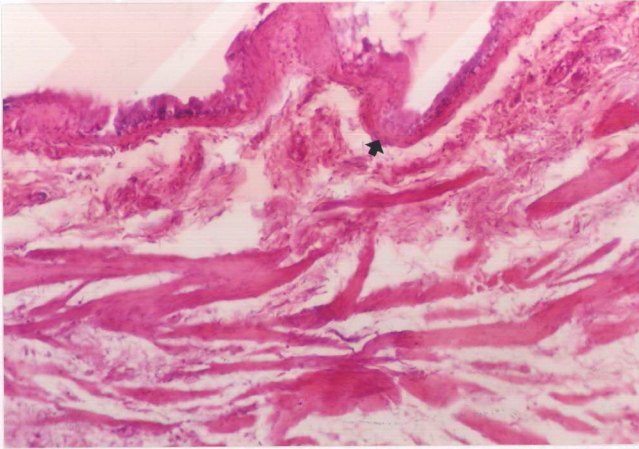
Resim-9 Damarlarda daralma ve hemoraji, serbest halde dağılmış eritrositler (ok) H.E. orjinal büyütme x 82



Resim-10: Korpus kaverosumdan normal görünüm H.E. orjinal büyütme X 82

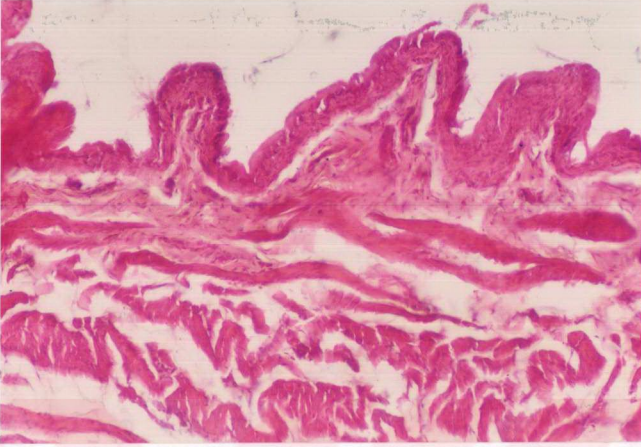


Resim-11 : Epitelde deskuamasyon çekirdeklerde piknozis ( ok ), damarlarda hemoraji, lenfosit infiltrasyonu (kalın ok ) H.E. orjinal büyütme X 82

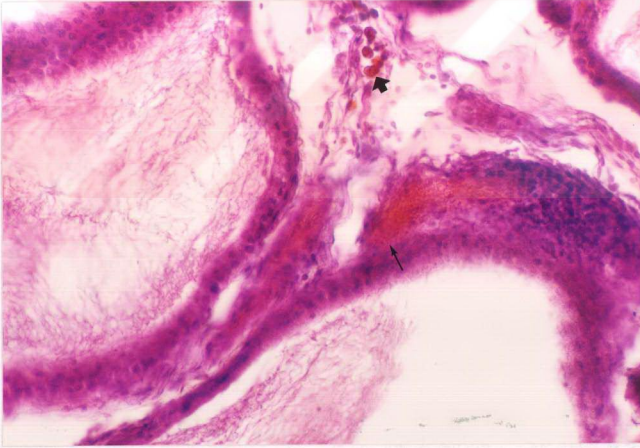


Resim-12:Epitel hücrelerinde mitotik artış ( ok ) H.E. orjinal büyütme X 82





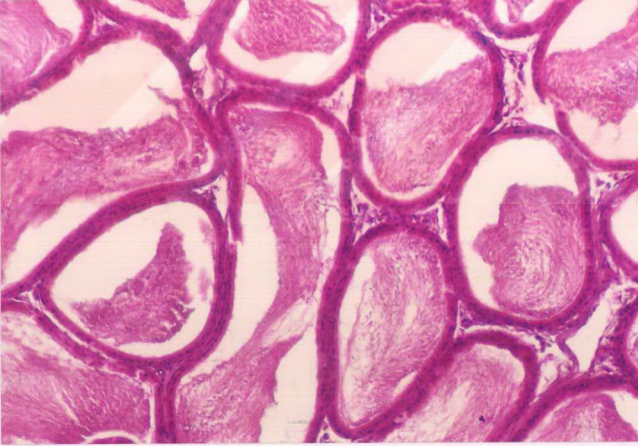
Resim-13: Mesane kesitinin normal görünümü H.E orjinal büyütme X 82



Resim-14: Tübuluslar arasındaki lenfosit infiltrasyonu ( kalın ok ), damarlarda hemoraji, serbest halde dağılmış eritrositler ( ok ) H.E. orjinal büyütme X 100

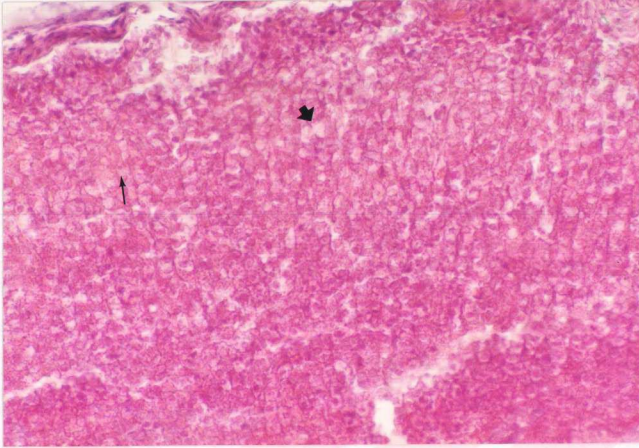


Resim-15: Tübulusların ve aradaki bağ dokunun görünümü H.E. orjinal büyütme X 82

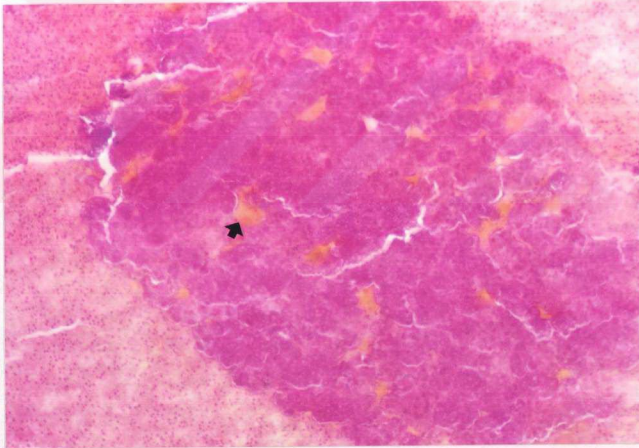


Resim-16: Kontrol grubu epididimis, normal görünüm H.E. orjinal büyütme X 41

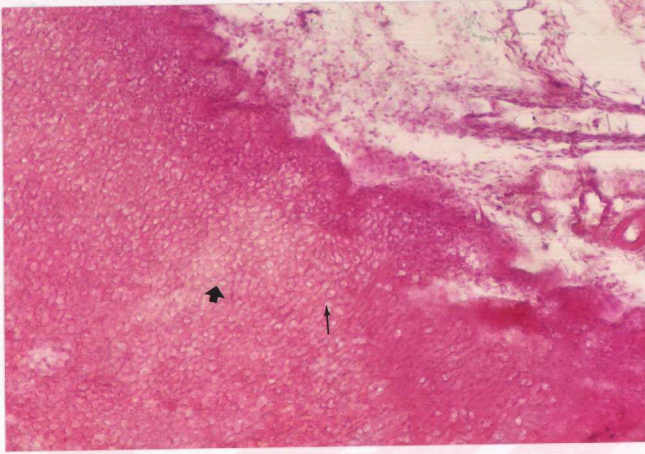




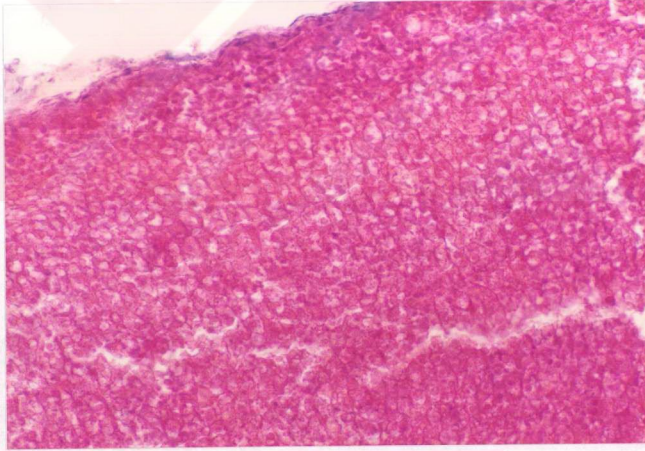
Resim-17: Hücrelerde vakuolleşme (kalın ok ), sünizoidlerde hemoraji ( ok )  
H.E. orjinal büyütme X 82



Resim-18: Damlarlarda hemoraji, ve serbest halde eritrositler ( ok ) H.E. orjinal  
büyütme X 82



Resim-19: Hücrelerde hafif vakuolleşme (ok ), hücre çekirdeklerinde silikleşme (kalın ok ) H.E. orjinal büyütme X 82



Resim-20: Kontrol grubunun normal görünümdeki böbrek üstü bezi H.E. orjinal büyütme X 82

## TARTIŞMA

20. yüzyılın ilk yarısında sigaranın insan vücudunda birçok sistem üzerinde yapısal ve fonksiyonel olumsuzluklarının saptanması üzerine ürogenital sistem üzerine etkileride araştırılmaya başlanılmıştır. Ancak, yapılan çalışmaların birçoğunda sigaranın ve onun major komponenti olan nikotinin fertilité üzerine belirgin etkilerinin saptanmaması üzerine sigaranın fertilité üzerinde etkisiz olduğu kabul edilmiştir. Bu nedenle, 20'ci yüzyılın ilk yarısında bu konu üzerinde yapılan çalışmalar oldukça yetersiz kalmıştır. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda nikotinin vücuttaki birçok organ üzerinde olumsuz etkisinin olduğu saptanmıştır. Yapılan bu çalışmaları gözden geçirecek olursak;

Erkek ratların nikotine toleransı dişi ratlara oranla daha düşük bulunmuştur. Birçok araştırmacı kronik nikotin veya tütün alımının hayvanlarda değişik derecelerde testiküler atrofiye veya dejenerasyona neden olduğunu göstermiştir. İnsanda ise kronik sigara içiminin testiküler varikosel sıklığını artırdığı saptanmıştır (43 )

Az sayıda çalışmacı nikotinin sitoloji üzerine etkilerini çalışmıştır. Ancak bu çalışmaların sonuçları net değildir. Bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmında nikotin verildikten sonra geçici bir lenfosit infiltrasyonu saptanmış, ancak zamanla bu lenfosit infiltrasyonunda azalma görülmüştür. Bir kısım araştırmada değişiklik saptanmamıştır. (44 )

Nikotin verilen hayvanlarda ve sigara kullanan prima partumlarda doğumun geciktiği gözlenmiştir. (45 ) Riesenfeld ve Oliva'nın yaptığı çalışmalarda nikotin verilen Fisher ratlarda nikotin verilmeyenlere oranla gebelik süresi uzamıştır. (46 )

Birçok otörün yaptığı çalışmalarda nikotin erkek fertilitesi üzerine etkisiz olarak bulunmuşsada, Riesenfeld ve Oliva'nın çalışmasında erkek ratlarda nikotin fertilité kapasitesini diři ratlara göre daha fazla etkilemiştir.

Riesenfeld ve Oliva'nın sitolojik çalışmalarında nikotinin ratlarda peritoneal kavitede lenfosit ve polimorf nüveli lökositleri artırdığı bulunmuştur. Ayrıca nikotin verilen erkek ratlarda yaşam süresi nikotin verilen dişi ratlara oranla daha kısa saptanmıştır (46).



Çalışmamızda, ratların vücut ağırlıkları, testis ağırlıkları ve testis boyutlarını karşılaştırırken her üç grubun ratlarını yetişkin rat olarak kabul ettik. Çünkü, çalışma başlangıcında preadölesan dönemde (40 günlük ) olan ratlar çalışmanın sonunda (60 gün sonra ) yetişkin rat haline gelmişlerdi.

**Nikotinin ve sigara içiminin vücut ağırlığına olan etkileri:**Sigara kullanımı ile vücut ağırlığı arasında ters ilişki mevcuttur, yani günlük içilen sigara sayısı arttıkça kilo alımı azalmaktadır (47,48 ).

Bizim yaptığımız çalışmada gerek nikotin verilen yetişkin ratlarda, gerekse preadölesan dönemden itibaren nikotin verilen grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel yönde anlamlı olan ( $p<0.001$ ) vücut ağırlığında düşüklük saptanmıştır. Özellikle preadölesan dönemde nikotin vermeye başlanan grupta belirgin olarak büyüme geriliği saptanmış ve vücut ağırlığı gerek kontrol grubundan gerekse nikotin verilen yetişkin rat grubundan düşük bulunmuştur ( $p<0.001$  ).

Nikotinin vücut ağırlığında azalmaya neden olması 3 nedenle açıklanmaktadır:

1) Sigara içenlerde iştahın azalması ve buna bağlı olarak gıda alımının azalması.Ancak bu görüş birçok araştırmacı tarafından kabul görmemektedir, sigaranın iştahı azaltmadığı savunulmaktadır ( 49 ).

2)Sigara kullanımının enerji kullanımını yani metabolizma hızını artırdığı belirtilmektedir (49 ).

3)Diğer görüş ise sigara içenlerin tatlı ve karbonhidratlı yiyeceklere ilgisinin az olması ve bu tip kilo aldırıcı gıdaların az alındığıdır.Yapılan çalışmalarda kişilerin sigarayı kestikten sonra tatlı ve karbonhidratlı yiyeceklere ilgisinin arttığı gösterilmiştir. (50,51,52 ).

Bizim çalışmamızda ise; Nikotin verilen ratlarda enjeksiyon sonrası ekstremite-lerde belirgin olan, kasılmaları takiben 10-15 dakika kadar süren genel bir halsizlik hal oluşmakta ve bu halsizliği takiben kontrol grubuna göre belirgin bir aktivite artışı olmaktadır.Bu dönemde ratların yiyeceklere ilgisi belirgin olarak azalmaktaydı.Bu gözlemlerin ışığında nikotin verilen gruptaki ratların vücut ağırlıklarının kontrol grubuna göre düşük olması, nikotin verilen ratların iştahlarında azalma, dolayısıyla gıda alımında azalmayla ve hareketliliğin artmasıyla, enerji kullanımında artışa bağlandı.

**Nikotinin Sürrenal Bezi Üzerine Etkileri:**Nikotin ve sigara içmenin sürrenal bezi

üzerine etkilerini araştıran çalışmalar yapılmış, ancak bu çalışmalar histolojik etkilerin araştırılmasından ziyade hormon sentezi üzerine olmuştur.Bu konuda yapılan araştırmalarda, nikotinin sürrenal bezini direkt etkilemesinden ziyade hipotalamus ve hipofiz üzerinden sürrenal fonksiyonları üzerinde etkili olduğu saptanmıştır(53 ).Ayrıca nikotinin kendisinde kompetitif inhibisyonla 11 beta hidroksilazı inhibe ederken, major metaboliti olan kotininde 21 hidroksilazı kompetitif olarak inhibe etmektedir ( 14,54,55).

Bizim yaptığımız çalışmadada histolojik olarak nikotinin sürrenal bezinde etkili olduğu gösterilmiştir.Nikotin sürrenal kortekste hücrelerde vakuolleşme,sinüzoidlerde hafif hemorajiler ve serbest dağılmış eritrositler saptanmıştır.Preadölesan nikotin grubunda hem kortekste hemde medulladaki hücrelerde silikleşme ve vakuolleşme saptanmıştır.Bu değişiklikler nikotinin, sürrenal bezinde damarlardaki vazokonstriktif etkisi sonucunda kan akımında azalmayla dokunun beslenmesinin ve oksijenizasyonun bozulmasına bağlanmıştır.Hormonal alışmalar teknik nedenlerle yapılamadı

**Nikotinin Böbrek zerine Etkileri:**Yapılan araştırmalarda yine nikotinin böbrek histolojisi üzerine etkilerinden ziyade böbrek kan akımına ve böbrek fonksiyonlarına etkileri araştırılmıştır.

Hock'un yaptığı araştırmalarda (16), nikotinin sistemik verilmesiyle sistemik kan basıncında artma, total renal kan akımında azalma bulunmuştur.Nikotin infüzyonu sonrasında korteksin i ve dış kısmında ve medullanın dış kısmında kan akımının belirgin olarak azaldığı grlmştr.Bu etkisini dış kortekste Anjiotensin II tarafından yaparken, diğer yerlerde alfa reseptörler üzerinden yapmaktadır.

Pawlik'in yaptığı çalışmada (15), nikotin verilmesiyle böbrekten Na, Cl atılımında artma, glomerüler filtrasyon hızında (GFR ) artma ve total solüt atılımında artma saptanırken; K atılımında, fraksiyone Na atılımında ve renal arteriel kan akımında pek değişiklik saptanmamıştır.Yani nikotin natriüretik ve diüretik etkinlik göstermiştir.

Bizim alışmamızda nikotin, sadece histolojik düzeyde araştırılmıştır. Glomerüller etrafındaki tübüler alanda lenfositlerde artma, kortekste bazı tübüllerin epitelinde kalınlaşma ve yer yer kanama odakları gözlenmiştir. Preadölesan grupta ise tbller arasında hafif derecede serbest halde eritrositler ve tubulus hücre

çekirdeklerinde silikleşme görülmüştür. Nikotin verilen her iki grupta da histolojik değişiklikler gözlenmiştir, ancak yetişkin nikotin grubunda bu belirtiler daha belirgindir. Çalışmamızda, renal kan akımıyla ilgili bir çalışma yapılmamasına karşın, böbrekte saptanan bu değişikliklerin nedeninin literatürde belirtilen renal kan akımındaki azalmanın bir sonucu olabileceği düşünülmektedir.

**Nikotinin Mesane Üzerine Etkileri:**Yapılan birçok çalışma sonucunda sigara kullanımı ile mesane kanseri arasında pozitif bir birliktelik saptanmıştır. Sigara içme sıklığının artması ile mesane kanseri insidansının artması arasında doğru orantılı bir artış mevcuttur. Sigaraya bağlı kanserler papillomdan invaziv kanserlere kadar değişmektedir. Yapılan çalışmalarda sigara içenlerde mesane kanseri gelişme riski, içmeyenlere oranla 2-3 kat artmaktadır. Sigaranın içilme süresi, dozu, tipi ve kullanıcıya bağlı faktörlerle bu risk değişmektedir (56,57,58).

Sigaranın mesane kanseri geliştirmesinin nedeni üzerine yapılan çalışmalarda, sigara içenlerin idrarlarında mutajen madde miktarının belirgin bir şekilde arttığı gözlenmiştir (18,59,60,61).

İnsan mesanesinde sentezlenen PGI<sub>2</sub> ve PGE<sub>2</sub> sitoprotektif etki göstererek mesane mukozası üzerinde koruyucu rol oynamaktadır. Nikotin PGI<sub>2</sub> sentezini azaltmakta ve mesanenin lokal direncini kırmakta, enfeksiyon ve karsinogenezise zemin hazırlamaktadır (17,62,63).

Nikotin verilmesi akut dönemde mesane kası üzerinde özellikle nikotinik reseptörler ve asetil kolin, taşıkinin üzerinden kontraksiyon oluşturmaktadır. Ancak kronik verilmesiyle reseptörlerde cevapsızlık sonucu kontraksiyon azalmaktadır. (64.).

Yapılan çalışmalarda, kronik sistemik nikotin verilmesiyle deney hayvanlarının mesanesinde metaplazik ve displazik değişiklikler saptanmıştır (56). Bizim çalışmamızda da yetişkin nikotin grubunda daha belirgin olarak her iki grupta da histolojik düzeyde değişiklikler saptandı. Epitel hücrelerinin apikal kısımlarında deskvamasyon, çekirdeklerinde piknotikleşme, lamina propriadaki damarlarda hemoraji ve damar etrafında iltihabi hücre infiltrasyonu izlendi. Mesanedeki bu değişiklikler nikotinin damarlar üzerindeki daraltıcı etkisine bağlı olarak dokunun beslenmesinin bozulmasıyla açıklanabilir.



**Nikotinin Penis Üzerine Etkileri:** 55 yaşın üzerindeki erkeklerin %25'inde empotans problemi mevcuttur.Bu risk yaşla dahada artmaktadır.Penis flask halini korpus kavernosumlardaki düz kas ve kan damarlarının kontraksiyonu ile sağlar.Ereksiyon ise muskarinik dilatasyon ve alfa adrenerjik kontrolü sağlayan non-adrenerjik, non-kolinerjik yoldan sağlanır (65,66 ).

Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştirki empotans gelişiminde kronik sigara içimi major risk faktörüdür (67 ). Bu etkisi vasküler epitel ve periferal sinirler üzerindedir (68,69). Ayrıca sigara içimi ile plazma nikotin düzeyi artmakta ve buda sempatik tonusu artırıp penis düz kaslarında kontraksiyona neden olmaktadır (70)

Sigara içiminden sonra penil arterlerde spazm gösterilmiştir. Uzun süreli nikotin alımında penil arterlerde ateroskleroz gelişmektedir (71).

Nitrik oksit (NO) korpus kavernosumlarda gevşeme yaparak ereksiyonda rol oynar. Kronik sigara kullanımı NO üzerinede etkilidir.Diabet varlığında aşırı sigara içimiyle penisteki ultrastruktüel değişiklikler ve periferal nöropati şiddetlenir (85,86 ).Kronik sigara içimiyle NO sentezi azalır.Pasif sigara içenlerde nitrik oksit sentez aktivitesi %60-65 azalmıştır.

Nikotin ve sigara kullanımının korpus kavernosumlar üzerindeki etkileri hakkında çok fazla çalışma yapılmamış olmasına rağmen, yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara bakacak olursak, nikotin ve sigaranın gerek sinüzoidler gerekse damarlar üzerinde oldukça belirgin etkiler oluşturduğu görülmektedir.

Bizim çalışmamızda hem preadelösan hemde yetişkin nikotin grubunun korpus kavernosumlarının histolojik incelemelerinde, damarlarda yer yer konjesyon ve daralma ile hücreler arasına hemoraji görülmüştür.Damarlardaki daralma, konjesyon ve intertisyuma hemoraji nikotinin damarlardaki vazokonstriktif etkisiyle bağdaştırıldı. Daralma direkt damar düz kasları üzerindeki etkisi sonucu gözlenirken, konjesyon dolaşım bozukluğu sonucunda olduğu düşünüldü(20,42)

**Nikotinin Testis Ve Epididimis Üzerine Etkileri :**Nikotinin testis üzerine etkilerini araştıran çalışmalar daha çok hormon sentezi üzerine yapılmışsada az sayıda olan çalışmada nikotinin seminifer tubulus hücrelerinde minimal değişikliklere neden

olduğu saptanmıştır.

Hormonlardaki değişiklikler testosteronda azalma, LH'da artma şeklinde saptanmıştır. Nikotinin, testosteron üzerindeki azalmayı testosteron üreten hücrelerin membranındaki asetil kolin reseptörlerini etkileyerek veya 17 alfa hidroksilaz ve 17-20 liyaz enzimini kompetitif olarak inhibe ederek oluşturduğu kabul edilmektedir. LH seviyesindeki artma ise testosteron kan seviyesinin düşmesine bağlı gelişen yanıt olarak kabul edilmektedir (73,74).

Anderson ve Semczuk ise sigaranın plazma testosteron seviyesini artırdığını savunmuşlardır. Ayrıca sigara içenlerde semen volümünde azalma mevcut iken sperm motilitesinde, sayısında ve morfolojisinde değişiklik olmadığını savunmuşlardır (75). Çalışmamızda teknik olanaksızlıklar nedeniyle hormonal değerlendirme ve semen analizi yapılamamıştır. Bu nedenle bu konuda çalışmamızla ilgili yorum yapmak olanaksızdır.

Bizim alışmamızda, diğer çalışmalarda pek üzerinde durulmayan testis ağırlığı ve testis boyutları nikotin alan iki grupta kontrol grubuna göre istatistiksel yönden anlamlı olacak şekilde ( sırasıyla  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$  ) düşük çıkmaktadır. Nikotin verilen her iki grubun histolojik değerlendirilmesinde seminifer tubulusların bazal laminasında kalınlaşma, intertübüler alanda yer yer hemorajiler, tubuluslar içerisindeki spermatogenik hücrelerin çekirdeklerinde piknozis ve spermiumların lümen içerisinde kaynaşarak bantlaşma oluşturduğu görölmüştür. İntertubuler alandaki bağ dokusunda artış saptanmıştır.

Gn-RH analogları, radyasyon, plazma östrojen düzeyinin artması, kemoterapi ve kimyasal ajanlar testiste atrofiye neden olan ajanlardır. Bu ajanlar tübüllerde küçölme, bazal laminalarında kalınlaşma, tüböl içerisindeki germ hücrelerinde azalmaya neden olur. Ayrıca intertisyel dokudada değişik derecelerde fibrozis ve leydig hücrelerinde artışa neden olur. Bizim alışmamızda çıkan sonuçlarda testiküler atrofideki değişikliklere uyduğundan, bu değişiklikleri testis atrofisinin öncöl değişiklikleri olarak kabul edip, nikotinin testiste atrofik değişikliklere neden olabileceğini söyleyebiliriz. Spermatogenetik hücrelerdeki piknozisi ise nikotinin oluşturduğu dolaşım bozukluğuna bağlayabiliriz (76,77).

Ayrıca her üç grubun testis kesitlerinden aktif tübölüs sayımı yapıldığında

nikotin verilen yetişkin ratlarda daha belirgin olmak üzere nikotin verilen her iki grupta kontrol grubuna göre istatistiksel yönde anlamlı olan fark saptanmıştır. ( $p < 0.001$ ). Buda yukarıda açıkladığımız testiste atrofiye gidişin nedenleriyle açıklanabilir. Nikotinin preadölesan grubu, yetişkin rat grubuna göre daha az etkilemesini preadölesan grupta aktif spermatogenezin nikotin verilmeye başlandıktan sonra başlaması ve dolayısıyla daha kısa süre nikotinin etkilerine maruz kalmasıyla açıklamaktayız. Teknik olanaksızlıklar nedeniyle spermiyogram yapılamadığından spermiyumların morfolojisi, sayısı hakkında bilgi edinilemedi.

Intramüsküler nikotin verilmesiyle ürogenital sistemin tüm organlarında meydana gelen histolojik değişiklikler olan hücrelerde silikleşme, sitoplazmada vakuolleşme, çekirdekte piknozis, intertisyel alana hemoraji ve iltihabi hücre infiltrasyonu dokuların kan akımında azalmayla ortaya çıkan klasik patolojik değişikliklerle benzerlik göstermektedir.

Ayrıca, testiste meydana gelen seminifer tübülüslerin laminasında kalınlaşma, intertübüler alanda yer yer hemorajiler ve bağ dokusunda artma, tübülüs içindeki spermatogenik hücrelerin çekirdeklerinde piknozis testiküler atrofinin öncül değişikliklerine uymaktadır. Tüm bu değişiklikler nikotinin damarlar üzerindeki vazokonstriktif etkisine sekonder olarak gelişen, dokuların kanlanmasıdaki bozulma, dolayısıyla dokuların beslenmesinde ve oksijenizasyonunda bozulmaya bağlı histopatolojik değişiklikler olarak düşünüldü.

## SONUÇLAR

Bu çalışmada, nikotinin ürogenital sistem üzerine etkilerini araştırmak üzere yetişkin ( Grup 2 ) ve preadölesan ( Grup 3 ) ratlara 0.42 mg/kg/gün nikotin İM olarak verilip, kontrol grubuyla ( Grup 1 ) karşılaştırıldı.

1 ) Nikotinin 60 gün İM veriliminden sonra grup 3'de daha belirgin olmak üzere, nikotin verilen grup 2 ve grup 3'ün vücut ağırlıkları grup 1'e göre istatistiksel olarakta anlamlı olacak şekilde (  $p<0.001$  )düşük bulunmuştur.

2 ) Nikotin verilen grup 2 ve3'ün testis ağırlıkları, grup 1'e göre düşük bulunmuştur. (  $p<0.01$  )

3 ) Nikotin verilen grup 2 ve3'ün testis boyutları, grup 1'e göre küçük bulunmuştur. (  $p<0.001$  )

4 ) Sürenal bezinin histolojik incelemesinde grup 1'de patolojik değişiklik saptanmazken, grup 2'de daha belirgin olmak üzere, korteks ve medullanın bazı kısımlarında hücrelerde vakuolleşme, çekirdeklerde silikleşme ve hemoraji görüldü.

5 ) Böbreğin histolojik incelemesinde grup 1'de patolojik değişiklik saptanmazken, grup 2'de daha belirgin olmak üzere, glomerüllerin etrafında lenfosit infiltrasyonu, yer yer tubulusların epitelinde hipertrofi ve kanama odakları gözlemlendi.

6 ) Mesanenin histolojik incelemesinde grup 1'de patoloji saptanmazken, grup 2'de daha belirgin olmak üzere grup 2 ve 3'de epitel hücrelerinin apikal tarafa doğru deskuamasyonu, çekirdeklerinde piknotikleşme, lamina probriadaki damarların etrafında hemoraji ve iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü.

7 ) Testisin histolojik incelemesinde, grup 1'de patoloji saptanmazken grup 2 ve 3'de seminifer tubulusların bazal laminasında kalınlaşma, bazı tubulusların hücre çekirdeklerinde piknozis ve spermiumlarda bantlaşma görüldü. Testis kesitlerinde aktif tübül yüzdelere bakıldığında grup 2'de daha belirgin olmak üzere nikotin verilen grublarda, kontrol grubuna göre aktif tübül sayısı düşük bulundu.

8 ) Epididimisin histolojik incelemesinde grup 1 ve 3'de patoloji saptanmazken, grup 2'deki tubuluslar arasındaki bağ dokuda lenfosit infiltrasyonu ve serbest halde dağılmış eritrositler görüldü.

9 ) Penisin histolojik incelemesinde, grup 1'de patoloji saptanmazken, grup 2'de

daha belirgin olmak üzere grup2 ve3'de epidermal tabakanın apikal yüzünde hafif keratin artışı ve korpus kavernozaustaki damarlarda yer, yer dilatasyon ve hemoraji görüldü.

10)İntramüsküler nikotin uygulamasının ürogenital sistemin tüm organlarında histolojik düzeydeki etkilerini nikotinin damarlar üzerindeki vazokonstriktif etkisiyle açıklamak mümkündür.Nikotin damarlarda daralma yaparak dokuların beslenmesini ve oksijenizasyonunu bozmakta bunun sonucunda önce hücrede şişme daha sonra sitoplazmada vakuolleşme, çekirdekte piknotik değişiklikler ve dokularda hemorajilere neden olmaktadır. Ayrıca akut dönemde polimorfonüveli lökosit infiltrasyonuna neden olurken kronik uygulamada lenfosit infiltrasyonuna neden olmaktadır.Bu histopatolojik değişiklikler bizim çalışmamızda nikotin uygulanan ratların histolojik kesitlerindedeki görülmesi nikotinin etkisini dokuların dolaşımını bozarak yaptığını göstermektedir.



## ÖZET:

Biz çalışmamızda, dünyanın hemen her yerinde keyif verici madde olarak kullanılan sigaranın içinde bulunan nikotinin ürogenital sistem üzerine olan etkilerini araştırdık.

Çalışma, herbiri 15 rattan oluşan 3 grup erkek rat ile yapılmıştır. ( Grup 1 kontrol grubu, Grup 2 yetişkin nikotin grubu, Grup 3 preadölesan nikotin grubu ). Kontrol grubu dışındaki ratlara 60 gün boyunca İM 0.42 mg/kg/gün nikotin verildi. 60 günün sonunda ratların hepsi ketamin anestezisi altında sakrifiye edildi. Vücut ağırlıkları, testis ağırlıkları, testis boyutları ölçülüp sürrenalleri, böbrekleri, mesaneleri, testisleri, epididimleri ve penisleri histolojik olarak incelendi. Testisin histolojik kesitlerinden aktif tübül sayımı yapıldı. Buna göre grup 2'de daha belirgin olmak üzere nikotin verilen grublarda grup 1'e göre istatistiksel yönde anlamlı olacak şekilde ( $p < 0.001$ ) aktif tübül sayıları düşük bulundu.

Çalışmamızın sonucunda; Nikotin verilen preadölesan grupta daha belirgin olmak üzere, nikotin verilen preadölesan ve yetişkin ratların vücut ağırlıkları, testis ağırlıkları ve testis boyutları kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel yönde anlamlı olacak şekilde ( sırasıyla  $p < 0.001$   $p < 0.01$   $p < 0.001$  ) düşük bulundu. Histolojik incelemede ise, nikotin verilen yetişkin grupta daha belirgin olmak üzere, nikotin verilen her iki grupta da patolojik değişiklikler saptandı. Bunlar;

Böbrek; Peritübüler lenfosit infiltrasyonu, hemoraji ve korteksteki bazı tübüllerin eptelinde hipertrofi.

Sürrenal; Korteks hücrelerinin bir kısmında vakuolleşme, hücreler arasında serbest eritrositler.

Mesane; Epitelin üst katmanlarında deskuamasyon, çekirdeklerde piknotik değişiklikler, lamina propriada hemoraji alanları ve iltihabi hücre infiltrasyonu .

Testis; Seminifer tübülüslerin bazal lamirasında kalınlaşma, intertübüler alana kanama ve tübülüs çekirdeklerinde piknotikleşme.

Epididim; Spermatogenik hücrelerde değişiklik gözlenmezken, duktuslar arasındaki bağ dokuda lenfosit infiltrasyonu ve serbest eritrositler.

Penis; Korpus kavernozumlarında yer yer daralmalar, konjesyon ve intertisyel



dokuya kanama görüldü.

Sonuç olarak gerek preadölesan, gerekse yetişkin ratlara intramüsküler olarak uygulanan nikotinin ürogenital sistem üzerine damarlardaki vazokonstriktif etkisi sonucunda kan akımını etkilemekte dokuların beslenmesini ve oksijenizasyonunu bozarak hücrelerin sitoplazmasında vakuolleşme, çekirdeklerinde piknozis, intertisyel alana lenfosit infiltrasyonu yaparak olumsuz etkilediği saptanmıştır.



## KAYNAKLAR

- 1) Sigaranın sağlığa zararları. Yeşilay Yayınları. Ankara. 215:221. 1996
- 2) Fielding JE. Smoking, Health effect and control ( Two parts). N Eng J Med., 313:491-555. 1985.
- 3) Aquilonius SM, Hartving P. Clinical pharmacology of cholinesterase inhibitors. Clin. Pharmacokinet, 11;236, 1986,
- 4) Oğuz Kayaalp; 79. konu Nikotin ve ganglionları stimüle eden ilaçlar, ganglion bloke eden ilaçlar. Tıbbi Farmakoloji. 6. Baskı. Ankara, Feryal Yayıncılık, Cilt 3. 2293-2292, 1992.
- 5) Benowitz NL. Pharmacology of nicotine addiction and therapeutics. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 36:597, 1996
- 6) Baird DD. ve Wilcox AJ. Cigarette smoking associated with delayed conception. JAMA, 253:2979, 1985.
- 7) Aviado DM, Krantz and Carr's; Pharmacological Principles of medical Practice 6. baskı, Williams and Wilkins Baltimore, 1982.
- 8) Hauger-Klevens JH. Smoking, sex and pregnancy. JAMA, 255:35, 1986.
- 9) Rotenberg KS. The pharmacokinetics of nicotine. Pharm. Int. 3;91, 1982.
- 10) Aceto MD ve Martin BR. Central action of nicotine. Medic. Res. Rev., 2;43, 1982.
- 11) Qenzer L. Transmission blockade and stimulation of ganglionic adenylate cyclase by catecholamine. JPET. 203;31, 1989.
- 12) Hobbiger F. Pharmacology of anticholinesterase drugs In neuromuscular junction. Exp. Pharmacology. 9;265, 1986.
- 13) Williams LT and Lefkowitz RJ. Receptor binding studies in adrenergic pharmacology. Raven New York, 1988.
- 14) Robert LB, Carey MY, Mary LC, Kenneth JR. The effects of nicotine, cotinine and anabasine on rat adrenal 11 beta-hydroxylase and 21 hydroxylase. J. steroid Biochem. 28;25-28, 1986.
- 15) Pawlik WW, Jacobson ED, Banks RO. Action of nicotine on renal function in dogs. Proc. Soc. Biol. Med. 178(4);585-590, 1985.

- 16) Hock CE, Passmore JC. Mechanisms mediating canine renal vasoconstriction induced by nicotine infusion. *Life-Sci.* 37(21):1997-2003. 1985.
- 17) Jeremy JY, Mikhailidis DP and Dandona P. Cigarette smoke extracts inhibit prostacyclin synthesis by rat urinary bladder. *Br.J.Cancer*, 51;837-842. 1985
- 18) E. Mohtashamipur K, Norpoth N, and Lieder F. Urinary excretion of mutagens in smoker of cigarettes with various tar and nicotine yields, black tobacco, and cigars. *Cancer letters.* 34:103-112 1986.
- 19) Shabsigh R, Fishman IJ, Schum C and Dunn JK. Cigarette smoking and other vascular risk factors in vasculogenic impotence. *Urology.* 38:227, 1991.
- 20) Mersdorf A, Golsmith PC, Diederichs W et al. Ultrastructural changes in impotent penile tissue: a comparison of patient. *J.Urol.* 145:749, 1991.
- 21) Langer SZ, Shepperson NH. Prejunctional modulation of noradrenaline release by alpha-2 adrenoceptors: physiological and pharmacological implications in the cardiovascular system. *J. Cardiovas. Pharmacol.* 4:S35. 1982.
- 22) Kaumann AJ. Human arterial constrictor serotonin receptor. *Cardiovas. Res.* 27;2094, 1993.
- 23) Wennes AR and Johnston D. Inhibitory effect of cigarette smoking on gastric secretion stimulated by penta gastrin in man. *Lancet*, 2;628, 1971.
- 24) Nowak J. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation*, 76;6, 1987.
- 25) Ring et al. Cigarette smoking shortens the bleeding time. *Thrombosis Res.* 32;531, 1983.
- 26) Levin ED. Nicotine skin patch treatment increases abstinence, decreases withdrawal symptoms and attenuates rewarding effects of smoking. *J. Clin. Psychopharmacol.* 14;41, 1994.
- 27) Mulligan SC. Clinical and pharmacokinetic properties of a transdermal nicotine patch. *Clin. Pharmacol. Ther.* 47;331, 1990.
- 28) Jarvis MJ. Randomised controlled trial of nicotine chewing gum. *Brit. Med. J.* 285;537, 1982.
- 29) Hughes JR and Miller SA. Nicotine gum to help stop smoking. *JAMA*, 252;2855, 1984.

- 30) Armitage AK. Some observations relating to the absorption of nicotine from tobacco smoke *Smoking Behavior. Motives and incentives*, 12;83, 1994.
- 31) Wynder EL, Hoffman D. Smoking and health *N. Eng. J. Med*, 300;894, 1989
- 32) Veli Odar. Ürogenital Sistem Anatomisi. *Anatomi Ders Kitabı.4.Baskı, Ankara Salmanlar Ofset.2. cilt.230-321, 1988.*
- 33) John N. Kabalin; *Surgical Anatomy of Genitourinary Tract. Campbell's Urology.* (Walsh, Gitter, Perlmutter, Stamey) Sixth edition. Philadelphia. W.B. Saunders, Vol 1, 3-65, 1992.
- 34) Junqueira, Carneiro, Kelley. *Histology of Genitourinary Tract. Basic Histology*, 8. Edition. Chapter 19, Appleton-Lange. Philadelphia. 407-421. 1995.
- 35) Aliye Erkoçak. Ürogenital Sistem Histolojisi. Özel histoloji . Aliye Erkoçak. 6. Baskı. İzmir, A.Ü. Tıp Fakültesi Basımevi. 1988.
- 36) Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. *Anatomy of Genitourinary Tract. Gray's Anatomy (Keith L. Moore) Williams and Wilkins.* Baltimore. 1989.
- 37) Tobias PV, Arnold M, Allan JC. *Man's Anatomy. A Study in Dissection.* ed.4. Johannesburg, Witwatersrand University Press. 1988.
- 38) Maunsbach AB, Olsen TS, Christensen E. *Functional Ultrastructure of the Kidney.* Academic press. 1981.
- 39) McNeal JE. Normal histology of prostate, *Am J. Surg. Pathol* 11:797, 1987.
- 40) Withers HR, Hurner N, Barkley H.T and Reid B.O. Radiation survival and regeneration characteristics of spermatogonial stem cell of mouse testis. *Radiat. Res.* 57;88-103, 1974.
- 41) Mimis Cohen. *Wound Healing, Mastery of Plastic And Reconstructive Surgery.* Mimis Cohen, Second Edition, Vol 1, Little Brown Company .Boston. 1994.
- 42) Kumar, Cotran, Robbin's. *Basic Pathology.* Fifth Edition, Philadelphia W.B. Saunders. 46-48. 1992.
- 43) Klaiber EL, Braverman DM, Vogel M. increased incidence of testicular varicocele in cigarette smokers. *fert. Steril*, 34:64. 1980.
- 44) Obe G, Beck B. Human peripheral lymphocytes in maturation research: In Obe, *Maturation in man.* pp, 177-197. 1984.

45)Becker RF,King JE, Little CRD. Experimental studies on nicotine absorption during pregnancy. *Am.J.Obstet.Gynec.*103:942-946.1968.

46)A.Riesenfeld,Heidi Oliva:Effects of nicotine on the fertility,cytology and life span of male rats. *Acta anat.*131:171-176.1988.

47)Seaver JW. The effect of nicotine. *Quarterly journal of inebriates*, 19,132-141,1986.

48)Münster G and Bating K .Nicotine induced hypophagia and hypodipsia in deprived and hypothalamically stimulated rats. *Psychopharmacology.*41,211-217,1982

49)Dill DB,Edward HT and Forbes WH . Tobacco smoking in relation to blood sugar blood lactic acid and metabolism. *American journal of Physiology.*109,118-122.1984.

50)Lincoln J .Weight gain after cessation of smoking. *Journal of American Medical Association.*210,1969.

51)Bennett AE, Doll R and Howell RW. Sugar consumption and cigarette smoking. *Lancet* 1,1011-1014.1986.

52)Grunberg NE .The effects of nicotine and cigarette smoking on food consumption and taste preference. *Addictive Behaviors*,7;317-331.1982.

53)Rubin RP, Wartner.Nicotine induced of steroidogenesis in adrenocortical cells of the cat. *Br.J.Pharmacol.*53:357-362.1984.

54)Falke HE, Degenhart HJ, Abein GJA,Visser HKA.Studies on isolated rat adrenal cell metabolism of hydroxylated sterol. *mol. Cellendocrinol.*3:375-383.1981.

55)Lowry PJ, McMartin, Peters J.Properties simplified bioassay for adrenocorticotrophic activity using the steroidogenesis response of isolated adrenal cells. *J.endocrinol*,59:43-45,1989.

56)Cole P,Monson RR,Haning H and Friedell GH .Smoking and cancer of the lower urinary tract. *New Engl. J. Med.*284:129.1981.

57)Hirayama T.Smoking and cancer in JapanThe UICC Smoking Control Workshop.2:8.1982.

58)Lee PN. Smoking:lung and bladder cancer,Letter to editor. *J.Natl.Inst.*65:667.1980.

- 59)Ames BN,McCann J and Yamasaky E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian microsome mutagenicity test.Mutat.Res,31:347-364.1975.
- 60)Falk K. urinary mutagenicity caused by smoking in progres in clinical and bioldgical Research, 109:387-400,1982.
- 61)Kriebel D,Henry J,Gold JC,Bronson A and Commoner B. The mutagenicity of cigarette smokers urine.J. Environ.Pathol.Toxicol.Oncol.,6,157-169.1985.
- 62)El-Gendi MA,Nassar SH,Topozada MD :Pharmacotherapeutics of prostaglandin E2 and 15(S) 15-methyl prostaglandinF2alfa in chronic schistosomal bladder ülcer:Aclinico-endoscopic study.Prostoglandins:24;97.1985.
- 63)Jeremy JY, Mikhailidis DP and Dandona P.The rat urinary bladder produces prostacyclin as well as other prostaglandins.Prostagi.Leukotr.Med. 16,235.1985.
- 64)Yasuo Kizawa,İ.Takayanagi,M.Shinkai andY.Ohno.Pharmacological action of nicotine in the isolated urinary bladder from rabbit:Special reference to the chronic treatment.gen.Pharmac.vol.19.269-271..1988.
- 65)Hirshkowitz M, karakan I,Howell JW,Arcasoy M and Williams RL.Nocturnal penile tumescence in cigarette smokers with erectile dysfunction.Urology,34:101,1992.
- 66)Russell MA,Wilson H, Patel C et al.Plazma nicotine levels after smoking cigarettes with high , medium,and low nicotine yieldsBr.Med.J.2:414,1995.
- 67)Feldman HA,Goldstein I,Hatzichristou DG,Krane RJ and McKinlay JB.Im potence and its medicel and psychosocial correlates:result of the Massachusetts male aging study.J.Urol.151:54,1994.
- 68)Pittilo RM.Cigarette smoking and endothelial injury:areview .In:Tobacco Smoking and Atherosclerosis.J.N.Danaeditor,plenum Press.NewYork, pp61-78,1990.
- 69)Mannino DM,Kievens RM and Flanders WD.Cigarette smoking:an independent risk factor for impotence.Amer.J.Epidomiol,140:1003,1994.
- 70)Saenz de Tejada .Commentary on mechanisms for the regulation of the penil smooth muscle contractility.J.Urol.153:1762,1995.



71) Jacobs MC, Lenders JW, Kapma JA, Smits P. Effects of chronic smoking on endothelium dependent vascular relaxation in humans. Clin. Sci., 85:51, 1993.

72) Juenemann KP, Lue TF, Tanagho, E.A. et al.: The effect of cigarette smoking on penile erection. J. Urol. 138:438, 1987.

73) Mittler JC, Pogach .and Ertel NH. Effect of chronic smoking on testosterone metabolism in dog. J. Steroid Biochem. 18:759-763. 1983.

74) Yeh J Barbieri RL, Friedman AJ. Nicotine and cotinine inhibit testis androgen biosynthesis in vitro. J. Steroid-Biochem. 33(4A)627-630. 1989.

75) Shaarawy M. and Manmoud K. Endocrine profile and semen characteristics in male smokers. Fert. Ster. 38:255-257 1996.

76) Ivan Damjanov; Male Reproductive System. Anderson's Pathology, Ivan Damjanov, James Linder. Tenth Edition Mosby Year Book Inc. St. Louis, Missouri. Volume 2, 2166. 1996.

77) Juan Rosai, Male Reproductive System. Ackerman's Surgical Pathology Juan Rosai, Eighth Edition Mosby Year Book Inc. St. Louis, Missouri, Volume 2, 1257, 1996.