

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜŐÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ERİŞKİN ERKEK SIÇANLARDA LİTYUM KARBONAT İLE
OLUŞTURULAN TESTİS HASARI ÜZERİNE E VİTAMİNİNİN
ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HACER KAYA

DANIŞMAN: PROF. DR. VAROL ŞAHİNTÜRK

Ocak 2014

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN ERKEK SIÇANLARDA LİTYUM KARBONAT İLE
OLUŞTURULAN TESTİS HASARI ÜZERİNE E VİTAMİNİNİN
ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HACER KAYA

DANIŞMAN: PROF. DR. VAROL ŞAHİNTÜRK

KABUL VE ONAY SAYFASI

Hacer KAYA'nın Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak hazırladığı "Erişkin Erkek Sıçanlarda Lityum Karbonatla Oluşturulan Testis Hasarı Üzerine E Vitamininin Etkisi" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "KABUL" edilmiştir.

17.01.2014

Üye : Prof. Dr. Cengiz BAYÇU

Üye : Prof. Dr. Varol ŞAHİNTÜRK

Üye : Prof. Dr. Kubilay UZUNER

Üye : Prof. Dr. Emel ULUPINAR

Üye : Yrd. Doç. Dr. Dilek BURUKOĞLU DÖNMEZ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 26.10.2014 tarih ve ...9871.4579.. sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof Dr. Kazım ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

ÖZET

Erişkin erkek sıçanlarda lityum karbonat ile oluşturulan testis hasarı üzerine E vitamininin etkisi.

Lityum 19. yüzyıldan bu yana tıpta kullanılan alkali bir iyondur. Lityum karbonat bipolar bozuklukların akut atak tedavisinde ve uzun dönem profilaksisinde ilk seçenek olan ajanlardan biridir ve terapötik alanı çok dardır. Fakat uzun dönemde terapötik dozlarda kullanımı bile üreme sistemini de kapsayan çeşitli organlarda ve sistemlerde bir çok yan etkiye neden olmaktadır.

E vitamini, biyolojik membranlarda serbest radikal hasarını engelleyen güçlü bir antioksidandır. Bu çalışmada lityum karbonat ile oluşturulan sıçan testis hasarına karşı E vitamininin etkilerinin ortaya konulması amacıyla 28 adet Spraque-Dawley türü sıçan kullanıldı. Sıçanlar her grupta 7 erişkin erkek sıçan olacak şekilde kontrol, 100 mg/kg lityum karbonat, 100 mg/kg E vitamini, 100 mg/kg lityum karbonat+100 mg/kg E vitamini grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. 20 günlük deney sonunda sıçanların vücut ve testis ağırlıkları ölçüldü ve ardından karşılaştırmalar yapıldı. Sol testisler doku takip işlemi için Bouin çözeltisi içerisine, sağ testisler ise %10'luk nötral formalin içerisine alındı ve rutin histolojik işlemlerden sonra bloklandı. Elde edilen parafin bloklardan 3 µm kalınlığında seri kesitler alındı ve kesitler Hematoksilin+Eozin ve Periyodik Asit-Schiff+ Hematoksilin ile boyanarak mikroskopik incelemeleri yapıldı.

Sonuç olarak lityum karbonatın testis ve vücut ağırlığını azalttığı, testiste seminifer tübüllerde ve tübül hücrelerinde hasara yol açtığı, ayrıca tübül lümenindeki kuyruklu sperm sayısını azalttığı gözlemlendi. Lityum karbonat ile birlikte verilen E vitamininin ise testiste lityum karbonatın oluşturduğu hasarı azalttığı gözlemlendi.

Anahtar sözcükler: Lityum karbonat, E vitamini, rat, testis

SUMMARY

Effect of vitamin E on testicular damage induced by lithium carbonate in adult male rats.

Lithium is an alkaline ion being used since 19th century. Lithium is one of the first choice agents for long-term prophylaxis and the treatment of acute episodes of bipolar disorders and its therapeutic index is extremely narrow. However, in long periods of use, even the therapeutic doses, can cause several side effects in various organs and systems including the reproductive system.

Vitamin E is a powerful antioxidant preventing the propagation of free radical damage in biological membranes. In this study, 28 Sprague- Dawley rats were used determine the effects of vitamin E on lithium carbonate induced testicular damage in rats. in the present study. Rats were divided into 4 groups as control, 100 mg/kg lithium carbonate, 100 mg/kg vitamin E, 100 mg/kg lithium carbonate +100 mg/kg vitamin E, with 7 adult male rats in each group. At the end of administration period, body and testes weights were measured and compared to each other. Left testes were put into Bouin solution, right testes were put into 10% neutral formalin for tissue processing and blocked after the routine histological procedures. Serial sections at 3µm thickness were obtained from those paraffin blocks and microscopical examinations were performed on the testicular sections after staining by Hematoxyline + Eosine and Periodic Acid-Schiff+ Hematoxyline.

Results of the present study indicated that, lithium carbonate causes reduction in the body and testes weights, damages the seminiferous tubules and tubular cells and decreases the number of tailed sperms. However, it was observed that administration of vitamin E together with lithium carbonate might lead to reduction in damage the caused by lithium carbonate in testes.

Key words: Lithium carbonate, Vitamin E, rat, testis

İÇİNDEKİLER

ÖZET	V
SUMMARY	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
TABLO DİZİNİ.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Testisin anatomisi	4
2.2. Testisin embriyolojisi	8
2.2.1. Testislerin inişi	11
2.3. Testisin histolojisi	13
2.3.1. Seminifer tübüller	14
2.3.2. Spermatogenez	15
2.3.3. Spermijogenez	17
2.3.3.1. Golgi fazı	18
2.3.3.2. Kep fazı	19
2.3.3.3. Akrozomal faz	19
2.3.3.4. Olgunlaşma fazı	19
2.3.4. Sertoli (destek) hücreleri	20
2.3.5. İnterstisyel alan	23
2.3.5.1. Leydig hücreleri	23
2.3.5.2. Miyoid hücreler	24
2.3.6. Kan-testis bariyeri	25
2.4. Testisin histofizyolojisi	25
2.5. Lityum karbonat	28
2.5.1. Lityum karbonatın kullanım alanları	28

2.5.2. <i>Lityumun etki mekanizması</i>	29
2.5.3. <i>Lityumun farmakokinetiği</i>	30
2.6. E vitamini.....	37
2.6.1. <i>E vitamininin tarihçesi</i>	37
2.6.2. <i>E vitamininin kimyası</i>	37
2.6.3. <i>E vitamininin gereksinim ve kaynakları</i>	38
2.6.4. <i>E vitamininin emilim, dağılım ve atılımı</i>	38
2.6.5. <i>E vitamininin antioksidan özelliği</i>	40
2.6.6. <i>E vitamininin diğer işlevleri</i>	41
2.6.7. <i>E vitamininin yetersizliği</i>	42
2.6.8. <i>E vitamininin toksisitesi</i>	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1. Deney Hayvanları	43
3.3. Vücut ağırlıklarının ölçümü	46
3.4. Bouin çözeltilisinin hazırlanması.....	46
3.5. Dokuların alınması	47
3.6. Testis ağırlıklarının ölçümü.....	47
3.7. Işık mikroskobu için dokuların hazırlanması.....	47
3.8. Boyaların hazırlanması	49
3.8.1. <i>Periyodik asit-schiff+hematoksilen (PAS+H) boyasının hazırlanışı</i>	49
3.9. Kesitlerin alınması ve boyanması.....	49
3.10. Histolojik değerlendirme.....	52
3.11. İstatistiksel analiz.....	52
4. BULGULAR.....	53
4.1. Vücut ve testis ağırlığı bulguları.....	53
4.1.1. <i>Vücut ağırlığı analizi</i>	53
4.1.2 <i>Sağ testis ağırlığı</i>	56
4.1.3 <i>Sol testis ağırlığı</i>	57
4.1.4 <i>Toplam testis ağırlığı</i>	59

<i>4.1.5 Testis ağırlık indeksi (TAİ)</i>	59
4.2.HİSTOLOJİK BULGULAR	61
<i>4.2.1. Kontrol grubu</i>	61
<i>4.2.2. E vitamini grubu</i>	61
<i>4.2.3. Lityum karbonat grubu</i>	62
<i>4.2.4. Lityum karbonat+E vitamini</i>	62
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
KAYNAKLAR DİZİNİ	82
ÖZGEÇMİŞ	90

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Lityumun farmokokinetik özellikleri.....	32
Tablo 2. Lityumun yan etkileri.....	36
Tablo 3. Deney takip çizelgesi	45
Tablo 4. Testis dokularının takibinde kullandığımız yönteme ait süreler.....	48
Tablo 5. Hematoksilin-Eozin boyama yöntemi basamaklarına ait uygulama süreleri...	50
Tablo 6. PAS+H boyama yöntemi basamaklarına ait uygulama süreleri	51
Tablo 7. Gruplara göre deney öncesi ve deney sonrası vücut ağırlığı farkları	54
Tablo 8. Grupların sağ testis ağırlıklarının karşılaştırılması.....	57
Tablo 9. Grupların sol testis ağırlığının karşılaştırılması.....	58
Tablo 10. Grupların testis ağırlık indekslerinin karşılaştırılması.....	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Erkek üreme organları	4
Şekil 2. Testis ve epididimis.....	6
Şekil 3. Üç haftalık embriyoda primordial germ hücrelerini gösteren şema.....	9
Şekil 4. Altı haftalık embriyonun kesitinde farklanmamış gonadın görünümü..	9
Şekil 5. Gelişimin 8. haftasındaki bir testisten geçen transvers kesit.....	11
Şekil 6. Testisin genel histolojik görünümü ve seminifer tübül yapıları	14
Şekil 7. Seminifer tübül ve çevresindeki dokunun bir bölümü	15
Şekil 8. Spermijenez ve olgun spermatozoa	18
Şekil 9. Erkek üreme hormonlarının kontrolü	27
Şekil 10. E vitamininin kimyasal yapısı	37
Şekil 11. Deney öncesi ve sonrası vücut ağırlığı farkları	54
Şekil 12. Deney sonrası vücut ağırlıklarının gruplar arasında karşılaştırılması	55
Şekil 13. Grupların deney sonu sağ testis ağırlıkları	57
Şekil 14. Grupların sol testis ağırlıklarının karşılaştırılması	58
Şekil 15. Grupların toplam testis ağırlığı.....	59
Şekil 16. Grupların testis ağırlık indekslerinin karşılaştırılması	60
Şekil 17. Kontrol grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (H-E).	63
Şekil 18. Kontrol grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (H-E)	63
Şekil 19. Kontrol grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (PAS+H). 64	
Şekil 20. Kontrol grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (PAS+H) 64	
Şekil 21. E vitamini verilen testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (H-E).	65
Şekil 22. E vitamini verilen testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (H-E).	65
Şekil 23. E vitamini verilen testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (PAS+H). ..	66

Şekil 24. E vitamini verilen testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (PAS+H) ...	66
Şekil 25. Lityum karbonat verilen gruba ait testis kesiti (H-E).....	67
Şekil 26: Lityum karbonat verilen gruba ait testis kesiti (H-E)	67
Şekil 27. Lityum karbonat verilen gruba ait testis kesiti (H-E).....	68
Şekil 28 Lityum karbonat verilen gruba ait testis kesiti (H-E).....	68
Şekil 29. Lityum karbonat verilen gruba ait testis kesiti (PAS+H).....	69
Şekil 30. Lityum karbonat verilen gruba ait testis kesiti (PAS+H).....	69
Şekil 31. Lityum karbonat+ E vitamini verilen gruba ait testis kesiti (H-E).....	70
Şekil 32. Lityum karbonat+E vitamini verilen gruba ait testis kesiti (H-E).....	70
Şekil 33. Lityum karbonat+ E vitamini verilen gruba ait testis kesiti (PAS+H).....	71
Şekil 34. Lityum karbonat+ E vitamini verilen gruba ait testis kesiti (PAS+ H).....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABP	Androjen Bağlayıcı Protein
AMH	Antimüllerriyan Hormon
cAMP	Döngüsel Adenozin Monofosfat
DNA	Deoksiribonükleik asit
E vit	E Vitamini
FDA	Amerikan Federal İlaç ve Gıda Dairesi
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GSK-3b	Glikojen sentataz kinaz-3beta
H	Hematoksilin
hCG	İnsan Koryon Gonadotropin Hormonu
H-E	Hematoksilin-Eozin
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
ICHS	İnterstisyel Hücreleri Uyaran Hormon
i.p.	İntraperitoneal (periton içi)
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LH	Luteinizan Hormon
MIS	Müllerriyan İnhibitör Madde
PAS	Periyodik asit Schiff
PLTP	Fosfolipit Transfer Protein

SRY	Cinsiyet Belirleyici Gen
SOD	Süperoksit dismutaz
TBF	Testis Belirleyici Faktör
TPA	12-o-tetradekanoil-forbol 13 asetat
TAP	Tokoferol Bağlayıcı Protein
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periyodik cetvelin alkali metaller (IA) grubunda yer alan atom numarası 3, atom ağırlığı 6.941 olan lityum, grubunda en hafif metal olma özelliğine sahiptir (7, 65).

Lityum, uzun yıllardır bipolar bozukluk tedavisi başta olmak üzere siklotimi, yineleyici depresyon, şizoaffektif bozukluk gibi çeşitli ruhsal hastalıkların tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan bir duygu durum düzenleyicisi ilaç olup, 1974 yılında, Amerikan Federal İlaç ve Gıda Dairesi'nden (FDA) bu alanda onay alan ilk ilaçtır (60, 68, 88).

Lityum karbonat yan etkileri fazla ve güvenilirlik indeksi düşük olan güçlü bir ilaçtır (66). Lityum 0.6-1.5 mEq/L arasında dar bir terapötik indekse sahip olmasından dolayı toksisite potansiyeli yüksektir (49, 92, 101). Lityum düşük mutajen ve karsinojenik riske sahiptir (101).

Lityum tedavisinde gelişen yan etkiler verilen doza ve bu nedenle de plazma lityum konsantrasyonuna bağlıdır (53). Hücre membranlarındaki dokuya spesifik yapılar, hücre içi lityum taşınması ve atılımındaki farklar nedeni ile vücut içindeki dağılımı farklıdır (55). Lityum konsantrasyonu bazı dokularda serum konsantrasyonundan daha yüksek bazı dokularda ise daha düşüktür. Fakat uzun dönemde terapötik dozlarda kullanımı bile üreme sistemini de kapsayan çeşitli organlarda ve sistemlerde bir çok yan etkiye neden olmaktadır (91).

Yapılan araştırmalarda lityumun yan etkilerinden birisi de cinsel işlev ve erkek fertilesine olan toksik etkisidir (2, 3, 14). Lityuma bağlı cinsel işlev bozukluğunun mekanizması hakkında yorum yapmak zordur. Ancak, olasılıkla serotonerjik transmisyonundaki artışın rol oynayabileceği düşünülmektedir (101).

Lityumun hipofiz gonadotrop hormonlarına etki ederek, bu hormonlarda anlamlı değişiklikler yaptığına ilişkin deneysel hayvan çalışmaları ve endokrin bezler üzerinde yapılan histolojik çalışmalar lityumun hipofiz gonadotrop hormonlarına etki ederek, spermatogenezis oluşum sürecinde değişiklikler oluşturduğu fikri oluşturulmuştur.

Yüksek dozlarda uygulanan lityum karbonat, testis, veziküla seminalis, vas deferens ve prostat ağırlığını oldukça azaltmıştır. Bu çalışmalarda,seminifer tübüllerde spermatid ve spermatozoon sayısında azalma olduğu ve bu hücrelerde vakuolleşme gibi histopatolojik değişiklikler gözlendiği, tübül lümenlerinin spermden yoksun olduğu gösterilmiştir (2, 3, 90).

E vit doğada yaygın olarak bulunur ve bitkisel yağlar, tohumlar ve yeşil bitkilerin çoğunda mevcuttur (94). E vit, 8 tokoferolden oluşan ve yağda eriyen bir vitamindir.

Antioksidan özelliği en yüksek olan tokoferol eşitisi α -tokoferoldur. α -Tokoferol lipofilik özellik göstermesinden dolayı membran spesifik bir antioksidan olup plazma membranı, mitokondri ve mikrozom gibi membrandan zengin hücre kısımlarında bulunmaktadır. α -Tokoferol, çok güçlü bir antioksidan olarak, zar fosfolipitlerinin yapısındaki doymamış yağ asitlerini serbest radikallerin etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Ayrıca lipit peroksil radikalini ortadan kaldırır ve lipit peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sona erdirir. Bu özelliğinden dolayı zincir kırıcı antioksidan olarak bilinir (50).

Serbest radikaller, spermilerin mitokondrisinde fosfolipitlerin peroksidasyonu sonucu spermilerin hareketsizliğine sebep olmaktadır Ayrıca yapılan çalışmalarda sperm ve testislerin bazı kimyasallar ve radyasyon hasarlarında E vit'in bu toksik hasarı önlediği ve E vit'in eksikliğinde ise testis dokusu germinal epitelinde dejenerasyonlar olduğu gösterilmiştir (6, 84).

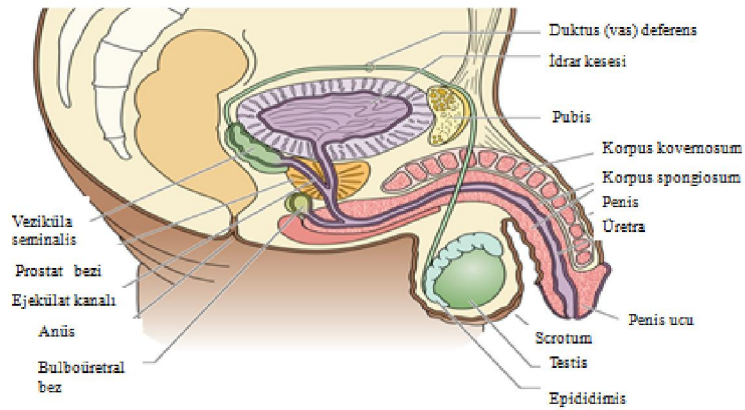
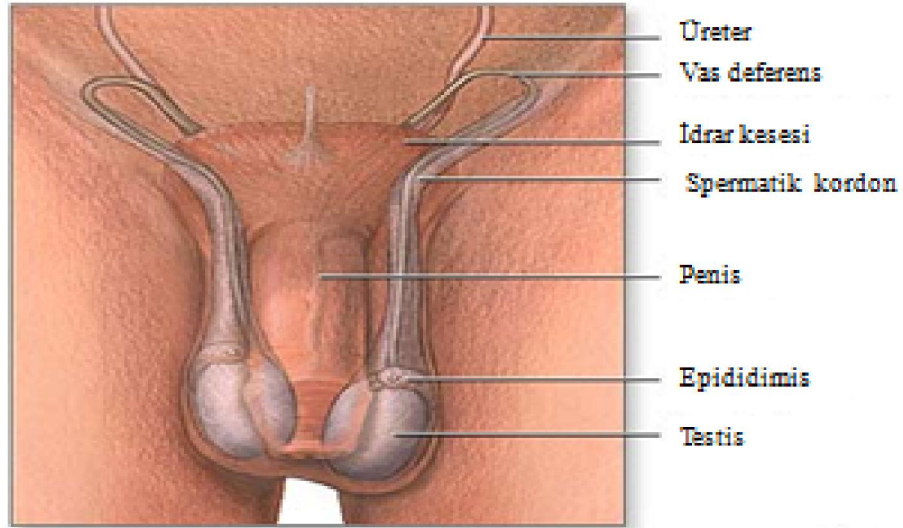
Sonuç olarak E vit'in zincir kırıcı bir oksidan olmasının yanında radikal giderme, baskılama, onarma ve endojen savunma mekanizmalarının tümünü kullanarak, membran stabilitesini koruduğu ve bu nedenle de çok hızlı ve geniş bir antioksidan etki kapasitesine sahip olduğu savunulmaktadır (15, 22).

Yapılan literatür taramasında testis dokusunda lityum karbonat tarafından oluşturulan testis hasarı zerine, E vit'in antioksidan etkisini ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı lityum karbonatın ve E vit'nin bilinen bu özelliklerinden yola çıkarak ve sıçan testis dokusu üzerine deneysel olarak oluşturulmuş lityum karbonat toksisitesi zerine E vit'nin nasıl bir etki göstereceğini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Testis'in Anatomisi

Testisler, ovoid biçimli olup yetişkin insanlarda yaklaşık 4-5 cm uzunluğunda, 2,5 cm eninde ve 20-30 g ağırlığında, funiculus spermaticus aracılığıyla skrotum içinde asılı durumda ve oblik pozisyonda yerleşmiş olup, erkek üreme hücrelerinin (sperm) yapıldığı bir çift organdır (Şekil 1) (1, 21, 63, 64, 78, 104).



Şekil 1. Erkek Üreme Organları (27)

Kıvrımlı bir deri kesesi olan skrotumun iç yüzü, skrotal septum (septum scrotum) ile iki ayrı bölüme ayrılır. Testisler bu boşluklarda bulunur.

Testislerin skrotum içindeki duruşları vertikal olmayıp, organın üst ucu öne ve dışa, alt ucu ise arkaya ve içe doğru bakmaktadır. Aynı büyüklükte olmalarına rağmen sol taraftaki testis sağ taraftakine göre genellikle 1 cm daha aşağı konumda yer almaktadır. Bu durumla birlikte günlük hareketlerde rahatsız edici çarpmalar olmamaktadır (24, 78).

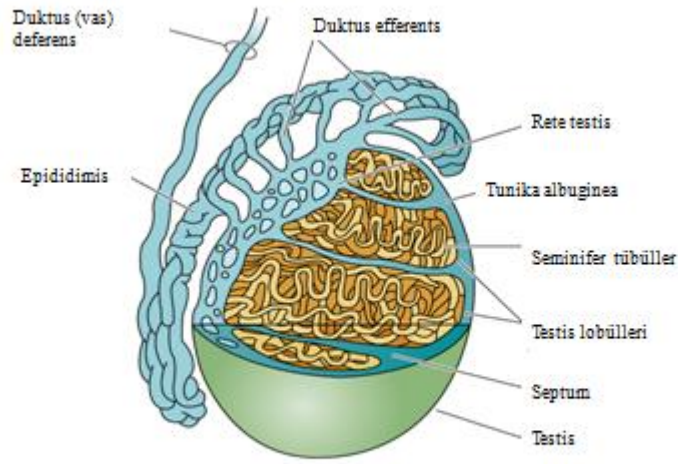
Testisler skrotuma yerleştiklerinde karın içi sıcaklığından 2-3°C daha düşük sıcaklıkta bulunurlar. Skrotum içindeki testislerin sıcaklığının ne şekilde kontrol edildiği tam olarak anlaşılamamıştır. Muhtemelen, testislerin sıcaklığının sabitlenmesinde ters yönde sıcaklık değişim mekanizması katkıda bulunabilir. Karından atardamarla gelen kanın sıcaklığı toplardamar tarafından alındığından testislere düşük sıcaklıktaki kan ulaştırılır. Skrotum sıcakta gevşer, sarkar ve vücuttan uzaklaşır. Soğukta ise toplanır ve vücuda yaklaşarak testislerin optimum sıcaklıkta tutulmasını sağlar. Bu hareketleri, musculus cremaster ve musculus dartosun kasılmaları ile gerçekleştirir (1, 18).

Testisler fütal hayatta karın boşluğu içinde, fascia transversalis ve periton arasında gelişmektedir, fakat doğumdan önce, canalis inguinalisten geçerek scrotum içine iner. Bu inişle beraber karın ön duvarı tabakalarını da birlikte sürüklemektedirler (8, 67, 78, 87). Testis aşağıda sıralanmış tabakalardan oluşmaktadır:

- a. Deri
 - b. Tunika dartos
 - c. Fasia spermatika eksterna
 - d. Fasia kremasterika
 - e. Fasia spermatika interna
 - f. Tunika vaginalis testis
- } Skrotum

Testis'lerin facies medialis ve facies lateralis olarak adlandırılan iki yüzü; margo anterior ve margo posterior olarak adlandırılan iki kenarı, extremitas superior ve extremitas inferior olarak adlandırılan iki ucu vardır (8, 78, 83).

Testis dıştan içe; tunica vaginalisin lamina visceralisi (epiorchium), tunica albuginea ve tunica vasculosa olarak üç tabaka ile sarılıdır.



Şekil 2. Testis ve Epididimis (34)

Tunica vaginalis, embriyonik processus vaginalisin distal kalıntısı olmakla birlikte testisin büyük bölümünü kaplayan periton kalıntısıdır. Tunika vaginalis testisin lamina visceralis (epiorchium) ve lamina parietalis (periorchium) adı verilen iki yaprağı vardır. Lamina visceralis, yalnız testisin ön kenarı ile birlikte iki yüzünü örter; arka kenarın medial ve lateral kısımlarında ise kendi üstüne kıvrılarak lamina parietalis ile devam eder. Lamina parietalis ise testisin alt kısmından üst kısmına doğru, funiculus spermaticus'un ön ve iç tarafını da saracak şekilde bir miktar yukarıya doğru uzanmaktadır. Lamina parietalis ve lamina visceralis arasında potansiyel bir boşluk oluşur ve bu boşluğa cavum serosum scroti denir ve boşluk içerisinde az miktarda seröz

sıvı bulunmaktadır. Testislerin serbest hareketi bu kaygan özellikteki sıvıyla sağlanır (64, 78).

Tunica albuginea, testisleri kaplayan kalın, mavimsi beyaz renkte fibröz özellikte bir tabakadır. Genişleme özelliği olmayan bu katman, arka kenardan testis içine sokulur ve kalın, vertikal bir bölme oluşturur ve bu bölmeye mediastinum testis (Highmore korpusu) denir. Mediastinum testis, organa damar, sinir ve kanalların girip çıktığı bölgedir. Mediastinum testisin ön ve yan kısmından çıkan uzantılara 'septula testis' denir. Bu uzantılar, testis parankiminden geçerek tunica albuginea'nın iç yüzüne ışımsal uzanır ve organı piramidal şekilli 250-300 lopçuğa (lobuli testis) ayırır (78). Lobuli testislerin taban kısımları perifere, tepe kısımları ise mediastinum testise yönelmiştir. Her lobçuk 1-4 tubuli seminiferi contorti (seminifer tübül) denilen kıvrıntılı tüplerden oluşmaktadır. Testisteki 250-300 lobçukta yaklaşık 600-1000 adet seminifer tübül bulunmaktadır (104). Bu tübüllerin uzunlukları 30-70 cm, çapları ise 150-250 µm'dir.

Kıvrıntılı yapı gösteren seminifer tübüller kör bir uçla başlayıp, lobçukların mediastinum testis'e bakan yüzlerinde düzleşip, birbirleriyle birleşerek sayıları 20-30'a iner. Tubuli seminiferi recti adı verilen bu kısa düz kanalların çapları genişleyerek 0,5 mm olur. Tubuli seminiferi recti mediastinum testise uzanarak ve birbirleriyle anastomoz yaparak rete testisi (Haller ağı) oluştururlar. Rete testis, mediastinum testisin üst bölümünde sayıları 12-15 arasında değişen efferent kanalcıklara açılmaktadır. Efferent kanalcıklar, tunica albugineayı delerek testis dışına çıkarlar (Şekil 2) (8).

Tunica vasculosa, testisin damar ağından oluşan ve tunica albugineanın iç yüzünü örten tabakasıdır. Damarlar arasında gevşek bağ dokusu bulunur.

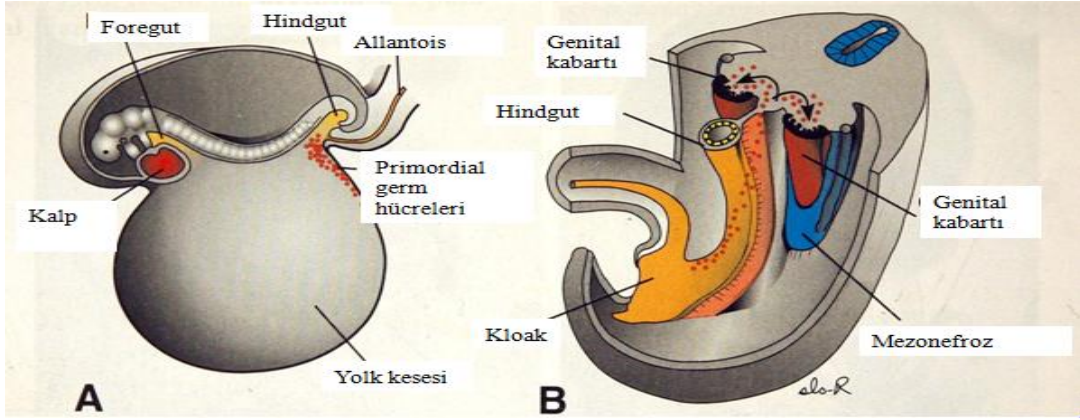
Testis ve epididimis, aortanın dalı olan arteria testikularislerden beslenir. Testis ve epididimisin venleri, önce funiculus spermaticus saran bir ağ şeklinde pleksus pampiniformisi, daha sonra da birbirleriyle birleşerek vena testikularisi oluştururlar. Bunlar da sağ tarafta vena cava inferior, sol tarafta vena renalis sinistraya açılır (78).

2.2. Testisin Embriyolojisi

Embriyonun cinsiyeti, fertilizasyon sırasında belirlenmiş olmasına rağmen, gelişimin 7. haftasına kadar gonadlar erkek veya dişi morfolojik özellik göstermezler (21). Erkek veya dişi gonadların benzer özellik göstermesi ve birbirinden ayırt edilememesi durumuna farklanmamış gonad denir (64, 76). Gonadlar (testisler ve overler) üç kaynaktan köken alırlar (86, 87);

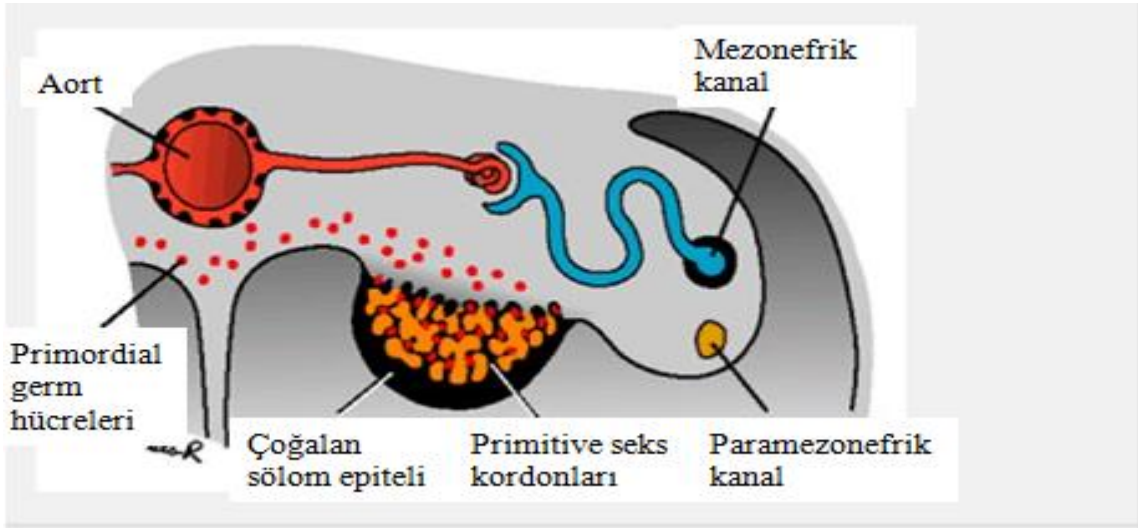
1. Karın arka duvarını döşeyen mezotel (mezodermal epitel),
2. Altında bulunan mezenşim (embriyonik bağ dokusu),
3. Primordial germ hücreleri (ilkel cinsiyet hücreleri)

Primordiyal germ hücreleri büyük, yuvarlak şekilli hücrelerdir. 4. haftanın başında vitellüs kesesinin endoderm hücreleri arasında bulunurlar. Embriyonun katlanmasıyla birlikte primordial germ hücreleri arka bağırsağın arka mezenteri boyunca gonad kabartılarına göç ederler (Şekil 3). Altıncı haftada primordial germ hücreleri embriyonel bağ dokuya girer ve birincil cinsiyet kordonlarına ulaşır. Burada germ kordonları gelişir ve artık farklılaşmamış evre sona erer (40, 64, 76, 87).



Şekil 3. Üç haftalık embriyoda, yolk kesesi duvarında, allantois bağlantısına yakın bir yerde primordial germ hücrelerini gösteren şema (A). Primordial germ hücrelerinin, son bağırsak ve dorsal mezenter boyunca, genital kabartıya doğru giden göç yolu (B) (76).

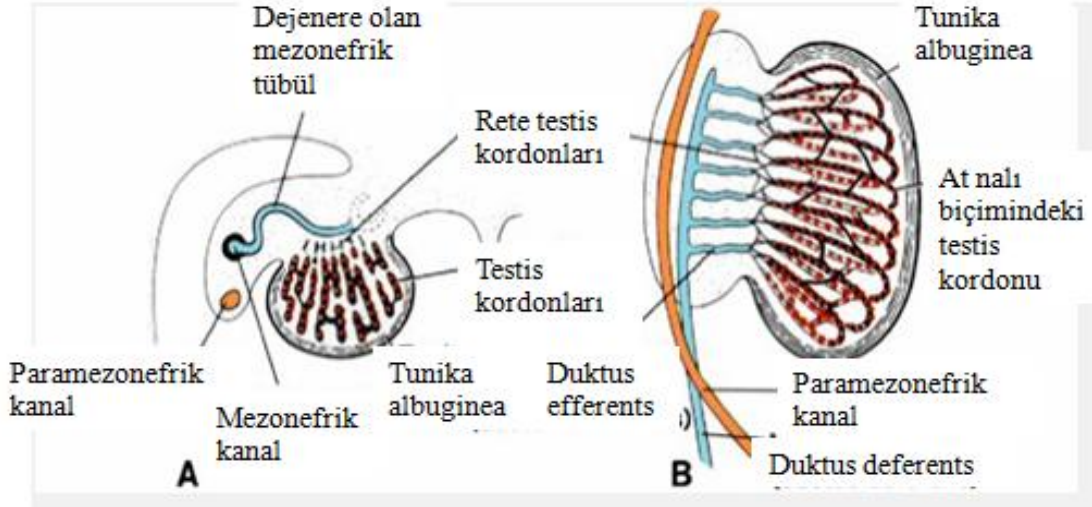
Gonadal gelişimin ilk evreleri, embriyonel gelişimin 5. haftasında ortaya çıkmaktadır. Mezonefrik böbreğin medialinde, mezotelde kalınlaşma meydana gelir. Mezodermal epitel (sölom epiteli) ve altındaki mezenşim yoğunlaşır ve mezonefrozun medialinde bir kabarıklık (genital veya gonadal sırt) şeklinde biçimlenir. Gelişimin 6. haftasına kadar bu gonadal kabartılar içinde germ hücreleri bulunmamaktadır (Şekil 4) (76, 87).



Şekil 4. Altı haftalık embriyonun lumbal bölgeden geçen transvers kesitinde, primitif cinsiyet kordonlarıyla birlikte farklılaşmamış gonadın görünümü. Bazı primordial germ hücreleri primitif cinsiyet kordonlarına ait hücrelerle çevrelenmiştir (76).

Boyutları ve kromatin içerikleri soma hücrelerinden oldukça farklı olan insan primordiyal germ hücreleri 4. hafta başında kaudalde allantois çıkışının önündeki vitellüs kesesi içinde yer alır. Embriyonun katlanmasıyla beraber vitellüs kesesinin arka bölümü embriyonun içerisine geçer. Bu sırada primordiyal germ hücreleri amipsi hareketlerle arka mezenter üzerinden geçerek vitellüs kesesinden gonad kıvrımına göç ederler. Altıncı haftada da birincil cinsiyet kordonlarına yerleşmiş olurlar. Bu hücreler gonadal kabartılara ulaşamadıklarında gonadlar gelişemez. Primordial germ hücrelerinin gonadların testise farklılaşmasında indükleyici etkisi vardır. Farklılaşmamış gonad yapısında dışta korteks, iç kısımda ise medulla bulunur. Eğer embriyo XX seks kromozom kompleksine sahip ise, farklılaşmamış gonadın korteksi ovaryuma farklılaşır, medullası geriler. Eğer embriyo genetik olarak erkekse, primordial germ hücrelerinin cinsiyet kromozomları XY ise medulla testise dönüşür, korteks bir takım kalıntıları dışında dejenere olur (64, 76, 87).

Testisin gelişmesi için embriyonun Y kromozomu taşıması gerekir. Y kromozomunun kısa kolunda, testis belirleyici faktör (TBF) için gerekli olan SRY (Sex-determining region Y) geninin, cinsiyet belirleyici bölgesinde yerleştiği saptanmıştır. Y kromozomu tarafından düzenlenen, TBF, testiküler farklılaşmayı sağlamaktadır. Bu organizatör faktörün etkisi altında, gonadal kordonlar, seminifer kordonlara (seminiferöz tübül primordiyumlarına) farklılaşır. Seminifer kordonların oluşumu, bir dizi genin uyarılmasıyla meydana gelir. TBF, gonadal kordonları uyarır ve onların farklılaşmamış gonadın medullasında derinlere doğru uzamasına neden olur. Bu kordonlar bezin hilusuna doğru birbirleriyle anastomoz yaparlar ve böylece rete testis oluşur (85). Fibröz kapsül olan tunica albuginea geliştikten sonra, gonadal kordonların yüzey epiteli ile olan bağlantıları kaybolur. Yoğun bir yapısı olan tunica albuginea'nın gelişimi, testiküler gelişim için oldukça önemlidir. Genişleyen testis aşamalı olarak dejenere olan mezonefrozdaki ayrılır ve kendi mezenterisi olan, mezorkiyum ile asılı hale geçer. Seminifer kordonlar, seminifer tübüllere, tübülü rekti ve rete testise farklılaşır (Şekil 5) (83).



Şekil 5. Gelişimin 8.haftasındaki bir testisten geçen ve tunika albuginea, testis kordonları, rete testis ve primordial germ hücrelerini gösteren transvers kesit (A). Testis ve genital kanalın 4.aydaki görünümü (B) (83).

Seminifer tübüller, interstisyel hücreleri (Leydig hücreleri) oluşturan mezenşim ile ayrılırlar. Sekizinci haftayla birlikte Leydig hücreleri, androjenik hormonları (testosteron ve androstenediyon) salgılamaya başlarlar. Bu hormonlar mezonefroz kanallarının (Wolff) ve dış genitalerin erkek tipinde farklılaşmasını uyarırlar. İnsan koryonik gonadotropin (hCG) hormonu, testosteron üretimini uyarır. Embriyonun 8-12 haftalık döneminde, bu hormonun miktarı en yüksek değerine ulaşır. Fetal testisler, testosteronla birlikte ayrıca glikoprotein yapıda bir hormon olan antimülleryan hormon (AMH) veya mülleryan inhibitör madde (MİM) adı verilen bir hormonu da salgılamaktadır. AMH, Sertoli hücreleri (destek hücreleri) tarafından salgılanır. Bu hormonun salınması ergenliğe kadar devam eder, daha sonra ise seviyesi azalır. AMH, uterus ve tuba uterinalara farklılaşan, paramezonefroz kanallarının (Müller) gelişimini baskılar (76)

2.2.1. Testislerin inişi

Testislerin inişi aşağıda verilen faktörlerle ilişkilidir:

a) Testislerin büyümesi ve mezonefrik böbreklerin atrofisi, testislerin abdominal duvardan, kaudal yönde hareketini sağlar.

b) AMH ile uyarılan paramezonefrik kanalların atrofisi, testislerin transabdominal olarak, inguinal halkalara doğru hareketini sağlar.

c) Proessus vaginalisin büyümesi, testislerin inguinal kanaldan skrotuma ilerlemesine yön vermektedir (64).

Testisler 26. haftada, posterior abdominal duvardan, peritonun dışında yani retroperitoneal olarak inguinal halkaya doğru inerler. Testislerde oluşan bu yer değişikliği, fetal pelvisin genişlemesi ve embriyo boyutlarında uzama ile olur. Testislerin inguinal kanallardan skrotuma inmelerindeki sebep henüz aydınlatılmamıştır; fakat bu durumun fetal testislerin ürettiği androjenler tarafından kontrol edildiği kabul edilmektedir (64, 76).

Ürogenital mezentere bağlı olan mezenefroz böbreğin dejenere olmasıyla birlikte bu bağlar gonadın mezenteri olur. Bu mezenterin kaudali bir ligament haline gelir ve buna kaudal genital ligament denir. Testisin kaudal kutbundan çıkan ve ekstraselüler matriksten zengin yoğun mezenşimal yapıya gubernakulum denir. Gubernakulum proessus vajinalise, anterior karın duvarı boyunca bir yol oluşturmaktadır. Ayrıca gubernakulum testisi skrotuma bağlamakta ve testisin skrotuma inişinde rehberlik etmektedir (64).

Testis inguinal kanala doğru inmeye başladığında gubernakulumun ekstra abdominal kısmı da inguinal bölgeden skrotal şişliğe doğru büyümeye başlar ve testisler inguinal kanaldan geçerken bu kısım skrotumun tabanına temas eder. Testisler normalde 12. haftada inguinal bölgeye gelmekte, 28.haftada inguinal kanaldan geçmekte ve 33. haftada skrotuma ulaşmaktadır. Testislerin inişi esnasında beslenmesi aorta tarafından

sağlanır ve başlangıçta lumbar lokalizasyon gösteren testiküler damarlar skrotum içindeki testislere kadar uzanır (76).

Yeni doğanların %97'den fazlasında her iki testis de skrotum içerisinde bulunur. Doğumdan sonra ilk üç ay içerisinde inmemiş testislerin çoğu skrotuma iner. Bir yaşından sonra testislerin kendiliğinden skrotuma inişleri pek gözlenmez. Doğumdan sonra testislerden birisinin veya her ikisinin pelvis boşluğunda ya da inguinal kanal içinde yerleşik kalma durumlarına “kriptorşidizm (inmemiş testis)” adı verilir (87).

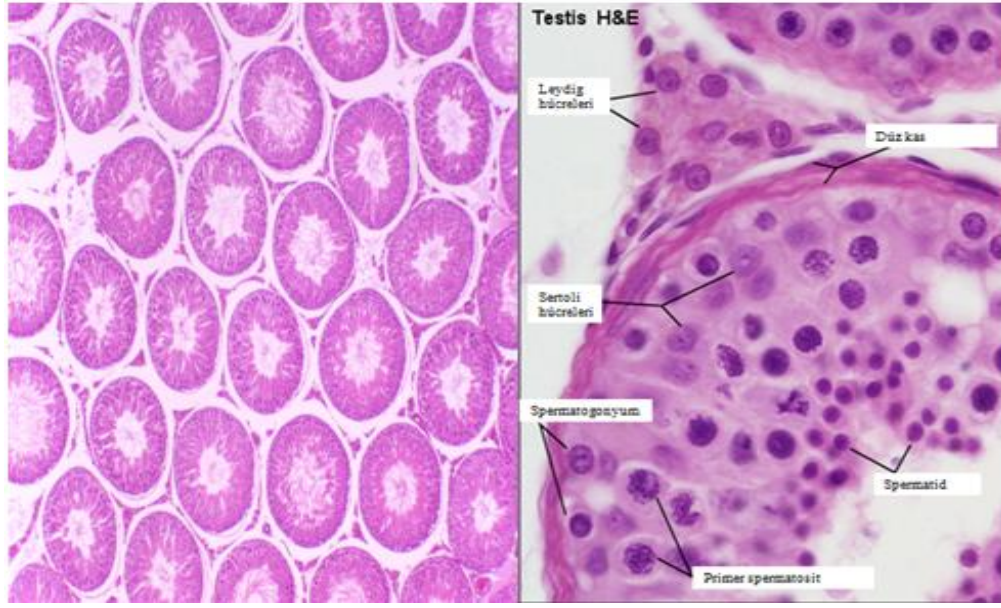
2.3. Testisin Histolojisi

Testisler, haploid erkek gametin (spermatozoon veya sperm) devamlı olarak üretilmesi, beslenmesi ve geçici olarak depolanması ile erkek cinsiyet hormonlarının (androjenler) sentez ve salgılanmasından sorumludur.

Her bir testisin etrafı tunika albuginea adı verilen yoğun bağ dokusundan oluşan kalın bir kapsül ile sarılmıştır. Tunika albugineanın testisin arka yüzünde kalınlaşmasıyla mediastinum testis adı verilen yapı oluşur. Buradan bezin içine giren fibröz uzantılar (septum), bezi testis lopçukları/bölmeleri denilen yaklaşık 250 adet piramidal bölmeye ayırır. Bu uzantılar kesintisiz değildir ve çoğunlukla bölmeler birbirleriyle bağlantılıdır. Her lobülde gevşek bağ dokusu ile sarılı 1-4 adet seminifer tübül yer alır. Bu bağ dokusu bol miktarda kan ve lenf damarı, sinirler ve Leydig hücreleri adı verilen interstisyel hücreleri içerir. Seminifer tübüller erkek üreme hücreleri olan spermatozoonları üretirken, interstisyel hücreler de testis androjenlerini salgılar (47, 57 ,75)

2.3.1. Seminifer tübüller

Her testiste yaklaşık 250-1000 seminifer tübül bulunur. Her seminifer tübül karmaşık yapıda çok katlı bir epitel ile döşeli olup, çapları yaklaşık 150-250 µm ve boyları 30-70 cm'dir.



Şekil 6. Testisin genel histolojik görünümü ve seminifer tübül yapıları (72)

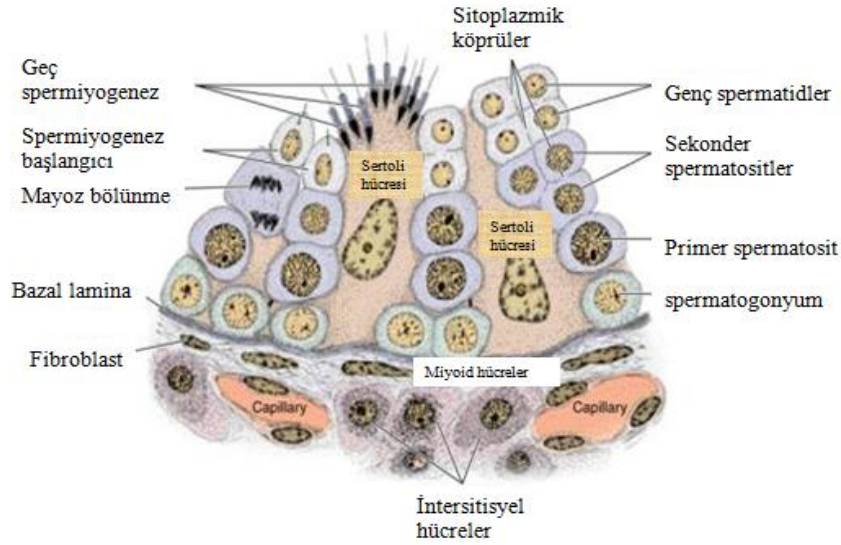
Tübüller kıvrımlıdır ve uçlarına doğru lümeni daralarak düz tübüller ya da tubuli rekti olarak anılan kısa segmentler halinde devam eden kanallar şeklinde uzanır. Bu düz tübüller, seminifer tübüleri rete testis denilen, epitel ile döşeli kanalların oluşturduğu bir labirente bağlar. Anastomoz yapan rete testis kanalları, yaklaşık 10-20 adet duktuli efferentes ile epididimisin baş kısmına bağlanmaktadır (47).

Seminifer tübüller fibröz bir bağ dokusu kılıfı, belirgin bir bazal lamina ve karmaşık bir germinal ya da seminifer epitelten oluşur (Şekil 6). Seminifer tübülü saran ince fibröz tabakaya tunica propria denir. Bazal laminaya yapışık olan en içteki katman, düz kas özellikleri de gösteren yassılaştırmış miyoid hücreler içerir. Miyoid hücreler hareketsiz spermleri rete testise ilerleten ritmik kasılma aktivitelerinden sorumludur.

Seminifer túbüller arasındaki boşluk kan damarları, lenfatik kanallar veya sinüzoidler, makrofajlar ve androjen üreten Leydig hücreleri tarafından doldurulmuştur. Seminifer epitelde Sertoli ya da destek hücreleri ile spermatogenez serisini oluşturan iki tip hücre vardır (34, 47).

2.3.2.Spermatogenez

Spermatozoon üretim sürecine 'spermatogenez' denir. Bu süreç primordial germ hücresi olan spermatogonyum ile başlar. Spermatogenez serisinin hücreleri 4-8 tabaka halinde düzenlenmiştir ve seminifer túbül duvarını döşeyen epitelde çoğunluğu oluşturan hücrelerdir. Primordial germ hücresi olan spermatogonyumun, olgun üreme hücresi olan spermatozoon halini almaya kadar geçirdiği süreç olan spermatogenezin tüm evreleri, spermatogonik hücre katmanlarında geçer (Şekil 7). Hücreler olgunlaştıkça bazaldan lümeneye doğru yer değiştirirler ve lümeneye yaklaştıkça olgunlaşırlar. Seminifer túbül duvarındaki spermatogonik seri hücreleri incelendiğinde bazaldan lümeneye doğru dört farklı hücre tipi ayırt edilmektedir. Bunlar bazaldan lümeneye doğru sıralanacak olursa; spermatogonyumlar, spermatositler, spermatidler ve spermatozoonlardır (34, 47, 57)



Şekil 7. Seminifer túbül ve çevresindeki dokunun bir bölümü (34)

Spermatogonyumlar seminifer tübülün bazal kompartımanında yer alan, diploid kromozoma sahip kk hücrelerdir. Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların altında yerleşim gösterdikleri için kan-testis bariyerinin dışında yer alırlar. Puberte ile birlikte, testosteronun etkisiyle mitoz bölünme yaparak hücre döngüsüne katılırlar. Yapısal olarak üç esas spermatogonyum tipi gözlenir (34, 75);

1. Koyu tip A spermatogonyumlar: Yaklaşık 12 μm çapında kk ve kubbe Şeklinde hücrelerdir. Çekirdek oval ve heterokromatik özellik gösterir. Seminifer epitelin kök hücre si olduğu düşünülmektedir. Hücre döngüsüne girmezler, depo hücrelerdir. Mitozla bölünerek koyu A tipi ve açık A tipi spermatogonyumları yaparlar.

2. Açık tip A spermatogonyumlar: Çekirdek kromatiktir ve çekirdekçikler çok belirgindir. Mitokondrileri, az sayıda Golgi kompleksi, granüllü endoplazmik retikulumu ve ribozomları kapsarlar. Testosteron etkisiyle mitozla bölünürler ve B tipi spermatogonyumları oluştururlar.

3. Tip B spermatogonyumlar: Merkezi yerleşimli ekirdekiğe sahip, kre biçiminde çekirdek içerirler. Çekirdek kromatini çekirdekçik çevresinde ve çekirdek zarı boyunca yoğunlaşma gösterir B tipi spermatogonyumlar farklılaőarak primer spermatositleri oluştururlar (34, 75).

Primer spermatositler, DNA sentez evresini tamamladıktan hemen sonra mayoz bölünmenin profaz evresine girerler. Spermatogenik hücrelerin yaşam sresindeki esas DNA sentez aktivitesinin bu son turu mayozun profaz I aőamasına baőlayan bir primer spermatositin spermatogonyuma göre iki kat DNA miktarına sahip olacağını belirler. Primer spermatosit 4C DNA miktarına sahiptir.

Spermatisitler iki başarılı mayotik hücre bölünmesi geçirirler ve Sertoli hücreleri arasındaki tıkaçıcı bağlantıların hemen üzerinde, seminifer tübülün adluminal kompartmanında yer alırlar. Dolayısıyla, mayoz bölünmeler kan-testis bariyerinin içinde gerçekleşir (57).

Birinci mayoz bölünmeden sonra oluşan sekonder spermatisitler, 23 kromozom (22+X veya 22+Y) içeren daha küçük hücrelerdir. Spermatisitler, Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların hemen üzerinde, seminifer tübülün adluminal bölümünde yer alırlar. Böylece, mayoz bölünmeler kan-testis bariyerinin içinde gerçekleşir. Sekonder spermatisitler çok hızlı bir şekilde interfaz aşaması ve belirgin bir DNA sentezi olmayan ikinci mayoz bölünmeye giderler. Testis kesitlerinde sekonder spermatisitlerin görülmesi güçtür, çünkü bunlar interfazda kısa süre kalan ve hızla ikinci mayotik bölünmeye giren hücrelerdir (45, 72).

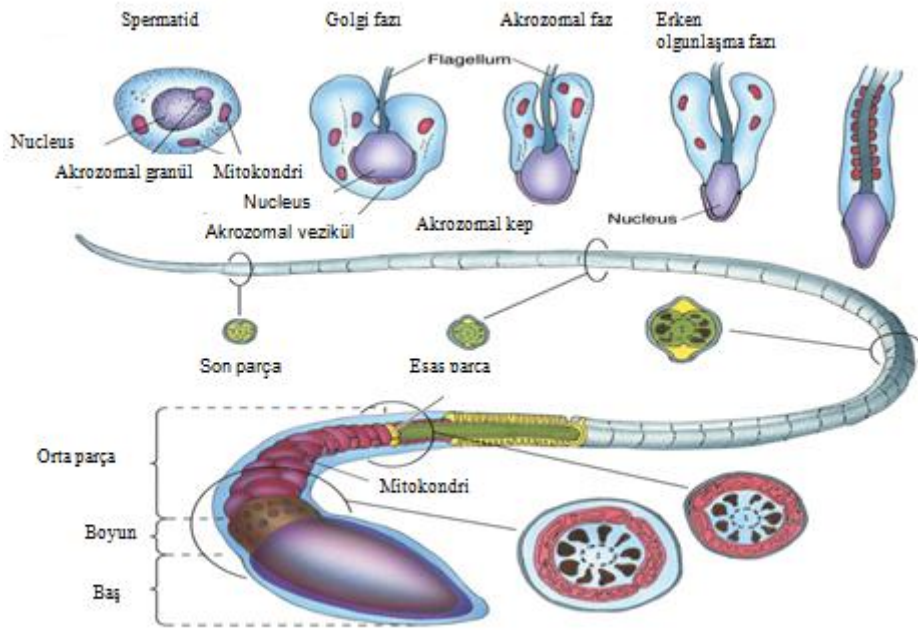
Sekonder spermatisitlerin bölünmesi, 23 kromozom taşıyan iki hücrenin, spermatidlerin oluşmasıyla sonuçlanır. Böylece mayoz bölünme sürecinin sonunda haploit sayıda kromozom içeren spermatidler oluşur. Birinci mayoz bölünme uzun, ikinci mayoz bölünme çok kısa olduğundan, primer spermatisitler seminifer tübüllerde en bol gözlemlenen hücrelerdir (57, 75).

2.3.3. Spermijenez

Spermatidlerin olgun spermatozoona dönüşme sürecine 'spermijenez' denir ve bu dönemde hücre bölünmesi gerçekleşmez. Mayoz bölünme sonucunda oluşan haploid spermatidler, seminifer tübüllerde lümen yakınında (juktaluminal) bulunan hücrelerdir. Spermatidler, küçük boyutları (7-8 µm çapta) yoğunlaşmış kromatin bölgeleri içeren çekirdekleriyle ayırt edilebilirler (45). Geniş granüllü endoplazmik retikulum, mitokondriler, iyi gelişmiş Golgi kompleksi ve bir çift sentriyol içerirler (33). Spermijenez aşamasında, spermatozoonun oluşumundan önceki en son hücrelerdir.

Sertoli hücreleri tarafından beslenerek yeniden şekillenirler. Bu süreçte akrozom oluşur, çekirdek yoğunlaşır ve uzar; kuyruk gelişir ve sitoplazmanın çoğu yitilir (22).

Spermiyogenez dört fazda gerçekleşir. Bunlar; Golgi fazı, kep fazı, akrozomal faz ve olgunlaşma fazıdır (Şekil 8).



Şekil 8. Spermiyogenez ve olgun spermatozoa (34)

2.3.3.1. *Golgi fazı*: Çekirdeğin bir kutbuna yerleşik Golgi kompleksi, PAS (+) granüller olan proakrozomal granülleri (glikoproteince zengin) salgılamaya başlar ve bu glikoproteince zengin granüller birleşerek zarla sınırlı bir akrozom vezikülünün içinde yer alan tek bir akrozom granülünü oluşturur. Sentriyoller, göç ederek oluşan akrozomun karşı tarafında hücre yüzeyine yakın bir konuma yerleşirler. Kamçı aksonemi oluşmaya başlar, sentriyoller yeniden çekirdeğe doğru hareket ettikçe aksonem bileşenleri çevresine sarılır (44).

2.3.3.2. *Kep fazı*: Bu faz sırasında, akrozom kesesi büyüyerek çekirdek zarına tutunan bir kep oluşturur ve bu kep çekirdeğin çevresini sarmaya başlar. Oluşan bu yapı akrozomal kep olarak adlandırılır. Bu arada çekirdekteki yoğunlaşma devam eder (75).

2.3.3.3. *Akrozomal faz*: Bu faz spermatidin morfolojik olarak en fazla değişim göstermesiyle karakterize edilir. Çekirdek yoğunlaşması, hücrenin uzaması ve mitokondrinin yer değiştirmesi bu fazda gerçekleşir. Akrozom vezikülü ve granülü, yoğunlaşan çekirdeğin ön yarısını kaplayacak şekilde yayılır ve buna 'akrozom' denir. Akrozom; hyaluronidaz, nöraminidaz, asit fosfataz ve etkisi tripsine benzer bir proteaz gibi bazı hidrolitik enzimler içerir. Akrozom bu yüzden lizozomun özelleşmiş bir tipi gibi iş görür. Bu enzimlerin, korona radiata hücrelerini birbirinden ayırdığı ve zona pellusidayı sindirdiği bilinmektedir. Bunlar henüz ovulasyona uğramış yumurtayı çevreleyen yapılardır. Spermatozoonlar ovumla karşılaştığında akrozomun dış membranı birçok bölgede plazma membranı ile kaynaşarak akrozomal enzimlerin boşalmasına yol açar. Bu işlem akrozomal reaksiyon olarak bilinir ve fertilizasyonun ilk basamaklarından biridir (33). Akrozomal faz sırasında hücrenin akrozomu içeren ön kutbu, seminifer tübülün tabanına doğru yönelir. Buna ek olarak çekirdek uzar ve daha yoğun bir hale gelir. Aynı zamanda sentriyollerden bir tanesi gelişerek flagellumu oluşturur. Mitokondri de flagellumun proksimal parçası etrafında toplanarak orta parça adı verilen kalınlaşmış bölgeyi oluşturur. Bu bölge spermatozoonların hareketlerinin kaynağını aldığı yerdir.

Mitokondrinin bu şekilde yerleşmesi, bu organellerin hücre hareketi ve yüksek enerji tüketimi ile ilgili olan bölgelerde toplanmasına başka bir örnek teşkil eder. Flagellum hareketi; mikrotübüller, ATP ve dinein denilen ATPaz aktivitesine sahip bir proteinin etkileşmesi sonucunda oluşur (34, 47, 75).

2.3.3.4 *Olgunlaşma fazı*: Bu son faz, spermatidin olgun spermatozoona dönüşmesi için fazla sitoplazmasını attığı fazdır. Burada Sertoli hücreleri devreye girer ve artık sitoplazmayı fagosite eder. Spermatozoonlar seminifer tübülün lümenine doğru

salınırlar. Spermatogonyumların bölünmesi sırasında ortaya çıkan hücreler tamamen ayrılmaz ve sitoplazmik köprülerle birbirlerine bağlı kalırlar (34, 76). Hücreler arasındaki köprüler, tek bir spermatogonyumdan oluşan her primer ve sekonder spermatosit ile spermatid arasındaki iletişimi sağlar. Olgun bir spermatozoon baş ve kuyruk olmak üzere iki elemandan oluşur:

Baş: Akrozomla sarılmış çekirdekte oluşur. Çekirdek yoğunlaşmış ve yassılaştırmıştır. Uzunluğu 4-5 µm, genişliği 3-3,5 µm, kalınlığı 1-2 µm'dir (47).

Kuyruk: Boyun, orta, esas ve son parçalar olarak dört kısımdan oluşur. Boyun yaklaşık 5 µm uzunluğunda, çekirdeğe tutunmuş proksimal sentriyol ve aksoneme kaynaklık eden distal sentriyolü bulunduran dar bir parçadır. Kuyruğun orta parçası yaklaşık 5 µm uzunluğundadır. Boyun ile esas parça arasında uzanır. 9+2 mikrotübül yapısında flagellumu kapsar. Çevrede spiral mitokondri halkası vardır. Ayrıca bu parçada flagellum çevresinde kuyruk sonuna doğru incelerek kaybolan dokuz adet tek kalın fibril daha vardır. Esas parça yaklaşık 40 µm uzunluğunda, kuyruğun en uzun parçasıdır. Annulus adı verilen mitokondri sarmalın son dönümünün altında bulunan son yoğun halkadan itibaren başlar, mitokondri sarmalı içermez. Yedi dış yoğun lifle sarılı merkezi aksonem ve fibröz bir kılıftan oluşur. Hem dış yoğun lifler hem de fibröz kılıf, spermatozoonların öne hareketi sırasında mikrotübüler kayma ve kıvrılma için sağlam bir iskelet oluşturur. Son parça yaklaşık 5 µm uzunluğundadır ve kuyruğun en kısa parçasıdır. Dış yoğun lifler ve fibröz kılıfın erken sonlanması nedeniyle sadece aksonem bulunan kuyruğun en kısa parçasıdır ve yaklaşık 5 µ uzunluğundadır (47, 57).

2.3.4. Sertoli (destek) hücreleri

Sertoli hücreleri puberteye kadar seminifer epitelin baskın hücre tipidir. Ergenlikten sonra, tübülleri döşeyen hücrelerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Daha ileri yaşta erkeklerde spermatogenik hücre popülasyonu düştüğünde, Sertoli hücreleri tekrar epitelin ana elemanı haline gelir.

Sertoli hücreleri bazal laminadan seminifer tübül lümenine doğru uzanan prizmatik hücrelerdir. Hücrelerin tabanları geniştir ve bazal lamina üzerine oturur, apikal uçları ise seminifer tübülün lümenine uzanır. Tübüller arası boşluk ve seminifer tübül lümeni arasında köprü hücreler olarak görev yaparlar. Sertoli hücrelerinin apikal ve lateral hücre membranlarının düzensiz sınırları vardır, çünkü gelişmekte olan spermatogenik hücelere kriptalar sağlayarak ev sahipliği yaparlar (34, 40, 47, 75). Sertoli hücrelerinin apikal ve lateral hücre membranlarının sınırları düzensizdir. Gelişmekte olan spermatogenik hüceler bu düzensiz aralıklardan lümenine ulaşırlar.

Işık mikroskopunda, spermatogenik seri hücrelerini çevreleyen çok sayıda yan uzantı nedeniyle Sertoli hücrelerinin sınırları iyi belirlenemez ve soluk renkli görünürler. Elektron mikroskopu ile yapılan çalışmalarda bu hücrelerin belirgin granülsüz endoplazmik retikulum ve belirgin olmayan granüllü endoplazmik retikulum, iyi gelişmiş Golgi kompleksi, çok sayıda yuvarlak ve uzun mitokondrileri, lizozomları, mikrotübülleri, lipid damlacıkları, glikojen granülleri ve filamentler içerdiği gösterilmiştir. 7-9 nm uzunluğundaki filamentler, kılıflar içerisinde yer almakta ve çekirdeğin etrafını çevreleyerek, çekirdeği diğer sitoplazmik organellerden ayırmaktadır (47).

Sertoli hücrelerinin çekirdeği olukludur ve heterokromatin kitleleri ile ilişkili geniş bir çekirdekçik içerir. Sitoplazması ise granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum, mitokondriler, lizozomlar, lipid damlacıkları, yaygın bir Golgi kompleksi ve zengin bir hücre iskeleti (vimentin, aktin, mikrotübüller) içerir. Bazolateral bölgelerinde, Sertoli hücreleri komşu Sertoli hücreleri ile sıkı bağlantıları oluştururlar (47, 57).

Sertoli hücrelerinde çok sayıda birincil lizozom, yoğun pleomorfik ikincil lizozom ve düzensiz şekilli lipokrom pigment çökeltileri bulunur. Hücreye özgü olan inklüzyonlara Charchot-Bottcher kristaloidleri denmektedir ve kristaloidlerin çapı 10–25 µm çapındadır. Fakat bu kristaloidlerin işlevi ve kimyasal bileşeni bilinmemektedir (34, 17).

Sertoli hücreleri bazolateral (alt yan yüzlerinde) bölgelerinde, komşu Sertoli hücreleri ile zonula okludens (sıkı bağlantı) tipi bağlantılar oluştururlar. Bazolateral sıkı bağlantılar, gelişmekte olan spermatositleri ve spermatidleri otoimmün tepkimelerden koruyan kan-testis bariyerinin esas yapısını oluştururken seminifer epiteli bazal ve adluminal bölmelere bölerler.

Spermatogenez sırasında spermatogenik hücreler bu bağlantılardan geçerek bazal bölümden adluminal bölüme çıkarlar. Spermatidler spermatozoonlara başlarını Sertoli hücrelerinin apikal sitoplazma çıkıntıları arasına sokarak gelişirler. Bu evrede kuyrukları lümende bulunur. Spermatozoonlar olgunlaşınca Sertoli hücrelerinden ayrılıp lümende serbest kalırlar. Sertoli hücrelerinin yan yüzlerinde bir de oluklu bağlantılar bulunur, bunlar da iyonik ve kimyasal alış verişi sağlarlar(16).

Sertoli hücrelerinin işlevleri:

- ❖ Gelişmekte olan spermatogenik hücreleri desteklemek, korumak ve beslemek.
- ❖ Oluşturdukları bariyer ile gelişen sperm hücrelerini immünolojik saldırıdan korumak.
- ❖ Seminifer tübül lümenine genital kanallar yönünde akan ve sperm taşınması için kullanılan bir sıvı salgılamak.
- ❖ Seminifer tübülde spermatogenez için gerekli olan testosteronunun yoğunlaşmasını sağlayan androjen bağlayıcı proteini (ABP) salgılamak.
- ❖ Testosteronu östradiol haline çevirmek.

- ❖ Ön hipofiz bezinden folikül uyarıcı hormon (FSH) sentez ve salınmasını önleyen inhibin adlı peptidi ve FSH salınımı üzerine olumlu bir etki gösteren aktivini salgılamak.
- ❖ Embriyo gelişimi sırasında erkek fetüste Müller (paramezonefroz) kanallarının gerilemesini sağlayan bir glikoprotein olan AMH'yi salgılamak.
- ❖ Üreme hücrelerine demir taşıdığına inanılan testiküler transferinin sentezlenmesi ve salgılanmasında görev almak (34, 48).

2.3.5. İnterstisyel Alan

Testis kütlelerinin %25-30'unu gevşek bağ dokusu oluşturur. İnterstisyum denilen ve tübüllerin arasında bulunan bu bağ dokusu; çeşitli hücreler (Leydig hücresi, fibroblast, makrofaj, mast hücresi, lenfosit, plazmosit, farklılaşmamış mezenkim hücreleri), bol kılcak kan, lenf damarları ve sinirler bulunur. İnterstisyel alan androjen üretimi açısından büyük bir önem taşır (47).

2.3.5.1.Leydig hücreleri

Leydig hücreleri ergenlikte işlevsel olarak daha belirgin hale gelir. Leydig hücreleri testosteron hormonu üretimi ve salgılanmasından, ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişmesinden sorumludur. Bu hücreler salgıladıkları testosteron hormonu (toplam testosteronun % 95'ini üretir, geri kalan %5 surrenal kortekste üretilir) ile spermatogenezi devam ettirir.

Kılcak kan damarlarına komşu olan Leydig hücreleri, tek tek veya gruplar halinde bulunabilirler. Hücre şekli yuvarlak ya da poligonal olup, yaklaşık 15 µm çapındadır. Merkezi bir çekirdeği ve küçük lipid damlacıklarından zengin eozinofilik bir

sitoplazması bulunur. Çekirdek ökromatiktir ve 1-2 çekirdekçik içerir. Golgi kompleksi çekirdeğe yakındır (75).

Leydig hücreleri, diğer iç salgı bezleri gibi bir epitel yüzeyinden değil, mezenkim kaynaklı stromadan gelişen, iyi damarlanma gösteren bir iç salgı bezi meydana getirir. Testislerin iç salgı işlevi Leydig hücreleri tarafından yürütülür. İnsana özgü olan Leydig hücrelerinde, azokarmin ile boyanan ve büyüklükleri değişebilen Reinke kristalleri bulunmaktadır. Bu kristallerin işlevleri bilinmemektedir. Embriyonik gelişim sırasında, plasental gonadotropik hormon anne kanından fetüse geçerek, androjenik hormonları üreten fetal testiküler interstisyel hücreleri uyarır (64).

Hormonlar, embriyonik farklılaşmada erkek genital organlarının gelişmesi için gereklidir. Embriyonik interstisyel hücreler insanda gebeliğin 16-17.haftasına kadar farklılaşmış olarak kalırlar. Daha sonra ise testosteron sentezindeki azalmaya bağlı olarak gerilerler. Hücreler, gebelik boyunca ve hipofizden salınan luteinizan hormon (LH) uyarımı altında testosteron sentezini yeniden yapmaya başladıkları ergenlik öncesi döneme kadar dinlenmede kalırlar. Olgun Leydig hücreleri doğumdan sonraki birkaç hafta dışında, normal olarak çocuk testisinde 10 yaşına kadar bulunmaz. Ergenlik sırasında belirgin olarak sayıca çoğalırlar (64, 75).

2.3.5.2.Miyoid hücreler

Seminifer tübül epitelini çevreleyen lamina propria bağ dokusundan oluşmaktadır. Miyoid hücreler (peritübüler kontraktıl hücreleri) ve kollajen lifler seminifer epitelin dış bazal laminasında yer alır. Miyoid hücreler, hareketsiz spermleri rete testise iletken ritmik kasılma hareketlerinden sorumlu hücrelerdir. Spermler böylelikle duktus epididimise ulaşır ve epididimisi geçtikten sonra hareket etme özelliklerini kazanırlar.(46, 57)

2.3.6. Kan-testis bariyeri

İnterstisyel doku ile seminifer tübüller arasında yer alan kan-testis bariyeri, kan ve lenfatik yolla gelen maddelerin seminifer tübüller içerisine geçişini ayarlayan bir primer bariyer olarak görev yapar. Seminifer tübüllerin i  kısmıyla kan arasında bir bariyer bulunması, testis sıvısında kandan gelen çok az madde bulunmasını sağlar. Testis kapillerleri pencereci tiptedir ve büyük moleküller bu aralıklardan kolayca geçebilirler. Sertoli hücreleri arasında bulunan engelleyici bağlantılar, bir bariyer oluşturarak büyük moleküllerin Sertoli hücreleri arasındaki boşluğa taşınmasını engeller. Böylece spermatogenezin daha ileri aşamalarındaki germ hücreleri, kandaki zararlı maddelere karşı korunmuş olur (34, 47).

2.4. Testisin Histofizyolojisi

Testis ekzokrin ve endokrin fonksiyonlu bileşik tübüler bir bezdir. Testisin i  salgılama işlevini Leydig hücrelerinin salgıladığı testosteron meydana getirir. Testisin dış salgı işlevi, kıvrıntılı seminifer tübüllerin holokrin salgı ürünü spermatozoondur. Üreme fonksiyonları her iki cinsiyette hipofiz bezi  n lobundan (lobus anterior) salınan gonodotropinler (FSH, LH) tarafından kontrol edilmektedir. LH erkekte, genellikle interstisyel hücreleri uyaran hormon (ICSH) olarak isimlendirilir. Erkekte FSH ve LH'nın etkileri sadece testisler üzerinde olur. Testosteron, testislerden salgılanan 17. karbonunda bir OH- grubu taşıyan 19 karbonlu steroid bir hormondur. Bu hormon testisin Leydig hücrelerinde kolesterolden sentezlenir. Testosteron ayrıca progesteron yoluyla 17-hidroksiprogesterondan da sentezlenir ancak insanlarda bu yoldan sentezi azdır (34, 35).

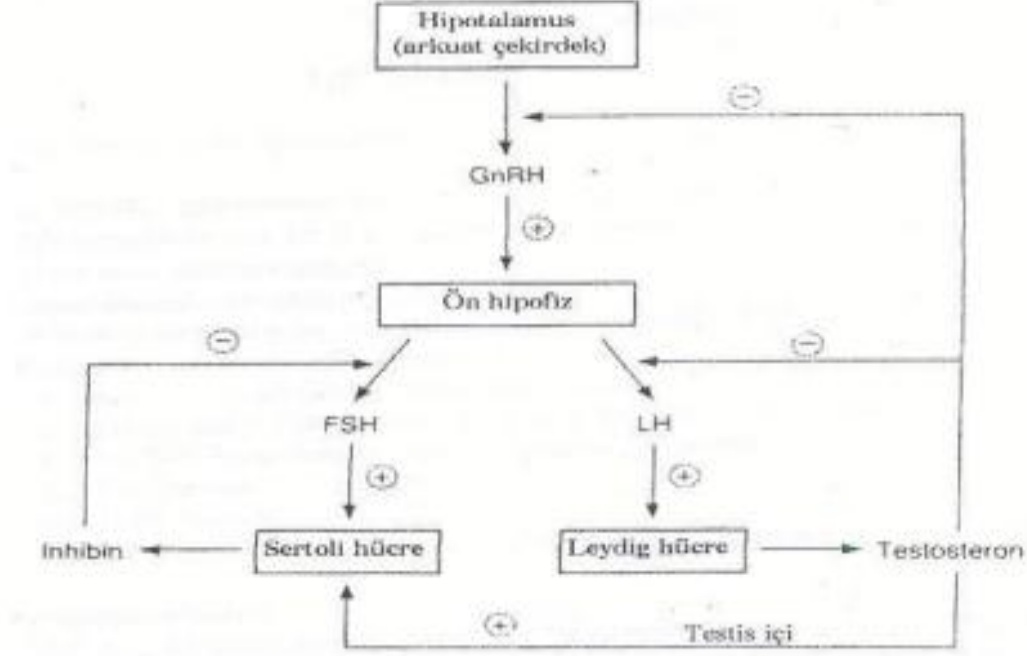
Testosteronun yapımı ve salınımı hipofiz  n lobu gonadotropinleri ile kontrol edilir. Testosteron salgılanması LH'nın kontrolü altındadır. LH'nın Leydig hücrelerini uyarması cAMP yoluyla olur. cAMP kolesteril esterden kolesterol yapılmasını artırır, protein kinazın aktive edilmesi ile de kolesterol pregnenolona dönüştürülür.

Kolesterolden pregnenolon sentezi mitokondride olur. Pregnenolon mitokondriyi terk eder ve mikrozomal enzimler aracılığı ile progesterona çevrilir. Leydig hücrelerinin endoplazmik retikulumunda progesteron önce androstenediona, bu da testosterona dönüştürülür .

Normal erişkin erkekteki testosteronun salgılanma hızı, 4-9 mg/gün'dür. Plazmadaki testosteronun %98'i proteine bağlıdır. Bununda %65'i gonadal-steroid bağlayıcı globulin (GBG) ya da seks steroidi-bağlayıcı globulin olarak adlandırılan bir β -globuline, %33'ü ise albumin'e bağlıdır (34, 35).

Testosteron hormonunun esas etki yeri olan prostat ve diğer birkaç dokuda testosteron, 5α -redüktaz enzimi aracılığı ile dihidrotestosterona çevrilir. Dihidrotestosteron, dış genital organların gelişiminin uyarılmasında son derece önemli bir etkiye sahiptir. Erkeğe özgü ikincil cinsiyet özelliklerinin (pubik kıllanma, sakal-bıyık, erkeğe özgü ses, müküler vücut şekli) ortaya çıkmasından sorumludur (34).

Ön hipofizden salınan FSH Sertoli hücrelerini etkiler. Adenil siklaz yapımını, cAMP artışını uyarır. Aynı zamanda ABP'nin sentez ve salgılanmasını harekete geçirir. Daha sonra ABP testosterona bağlanarak bu hormonu seminifer tübül lümenine taşır. Böylece spermatogenez uyarılmış olur. Bu uyarı olmazsa spermatidlerin spermatozoaya dönüşmesi gerçekleşmez (12, 35).



Şekil 9. Erkek üreme hormonlarının kontrolü (35)

Sertoli hücrelerinde yapılan inhibin hormonu FSH salınımını geri besleme mekanizmasıyla düzenler. İnhibin sürekli salınırsa FSH baskılanır. Üreme hücresi sayısı azalınca da FSH artar (Şekil 9) (35).

İnsanda günlük sperm üretimi testis başına 94.6 milyon olarak hesaplanmıştır. Sperm, dişi üreme yollarında normalde mevcut olan sıvı akıntısına karşı hareket etme yeteneğine sahiptir ve bu özelliğine pozitif reotaksis denir. Sperm, dişi üreme yollarında bazı kimyasal maddeler tarafından ise kendisine doğru çekilir ve bu özelliğe de pozitif kemotaksis denir (1, 34, 40).

Sertoli hücrelerinin farklılaşması sperme özgü proteinlerin ortaya çıkmasına yol açar. Cinsel olgunlaşmanın immünokompetansın gelişmesinden uzun bir süre sonra ortaya çıkması sebebiyle farklılaşan sperm hücreleri yabancı olarak tanınabilir ve germ hücrelerinin ölümüne sebep olabilecek bir bağışıklık yanıtını tetikleyebilirler. Kan-testis

bariyeri, gelişen spermiler ve bağışıklık sistemi arasındaki herhangi bir etkileşimi önler. Bu bariyer seminifer tübüllere immünoglobulinlerin geçmesini önler, bu da serumların da çok yüksek düzeylerde sperm antikorları bulunan hastalarda döllenmedeki bozukluğu açıklar. Sertoli hücre bariyeri böylece seminifer epiteli herhangi bir otoimmün tepkiden de korumuş olur.(34, 57)

2.5. Lityum karbonat

Lityum, periyodik cetvelin alkali metaller (IA) grubunda yer alan atom numarası 3, atom ağırlığı 6.941 olan bu element, grubunda en hafif metal olma özelliğine sahiptir (7, 65).

Lityumun bir element olarak keşfi 1817 yılında İsveç'li kimyager August Arfwedson tarafından lityum karbonat halinde bulunmuştur. Elementin ismi Yunanca taş anlamına gelen “lithos” kelimesinden türetilmiş olup, lityumun bir mineral kaynağında keşfedilmesi sebebi ile bu isim verilmiştir (18). Lityum metali ilk defa 1818 yılında Humphrey Devy tarafından izole edilmiştir (7). Bütün alkali metaller gibi bir değerlik elektronu bulunur. Bu elektronu kaybedip pozitif iyon haline geçer. Yumuşak ve gümüşümsü beyaz bir metal olan lityum çok kısa sürede reaksiyona girdiğinden doğada saf halde bulunmaz (46). Alkali metaller içinde en yüksek erime ve kaynama noktasına sahip olan lityum, doğada madenlerle karışık olarak veya çok küçük miktarlarda maden suları, deniz suyu, deniz ürünleri ve tuzları biçiminde bitki ile hayvan dokularında bulunur. İnsanlarda ise doğal olarak eser miktarda bulunur (31).

2.5.1. Lityum karbonatın kullanım alanları

Lityum, uzun yıllardır bipolar bozukluk tedavisi başta olmak üzere siklotimi, yineleyici depresyon, şizoaffektif bozukluk gibi çeşitli ruhsal hastalıkların tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan bir duygu durum düzenleyicisi olmakla birlikte 1974 yılında FDA'dan bu alanda onay alan ilk ilaçtır (60, 68, 88).

Tıpta ilk kez 1800'lü yılların ortalarında A. Lipowitz ve Alexander Ure tarafından in vitro olarak lityum çözeltilerinin ürik asit kristallerini çözme yeteneğinin keşfiyle, mesanenin ürik asit taşlarının tedavisi ve gut hastalarında ürik asit depositlerinin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (26, 65). On dokuzuncu yüzyılın ikinci yarısından itibaren, ürik asit dengesindeki bozulmanın birçok hastalığın nedeni olabileceği görüşünün yaygınlaşmasına paralel olarak lityumun kullanım alanı hızla genişlemeye başlamış ve romatizmal hastalıklar, dispepsi, hazımsızlık, böbrek taşları, mesanenin yangısı, hipertansiyon, astım, angina, baş ağrısı gibi pek çok durumda da kullanılmaya başlanmıştır (26).

Avusturyalı bir psikiyatrist olan John Code 1949 yılında, manik durumlarda lityumun faydalı olabileceğini önermiş ve bu konuda yapılan araştırmalarla lityumun akut manik durumların tedavisinde ve tekrarlayan manik depressif psikozlara karşı koruyucu olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca lityum granülosit yapımını uyardığı için lökopenilerde, baş ağrılarında, kısa süreli tirotoksikozda, yüzeysel uygulama olarak da herpes simplex ve seboreik dermatitte kullanılmaktadır (77, 95).

Lityum psikiyatrik kullanımı dışında ise seramik ve cam yapımında, pil üretiminde, yağlayıcı ve alaşım sertleştirici maddelerin bileşiminde, alüminyum üretiminde, A vitamini sentezinde, nükleer santrallerde soğutucu görevinde ve roketlerde itici kuvvet sağlamada kullanılır. Katı elementler içinde en yüksek özgül ısı kapasitesine sahip olması nedeniyle, ısı iletiminde kullanılan sıvıların bileşiminde yer alır (43, 44).

2.5.2. Lityumun etki mekanizması

Lityum elementi yıllardır kullanılmasına rağmen etki mekanizması halen tam olarak açıklanamamıştır, fakat bu konuyla ilgili bazı varsayımlar öne sürülmüştür (29, 70).

- Nörotransmitterler ve hormonların postsinaptik zarlar üzerindeki etkisinde, beta reseptörlerin aktivasyonu sonucu G proteini aracılığı ile adenilat siklazın stimülasyonunu inhibe ederek cAMP'nin işlevini durdurur (29).
- Lityum iyonu fizikokimyasal davranışı bakımından Na ve K İyonuna benzemektedir. Bu nedenle Na kanallarında Na iyonunun yerine geçerek ve K kanallarını bloke ederek bu kanalların optimal çalışması için gerekli olan hücrenin içi ve dışı arasındaki elektrokimyasal gradiyenti bozar ve nöronların eksitabilitesini yani hücre zarının elektrik yükünü ve geçirgenliğini değiştirir (53).
- Beyinde dopamin dolanımını bloke eder.
- Noradrenalin ve serotonin içeren alıcıların aşırı duyarlılığını azaltır (53, 58).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda da lityumun gen ekspresyonu üzerine etkisinin var olduğu düşünülmektedir. Lityumun aktivatör protein-1'in, DNA üzerindeki TPA (12-o-tetradekanoil-forbol 13 asetat) yanıt elemanına bağlanmasını artırdığı saptanmıştır. Yine aynı sisteme, glikojen sentetaz kinaz-3beta (GSK-3b) etkinliğini azaltmasına neden olduğu bulunmuştur (29).

2.5.3. Lityumun farmakokinetiği

Lityum elementer bir tuz olduğundan gastrointestinal kanaldan emilimi hızlı ve tamdır (55, 77) .Uygulandıktan sonra 2-4 saat arasında plazma düzeyinde en yüksek seviyesine ulaşır ve yarılanma süresi 24 saattir (54, 58). Yaşlılarda ve böbrek fonksiyonunun azalan kişilerde yarılanma ömrü oldukça uzar ve uygulanan doz miktarının azaltılması gerekebilir.

Lityum plazma proteinlerine bağlanmayıp önce ekstraselüler sıvıya daha sonra intraselüler sıvıya dağılır. Lityumun hücre içine girişi Na elementi gibi basit transport

şeklindedir. Hücre dışına çıkışta ise aktif transport şeklinde olduğundan ve lityumun taşıma sistemlerinden ayrılması çok yavaş olduğu için hücre dışına çıkışı oldukça zordur. Lityumun eliminasyonu %95 oranında böbreklerden ve glomerüler filtrasyon yoluyla olmaktadır. Terleme ve feçes yoluyla atılımı % 5 'ten daha azdır (55).

Hücre membranlarındaki dokuya spesifik yapılar, hücre içi lityum taşınması ve atılımındaki farklar nedeni ile vücut içindeki dağılımı farklıdır (54, 55). Lityum konsantrasyonu bazı dokularda serum konsantrasyonundan daha yüksek bazı dokularda ise daha düşüktür. Lityumun beyindeki konsantrasyonu serum konsantrasyonu kadardır. Troid bezinde ise serum konsantrasyonunun 4-5 katına kadar ulaşabilir. Alyuvardaki lityum miktarı plazmadaki lityum miktarından daha azdır.

Tablo 1. Lityumun farmokokinetik özellikleri (23)

Absorbsiyon	<ul style="list-style-type: none">➤ Hızlı (oral)➤ 2-4 saatte doruk konsantrasyonu➤ 6-8 saatte tamamı emilir.
Dağılım	<ul style="list-style-type: none">➤ Plazma proteinlerine bağlanmaz.➤ Tüm vücut sıvılarına dağılır.➤ İntraselüler kompartman sıvısına giriş yavaştır.➤ Dolaşıma girişi hızlı beyine girişi yavaştır➤ Tiroidte birikir.
Sanal dağılım hacmi	0.5-0.9 L/kg'dır
Metabolizasyon-Plazma proteinlerine bağlanma	Yok.
Plazma yarı ömrü	12 saattir. Kararlı durum 2 haftada oluşur
Beyin ve BOS'a geçiş	Yavaştır (Plazma konsantrasyonu'nun %40'ı)
Eliminasyon	%95 böbrekler (Na'un proksimal klirensine eşdeğerdir. Bu nedenle eliminasyonda Na ile kompetisyona girer
Klirens	10/40 ml/dak
Eliminasyonun yarı ömrü	24 saat

2.5.4. Lityum toksisitesi

Lityum karbonat yan etkileri fazla ve güvenilirlik indeksi düşük olan güçlü bir ilaçtır (53). Lityum 0.6-1.5 mEq/L arasında dar bir terapötik indekse sahip olmasından dolayı toksisite potansiyeli yüksektir (49, 92, 101).

Yapılan bir çalışmada lityumun serumdaki etkili doz aralığının 1.5 mM den yüksek olduğunda toksik olabileceği, serum lityum seviyesinin 1.5-2.0 mM olduğunda böbrekte, karaciğerde, kalpte ve bezlerde geri dönüşümlü toksik etki oluşturabileceği, serum seviyesi 2 mM den yüksek olduğunda ise, serebral disfonksiyon da dahil olmak üzere nörolojik semptomlarla ilişkilendirilebileceği ve uzamış lityum zehirlenmelerinin bu değerlerde gerçekleştiği ve kalıcı beyin hasarına sebep olabileceği belirtilmiştir. Lityum düşük mutajen ve karsinogenik riske sahiptir (95).

Lityum tedavisinde gelişen yan etkiler verilen doza ve bu nedenle plazma lityum konsantrasyonuna bağlıdır. Lityum kullanımında olası zehirlenme gastrointestinal, kardiyovasküler, renal, endokrin ve çoğunlukla da nörolojik belirtilere neden olur. Bazı yan etkiler ilacın düşük plazma düzeylerinde görülür ve ciddi değildir. Bunlar anoreksi, mide bozukluğu, bulantı, kusma, aşırı derecede susama, polidipsi, poliüri, akne ve tremordur. Lityumun teratojenik etki potansiyeli vardır. Kardiyovasküler malformasyonların riskini seyrekte olsa artırmaktadır (53).

Lityum böbrek fonksiyonları üzerine vazopressin, aldosteron ve paratiroid hormonu gibi hormonlara verdiği yanıtı değiştirerek etki yapar. Histolojik olarak böbrek üzerinde tübüler lezyonlar, tübüler atrofi, glomerüloskleroz, interstisyel fibrozis ve kreatininin klirensinde azalma yapabilir (39, 69).

Lityum kullanımının tiroid bezine de etkisi yüksektir. Lityuma bağlı en sık gelişen durumlar; guatr, subklinik ve klinik hipotiroidizm, nadiren hipertiroididir. Lityum, tiroid hormon sentezi ve salınımını bir kaç mekanizma ile önler. Lityum tiroid işlevlerine

hormonal ve hormonal olmayan iyot salınımını azaltarak baskılayıcı etki gösterir ve tiroid bezinde tiroglobulin iyodizasyonunu ve tiroid bezinin iyot tutabilmesini azaltır (49, 88).

Lityum birinci trimesterde teratojenik etkisi olan bir ilaçtır. Gebelerde kullanımı gerekiyorsa potansiyel etkileri ve yararları dikkatlice değerlendirilip buna göre doz miktarı belirlenmelidir (70).

Kardiyak belirtiler genellikle elektrokardiyografi (EKG)'de saptanabilir. Kardiyovasküler sistem üzerine olan yan etkisi EKG'de T dalgasında düzleşme tersine dönme ventriküler iletimde yavaşlama QT aralığında uzama ve atrioventriküler blok gibi değişikliklere sebep olabilmektedir. Bu durum lityumun hücre içi K iyonu yerini değiştirmesi ile açıklanabilir (68, 72).

Lityum hematopoetik sistem üzerine lökositöz etkisi yapmaktadır. Nötrofili belirgin olmakla birlikte mekanizması bilinmemektedir (19, 71).

Lityum hücre membran fizyolojisini etkileyen Ca, Na, K, Mg metabolizmasını da etkilemektedir (72) ve hiperkalsemi ile hiperparatiroidizme yol açar. Lityuma bağlı olarak gelişen hiperkalsemi nadir de olsa böbrek taşları, osteopeni ve osteoporoz, dispeptik yakınmalar ile peptik ülser, kardiyak aritmiler, hipertansiyon, dehidratasyon, kas güçsüzlüğü ve böbrek işlevlerinde bozulmaya yol açabilir (26).

Yapılan araştırmalarda lityumun yan etkilerinden birisi de cinsel işlev ve erkek fertilitesine olan toksik etkisidir (2, 3, 14). Lityuma bağlı cinsel işlev bozukluğunun mekanizması hakkında yorum yapmak zordur. Ancak, olasılıkla serotonerjik transmisyonadaki artışında rol oynayabilir (101). Lityumun erkeklerde infertiliteye yol açtığı ilk kez 1946 yılında Mac Leod tarafından bir bildiri olarak sunulmuştur. Bu bildirilerde lityumun in vitro koşullarda hem sıçan hem insan sperm hareketlerini aerobik ve anerobik glikozisi inhibe ederek azalttığını ve bu yüzden ratlarda kas

güçsüzlüğüne neden olduğunu göstermiştir (59). Depresyon tanısı almış hastalarda 3 haftalık lityum uygulanmasıyla spermilerin yaşam sürelerinde anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (74).

Lityumun hipofiz gonadotrop hormonlarına etki ederek, bu hormonlarda anlamlı değişiklikler yaptığına ilişkin deneysel hayvan çalışmaları ve endokrin bezler üzerinde yapılan histolojik çalışmalar giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda lityumun hipofiz gonadotrop hormonlarına etki ederek, spermatogenez oluşum sürecindeki değişiklikleri oluşturduğu fikri savunulmuştur. Yüksek dozlarda uygulanan lityum karbonat, testis, vezikula seminalis, vas deferens ve prostat ağırlığını oldukça azaltmıştır. Seminifer tübüllerde spermatid ve spermatozoa hücre sayısında azalma, bazı tübüllerde sperm sayısının az olduğu ya da hiç olmadığı ve spermatogenetik seri hücrelerinde vakuol oluşumu gibi değişiklikler gözlenmiştir (2, 3, 90).

Tablo 2. Lityumun yan etkileri (53)

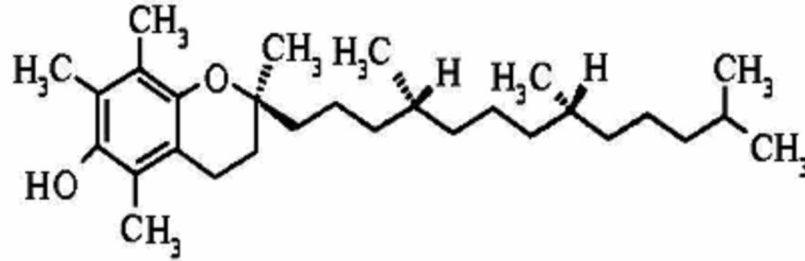
Sistemler	Yan etkiler
Nörolojik ve psikiyatrik	<ul style="list-style-type: none">➤ Ekstremitelerde titremeler➤ Hafıza bozuklukları➤ Kas zayıflaması➤ Komaya varan bilinç bozuklukları➤ Epilepsi nöbetleri➤ Baş dönmesi, libido bozukluğu
Kardiyovasküler	<ul style="list-style-type: none">➤ EKG değişiklikleri➤ T dalgasında yassılaşıma, ters dönme➤ Frekans bozuklukları➤ Aritmiler
Gastro-intestinal	<ul style="list-style-type: none">➤ Bulantı, kusma, diyare➤ Karın ağrısı
Su-elektrolitler	<ul style="list-style-type: none">➤ Kilo alma➤ Ödem, poliüri
Hematolojik	Lökositoz, lenfogeni
Endokrinolojik	Guatr, hipotiroidi
Dermatolojik	Akne Psöriyazis

2.6. E Vitamini

2.6.1. E Vitamininin tarihçesi

Evans ve Bishop adlı bilim adamları 1922 yılında yaptıkları bir çalışmada ratların diyetlerine ekşimiş yağ katılmasıyla oluşan fetal rezorbsiyonları, sebzelerde bulunan ve henüz tanımlanmayan bir maddenin engellediğini keşfetmişlerdir (102). Bu bilinmeyen madde 1924 yılında Sure tarafından 'E vitamini' olarak isimlendirilmiştir. Evans ve arkadaşları ise eksikliğinde ratlarda kısırlığa sebep olan bu alkol türevi bileşiğe "tokoferol" (tokos= doğurmak, Phero= taşımak, ol=alkol manasına son ek) adını vermiştir (15, 102). E Vitamini 1936' da Evans ve Sure tarafından ayrı ayrı izole edilmiştir.

2.6.2. E vitamininin kimyası



Şekil 10. E vit'in kimyasal yapısı (23)

E vit, yapısal olarak birbiriyle bağlantılı bir grup bileşiği kapsar. Bunlar temelde 2-metil-6-kroman çekirdeği içerirler ve 2. karbona bağlı 16 karbonlu fitil yan zincir kapsarlar (Şekil 10). E vit benzeri bileşikler tokoferoller ve tokotrienoller olmak üzere iki grupta toplanırlar. Tokoferollerdeki yan zincir doymuş olup, tokotrienollerdeki yan zincir ise doymamıştır (38, 48).

Bugün alfa, beta, delta, gamma, eta ve zeta olmak üzere altı tokoferol ve altı tokotrienol bilinmektedir. Çeşitli tokoferollerin biyolojik etkinlikleri arasında farklar vardır. Doğada en yaygın şekilde dağılan ve en büyük biyolojik aktiviteye sahip olan tokoferol, α -tokoferoldür (57). Açık sarı renkte ve yapışkan kıvamda olan tokoferoller yağda çözünüp suda çözünmezler.

E vit ısıya (200 °C'ye kadar), alkalilere, asite ve ışığa karşı dayanıklı olup, ultraviyole ışınları karşısında ise kolayca bozulur. Ayrıca E vit oksitlenince biyolojik etkisini kaybeder (25, 33).

2.6.3.E vitamininin gereksinim ve kaynakları

E vit doğada yaygın olarak bulunur ve bitkisel yağlar, tohumlar ve yeşil bitkilerin çoğunda mevcuttur. Bunların arasında en çok yer fıstığı, badem, pamuk yağı, soya yağı, baklagil tohumu ve keten tohumunda yer almaktadır. E vit, sentetik olarak trimetilhidroquinon ve isofitol halkaların birleştirilmesiyle elde edilmektedir (48, 94).

Günlük gereksinim kişinin vücut ölçülerine, fizyolojik durumuna, hatta aldığı besinlerde bulunan uzun zincirli yağların oranına göre değişmektedir. E vit günlük gereksinimi yetişkin erkeklerde 10 mg, kadınlarda 8 mg ve çocuklarda 3-10 mg arasında değişmektedir (80).

2.6.4. E vitamininin Emilim, Dağılım ve Atılımı

E vit, sadece yağlarda ve organik çözücülerde çözünebildiğinden emilmesi için yağlara ihtiyaç duyar. Vücuda alınan yağlı besinlerin emilimi, ince bağırsaklarda, safra ve pankreatik lipaz enzimi yoluyla olur.

Yağların lipoliz ve emülsifikasyonu sonucu E vit içeren miseller oluşur. Bu miseller bağırsak mukozasının fırçamsı kenarlarından pasif difüzyonla hücre içine

alınır. Burada trigliserit, fosfolipit ve kolesterol ile birlikte çoğunlukla şilomikronların yapısına katılır. Şilomikronlar ekzositozla lenf damarlarına verilir (6, 87). Buradan duktus torasikus yoluyla kan dolaşımına katılırlar. Şilomikronlar, lipoprotein lipaz aracılığıyla hidrolize olurken bir kısım yağ asiti ve E vit dokulara taşınır.

Diğer bir kısım E vit ise dolaşımdaki bütün lipoproteinlere dağıtılır. E vit içeren şilomikron kalıntısı karaciğere gelir. E vit burada olgunlaşmamış hepatik kökenli çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ile dolaşıma verilir. VLDL, dolaşımdaki lipoprotein lipaz tarafından lipolize edilerek bir kısmı düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) dönüşür. Bu dönüşüm sırasında E vit LDL'den yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ye transfer edilir (38, 13) . E vit plazmada yaygın olarak LDL ve HDL tarafından taşınır. E vit en fazla LDL'de bulunur.

Plazmada fosfolipitler arasında lipit alış verişini sağlayan fosfolipit transfer protein (PLTP) bulunmaktadır. Bu protein, aynı zamanda HDL ve LDL arasındaki α -tokoferol değişimini de sağlar. Plazmadaki E vit LDL endositozu ile hücre içine alınır. Burada Tocopherol Associated Protein (TAP) ile birleşir. TAP, hücrelerde α -tokoferol regülasyonunu sağlayan bir proteindir (48).

E vit kalp, böbrek, genital organlar, hipofiz bezi ve yağ dokularına taşınır ve bu organlarda birikirler. E vit hemen hemen tüm dokularda bulunmasına rağmen karaciğer, plazma ve yağ dokusunda daha yoğundur. E vit karaciğerde oksidasyonu sonucu tokoferoksil radikali oluşur. Bu radikal, peroksil radikali ile reaksiyona girerek α -tokoferil quinonu meydana getirir, α -tokoferil quinonun bir kısmı glukronik asitle konjuge olarak safra yoluyla atılır. Geri kalan kısmı ise böbreklerde mitokondrial enzimler aracılığıyla tokoferil hidroquinona indirgenir. α -Tokoferil hidroquinon ise α -tokoferonik asit ve α -tokoferolaktona metabolize edilerek dışarı atılır. α -Tokoferolün idrardaki diğer metaboliti ise α -CEHC [(2,5,7,8-tetrametil-2(2'-karboksietil)-6-hidroksikroman)]'tir. Plazmada E vit belirli seviyeyi aştığı zaman idrarda α -CEHC görülür. Bu durum yeterli E vit alındığının işaretidir (13, 80, 87).

2.6.5. E vitamininin antioksidan özelliği

Serbest ve reaktif oksijen çeşitleri dokulara hasar verip çeşitli hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır. Antioksidanlar ise bu serbest radikallerin zararlı etkisini inhibe etmektedir. Antioksidanlar dört yolla oksidanları etkisiz hale getirirler;

1.Toplayıcı etkisi (Scavenging): Oksidanları daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirir. Antioksidan enzimler (SOD) ve mikromoleküller bu yolla etki eder.

2. Söndürme etkisi (Quenching): Oksidanlara bir hidrojen aktararak inaktive edip reaksiyon hızını azaltır. Vitaminler, flavanoidler, timetazidin ve mannitol bu şekilde etki etmektedir.

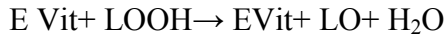
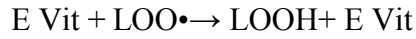
3. Zincir reaksiyonlarını kırma etkisi: Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engellemektedirler Hemoglobin, serüloplazmin ve ağır mineraller oksidanları kendilerine bağlar ve kimyasal reaksiyonu inaktive eder.

4. Onarma etkisi (Repair): Lipit protein ve DNA gibi yapılarda oluşmakta olan biyolojik molekül hasarını rejenere eder (30, 38).

Antioksidan özelliği en yüksek olan tokoferol çeşiti α -tokoferoldur. α -Tokoferol lipofilik özellik göstermesinden dolayı membran spesifik bir antioksidan olup, plazma membranı, mitokondri ve mikrozom gibi membrandan zengin hücre kısımlarında bulunmaktadır. Çok güçlü bir antioksidan olarak, zar fosfolipitlerinin yapısındaki doymamış yağ asitlerini serbest radikallerin etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Doymamış yağ asitleri, çift bağlara sahip oldukları için oksijen ile hızlı bir şekilde reaksiyona girerek mitokondri, mikrozom ve hücre içi zarların yapısını ve metabolizmasını bozan peroksit ve hidroperoksitleri doyurarak peroksit radikallerinin tekrar etkinliğini azaltır. Böylece peroksit oluşumu önlenmiş olur (50, 100). Ayrıca lipit

peroksil radikalini ortadan kaldırır ve lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sona erdirir. Bu özelliğinden dolayı zincir kırıcı (Chain Breaking) antioksidan olarak bilinir. E vit, süperoksitlenmiş hidroksil radikallerini, tek oksijeni indirger ve nitrik oksit ile reaksiyona girer (50).

E vit, hücre ve organellerin membran lipitleri üzerindeki etkisi nedeniyle membranları oksidatif hasara karşı korur ve böylece genel olarak membran stabilitesini sağlar (98). E vit hücre solunumu ve nükleik asit sentezinde de yer almaktadır. E vit Lipid peroksit radikalini (LOO) lipid hidroperoksit radikaline (LOOH) indirger.



Sonuç olarak E vit zincir kırıcı bir oksidan olmasıyla birlikte ayrıca radikal giderme, baskılama, onarma ve endojen savunma mekanizmalarının tümünü kullanabildiği, membran stabilitesini koruduğu ve bu nedenle de çok hızlı ve geniş bir antioksidan etki kapasitesine sahip olduğu savunulmaktadır (11, 25).

2.6.6. E vitamininin diğer işlevleri

A vitamininin bağırsaktan emilimini ve dokulardaki düzeyini artırma (48), kanseri önleme, DNA sentezinde rol alma, bağışıklık sisteminde özellikle yardımcı T hücre sayısını ve etkisini artırma, B lenfositlerini uyarma ve Ig sentezini artırma da E vit'in diğer işlevleri arasında yer almaktadır (53).

2.6.7. E vitamininin yetersizliği

İnsan ve hayvanlarda E vit eksikliğinde gözlenen belirtiler birbirinden farklıdır ve insanlarda bu vitaminin eksikliği çok az görölmektedir. Hayvanlarda deneysel olarak eksikliği oluşturulmuş ve bazı sonuçlar elde edilmiştir (15, 50).

Hayvanlarda kısırlık, fetusun gelişmemesi, kanama, beyin dokusunun yumuşaması, kas hastalıkları, karaciğer hasarı gibi bozukluklar gösterilmiştir. İnsanlarda ise E vit'in kandaki düzeyi ölçülerek bazı hastalıklarda miktarının düşük olduğu görölmüştür. Akne, anemi, enfeksiyon, bazı kanser türleri, diş eti hastalıkları, safra kesesi taşı, sinir-kas hastalıkları, Alzheimer tipi sorunları olan kişiler bu duruma örnek oluşturmaktadır (57).

Erken doğanlarda (prematüre) ya da yeni doğan bebeklerde, yeterince E vit depoları olmadığı ve doğumdaki LDL miktarları düşük olduğundan E vit yetersizliğine karşı oldukça hassastırlar. Prematüre bebeklerde eksikliğine bağlı olarak anemi gözlenebilir. Eksikliğinde kan hücreleri dayanıksız olup özellikle eritrositler kolaylıkla parçalanmaktadırlar. Parçalanan bu hücrelerden ortaya çıkan yıkım ürünlerinin etkisiyle kaslarda normal dışı yağlanma ve karaciğer ile dalak sorunları oluşur (22, 61).

2.6.8. E vitamininin Toksisitesi

E vit insanlarda ve hayvanlarda fazla olması toksik etkiye neden olmamaktadır. E vit gereğinden fazla alındığında birkaç gün içerisinde dışkı ve idrarla vücuttan uzaklaştırılır. Diğer yağda eriyen vitaminler gibi depolanmaz. Çok yüksek dozları bulantı ve ishal yapabilir. Yapılan hayvan deneylerinde yüksek dozda verilen E vit'in büyümeyi durdurduğu, kasları zayıflattığı, alyuvar sayısını azalttığı ve kemikleşmeyi yavaşlattığı görölmüştür (33, 50).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda kullanılan gereç ve yöntemler aşağıda belirtilmiştir.

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda, 4 aylık 200-300 g ağırlığında toplam 28 adet erişkin erkek Spraque-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Hayvanlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda uygun kafesler içinde barındırılarak serbestçe beslenmeleri ve su içmeleri sağlandı. Çalışmamızda yapılan tüm işlemler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 27.03.2013 tarihli ve 330 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Deney hayvanları her bir grupta 7 hayvan olmak üzere kontrol (serum fizyolojik uygulanan grup), lityum karbonat, E vit, lityum karbonat + E vit grubu olmak üzere toplam 4 gruba ayrıldı.

- 1) **Kontrol grubu:** Bu grubu oluşturan deney hayvanlarına 20 gün boyunca günde bir kez vücut ağırlıklarına göre hesaplanarak belirlenen dozda serum fizyolojik (lityum karbonat çözücüsü olduğundan, 2 cc/kg) i.p olarak verildi.
- 2) **Lityum karbonat grubu:** Bu gruptaki deney hayvanlarına 20 gün boyunca günde bir kez lityum karbonat SF içinde çözülerek 100 mg/kg i.p olarak verildi (3, 32, 66, 106).
- 3) **E vit grubu:** Bu gruptaki deney hayvanlarına 20 gün boyunca günde bir kez 100 mg/kg E vit i.p olarak verildi (84, 97).

4) Lityum karbonat+ E vit grubu: Bu gruptaki deney hayvanlarına 20 gün boyunca günde bir kez 100 mg/kg lityum karbonat ve 100 mg/kg E vit i.p olarak verildi (E vit lityum karbonattan 30 dk önce verilmiştir.).

Tablo 3.Deney Takip Çizelgesi lityum karbonat: 100mg/kg, E vit : 100mg/kg, SF:2 cc/kg

GRUPLAR GÜNLER	Kontrol	E Vit	Lityum karbonat	Lityum karbonat + E Vit
1.gün	SF (2cc/kg)	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
2.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
3.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
4.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
5.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
6.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
7.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
8.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
9.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
10.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
11.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
12.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
13.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
14.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
15.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
16.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
17.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
18.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
19.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
20.gün	SF	100 mg/kg	100 mg/kg	E vit Lityum karbonat
21.gün	KESİM	KESİM	KESİM	KESİM

3.2. Kimyasallar

Lityum karbonat olarak, Merck Art 5670 kodlu Lithium carbonate rein, Li_2CO_3 kullanıldı. E vitamini olarak ise Aksu Farma (İstanbul, Türkiye), dl-Alfa Tokoferol asetat, Evigen® adlı ürünü kullanıldı.

3.3. Vücut Ağırlıklarının Ölçümü

Sıçanların vücut ağırlıkları verilecek madde dozlarını belirlemek üzere deney süresince her gün tartıldı. Deney sonunda ise yine her gruptaki hayvanların vücut ağırlıkları, sağ ve sol testis ölçümü birbirleriyle karşılaştırmak için yapıldı ve kaydedildi.

3.4. Bouin Çözeltisinin Hazırlanması

Dokuların tespitinde kullanılacak Bouin çözeltisi aşağıdaki şekilde hazırlandı;

- ❖ Doymuş pikrik asit çözeltisi 75 ml
- ❖ Formaldehit (% 40) 25 ml
- ❖ Glasiyal asetik asit 5 ml

Molekül ağırlığı kadar tartılan pikrik asit (12.2 g) 1000 ml saf su içerisinde çözüldü. İyice çözdürülmesine dikkat edilerek gerekli miktarda pikrik asit kullanıldı. Çözelti kullanılmadan önce süzüldü. Bouin çözeltisini hazırlamak için önce doymuş pikrik asit çözeltisi ile formaldehit karıştırıldı, daha sonra üzerine yavaşça glasiyal asetik asit ilave edilerek çözelti karıştırıldı.

3.5. Dokuların Alınması

Hayvanların son enjeksiyondan 24 saat sonra vücut ağırlıkları ölçülüp kaydedildi. Ketamin (90 mg/kg) + ksilazin-hidroklorür (10 mg/kg) anestezisi ve servikal dislokasyon ile öldürüldüler (9). Hayvanların karın bölgesi açılarak testisleri çıkarıldı.

3.6. Testis Ağırlıklarının Ölçümü

Testisler çevre dokulardan iyice temizlendikten sonra her biri Ohaus (Adventurer Pro AV264C) marka hassas terazi ile tartıldı. Testis ağırlıkları her sıçan için ayrı ayrı sağ ve sol olmak üzere tartılarak kaydedildikten sonra, sol testisler Bouin çözeltilisine ve sağ testisler ise %10'luk formaldehit içerisine alındı. Toplam testis ağırlık indeksi aşağıda verilen formül ile hesaplandı;

$$TAİ: [(sağ+sol testis ağırlıkları toplamı)/vücut ağırlığı] \times 100$$

3.7. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması

Çıkarılan sol testislerin üzerine Bouin çözeltilisi, sağ testislerin üzerine ise %10'luk formaldehit döküldükten sonra testislerin uzun eksenlerine dik olacak şekilde enjektör ucu ile testislerin kapsüllerine fiksatif daha iyi içine alabilmesi için karşılıklı birkaç delik açıldı. Fiksatif içerisindeki testis dokuları sertleştikten sonra testisler enine olacak şekilde önce ortadan iki eşit parçaya ve daha sonra bu parçalar da yeniden ikiye bölünerek kasetlere alındı. Dokular fiksatiflerin içerisinde toplam 24 saat bekletildi ve daha sonra rutin doku takibi işlemi uygulanarak her hayvana ait parafin bloklar hazırlandı.

Parafin bloklar hazırlamak için kullanılan doku takip yönteminin basamakları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Testis dokularının takibinde kullandığımız yönteme ait süreler

Kullanılan kimyasallar	Uygulama süresi(saat)
Bouin Çözültisi	24
%70 Alkol	1
%80 Alkol	1
%90 Alkol	1
%96Alkol I	1
%96 Alkol II	1
%100Alkol I	15-20 dk
Ksilol I	10 dk
Ksilol II	10 dk
%50 Parafin - %50 Ksilol	30 dk
Parafin I	45 dk
Parafin II	1
Parafin III	1
Bloklama	

% 10' luk formaldehit ile tespit edilen dokular rutin histolojik işlemlerden geçirilerek parafin blok haline getirildi.

3.8. Boyaların Hazırlanması

3.8.1. Periyodik Asit-Schiff+Hematoksilen (PAS+H) boyasının hazırlanışı

Kesitlerin boyanmasında kullanılacak boya çözeltisi aşağıdaki şekilde hazırlandı:

A.Periyodik asit	1 g
Saf su	200 ml
B.Schiff çözeltisi;	
Bazik fuksin	1 g
Saf su	200 ml
C.Potasyum metabisülfid	2 g
D.Hidroklorik asit	2 ml
E.Aktif kömür	2 g

Schiff çözeltisi boyama yapılmadan bir gün önce hazırlandı. Periyodik asit saf suda çözdürüldü ve kaynatıldı. Kaynatılan çözeltiye bazik fuksin eklenerek karıştırıldı ve 50°C'ye kadar soğutuldu. Daha sonra 2 g potasyum metabisülfid eklenerek karıştırıldı ve 2 g aktif kömür eklenip yeniden karıştırıldıktan sonra karanlık ortamda oda sıcaklığında bir gece bekletildi. Çözelti kullanılmadan önce süzüldü.

3.9. Kesitlerin Alınması ve Boyanması

Her bloktan 30 µm trim aralığı ile 3 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Her lam üzerinde 2 kesit olacak şekilde ve kesitin alınma sırasına göre lamalar numaralandı. Her bloktan alınan 3 µm kalınlığındaki seri kesitlerden oluşan lamalar ışık mikroskopunda inceleme için H-E ve PAS+H ile boyandı. Boyama yönteminin basamakları ve uygulama süreleri Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5. Hematoksilin-Eozin boyama yöntemi basamaklarına ait uygulama süreleri

Kullanılan kimyasallar	Uygulama süresi(dk)
Ksilol I	10
Ksilol II	10
%96 Alkol I	5
%96 Alkol II	5
%95Alkol I	5
%90 Alkol	5
%80Alkol	5
%70Alkol	5
Distile Su	5
Hematoksilen	1
Çeşme suyunda yıkama	Suyun rengi şeffaf olana kadar
Eozin	5
%70 Alkol	2
%80 Alkol	2
%90 Alkol	2
%96 Alkol I	2
%96 Alkol II	2
Ksilol I	10
Ksilol II	10
Lamların kapatılması	

Tablo 6. PAS+H boyama yöntemi basamaklarına ait uygulama süreleri

Kullanılan kimyasallar	Uygulama süresi(dk)
Ksilol I	10
Ksilol II	10
%96 Alkol I	5
%96 Alkol II	5
%90 Alkol	5
%80Alkol	5
%70Alkol	5
Distile Su	2
Periyodik asit	15
Distile su	2
Schiff çözeltisi	15
Çeşme suyu	2
Hematoksilen	1.5
Çeşme suyu	2
%70 Alkol	2
%80 Alkol	2
%90 Alkol	2
%96 Alkol I	2
%96 Alkol II	2
Ksilol I	10
Ksilol II	10
Lamların kapatılması	

3.10. Histolojik Değerlendirme

H-E ve PAS+H ile boyanan kesitlerin histolojik değerlendirmesi için DP 70 dijital kamera ile donatılmış Olympus BX51 ışık mikroskopu (Olympus Corp. Tokyo, Japonya) kullanıldı. Hazırlanan preparatlarda, interstisyel alanlar ve seminifer tübüller ayrı ayrı değerlendirildi. Bazal membran, spermatogenik seri hücreler, Sertoli hücreleri, Leydig hücreleri, bağ dokusunda yer alan hücre, lif, damar yapısı ve damarlardaki kanlanma açısından bu mikroskopta incelenerek grupları temsil eden görüntüler elde edildi.

3.11. İstatistiksel Analiz

Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 20 ve Minitab 16 paket programlarından yararlanılmıştır. İlk ve son vücut ağırlığı, sağ testis ağırlığı, sol testis ağırlığı, toplam testis ağırlığı ve TAI indeksi değişkenlerinin gruplara göre normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk normalite testi ile araştırılmıştır. Grupların herbirini normal dağılım gösterdiği değişkenlerde gruplar tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılırken, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde farklılık Kruskal Wallis testi ile araştırılmıştır. Tek yönlü varyans analizi uygulanan değişkenlerde grupların ortalama \pm standart sapma değerleri verilirken, Kruskal Wallis testi uygulanan değişkenler için medyan (Q25-Q75) gösterilimi yapılmıştır. Tek yönlü varyans analizinde varyansların homojen olduğu durumlarda Tukey HSD, olmadığı durumlar için ise Tamhane testi kullanılarak gruplar arası ikili karşılaştırmalar yapılmıştır.

4 grup kendi içinde ve ikili işlemlere göre iki yönlü varyans analizi (tek faktör tekrarlı) ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonuçlarında $p < 0.05$ olan durumlar için anlamlı farklılıklar olduğu kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler Tablo. 7-11 ve Şekil. 11-16'da belirtilmiştir. Işık mikroskopik olarak kontrol ve deney gruplarını oluşturan sıçan testislerinin genel görünümünü saptamak için H-E ve PAS+H boyası uygulanmış ve gözlemlere ait veriler mikrograflar eşliğinde aşağıda ilgili bölümlerde yer almaktadır.

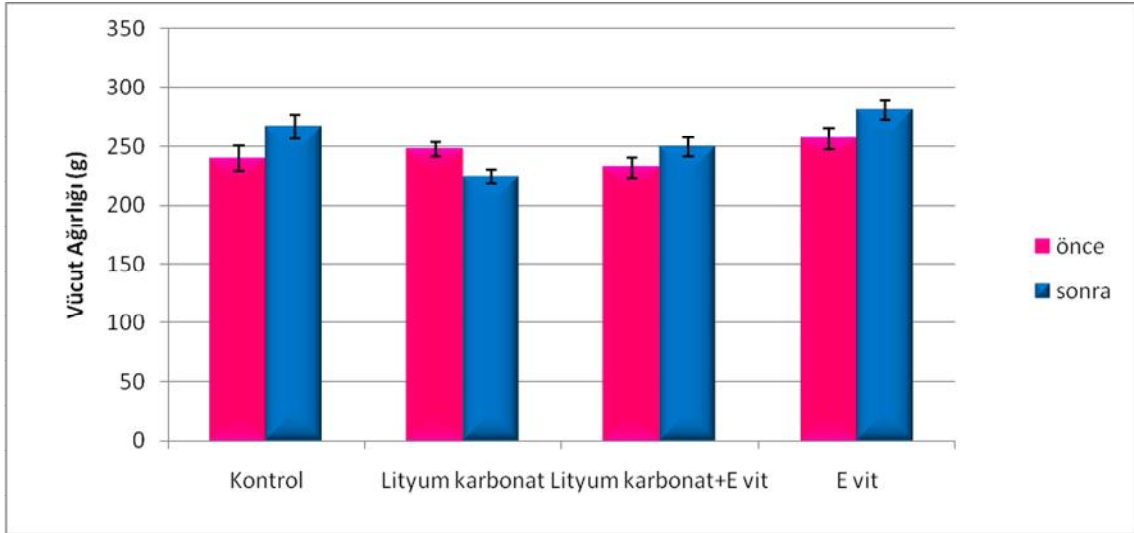
4.1. Vücut ve Testis Ağırlığı Bulguları

4.1.1. Vücut ağırlığı analizi

Tüm deney grupları deney öncesi ve deney sonrası vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,871^{ns}$). Kontrol grubunda deney öncesi ve deney sonrası sıçanların vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,371^{ns}$). Lityum karbonat uygulanan grupta deney öncesi vücut ağırlığı ile deney sonrası vücut ağırlığı karşılaştırıldığında deney öncesi vücut ağırlığı ortalamaları deney sonrası vücut ağırlığı ortalamalarından yüksek saptanmış, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,564^{ns}$). Lityum karbonat +E vit ve E Vit uygulanan grupta deney öncesi vücut ağırlığına göre deney sonrası vücut ağırlığı artış göstermiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla, $p=0,845^{ns}$, $p=0,487^{ns}$). (Tablo 7, Şekil 11)

Tablo 7. Gruplara göre deney öncesi ve deney sonrası vücut ağırlığı farkları ($p>0,05$)

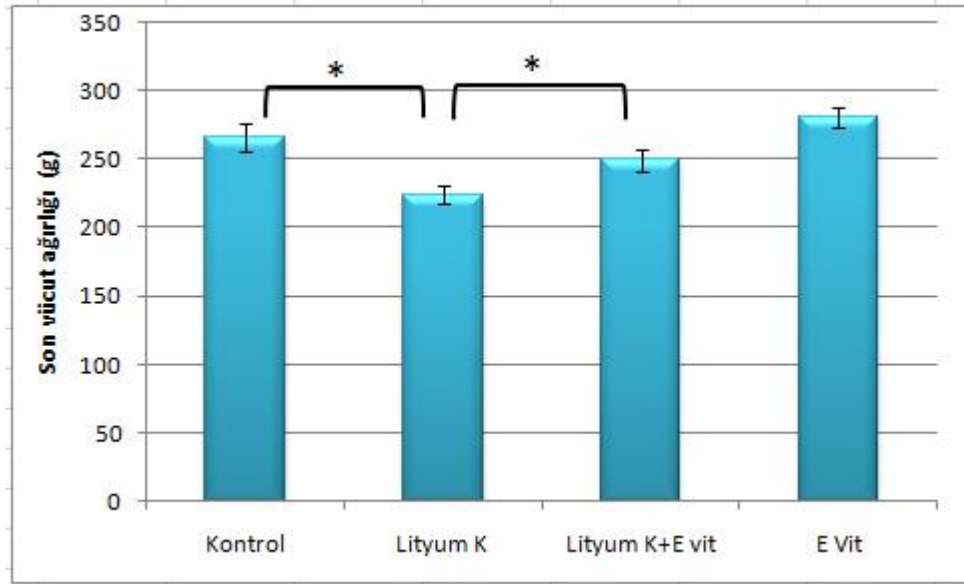
Gruplar	Ortalamalarının Farkı (g)	P
Kontrol	26,50	0,371 ^{ns}
Lityum karbonat	-22,86	0,564 ^{ns}
Lityum karbonat+E vit	17,14	0,845 ^{ns}
E vit	24,29	0,487 ^{ns}



Şekil 11. Deney öncesi ve sonrası vücut ağırlığı farkları(g)

Deney öncesi vücut ağırlıkları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,940^{ns}$)

Deney sonrası vücut ağırlıkları gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ile lityum karbonat grubu ve lityum karbonat grubu ile E vit grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (sırasıyla, $p=0,021^*$, $p=0,00^{***}$)(Şekil 12). Lityum karbonat grubunda anlamlı farklılık negatif yönde olduğu için vücut ağırlığında düşüş gözlenmiştir. Kontrol ile lityum karbonat+ E vit grubu, lityum karbonat+ E vit ile lityum karbonat, kontrol ile E vit ve E vit ile lityum karbonat+ E vit grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla, $p=0,839^{ns}$, $p=0,450^{ns}$, $p=0,936^{ns}$, $p=0,182^{ns}$)



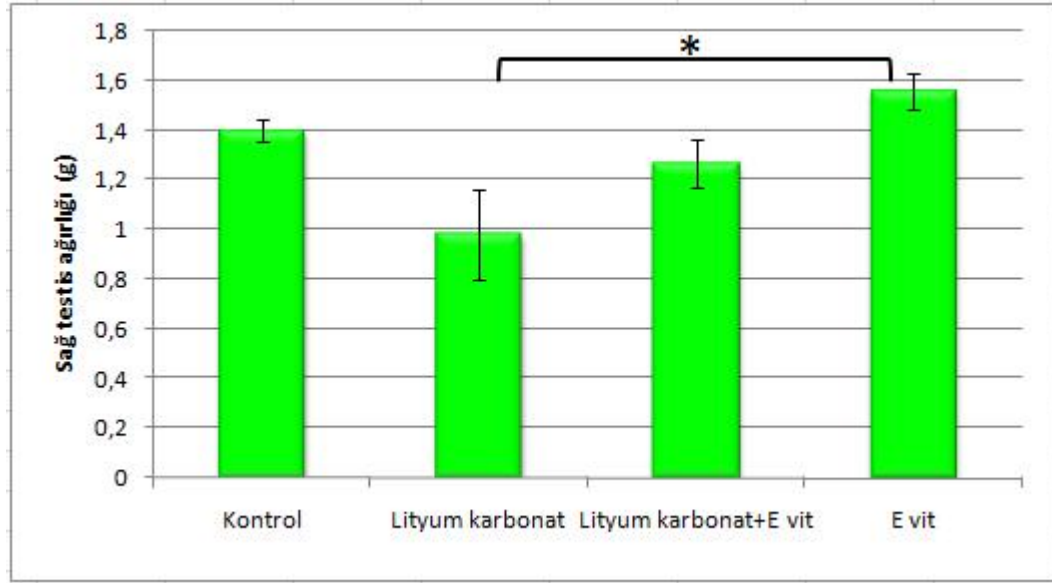
Şekil 12. Deney sonrası vücut ağırlıklarının gruplar arasında karşılaştırılması

4.1.2 Sağ testis ağırlığı

Gruplar sağ testis ağırlığı bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmiştir ($p < 0,01^{**}$). Lityum karbonat ile E vit grubu arasında sağ testis ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p = 0,009^{**}$). Lityum karbonat grubu ile Lityum karbonat+ E vit grubu arasında, kontrol grubu ile lityum karbonat grubu arasında farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir (sırasıyla, $p = 0,294^{ns}$, $p = 0,065^{ns}$). Sağ testis ağırlığı, lityum karbonat grubunda en düşük değere sahipken, kontrol grubunda en yüksek değere sahiptir (Tablo 8, Şekil 13).

Tablo 8.Grupların sağ testis ağırlıklarının karşılaştırılması

Gruplar	Ortalama±Standart sapma	P
Kontrol	1,399±0,123	p<0,01**
Lityum karbonat	0,982±0,480	
Lityum karbonat+ E vit	1,268±0,261	
E vit	1,559±0,188	



Şekil 13. Grupların deney sonu sağ testis ağırlıkları

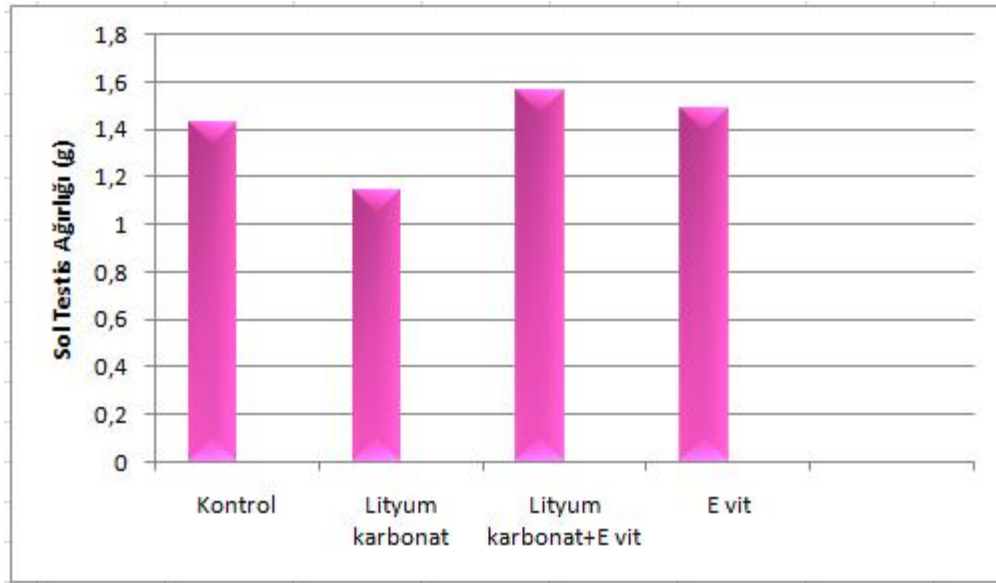
4.1.3 Sol testis ağırlığı

Sol testis ağırlığı bakımından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, 4 grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,107^{ns}$). Sol testis ağırlığı lityum

karbonat grubunda en düşük değere sahipken, lityum karbonat+ E vit grubunda en yüksek değere sahiptir (Tablo 9, Şekil 14).

Tablo 9. Grupların sol testis ağırlığının karşılaştırılması

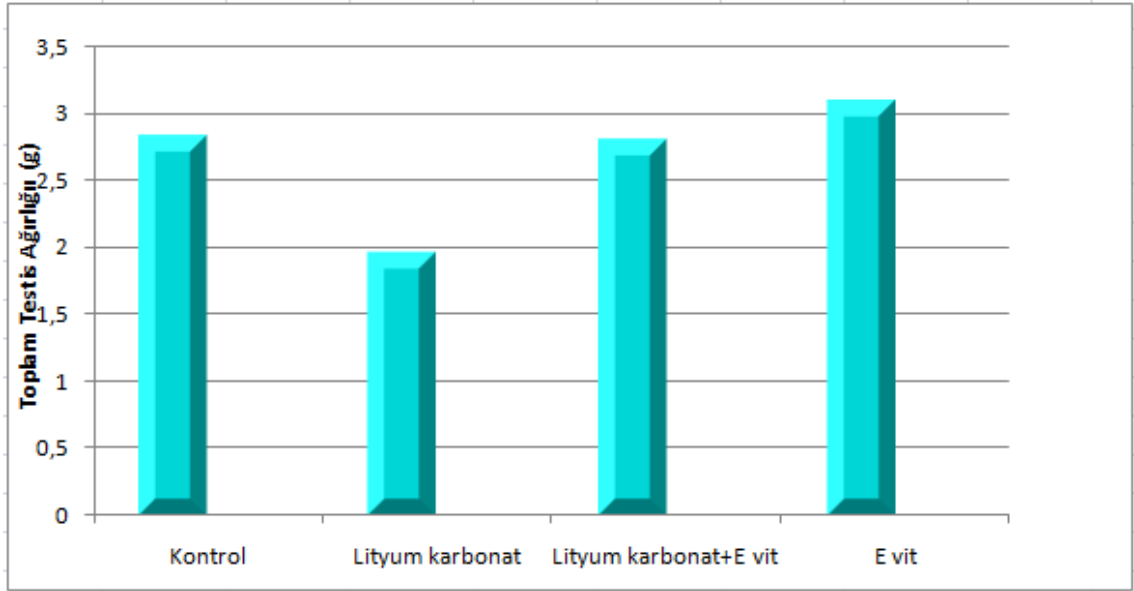
Gruplar	Medyan(Q25-Q75)	P
Kontrol	1,4267 (1,3129 - 1,4749)	p>0,05 ^{ns}
Lityum karbonat	1,1418 (0,8003 - 1,5091)	
Lityum karbonat+ E vit	1,5660 (1,3214 - 1,5833)	
E vit	1,4886 (1,3855 - 1,6852)	



Şekil 14. Grupların sol testis ağırlıklarının karşılaştırılması

4.1.4. Toplam testis ağırlığı

Gruplar arasında toplam testis ağırlıkları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir ($p=0,64^{ns}$). Buna karşın lityum karbonat grubunun kontrol, lityum karbonat+ E vit, E vit gruplarına göre daha düşük testis ağırlığına sahip olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir (Şekil 15).



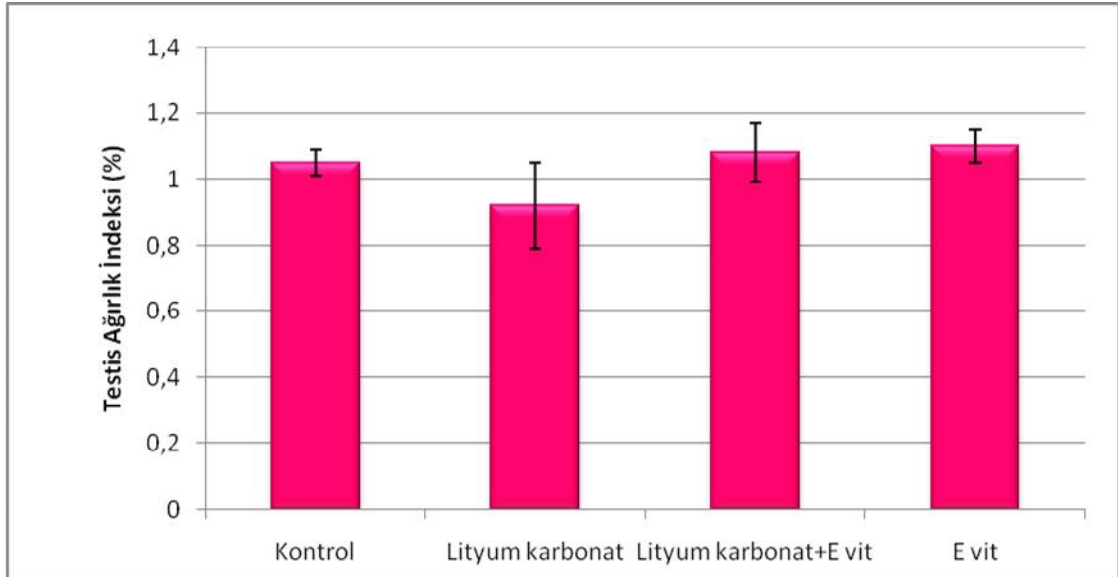
Şekil 15. Grupların toplam testis ağırlığı

4.1.5. Testis ağırlık indeksi

Gruplar arasında toplam testis ağırlık indeksi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir ($p=0,491^{ns}$, $p>0,05$). Fakat lityum karbonat grubunun kontrol, lityum karbonat+ E vit ve E vit gruplarına göre daha düşük toplam testis ağırlık indeksine sahip olduğu, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (Tablo 10, Şekil 16)

Tablo 10. Grupların testis ağırlık indekslerinin karşılaştırılması

Gruplar	Ortalama±Standart sapma	P
Kontrol	1,05±0,11	p>0,05 ^{ns}
Lityum karbonat	0,92±0,35	
Lityum karbonat+ E vit	1,08±0,24	
E vit	1,10±0,13	



Şekil 16. Grupların testis ağırlık indekslerinin karşılaştırılması

4.2. Histolojik Bulgular

Işık mikroskopik olarak kontrol ve deney gruplarını oluşturan sıçan testislerinin genel görünümünü saptamak için H-E ve PAS+H boyaları uygulanmıştır.

4.2.1. Kontrol grubu

Kontrol grubunu oluşturan sıçan testis örneklerinin ışık mikroskopik incelemelerinde, bazal membran, seminifer tübül yapıları ve interstisyel alan normal yapıda gözlemlendi (Şekil 17). İnterstisyel alanda yer alan Leydig hücreleri eozinofilik sitoplazmaları, eksantrik yerleşimli çekirdekleri ve tipik yerleşim yerleriyle normal olarak gözlemlendi. İnterstisyel alanda bulunan damarlar normal yapıda gözlemlendi (Şekil 18). PAS + H ile boyadığımız testis örneklerinde PAS pozitif boyanmış bazal membran ve tunika albuginea yapısı normal yapıda gözlemlendi (Şekil 19). Düzgün bir spermatogenezin olduğu tübül duvarı, Sertoli hücreleri, oldukça belirgin spermatogonyumları ve spermatogenik seri hücreleri ile normal yapıda gözlemlendi. Gelişmekte olan spermatidler, klasik görüntülerindeki gibi kuyruk lümende, baş tübül duvarına yönelik, Sertoli hücrelerinin arasına lokalize olmuş şekilde gözlemlendi (Şekil 20).

4.2.2. E vit grubu

Bu gruba ait sıçan testis örneklerinin ışık mikroskopik incelemelerinde, seminifer tübül, bazal membran ve interstisyel alan kontrol grubuna benzer bir yapı gösterdi (Şekil 21). Spermatogenezin normal devam ettiği gözlemlendi (Şekil 22). Seminifer tübül bazal membranları PAS pozitif boyanmış ve normal olarak bazal membran yapısı gözlemlendi (Şekil 23). Seminifer tübül duvarındaki spermatogenik hücre serileri olan, spermatogonyum, primer spermatosit ve spermatid hücreleri ile destek hücreleri olan

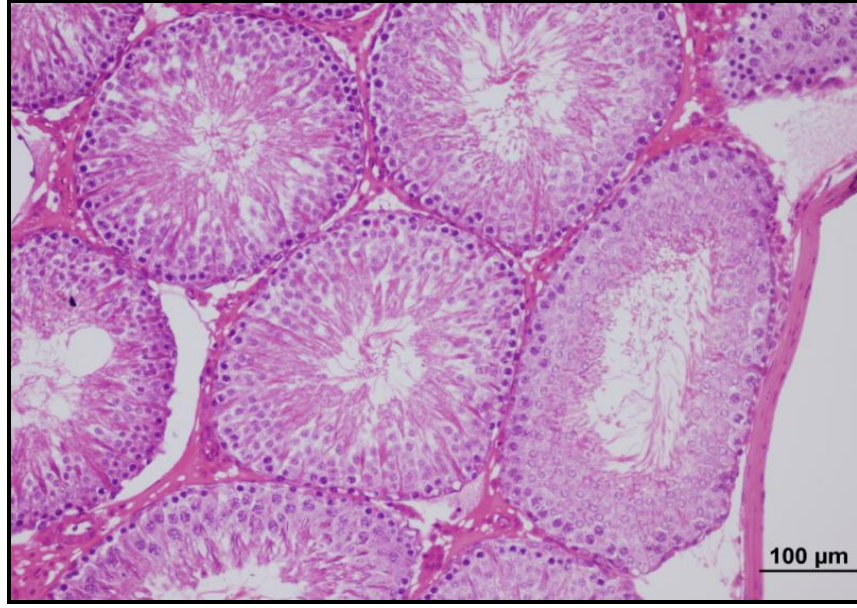
Sertoli hücreleri normal yapıda gözlemlendi. İntersitisyel alandaki kan damarları ve Leydig hücreleri normal yapıda gözlemlendi (Şekil 24).

4.2.3. Lityum karbonat grubu

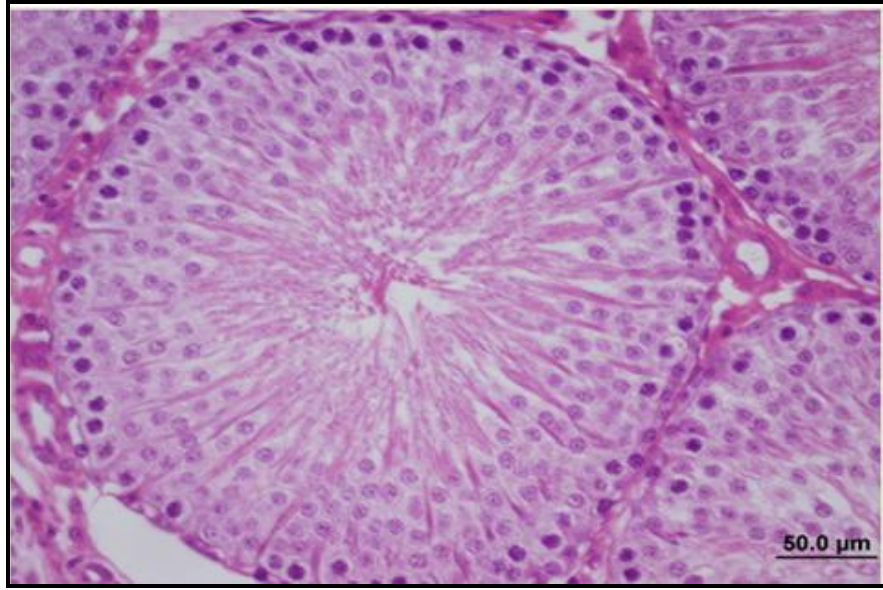
Lityum karbonat grubunu oluşturan sıçan testis örneklerinin ışık mikroskopik incelemelerinde seminifer tübüllerde hasar ve hücrel dejenerasyonlar gözlemlendi. Spermatogenetik hücrelerin bazal membrandan ayrıldığı ve bazal membranda ondülasyon, interstisyel alanda yer yer ödem oluşumu ve tunika albugineanın kalınlaştığı gözlemlenmiştir (Şekil 25). Lityum karbonat grubunda testis dokusunda özellikle seminifer tübül lümeninde az sayıda spermatozoon gözlemlendi (Şekil 28). İntersitisyel alandaki damarlarda konjesyon saptanmıştır. Spermatogonik serisinde dejenerasyonlar belirlendi. Spermatogonyum spermatozoon ve spermatid hücreleri arasında vakuol oluşumu gözlemlendi. Bazal membrana yerleşmiş spermatogonyumların sayısı azalmış ve piknotik çekirdeğe sahip olması dikkati çekti (Şekil 26). Bazı tübül lümenlerinde bulunan spermatozoonların dejenerasyon olduğu ve sayıca az olduğu gözlemlendi (Şekil 27). Tübül lümenine olgunlaşmamış hücrelerin döküldüğü ve dev hücre oluşumu gözlemlendi (Şekil 28). İntersitisyel alanda bulunan makrofaj ve Leydig hücreleri normal yapıda gözlemlendi

4.2.4. Lityum karbonat + E vit grubu

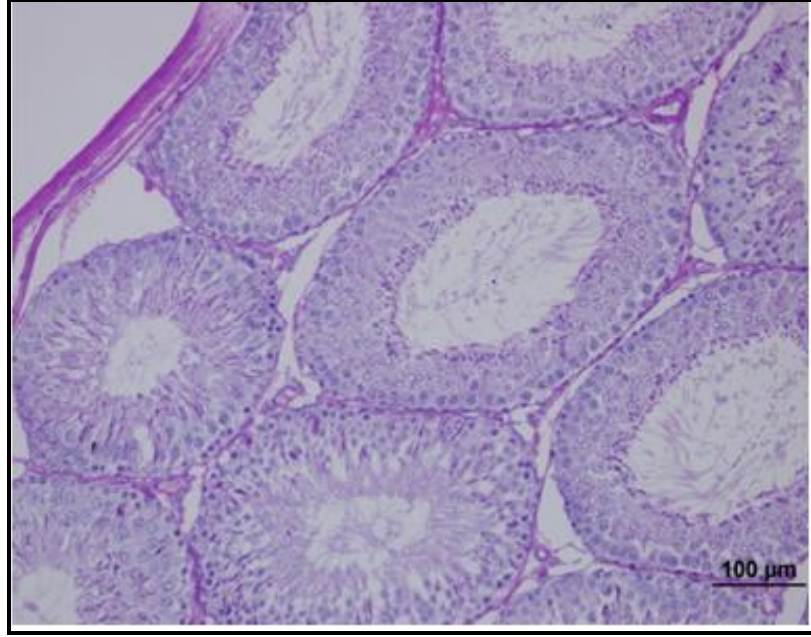
Lityum karbonat+E vit grubunu oluşturan sıçan testis örneklerinin ışık mikroskopik incelemelerinde, az sayıda tübülde hasarın devam ettiği görülmekle birlikte, tübüller hasarın azaldığı, spermatogenik hücrelerin korunduğu ve spermatogenezin devam ettiği gözlemlendi (Şekil 30-31). Tübül lümeninde bulunan kuyruklu sperm sayısı normale yakındı. Tübül lümeninde belirgin bir daralma bu grupta gözlemlenmedi ve genelde normale yakın olduğu gözlemlendi (Şekil 31) İntersitisyel alanda bulunan damarlarda konjesyon gözlemlenmedi. Leydig hücre yapıları normal gözlemlendi. PAS pozitif boyanmış bazal membran yapısı normal gözlemlendi (Şekil 32-33)



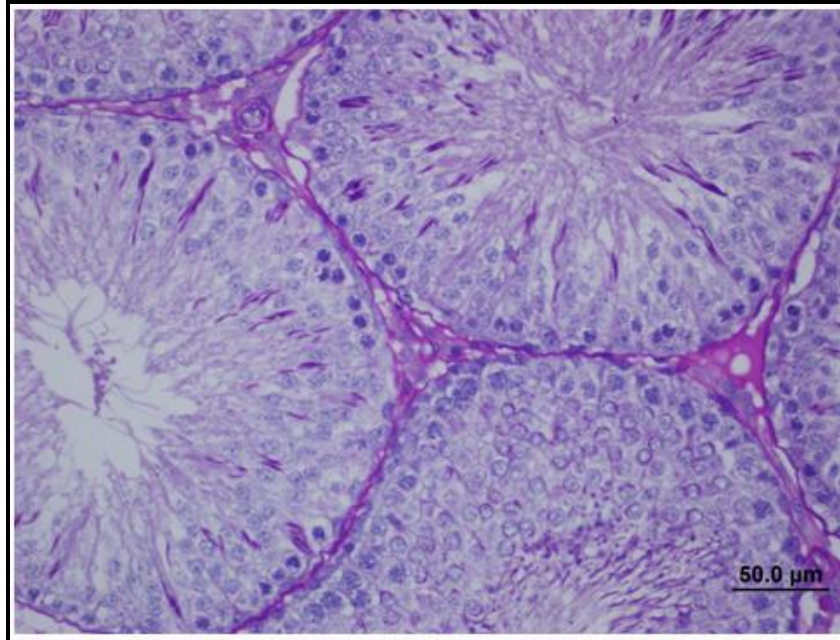
Şekil 17. Kontrol grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Normal yapıdaki seminifer tübüller, interstisyel alan, tunika albuginea ve spermatogenik hücreler görülmektedir (Bar=100 µm H-E).



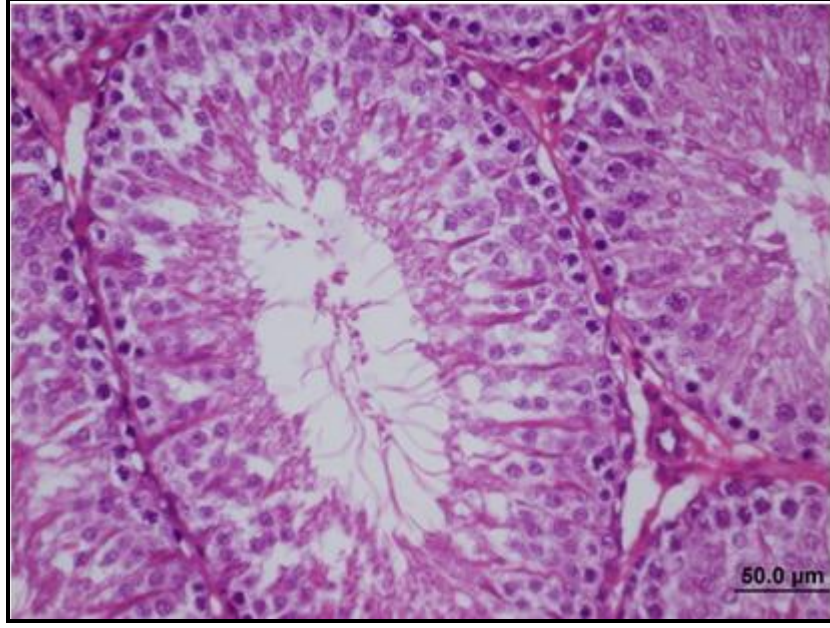
Şekil 18. Kontrol grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. İntersitisyel alan ve seminifer tübül duvarında normal histolojik yapıdaki Sertoli ve Leydig hücreleri spermatogonyum, primer spermatosit, spermatazoa hücreleri gözlemlendi (Bar= 50.0µm H-E).



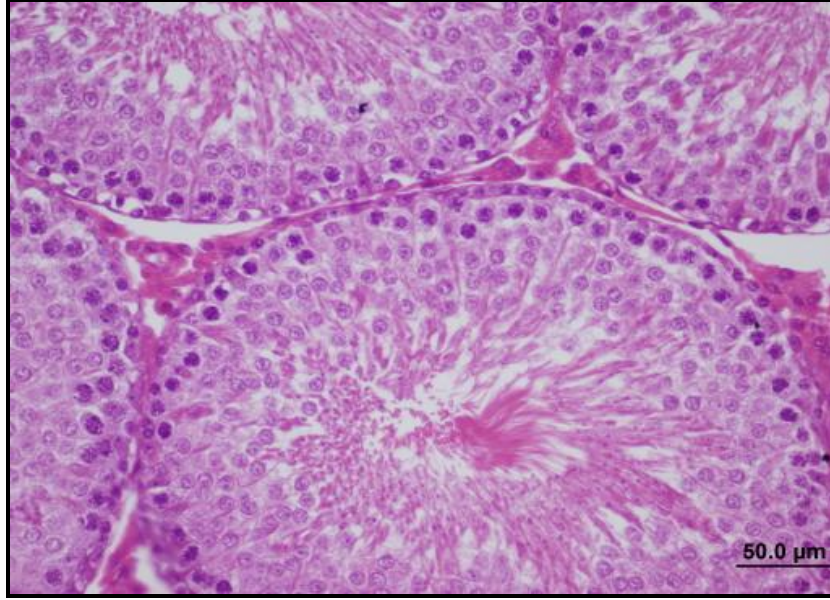
Şekil 19. Kontrol grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Tunika albuginea ve bazal membran PAS(+) boyanmıştır. Seminifer tübül duvarında normal devam eden spermatogenez gözlemlendi (Bar= 100.µm, PAS+H).



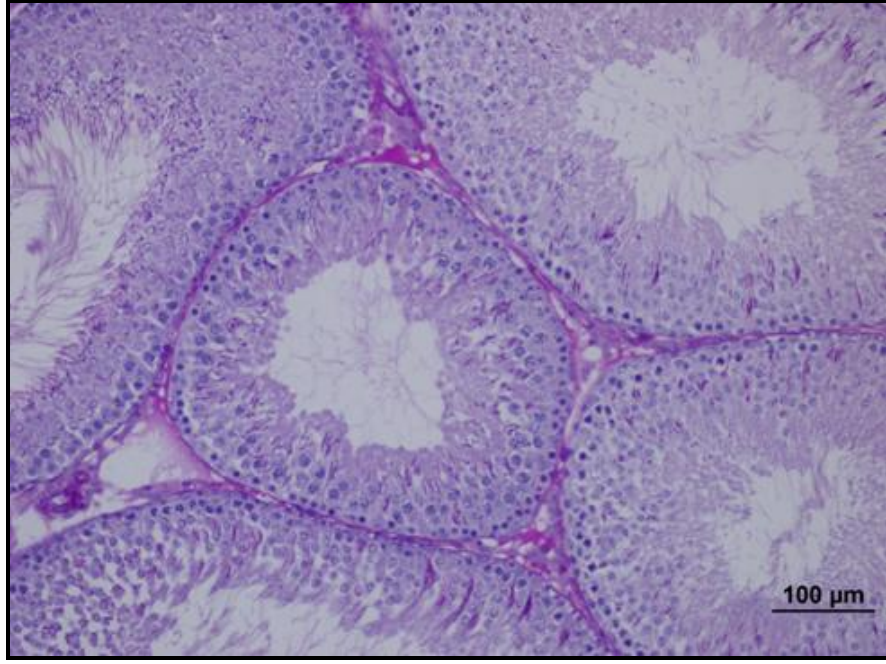
Şekil 20. Kontrol grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Bazal membran ve Leydig hücreleri ile seminifer tübül duvarında normal spermatogenetik hücreler gözlemlendi (Bar= 50.0µm, PAS+H).



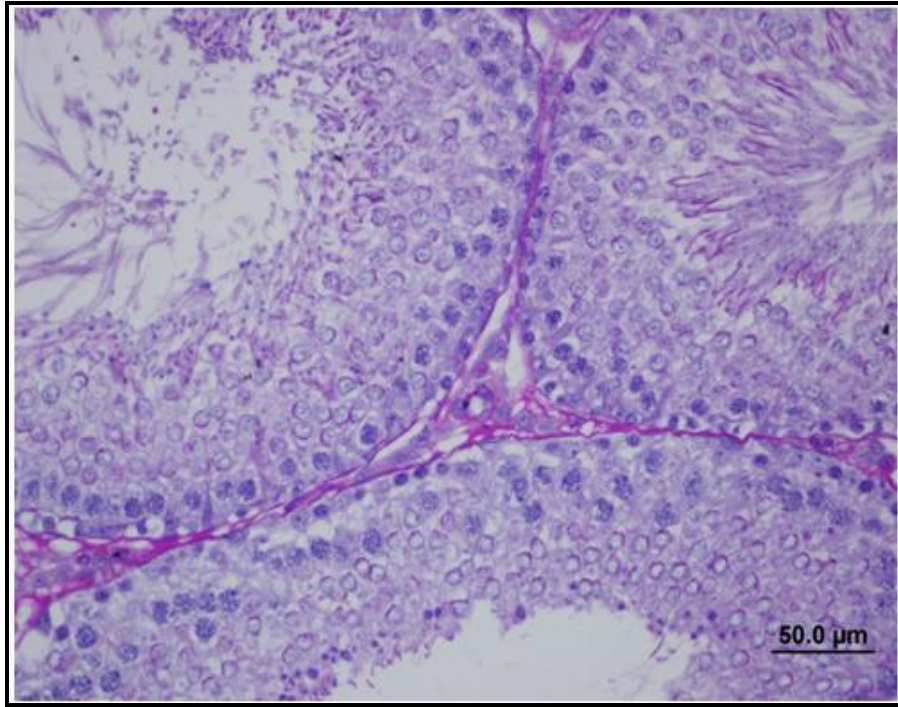
Şekil 21. 100 mg/kg E vit verilen testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Seminifer tübül duvarındaki spermatogenik hücreler ve interstisyel alandaki hücre yapılarıyla birlikte testis dokusu normal histolojik yapıda gözlemlendi (Bar=50μm, H-E).



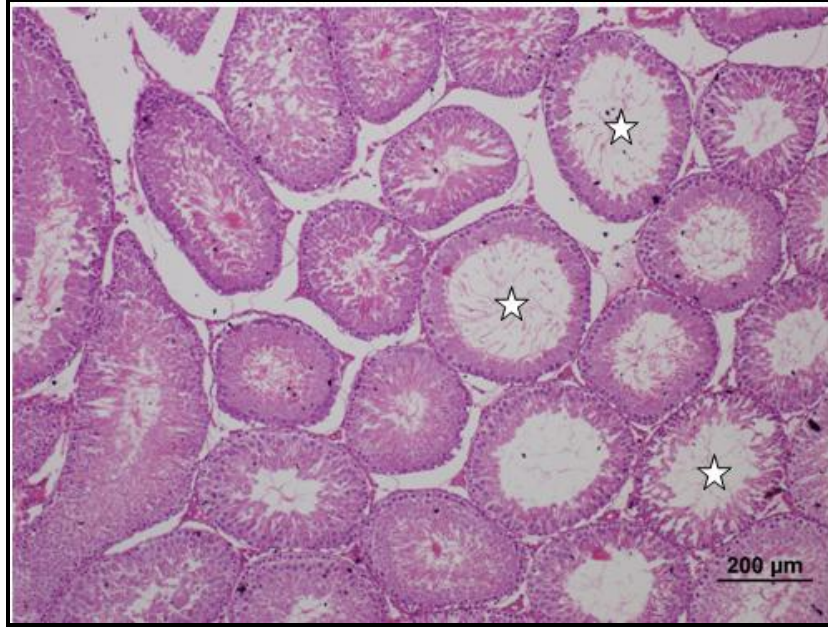
Şekil 22. 100 mg/kg E vit verilen testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Seminifer tübüller ve interstisyel alan normal histolojik yapıda gözlemlendi (Bar= 50μm, H-E).



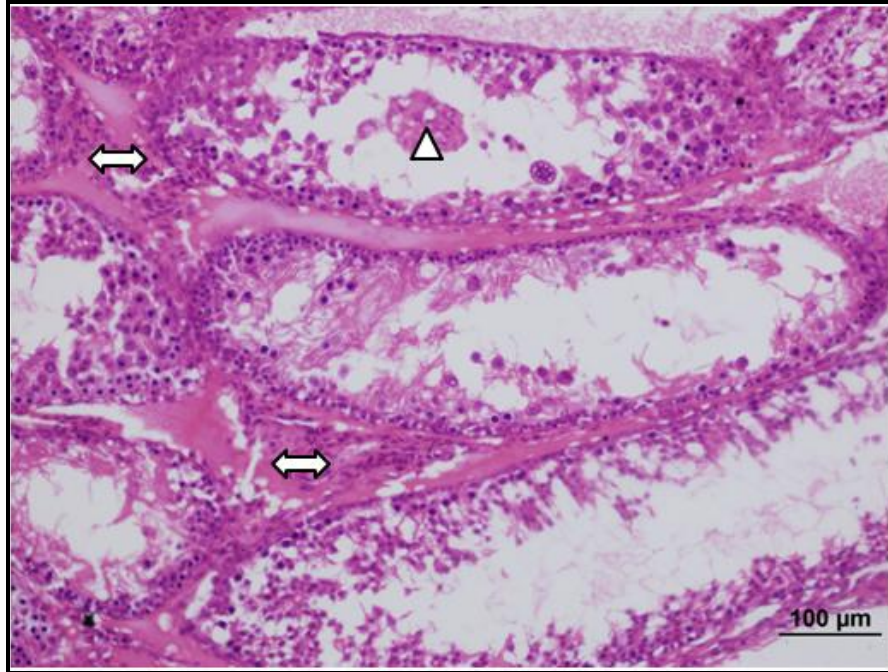
Şekil 23. 100 mg/kg E vit verilen testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Spermatogenezin devam ettiği ve normal yapıda olan seminifer tübüller gözlemlendi (Bar= 50µm, PAS+H).



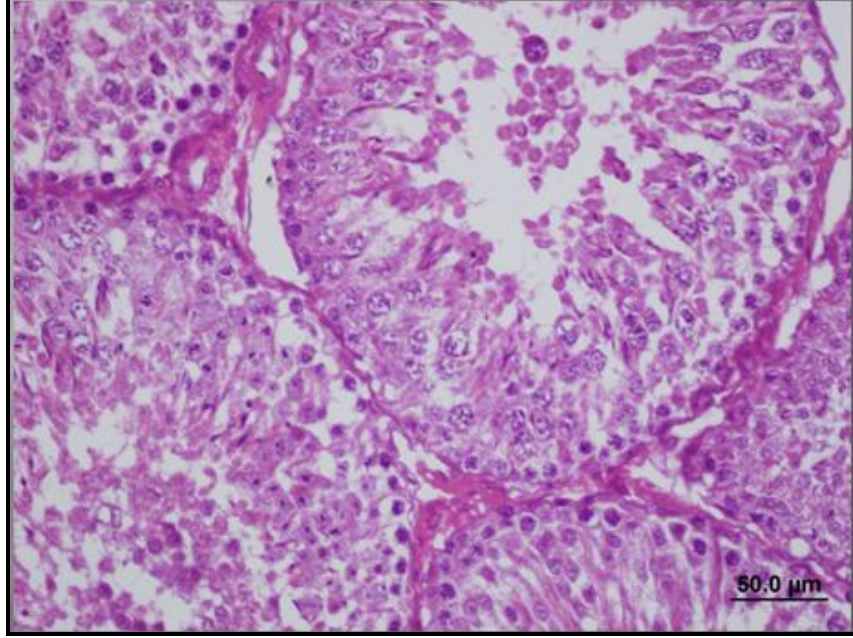
Şekil 24. 100 mg/kg E vit verilen testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Normal yapıda seminifer tübül, spermatogonyum, primer spermatosit, spermatid, Leydig hücreleri gözlemlendi (Bar= 50µm, PAS+H).



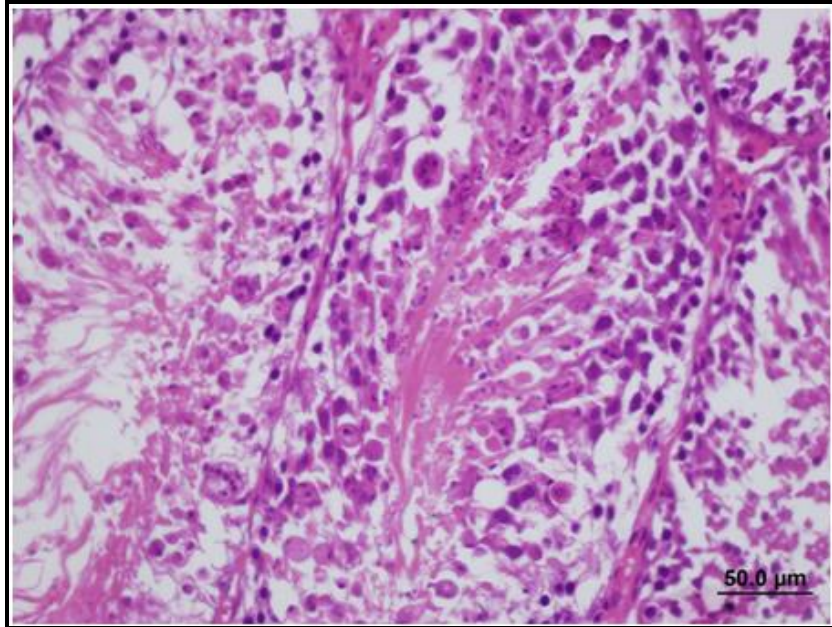
Şekil 25. 100 mg/kg lityum karbonat grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Bazal membranda ondülasyon, seminifer tübül lümeninde genişleme(☆) ve seminifer tübül epitel duvarında incelme gözlemlendi (Bar= 200μm, H-E).



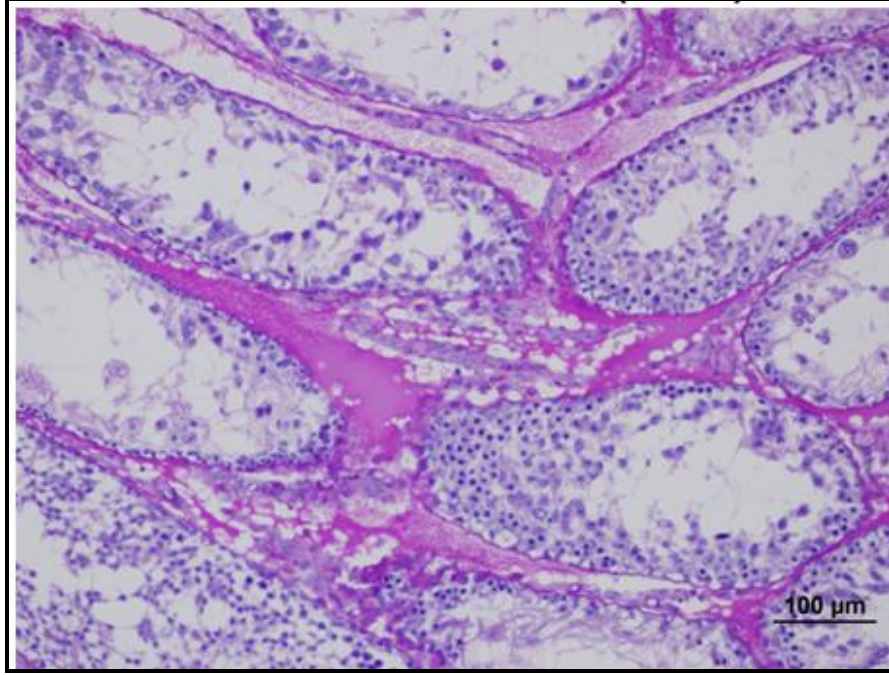
Şekil 26: 100 mg/kg lityum karbonat grubuna ait sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. İnterstisyel alanda ödem oluşumu (⇔) , seminifer tübül epitelinde dejenerasyon ve lümeneye dökülen hücreler (Δ) gözlemlendi (Bar=100μm, H-E).



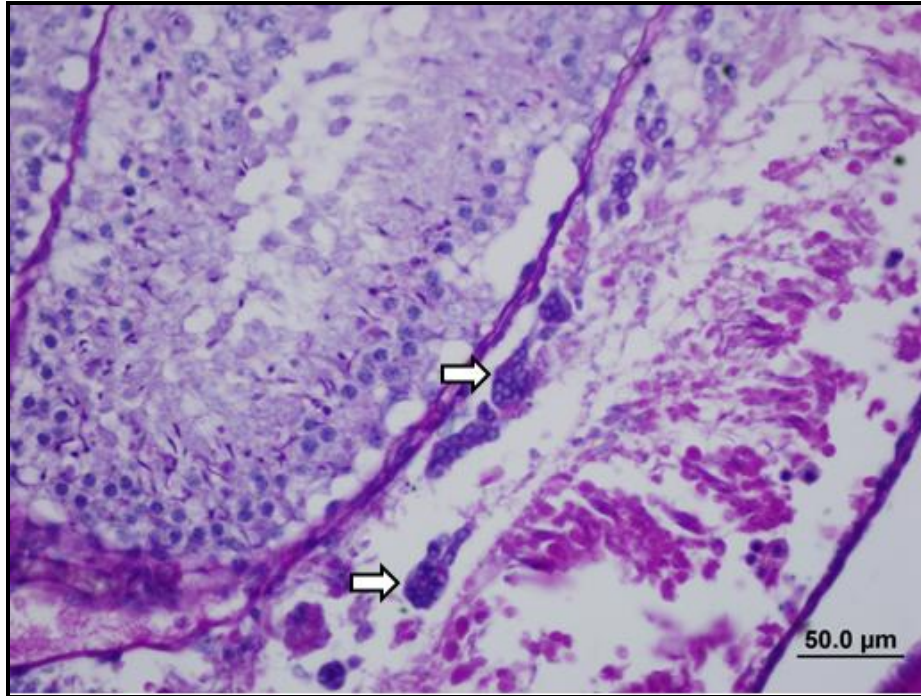
Şekil 27. 100 mg/kg lityum karbonat grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Seminifer tübüllerde spermatogenetik hücre serisinin bozulduğu, spermatogonyumların azaldığı, primer spermatoisitlerde dejenerasyon, hücreler arasında vakuol oluşumu, lümene dökülmüş hücreler ve lümende az sayıda kuyruklu sperm gözlemlendi (Bar= 50µm, H-E).



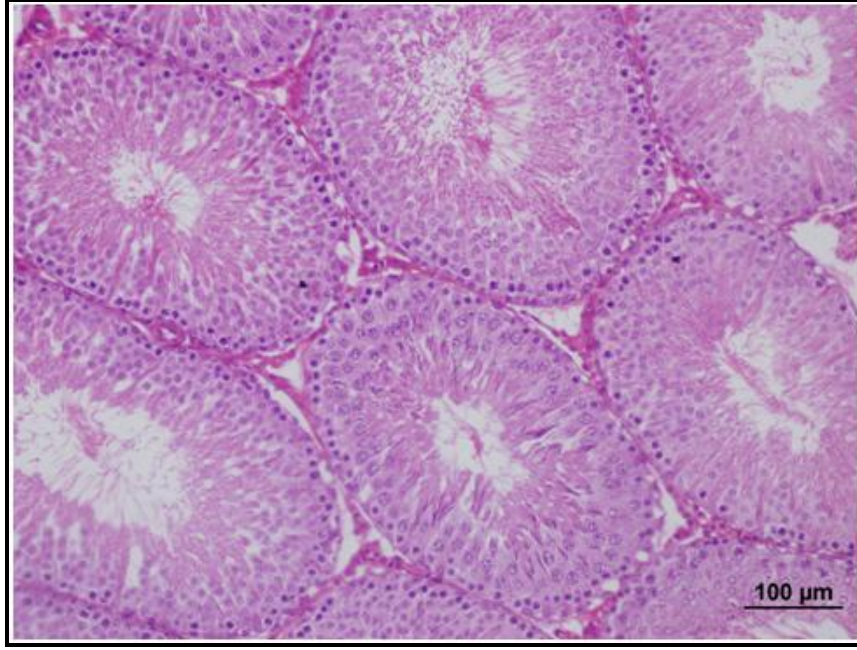
Şekil 28 . 100 mg/kg lityum karbonat grubuna ait sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Seminifer tübül epitelinde bozulmalar, spermatagenez seriyi oluşturan hücrelerin düzensiz yerleşimi, lümene dökülmüş hücreler ve dev hücre oluşumu gözlemlendi. (Bar= 50µm, H-E)



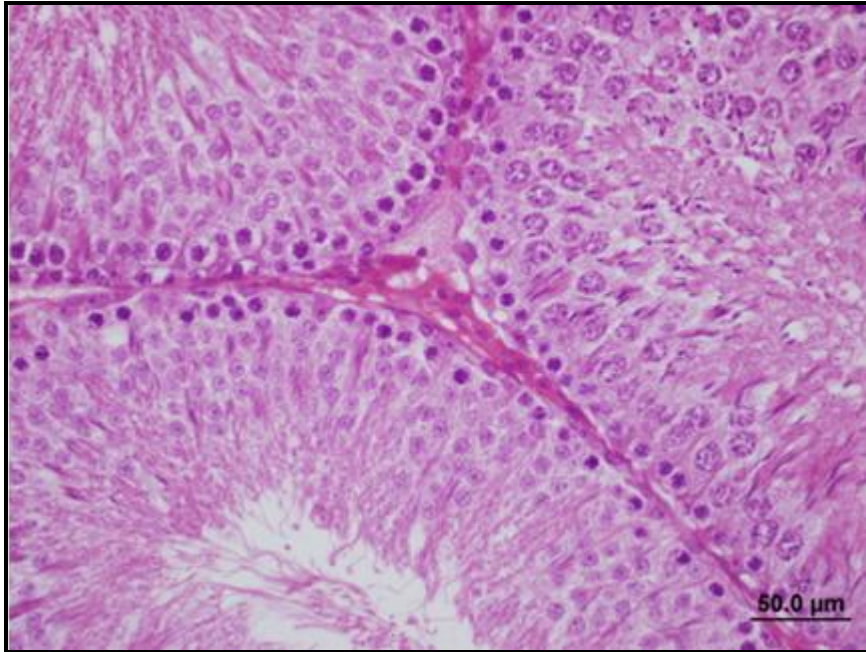
Şekil 29. 100 mg/kg lityum karbonat grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Spermatogenetik hücrelerde dejenerasyon ve interstisyel alanda ödem oluşumu gözlemlendi (Bar= 100µm,PAS+ H).



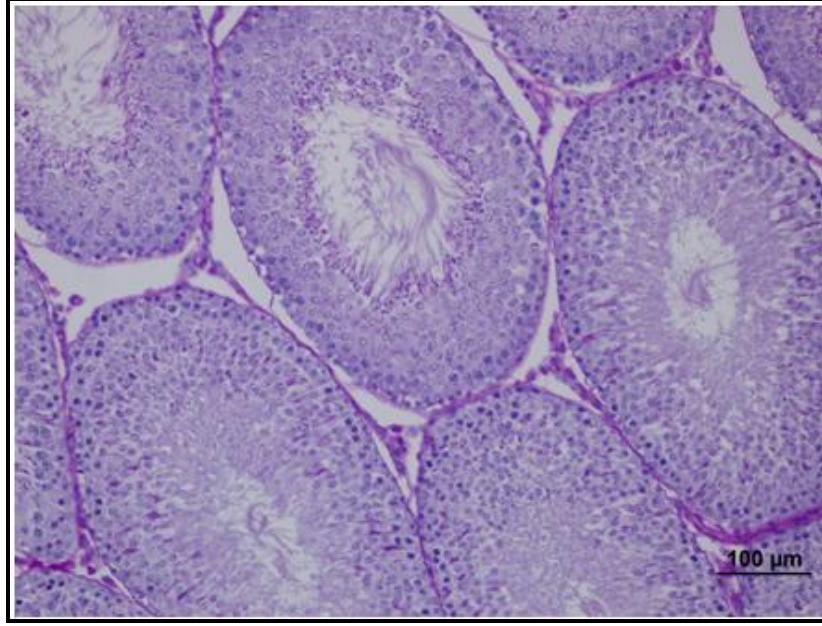
Şekil 30.100 mg/kg lityum karbonat grubuna ait sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Dejenere olan seminifer tübüller, lümeneye dökülmüş hücreler, dev hücre oluşumu(\Rightarrow), hücreler arasında vakualizasyon ve hücre serisinin bozulduğu gözlemlendi.(Bar= 50µm, H-E)



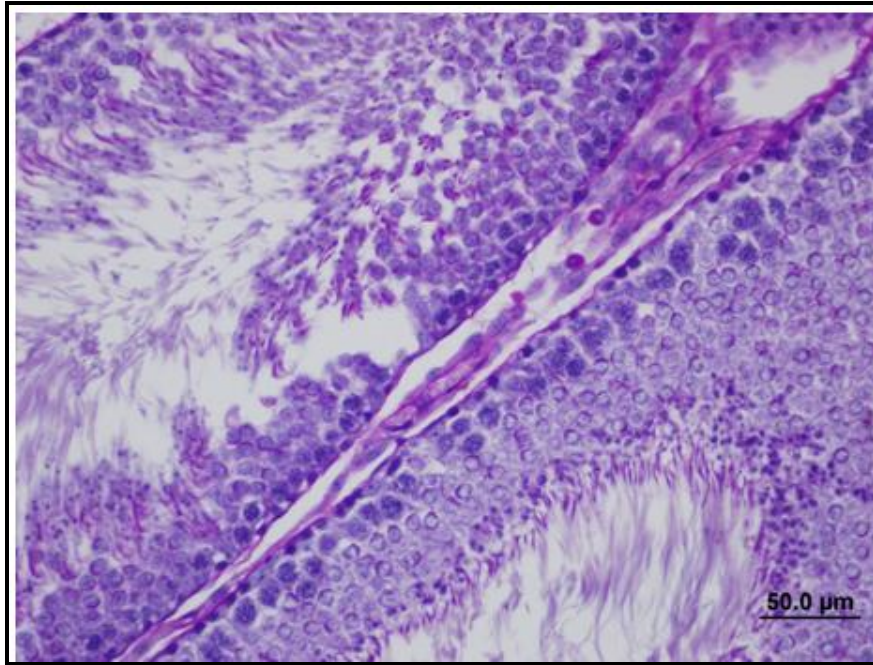
Şekil 31. 100 mg/kg lityum karbonat + 100 mg/kg E vit grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Seminifer tübüllerde normale yakın görünüm gözlemlendi (Bar= 100µm, H-E).



Şekil 32. 100 mg/kg lityum karbonat+ 100 mg/kg E vit grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. İnterstisyel alandaki ödem ve seminifer tübül hasarında azalma ve spermatozoon sayısında artış gözlemlendi (Bar=50µm, H-E).



Şekil 33. 100 mg/kg lityum karbonat + 100 mg/kg E Vit grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Leydig hücreleri, bazal membran, seminifer tübül yapısı normale yakın gözlenmektedir. Ayrıca seminifer tübüllerde hücre serisinin devam ettiği ve tübül lümeninde spermatozoon sayısının arttığı gözlemlendi (Bar=100µm, PAS+H).



Şekil 34. 100 mg/kg lityum karbonat+ 100 mg/kg E vit grubuna ait testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Normal yapıda seminifer tübüller, korunmuş spermatogenetik hücreler ve tübül lümeninde spermatozoonlar gözlemlendi (Bar=50µm,PAS+ H).

5. TARTIŞMA

Lityum, bipolar bozuklukların tedavisinde uzun zamandır kullanılan en etkili ilaçtır ve sinir hücreleri lityumun tek hedefi olan hücreler değildir. Lityumun birçok hücre tipini hedef alarak, hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve ölümünü etkilediği bildirilmiştir.

Lityumun hücre tipine bağlı olarak GSK-3 β aktivitesinin inhibisyonu yoluyla hücre dizilerine veya bazı primer hücre kültürlerinin proliferasyonu ve hücre siklus geçişlerini stimüle veya inhibe ettiği tespit edilmiştir.

cAMP molekülü cAMP bağımlı protein kinaz enzime bağlanır ve diyenin proteininin fosforilasyonunu uyarır. Diyenin proteini de kamçının kayma hareketini ve kamçının frekansını artırır. Bir çok kaynaktan lityum iyonunun cAMP ikincil haberci sisteminin aktivitesini inhibe ettiği ve cAMP konsantrasyonunu azalttığı tespit edilmiştir.

Lityumun üreme sisteminde de toksik etkileri olduğu ve fertilitiyi azalttığı, sperm hareketliliğini baskıladığı bazı çalışmalarda belirtilmiştir. Lityumun erkeklerde infertiliteye neden olduğu ilk defa 1946 yılında MacLeod ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla bildiri olarak sunulmuştur. Yapılan çalışmada in vitro koşullarda lityumun glikolizin aerobik ve anaerobik yollarını doğrudan etkilediğini ve bu yüzden lityumun konsantrasyonunda bağlı olarak hem sıçan hem insan sperm hareketlerini inhibe ettiğini göstermiştir (74).

Kolomaznik ve arkadaşları ağız yolu ile lityum alınmasının 3 saat sonrasında semedeki lityum konsantrasyonunun, kan düzeyininin 2 katı kadar olduğunu bildirmişlerdir (39).

Yapılan bir diğerk çalışmada, Raouf ve arkadaşları (1987) lityumun insan sperm motilitesine etkisini gözlemlmek için, modifiye edilmiş transmembran migrasyon metodu (TMMR) kullanılarak in vitro ortamda deney çalışması yapılmıştır. Bu metotta inkübasyon sırasında seyreltilmiş değişik dozlarda lityumun oral yolla uygulanması sonucu, lityumun sperm hareketliliğini inhibe ettiği ve kullanılan lityum dozuna bağlı olarak bu etkinin artmış ya da azalış gösterdiği tespit edilmiştir (74).

Levin ve arkadaşlarının (1981) insanlar üzerinde sperm fonksiyonunu belirlemek için yaptığı çalışmada lityum kullanan hastalar ve lityum kullanmayan insanlar deneye alınmış ve 3 hafta süren deney sonunda sonunda lityum kullanan kişilerin spermlerinin yaşayabilme yeteneği azalmış fakat sperm miktarında ve hareketliliğinde önemli derecede değişiklik gözlenmemiştir (81).

Lityumun bazı organlarda plazmadan çok daha yüksek oranlarda biriktiği gösterilmiştir ve lityumun endokrin bezler üzerinde olan etkileri, histolojik değişikliklerle gözlenebilmektedir ve bu sonuçla aracığıyla bir değerlendirme yapılabilir (20).

Altuğ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (1991) sıçanlara 200 mg/kg Lityum klorür 130 gün boyunca verilmiş ve sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Deney sonunda testis seminifer tübüllerinde spermatogenetik hücre serisini oluşturan hücrelerin dizilişinde anormallik gözlenmiştir. Spermatogonyumların etrafında vakuolleşme ve Sertoli hücrelerinin lateral duvarlarının silindiği gözlenmiştir (5).

Lityumun hipotalamus-hipofiz-gonadotrop ekseni aktivitesini azaltmaktadır ve gonodotrop hormonlarına etki ederek spermatogenezi uyaran hormonların aktivitesini düşürmektedir. Bu nedenle testisleri doğrudan etkileyerek derin komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu durumda lityumun infertiliteye olan etkisini, hipofiz düzeyinde oluşturduğunu düşündürmektedir. Lityum iyonu kan testis bariyerini kolayca geçtikten sonra seminifer tübüllerdeki hücre farklılaşmasını ve hücre döngüsünü durdurarak,

buradaki spermatozoanın seminifer tübüllerden salınımını ve olgunlaşmasını bozmaktadır. Buna bağlı olarakta lityum toplam sperm sayısını azaltmaktadır (91).

Thakur ve arkadaşlarının (2003) yaptıkları çalışmada erkek sıçanların 90 gün boyunca yemlerine değişik dozlarda (500 mg/kg, 800 mg/kg, 1100 mg/kg) lityum karbonat karıştırılmış ve deney sonunda testis, epididimis, vezikula seminalis ve prostat bezi ağırlıklarına bakılmıştır. Ayrıca testis histopatolojisi, testosteron seviyesi, sperm morfolojisi, fertilit  indeksi incelenmiştir. Yüksek doz verilen lityum karbonat gruplarında (800 mg/kg, 1100 mg/kg) testis ,epididimis ve aksesuar bezlerin ağırlığı ve epididimisin kaudal kısmında sperm sayısı ve günlük sperm üretimi, serum testosteron seviyesi ve IVF miktarı önemli derecede azalmıştır. 500 mg/kg lityum karbonat uygulanan grupta ise bu değişiklikler gözlenmemiştir. Ayrıca veziküla seminalis ve prostat bezi salgısı bloke olmuştur. 1100 mg/kg uygulanan grupta birçok seminifer tübüllerin spermatid ve spermatozoandan yoksun olduğu ve spermatogenetik seriyi oluşturan hücrelerin ve interstisyel alandaki leydig hücrelerinin dejenere olduğu, sertoli hücrelerinin ise vakualizasyonu gözlenmiştir. Deney gruplarını oluşturan sıçanlar iftleştirildiklerinde üreme indeksinde %50 azalma olduğu tespit edilmiştir (90).

Bizde yaptığımız çalışmada Thakur ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya benzer şekilde testis ağırlığının azaldığı , seminifer tübüllerde spermatozoan sayısının az olduğu ve spermatogenetik seriyi oluşturan hücrelerin hasar gördüğünü gözlemledik.

Allagui ve arkadaşları (2005) erkek ve dişi sıçanların yemlerine 2000 mg/kg ve 4000 mg/kg lityum karbonat eklenmiş ve 7, 14, 21, 28. günlerde sıçanların vücut ağırlıkları testosteron miktarı, tiroid hormon seviyesi, serum lityum konsantrasyonu ve testis histolojisini incelemiştir. Yapılan çalışmada güne bağlı olarak serum lityum seviyesi artmış olup, testosteron ve tiroid hormon seviyesinin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Deney hayvanlarının v c t ağırlığı serum lityum seviyesinin artmasına bağlı olarak azalmıştır. Seminifer tübüllerde spermatogenezin zarar gördüğü, sperm sayısının az olduğu ve olan spermlerin ise flagelledan yoksun olduğu gözlenmiştir (2).

Biz de yaptığımız çalışmada Allagui ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya benzer şekilde vücut ve testis ağırlıklarının azaldığını, seminifer tübüllerde spermatogonyumların ve tübül lümeninde sperm sayısının az olduğunu gözlemledik.

Awatef ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları çalışmada farelere 35 gün boyunca 23.25 mg lityum karbonat i.p olarak verilmiş ve deney sonunda farelerin vücut ve testis ağırlıkları azalmıştır. Seminifer tübüllerin bazılarında spermatogonya görülmemesi, primer spermatosit ve sperm sayısının az olması, sertoli hücrelerinde hipertrofi çekirdek ve vakuolizasyon oluşumu, leydig hücrelerinde atrofi çekirdek gözlenmiştir. İntraselüler ve interselüler alanda vakualizasyon gözlenmiştir. Ayrıca testosteron seviyesi düşmüş ve sperm morfolojisi incelendiğinde ise bazı spermlerin başının olmaması veya kuyruğun kıvrılmış olması dikkat çekmiştir (10).

Zarnescu ve arkadaşlarının (2006) yaptığı elektron mikroskopi çalışmasında sıçanlara gavaj yoluyla 21 gün boyunca 35 mg/kg lityum karbonat uygulanmış ve histopatolojik değerlendirme yapılmıştır. Normal görünümlü seminifer tübüllerin yanı sıra normal olmayan birçok seminifer tübül yapısı gözlenmiştir. Lityum karbonat etkisiyle seminifer tübülün hem somatik hemde germinal tabakası etkilenmiştir. Tunika probriada değişiklik gözlenmiştir. Myoid hücrelerin olduğu tabaka ve bazal membran arasında, bazal membran ve seminifer epitelde genişlemeler gözlenmiştir. Ayrıca miyoid hücre tabakası ve bazal membran arasında kollajen fibriller ve fragmentler gözlenmiştir. Germ hücrelerinin kaybindan dolayı intraselüler alanda, spermatogonyum, spermatosit ve spermatid hücreleri arasında vakuoller oluşmuştur. Spermatogonyum, spermatosit hücrelerinin çekirdeklerinde çıkıntı ve şişme gözlenmiştir. Yuvarlak spermatositlerin akrozom yerleşimi anormal gözlenmiştir. Bir çok dejenere olan geç spermatidler seminifer tübüle rastgele (adluminal kompartımandan bazale doğru) yerleşim göstermiştir (106).

Ali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2008) gebe dişi sıçanlara gebeliğin onuncu gününden itibaren yeni doğan erkek sıçanlar yirmi bir günlük olana kadar ve

yetişkin erkek farelere ise 31 gün boyunca 23.25 mg/kg lityum karbonat i.p olarak uygulanmıştır. Deney sonunda bazal laminada düzensizlik, seminifer tübül epitelinde vakualizasyon, dejenere olan spermatozoid ve sertoli hücreleri ve leydig hücreleri gözlenmiştir. ayrıca mitokondride ve golgi kompleksinde hasarlar gözlenmiştir (4).

Yaptığımız çalışma bulgularında Ali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde bazal laminada ondülasyon, seminifer tübüllerde hasar gören ve sayısı diğer hücrelere göre daha az olan spermatogonyum gözlenmiştir.

Toghyani ve arkadaşları (2013) sıçanlara 48 gün boyunca değişik dozlarda (10, 20, 30 mg/kg) gavaj yoluyla lityum karbonat vermişlerdir. Deney sonunda sperm hücreleri epididimisin kaudal kısmından alınıp sayılmış, sperm hareketliliğine bakılmış ve spermelerin morfolojisini incelemek için papanicolau boyası ile boyanmıştır. Elde edilen bilgilere göre lityumun verilen doza bağlı olarak sperm üretimini, hareketli sperm hücre sayısını azalttığı ve normal olmayan morfolojiye sahip olan (kıvrık kuyruk ve anormal baş) spermelerin sayısını arttırdığı tespit edilmiştir (90).

Bizde yaptığımız çalışmada Toghyani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde bazı seminifer tübül lümeninde kuyruklu sperm sayısının azaldığı gözlemledik.

E vit tokoferol yapısında olup α , β , γ , δ olmak üzere 4 farklı tipin karışımı şeklinde bulunabilir ve yağda çözünür. E vit'in en aktif şekli olan α -tokoferol çok kuvvetli bir antioksidandır ve hücre membran fosfolipidlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkilerinden korur. E vit radikallere bir elektron vererek radikallerin zararsız şekillere dönüşümünü sağlar. Yapısında bulunan fenolik hidroksil gruplu aromatik halka vitaminin kimyasal olarak aktif kısmını oluşturur ve antioksidan özelliği bu gruptan kaynaklanır.

Şahintürk ve arkadaşları (2007) EDS ile oluşturulan testis hasarına karşı E vitin koruyucu etkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmada i.p olarak 75 mg/kg EDS ve 100

mg/kg E vit verilen gruplarda 3.ve 7.günde toplam testis ağırlıklarında bir değişiklik gözlenmemiştir. Fakat EDS+E vit verilen grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında toplam testis ağırlığının artışı gözlenirken, 7.günde testis ağırlığında bir değişiklik gözlenmemiştir. E vit verilen gruplarda testis ağırlıklarının 3. ve 7. günde kontrol grubuyla benzer olduğu saptanmıştır. EDS+E vit grubunda 3. günde testis ağırlığı korunurken 7. günde testis ağırlığı azalmıştır. Vücut ağırlığı EDS uygulanan grupta düşmüş 2 li grupta ise vücut ağırlığı artmıştır. Ayrıca EDS seminifer tübül çapında daralmaya, germ hücrelerinin yıkımına neden olmuş ve interstisyel alanın leydig hücresi içermediği gözlemlenmiştir. EDS+E vit grubunda ise seminifer epitelde düzenli olarak yerleşen germ hücreleri gözlenmiştir. Sonuç olarak E vit'in etan dimetan sülfat üzerinde koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır (84).

Biz de yaptığımız çalışmada Şahintürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde uygulanan E vit'in vücut ağırlığını arttırdığını, seminifer tübüllerdeki hasarı azalttığını gözlemledik.

Kalender ve arkadaşları (2013) sıçanlarda civa klorür kaynaklı testis hasarında sodyum selenit ve E vit'in koruyucu etkisini araştırmışlardır. Sıçanlara uygulanan civa klörür spermatozoidlerde nekroz oluşumuna ve spermatozoidlerin bazal membrandan ayrılmasına, bazal membranda ondülasyona, interstisyel alanda ödemlere neden olduğu gözlenmiştir. Uygulanan E vit civa klorürün oluşturduğu histopatolojik etkileri azaltmıştır fakat tam olarak ortadan kaldıramamıştır (51).

Biz de yaptığımız çalışmada Kalender ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak lityum karbonat +E vit uygulanan grupta bazal membranda ondülasyon görülmediğini ve interstisyel alanda ödem oluşumunun azaldığını hatta ortadan kalktığını, seminifer tübüllerde gözlenen histopatolojik hasarların azaldığını gözlemledik.

Kim ve arkadaşları (2006) tokoferolün kadmiyum ile oluşturulan testis ve spermatozoid hasarı üzerine etkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmada sıçanlara 5 hafta

süresince değişik dozlarda kadmiyum (1, 2, 4, 8 mg/kg) ve 0.1 mL -tocopherol i.p yolla verilmiştir. 1 mg/kg kadmiyum uygulanan grupta bir hasara rastlanmamıştır. Fakat yüksek dozlarda verilen kadmiyum ile seminifer tübüllerde farklılaşmamış spermatidler ve interstisyel hücreler azalırken ölü sertoli hücre sayısı ve inflamatur hücre sayısı artmıştır. Flow stometrik analizde elongated sperm ve round sperm sayısı düşerken, primer spermatosit sayısı artmıştır. Ayrıca testis ağırlığı, genişliği ve uzunluğu azalmıştır. 2 mg/kg kadmiyum+E vit uygulanan grupta ise testis ağırlığı uzunluğu ve genişliği kontrol grubuna daha yakın olduğu ve kadmiyum grubuna göre bu değerlerde artış olduğu gözlenmiştir. Ayrıca seminifer tübüllerde nekroz ve inflamatur hücre sayısı azalmıştır ve elongated sperm ve round sperm sayısı artmıştır (100).

Biz de yaptığımız çalışmada Kim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya benzer şekilde sonuçlar bulduk. Lityum karbonat ve E vit uygulanan grupta testis ağırlığının kontrol grubuna yakın bir değerde arttırdığını gözlemledik.

Zhou ve arkadaşları (2006) yaptıkları çalışmada erişkin erkek sıçanlarda formaldehit tarafından oluşturulan testis hasarı üzerine E vit'in koruyucu etkisi araştırılmıştır. Sıçanlar 2 hafta süresince formaldehite (10 mg/m³) maruz bırakılmış ve oral yolla (30 mg/kg) E vit verilmiştir. Formaldehit uygulanan grupta tesis ağırlığı düşüşü, seminifer tübül atrifikasyonu, sperm hücre sayısı hareketliliğinde, spermatogenetik hücre sayısında azalma ve seminifer tübül epitelinde lümene dökülmüş hücreler gözlenmiştir. Ayrıca interstisyel alanda ödem görülmüş ve tübül lümeni sperm hücrelerinden yoksun olduğu dikkati çekmiştir. Formaldehit + E vit uygulanan grupta bu hasarlar oldukça düşük seviyeye ulaşmıştır. Testis ağırlığı düşüşü önemli derecede engellenmiştir, seminifer tübülde oluşan hasarlar kısmen giderilmiştir. Uygulanan E vit ile sperm kalitesi ve miktarındaki düşüş önlenmiştir (98).

Biz de yaptığımız çalışmada Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer sonuçları bulduk. Spermatogenetik hücre serisinin ve seminifer tübül epitelinin

bozulmadığını, seminifer tübül lümenine dökülmüş hücrelerin olmadığını, lümeninde sperm sayısının arttığını gözlemledik.

Al-Attar ve arkadaşları (2011) yaptıkları çalışmada erkek sıçanlarda ağır metallerle oluşturulan böbrek ve testis hasarı üzerine E vit'in antioksidan etkisini incelemişlerdir. Deney hayvanlarının içme sularına değişik miktarlarda ağır metaller (30 ppm Pb, 10 ppm Hg, 30 ppm Cd, 30 ppm Cu) karıştırılmış ve i.p olarak E vit (50IU/kg) 7 hafta boyunca 5 kere uygulanmıştır. Çalışma sonucunda ağır metaller seminifer tübüllerde önemli derecede hasara neden olmuşlardır. Birçok seminifer tübül spermatogonya, primer spermatosit, sekonder spermatosit, spermatid ve spermden yoksundur ve tübüller spermatogenez oluşum sürecini kaybetmiştir. Uygulanan E vit ile testisteki bu histopatolojik bulgular azalmıştır ve normale yakın görünüm elde edilmiştir (6).

Yousef (2010) yaptığı çalışmada sıçanların içme suyuna 20 mg/kg lambda - cyholothrin eklenmiş ve diğer gruba bu içme suyuna 2 mg/kg E vit eklenmiş şekilde verilmiştir. Lambda cyholothrin uygulanan sıçanlarda testis ağırlığı ve testosteron seviyesi, hareketli sperm sayısı ve toplam sperm sayısı azalmış, semen kalitesi düşmüş, ölü sperm sayısı ve morfolojik olarak normal olmayan sperm sayısını artmış, spermatogenez sürecine zarar vermiştir. Lambda cyholothrin+ E vit uygulanan grupta testis ağırlığı ve testosteron seviyesi, sperm konsantrasyonu ve sayısında artış gözlenmiştir. Ayrıca anormal şekilli sperm sayısı azalmıştır. Yapılan çalışmada E vit'in lambda-cyholothrin ile oluşturulan hasara karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir (104).

Rajeswary ve arkadaşlarının (2007) sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada 48 gün boyunca E vit verilen gruplarda herhangi bir değişme gözlenmese de carbendazim+E vit verilen gruplarda E vit'in testis dokusu üzerinde koruyucu etkisinin olduğu ortaya konulmuştur (73).

Sarkar ve arkadaşlarının (2006) testisler üzerinde yaptığı çalışmada 28 gün boyunca günde 200 mg/kg E vit verilen gruplarda E vit'in testis dokusu üzerinde koruyucu etkisi olduğu da ortaya konulmuştur (79).

Bütün bu bilgiler ışığında sıçanlara uygulanan 100 mg/kg lityum karbonatın üreme hücrelerine zarar verdiği, seminifer tübül üzerinde yapı ve fonksiyon bozukluklarına yol açtığı ve testis histolojisi üzerine toksik etki yaptığı, 100 mg/kg E vit'in ise lityum karbonatın testiste oluşturduğu hücresel bozulmaları önleyebildiği veya azalttığı gözlemlendi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Lityum karbonat 20 gün boyunca her gün sıçanlara 100 mg/kg dozunda verildiğinde, sıçanların deney sonrası vücut ağırlığında önemli bir düşüşe neden olmuştur.
2. Lityum karbonat, testis üzerinde oldukça toksik etki göstermektedir. Bazal membranda ondülasyona, interstisyel alanda yer yer ödem oluşumuna, tunika albuginea' nın kalınlaşmasına, interstisyel alandaki damarlarda konjesyona, spermatogenik seri hücre serisi dejenerasyonuna, spermatogonyum, spermatosit ve spermatid hücreleri arasında vakuollere, spermatogonyumlarda hasar oluşmasına ve bazı seminifer tübül lümenlerinde daha az kuyruklu sperm olmasına, seminifer tübül lümeni daralmasına, lümene dökülmüş hücrelerin ve dev hücrelerin oluşumuna neden olmuştur.
3. Yirmi gün boyunca sıçanlara her gün 100 mg/kg lityum karbonat ile 100 mg/kg E vit verilen grupta sıçanların deney sonu vücut ağırlığında artmış ve uygulanan E vit'in histopatolojik etkileri azaltmıştır
4. E vit'in lityum karbonat toksisitesini nasıl azalttığını ve bu ilişkinin daha ayrıntılı olarak incelenmesi için mekanizmalarının daha net bir şekilde açığa çıkarılması, biyokimyasal analizler, ileri enzimatik ve immunohistokimyasal düzeyde yapılacak çalışmalar ile mümkün olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Aktümsek , A., 2006, Anatomi ve fizyoloji insan biyolojisi, 3. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara. 90 s.
2. Allagui, M.S ., Hfaiedh, N., Croute, F., Guermazi, F., Vincent, C., Soleilhavoup, JP.,El Feki A.,2005, Side effects of low serum lithium concentrations on renal, thyroid, and sexual functions in male and female rats, C. R. Biologies , 900–911 p.
3. Allagui, M.S ., Hefaiedh, N., Vincent, C., Guermazi, F., Murat, J_C., Croute, F., El Feki, A., 2006,Change in growth rate and thyroid-and sex hormones blood levels in rats under sub-chronic lithium treatment, Hum Exp Toxicol 25: 243 p.
4. Ali, A., Ktan, A., Alqudsi, F., Karim, 2008, Ultrastructure changes of the testicular tissues of immature and mature mice under the effect of lithium carbonate., Bull.Alex. Fac.Med. 44(33) 805-815 p
5. Altuğ, T., 1991, Sıçanlarda Lityum Klorürün testis morfolojisi üzerine etkileri, Doktora Tezi, Cerrah Paşa Tıp Fakültesi
6. Al-Attar, A., 2011, Antioxidant effect of vitamin E treatment on some heavy metals-induced renal and testicular injuries in male mice, Journal of Biological Sciences, 18, 63–72 p.
7. Aminoff, M., Daroff, R., 2003, Encyclopedia of the neurological sciences copyright , Elsevier Science (USA) 803-810 p
8. Arıncı, K. ve Elhan, A., 2006, Anatomi, 1. Cilt, Güneş Kitabevi, ISBN, 975-7467-29-4, Ankara
9. Ata, C., 2009, Erişkin Erkek Sıçanlarda Deneysel Olarak Oluşturulmuş Bor Toksisitesi Üzerinde E Vitamininin Rolü, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
10. Awatef, M.Ali, 2008, Reproductive System Toxicity in Male Swiss Mice under Supplementation of Camcolit , International Journal of Zoological Research, 4: 85-95 p.
11. Balcı, E., 1995,Doğal E Vitamini hayat iksiri,Tur Ofset, İstanbul , 1-54 s.
12. Bancroft, J.D. ve Stevens, A., 1977, Theory and practice of histological techniques, Churchill, Livingstone, Edinburgh, London and New York. 17
13. Bjerneboe, A., Bjerneboe, G. , Drevoh, A.,1989, Absorption, transport and distribution of vitamin,In the Journal of Nutrition,235-236 p

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

14. Blay, SL., Ferraz, MP., Calil, HM., 1982, Lithium-induced male sexual impairment: Two case reports, *Journal of Clinical*, 43(12), 497-498 p.
15. Boydağ, B.S., 1998, Deneysel diabetes mellitusta gelişen hemodinamik değişiklikler üzerine vitamin E'nin etkisi, ESOĞÜ Tıp fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tez Çalışması
16. Bozdoğan, S., 2012, Erişkin Erkek Sıçanlarda Cisplatin İle Oluşturulan Testis Hasarı Üzerine Sodyum Selenitin Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
17. Burukoğlu, D. and Bayçu, C., 2008, Protective effects of zinc on testes of cadmium-treated rats, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 81(6):521-4 p.
18. Büyükburç, A., 2003, Lityum: Gelecekte önemi artacak mı? Metalürji ve Malzeme Mühendisi, Eti Holding A.Ş. AR-GE Dairesi Başkanlığı
19. Carmen, J., Okafor, K., 1993, The effects of lithium therapy on leukocytes: A, *Journal of the national medical association*, 85(4), 301-303 p.
20. Chatterje, S., Roden, K., Banerji, T.K., 1990, Morphological changes in some endocrine organs in rats following chronic lithium treatment, *Anat. anz. jena.*, 170, 31-37 p.
21. Cumhuriyet, M., Yener, N., Tuncel, M., 2001, Temel Anatomi, Ankara, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık, 287-291 s
22. Çetinkaya, M., 2010, Toluen inhalasyonuna bağlı olarak sıçanlarda testis ve epididimiste meydana gelen yapısal değişikliklere E vitamini'nin etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
23. Dökmeci, İ., 2007, Farmakolojik ilaçlar ve etkileri, Alfa Yayınları, 690 p.
24. Drake, R.L., Vog, I.W., Mitchell, A.W.M., 2007, Gray's Anatomi, (Çev.: Yıldırım, M.), Güneş Kitabevi, İstanbul, 406 s.
25. DüNDAR, Y. Aslan, R., 1999, Bir antioksidan olarak Vitamin E, *Genel Tıp Dergisi*, 9(3):109-16 s.
26. Eker, D.Ö., Eker, M.Ç., 2010, Lityumun metabolik yan etkileri, *Psikiyatride güncel yaklaşımlar*, 26-51 s.
27. Ellis, H., 2006, *Clinical Anatomy, Applied anatomy for students and junior doctors*

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

28. Evan,AP., Ollerich,DA., 1972, The effect of lithium carbonate on the structure of the rat kidney , American Journal of Anatomy, 134,97-106 p.
29. Figengül , C., Figengül, C.B., Okay, T., Dilbaz, N., 2004, Ellibeşinci yılında lityumun öyküsü , Klinik Psikofarmakoloji Bülteni , 50-56 p.
30. Filiz, F., 2011, Retinol(Avitamini)ve alfa tokoferol(Evitamini)'ün genotoksik ve antigenotoksik etkileri,Yüksek Lisans Tezi,Gazi üniversitesi,Fen Bilimleri Enstitüsü, 15 s
31. Frianeza-Kullberg, TC., 1987,The chemical nature of lithium.In:Johnson FN(ed) Depression and Mania,Oxford, 579-581 p.
32. Fritz, H., 1988, Lithium and the developing rat kidney in transplacental target organ toxicity 50-54 p.
33. Gajera, H.P., Patel, S.V., Golakiya, B.A., 2008, Fundamentals of Biochemistry – A textbook
34. Gartner, L.P.,Hiatt, J.L.,YILLLL,Color text book of Histology, 3.edition 491-500 p.
35. Ganong, W.F., 2002, Tıbbi Fizyoloji, Türk Fizyoloji Bilimler Derneği, 20.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 415-418 s. 80-81
36. Gitlin, M.,1999,Lithium and the kidney: an updated review, 20(3):231-243 p.
37. Giusti, C.F.,Amorim, S.R., Guerra,A.R., Portes, E.S., 2012, Endocrine disturbances related to the use of lithium, Arq Bras Endocrinol Metab. ,56/3
38. Gökpinar, Ş., Koray, T., Akçiçek, E., Göksan, T., Durmaz, Y., 2006, Algal antioksidanlar, Journal of Fisheries&Aquaatic Sciences 23(1/1):85-89 s.
39. Görker, I., 1992,Subakut ve kronik kullanımda Lityum Klorürün sıçanlarda spermatogenezis etkisi üzerine araştırılması,Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi
40. Hassa, H., 2003, İnfertil olgulara klinik yaklaşım ve IVF laboratuar uygulamaları, Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi, Eskisehir, 418 s.
41. Hatipoğlu, M.T., 2006, Hatipoğlu HG. Yüksekokullar anatomi ders kitabı, 1. Baskı, Selvi Yayınevi, Ankara
42. [.http://www.fao.org/docrep/004/y2809e/y2809e0f.htm](http://www.fao.org/docrep/004/y2809e/y2809e0f.htm) (2013-11-9)
43. <http://www.biltek.tubitak.gov.tr/bilgipaket/periodydik/kullanim1.html> (2013-10-10)

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

44. http://www.mta.gov.tr/v2.0/default.php?id=maden_kullanim (2013-9-23)
45. <http://www.laboratuvar.saglik.gov.tr/dosya/1-82928/h/laboratuvartestleri.pdf> (2013-8-23)
46. Jackson T., 2006, Elements of lithium 12-13 p.
47. Junqueira, L.C., Carneiro, J., 2009, Temel Histoloji, (Çeviri: Aytekin, Y., Solakoğlu, S.,) 10. Baskıdan Çeviri, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 135 s
48. Kalaycıoğlu, L.,2006 ,Biyokimya ,3.basım,Nobel Yayınevi,Ankara, 654 s
49. Kalelioğlu, T., Taşdemir, A., Genç, A., Genç, S.E., Özver, İ.,Yeşilbaş, D., Altınbaş, K., Kurt, E.,2012,Lityum tekli tedavisi alan hastaların hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin incelenmesi, Journal of Mood Disorders 2(3):109-14
50. Kanter, M.,Topçu, Y.,Uygun, M., 2007,Cisplatin nefrotoksisitesinde E vitamini'nin koruyucu etkileri:ışık ve elektron mikroskopik çalışma,Tıp araştırmaları Dergisi 5(3):83-90 s
51. Kalender, S., Uzun, FG., Demir, F., Uzunhisarcıklı, M., Aslantürk,A., 2013, Mercuric chloride-induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E, Food and Chemical Toxicology 55 ,456–462 p.
52. Karaöz, E., Karaöz, S.,E vitamininin biyolojik sistemlerdeki rolü,J Nutr and Diet.1992;21(1):101-116.
53. Kayaalp, O., 2002, Akılcı yönleriyle tıbbi farmakoloji, Palme Yayıncılık, Ankara 91 s
54. Keck, PH., Mc Elroy, S., 2002, Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimanic and mood-stabilizing medications,4-11 p.
55. Keleş, E., Yüceyar A.N., Bayam, E., Bademkiran, F., Şirin, H., Kocaman, A.S., 2013,Lityum Nörotoksisitesi, Olgunun Klinik ve Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi Journal of Neurological Sciences ,30:(2)# 36; 392-400 p
56. Kesebir,S., Ustundağ, M.F.,Kavzoğlu, S.O.,2011, Lityum zehirlenmesi Psikiyatride güncel yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry, 3(3):426-445 s.
57. Kierszenbaum, A.L., 2006, Histoloji ve hücre biyolojisi, (Çev.: Demir, R.), Palme Yayıncılık, Ankara, 618 s.
58. Kültür, F.,1995, Lityumun psikiyatrideki yeri, Mezuniyet Tezi, Ege Üniversitesi

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

59. Lazarus, JH., Collard, KJ.,1986, Endocrine and metabolic effects of lithium,,515-520 p.
60. Luo, J., 2010, Lithium-mediated protection against ethanol neurotoxicity , *Frontiers in Neuroscience* ,4 : 41 p.
61. Meram, İ., Köylüoğlu, O., Tarakçioğlu, M.,2001, E vitamini ve klinik önemi, *İbni Sina Tıp Dergisi*, 2, 66-72 s.
62. Moore, K.L., Agur, A.M.L., 2006, Temel klinik anatomi, (Çev.: Elhan, A.), 2. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara.
63. Moore, K.L., Dalley, A.F., 2007, Kliniğe yönelik anatomi, (Çev.: Şahinoğlu, K.), 4. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara.
64. Moore, K.L., 2009, İnsan embriyolojisi, (Çev.: Dalkılıç, H., Yıldırım, M.), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 262-265 s.
65. Mrcp Frca, S.F., Frca, A.B., 2010, Lithium: mimicry, mania, and muscle relaxants, *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*
66. Nciri, R., Allagui, MS., Vincent, C., Elfeki,A., 2008, Effects of low doses of Li carbonate injected into mice. Functional changes in kidney seem to be related to the oxidative status.,*C. R. Biologies* ,331 23–31 P.
67. Odar, Ş.V., 1986, Anatomi, Hacettepe Kitapçılık Ltd. Şti, Ankara, 458 s.
68. Oğuztürk , H., Turtay,G., Koca, E., Çelik,E., Toğal ,T., Lithium intoxication related cardiac arrhythmia: Case report, 2011,*Sakarya Medical Journal* 110-112 p.
69. Oliveira, J.L., Júnior, B.G., Abreu, K., Rocha, N.A., Franco, L.F., Araújo,S.M., E.F.,Daher, 2010, Lithium nephrotoxicity, *Rev Assoc Med Bras* 56(5): 600-606 p.
70. Özdem, S., Akbaş,S.H., Gültekin, M., 2006, Yeni Spektrofotometrik lityum ölçüm yönteminin uygulaması ve analitik değerlendirilmesi, *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 101-106 p.
71. Palominao, A., Kukoyi, O., Xiong GL., 2010, Leukocytosis after lithium and clozapine combination therapy, *Ann Clin Psychiatry*;22(3):205-206 p.
72. Puhr, J., Hack, J.B., Early,C.A., Price,W.L., Meggs,W.J, 2008, Lithium overdose with electrocardiogram changes suggesting ischemia, *Journal of medical toxicology*, 170-172 p.
73. Rajeswary, S., Mathew, N., Akbarsha, M.A., Kalyanasundram, M. at Kumaran, B., 2007, Protective effect of vitamin E against carbendazim-induced testicular toxicity-histopathological evidences and reduced residue levels in testis and serum, *Arch Toxicol*, 81, 813-821 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

74. Raoof,NT., Pearson, RM., Turner, P., 1989 Lithium inhibits human sperm motility in vitro , British journal of clinical ,28, 715-717 p.
75. Ross, M.H., Pawlina, W., 2006, Histology- a text and atlas with correlated cell and molecular biology, 5. Edition, Lippincott W&W, Philadelphia. : Lippincott W&W, 729-747 p.
76. Sadler, T.W., 2005, Langman Medikal Embriyoloji, (Çev.: Başaklar, A.C.), 9. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara.338 s.
77. Sadock, BJ., Sadock, VA.,2000, Comprehensive textbook of psychiatry. Volume 2, 7th Edition.,Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins
78. Sancak, B., Cumhuri, M., 2002, Fonksiyonel anatomi baş-boyun ve iç organlar, 2. Baskı, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve iletişim A.Ş.-METU Press, Ankara.
79. Sarkar, D., Maiti, R. at Ghosh, D., 2006, Management of fluoride induced testicular disorders by calcium and Vitamin-E co-administration in the albino rat, Reproductive Toxicology, 22, 606-612 p.
80. Samur, G.,2008, Vitaminler mineraller ve sağlığımız Hacettepe Üniversitesi - Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü
81. Sixma, JJ., 2000, Lithiumcarbonate and Lithiumchloride ,The Hague,3-45 p.
82. Schneider, C. , 2005 ,Chemistry and biology of vitamin E ,Mol. Nutr. Food Res. 49, 7 – 30 p.
83. Snell, R.S., 2004, Klinik anatomi, (Çev.:Yıldırım, M.), 6.Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 236 s.
84. Şahintürk, V.,Güçlü, C., Bayçu, C., 2007, Protective effects of vitamin E on ethane dimethane,Asian J Androl, sulfonate-induced testicular toxicity in rats, 9 (1): 117–124 p.
85. Şahintürk, V., 2000, Subfertil Erkeklerin Sperm Morfolojilerinin Işık Mikroskopik ve Floresan Yöntemlerle İncelenmesi, Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir
86. Şeftalioğlu, A., 1998, Genel ve özel insan embriyolojisi, Üçüncü Baskı, Tıp ve Teknik Yayıncılık Ltd. Şti., Ankara, 620 s.
87. Tamam, L., Kulan, E., Özpoyraz, N., 2003, Lityum ve tiroid bozuklukları, 12 s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

88. Tamser, M.,2006, Ovariectomize ve diabetik ratlarda E vitamini ve 17- β Estradiolun lipit peroksidasyon seviyesi ile hematolojik ve plazma lipit değerleri üzerine etkileri,Doktora Tezi,Fırat üniversitesi,Sağlık Bilimleri Enstitüsü,37 p
89. Thakur , S.C ., Thakur , S.S ., K. Chaube , S., Singh S. P.,2003, Subchronic supplementation of lithium carbonate induces reproductive system toxicity in male rat, Reproductive Toxicology 17 683–690 p.
90. Toghyani, S., Dashti, G., Roudbari, N., Rouzbehani, S., Monajemi, R., Lithium carbonate inducing disorders in three parameters of rat sperm, Advanced Biomedical Research,Vol 2 , Issue 4,2
91. Tomruk, N,B.,Delice, A,M.,Yıldırım, A., Alpay, N., 2011,Akut Lityum Zehirlenmesinde Tanı ve Tedavi Güçlükleri:Olgu Sunumu , Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 24:160-164 p.
92. Unalı, A., Çöpoğlu, Ü.A., Bülbül, F., Vırıtı, O., Savaş, Haluk., 2013, Lityumun kırk yıldır sorunsuz kullanımı: Olgu Sunumu, Journal of Mood Disorders 3(2):70-3 s.
93. Üstündağ, B., Çay, M., Özercan, İ.H., Nazıroğlu, M., İlhan, N., 1996, Streptozotosinle deneysel diabet oluşturulmuş ratlarda vitamin E'nin kan glukoz düzeyi ve nefropatik komplikasyonlar etkisi, Fırat Tıp Dergisi 1:2.73-78 p.
94. Vahip, S., Güleç, C., Köroğlu, E., 1998, Duygudurum düzenleyicileri: lityum, karbamazepin, valproat., Psikiyatri Temel Kitabı. Cilt 2, 1.Baskı,: Hekimler Yayın Birliği, Ankara , 995 p.
95. Vermier , T., 1976, Sıçanlarda amfetamin ile oluşan davranış değişiklikleri üzerine Lityum Klorür'ün etkileri, Doktora tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
96. Viguera-Villaseñor, RM., Ojeda, I., Gutierrez-Pérez, O., Chavez-Saldaña, M., Cuevas O, Maria, DS., Rojas-Castañeda, JC., 2011, Protective effect of a-tocopherol on damage to rat testes by experimental cryptorchidism, International Journal of Experimental Pathology, 92, 131–139 p.
97. Wang, X., Quinn, P.J.,1999,Vitamin E and its function in membranes,Progress İn Lipid Research 38,309-336 s.
98. Xia Zhou,D., Qiu,S., Zhang J., Tian, H.,Wang,H., 2006, The protective effect of vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in the testes of adult rats, Asian J Androl ,584–588 p.
99. Yağmurca, M., Baş, O., şahin, Ö., Nacar ,A., Çölbay, M., Mollaoğlu, H., Güleç ,M., 2007,Ratlarda sisplatin ile indüklenmiş karaciğer hasarına karşı ginkgo biloba ve E vitamini'nin koruyucu etkileri,Kocatepe Tıp Dergisi,8:35-40 s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

100. Yang, H., Han, D., Kim, JR., Sim, JC., 2006, Effects of α -Tocopherol on Cadmium-Induced Toxicity in Rat Testis and Spermatogenesis, *J Korean Med Sci* ,21: 445-51 p.
101. Yenilmez, E., 2007, E vitamini'nin farklı formülasyon sistemlerinden salımı ve in vitro-in vivo değerlendirilmesi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
102. Yılmaz, E., Güler, J., İncesu, C., 2011, Psikiyatrik ilaç tedavilerine bağlı cinsel işlev nöropsikiyatri arşivi, 1: 7-15 p.
103. Yıldırım, M., 1999, İnsan anatomisi, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 195p.
104. Yousef, M., 2010, Vitamin E modulates reproductive toxicity of pyrethroid lambda-cyhalothrin in male rabbits, *Food and Chemical Toxicology*, 1152–1159 p.
105. Young, W., 2009, Review of lithium effects on brain and blood ,*Cell Transplantation*, 18, 951–975 p.
106. Zarnescu, O., Zamfirescu, G., 2006, Effects of lithium carbonate on rat seminiferous tubules: an ultrastructural study, *international journal of andrology*, 576-582 p.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Hacer KAYA
Doğum tarihi ve yeri : 27.06.1986/Bilecik
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresleri : hacer_kaya_06@hotmail.com

Eğitim Durumu

Ankara İbn-i Sina lisesi (Yabancı Dil Ağırlıklı)

Eskişehir Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Lisans Eğitimi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Eğitimi

Yabancı Dil : İngilizce

Bilimsel Etkinlikler

07-18 Mayıs 2012-Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel
Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

11.06.2011-Eskişehir Anadolu Üniversitesi Pedagojik Formasyon Sertifikası