

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

**ERİŞKİN ERKEK SIÇANLARDA ORGANOMETALİK FUNGUSİT  
MANEB (MANGANEZ ETİLEN - 1, 2 - BİSDİTHİOKARBAMAT)  
İLE OLUŞTURULAN TESTİS HASARI ÜZERİNE PANAKS  
GİNSENGİN ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ÖZLEM ULUSOY**

**DANIŐMAN: PROF. DR. VAROL ŞAHİNTÜRK**

**Aralık 2013**

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

**ERİŞKİN ERKEK SIÇANLARDA ORGANOMETALİK FUNGUSİT  
MANEB (MANGANEZ ETİLEN - 1, 2 - BİSDİTHİOKARBAMAT)  
İLE OLUŞTURULAN TESTİS HASARI ÜZERİNE PANAKS  
GİNSENGİN ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ÖZLEM ULUSOY**

**PROF. DR. VAROL ŞAHİNTÜRK**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Özlem ULUSOY' un Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı "Erişkin Erkek Sıçanlarda Organometalik Fungusit Maneb (manganez etilen - 1, 2 - bisdithiokarbamat) ile Oluşturulan Testis Hasarı Üzerine Panaks Ginsengin Etkisi" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "KABUL" edilmiştir.

11.12.2013

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 13.12.2013 tarih ve 98.2./16549 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Kazım Özdamar  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

Erişkin erkek sıçanlarda organometalik fungusit Maneb (Manganez etilen - 1, 2-bisdihiokarbamat) ile oluşturulan testis hasarı üzerine P.G'in etkisi.

Tarım ve sanayide yaygın olarak kullanılan manganez içerikli Maneb testis dokusu ve hücreleri üzerinde toksik etki göstermektedir. Hücre ve dokular, oluşan bu toksik etkilerden P.G (P.G) gibi antioksidan sistemlerle korunabilirler. Bu çalışmamızda Maneb'in sıçan testisleri üzerindeki toksik etkisi üzerine P.G'in rolünü araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda, 28 adet Spraque-Dawley türü sıçan kullanıldı. Sıçanlar her grupta 7 erişkin erkek sıçan olacak şekilde kontrol, 30 mg/kg Maneb, 30 mg/kg Maneb + 200 mg/kg P.G ve 200 mg/kg P.G verilen grup olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Deney öncesi ve sonunda vücut ağırlıkları, testis ağırlıkları ölçüldü ve karşılaştırmalar yapıldı. Sol testisler Bouin çözeltisi içerisine alındı ve rutin histolojik işlemlerden sonra bloklandı. Elde edilen parafin bloklardan 3 µm kalınlığında seri kesitler alındı ve kesitler Hematoksilen - Eozin, Periyodik Asit-Schiff + Hematoksilen ile boyanarak mikroskopik incelemeleri yapıldı. Vücut ve testis ağırlıkları açısından gruplar arasında önemli farklar gözlemlendi. Maneb'in testis ve vücut ağırlığını azalttığı, testiste seminifer tübüllerde ve hücrelerde hasara yol açtığı, ayrıca spermatogenezi durdurduğu gözlemlendi. Ancak bu hasar Maneb + P.G verilen gruplarda daha az olduğu gözlemlendi. Bulgularımız doğrultusunda, Maneb'e bağlı olarak testis dokusunda meydana gelen toksik etkinin P.G ile önlenebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Maneb, P.G, Sıçan, Testis.

## **SUMMARY**

The effects of Panax ginseng on testicular damage caused by organometallic fungicide Maneb on adult male rats.

Maneb, containing manganese, is used in agriculture and industry, and has toxic effects on testicular tissue. These tissues can be protected by antioxidant agents like panax ginseng. In this study, we aimed to search protective effects of panax ginseng on rat's testicular tissue damaged caused by Maneb. We used 28 Spraque-Dawley rats in our study. Rats were divided into 4 groups having 7 rats in each; control group, 30 mg/kg Maneb, 30 mg/kg Maneb + 200 mg/kg P.G and 200 mg/kg P.G used groups. Body and testicular weights of rats were measured before and after the experiment and compared to each other. The Left testicles were put into boin solution and blocked after routine histological proceses. 3  $\mu$ m series of slices were taken from paraffin blocks and observed under microscope following Hematoksilen - Eozin, Periodic Asit-Schiff + Hematoksilen stainings. Significant changes were among observed groups in terms of their body and testicular weights. We observed that, Maneb reduced body and testicular weight, interfered testicular cells and seminifer tubules and aborted spermatogenesis, but P. ginseng application was reduced all of these adverse effects. In conclusion, according to our evidences, P. ginseng may prevent toxic effects of Maneb the testicular tissue.

**Key words:** Maneb, Panax Ginseng, Rat, Testis

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ÖZET .....	iv
SUMMARY .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Testis Anatomisi.....	3
2.1.1 Testisin Damarları, Lenf Dolaşımı Ve Sinirleri .....	6
2.2. Testis Embriyolojisi .....	6
2.2.1. Gonadların Gelişimi .....	6
2.2.2. Testis Gelişimi .....	9
2.2.3. Genital Kanalların Gelişimi .....	10

<b>2.3. Testis Histolojisi .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3.1 Seminifer Tübül .....</b>	<b>13</b>
<b>2.3.2. Leydig Hücreleri .....</b>	<b>18</b>
<b>2.3.3. Spermiyogenez .....</b>	<b>18</b>
<b>2.3.4. Sperm Yapısı .....</b>	<b>20</b>
<b>2.4. Testis Histofizyolojisi .....</b>	<b>22</b>
<b>2.5. Maneb .....</b>	<b>24</b>
<b>2.5.1. Manebin Hayvanlarda Metabolize Olması Ve Etki Mekanizması.....</b>	<b>26</b>
<b>2.5. Panaks Ginseng .....</b>	<b>28</b>
<b>2.5.1. Panaks Ginseng'in Kimyası .....</b>	<b>28</b>
<b>2.5.2. Panaks Ginseng'in Etkisi .....</b>	<b>30</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>32</b>
<b>3.1 Deney Hayvanları .....</b>	<b>32</b>
<b>3.2. Kimyasallar .....</b>	<b>35</b>
<b>3.3. Vücut Ağırlıklarının Ölçümü .....</b>	<b>35</b>
<b>3.4. Bouin Çözeltilisinin Hazırlanması.....</b>	<b>35</b>
<b>3.5. Dokuların Alınması .....</b>	<b>36</b>

<b>3.6. Testis Ağırlıklarının Ölçülmesi .....</b>	<b>36</b>
<b>3.7. Testis Ağırlık İndeksi Hesaplaması.....</b>	<b>36</b>
<b>3.8. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması .....</b>	<b>37</b>
<b>3.9. Boyaların Hazırlanması .....</b>	<b>38</b>
<b>3.9.1 Periyodik Asit-Schiff+Hematoksilin Boyasının Hazırlanışı .....</b>	<b>38</b>
<b>3.10. Kesitlerin Alınması Ve Boyanması.....</b>	<b>39</b>
<b>3.11. Histolojik Değerlendirme .....</b>	<b>41</b>
<b>3.12. İstatiksel Analiz.....</b>	<b>41</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>42</b>
<b>4.1. Vücut Ve Testis Ağırlıkları Bulguları.....</b>	<b>42</b>
<b>4.1.1. Vücut Ağırlıkları Analizi .....</b>	<b>42</b>
<b>4.1.2. Sağ Testis Ağırlıkları Analizi .....</b>	<b>46</b>
<b>4.1.3. Sol Testis Ağırlıkları Analizi .....</b>	<b>48</b>
<b>4.1.4. Toplam Testis Ağırlıkları Analizi.....</b>	<b>49</b>
<b>4.1.5. Toplam Testis Ağırlık İndeksi Analizi.....</b>	<b>51</b>
<b>4.2. Histolojik Bulgular .....</b>	<b>52</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>65</b>



<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>72</b>
<b>KAYNAKLAR DİZİNİ.....</b>	<b>74</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>85</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Testis yapısı .....	4
Şekil 2 : Primordiyal germ hücreleri ve göçü .....	8
Şekil 3 : Erkek Genital Organları .....	11
Şekil 4 : Testis yapısı .....	12
Şekil 5 : Seminifer tübül epiteli.....	14
Şekil 6 : Spermiyogenez.....	19
Şekil 7 : Sperm yapısı .....	21
Şekil 8 : Manebin doğal ortamda yıkımı .....	27
Şekil 9 : Ginsenosidlerin biyokimyasal görünümü .....	29
Şekil 10: Sıçanların deney öncesi ve sonrası vücut ağırlığı farkları .....	44
Şekil 11: Deney sonrası vücut ağırlıklarının gruplar arasında karşılaştırılması.....	46
Şekil 12: Sağ testis ağırlıklarının deney gruplarına göre karşılaştırılması.....	47
Şekil 13: Sol testis ağırlıklarının deney gruplarına göre karşılaştırılması.....	49
Şekil 14: Toplam testis ağırlıklarının deney gruplarına göre karşılaştırılması .....	50
Şekil 15: Toplam testis ağırlıkları indeksinin deney gruplarının karşılaştırılması..	51
Şekil 16: Kontrol grubuna ait testis kesiti (H-E).....	54
Şekil 17: Kontrol grubuna ait testis kesiti (H-E).....	54
Şekil 18: Kontrol grubuna ait testis kesiti (H-E).....	55
Şekil 19: Kontrol grubuna ait testis kesiti (PAS+HE).....	55
Şekil 20: Kontrol grubuna ait testis kesiti (PAS+HE).....	56
Şekil 21: Maneb grubuna ait testis kesiti (H-E).....	57
Şekil 22: Maneb grubuna ait testis kesiti (H-E).....	57
Şekil 23: Maneb grubuna ait testis kesiti (H-E).....	58
Şekil 24: Maneb grubuna ait testis kesiti (PAS+H-E).....	58
Şekil 25: Maneb grubuna ait testis kesiti (PAS+H).....	59
Şekil 26: P.G grubuna ait testis kesiti (H-E).....	60
Şekil 27: P.G grubuna ait testis kesiti (H-E).....	60
Şekil 28: P.G grubuna ait testis kesiti (H-E).....	61
Şekil 29: P.G grubuna ait testis kesiti (H-E).....	61
Şekil 30: P.G grubuna ait testis kesiti (PAS+HE).....	62

<b>Şekil 31:</b> P.G grubuna ait testis kesiti (PAS+HE) .....	<b>62</b>
<b>Şekil 32:</b> Maneb ve P.G grubuna ait testis kesiti (H-E) .....	<b>63</b>
<b>Şekil 33:</b> Maneb ve P.G grubuna ait testis kesiti (H-E) .....	<b>63</b>
<b>Şekil 34:</b> Maneb ve P.G grubuna ait testis kesiti (PAS+HE) .....	<b>64</b>
<b>Şekil 35:</b> Maneb ve P.G grubuna ait testis kesiti (PAS+HE) .....	<b>64</b>

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Deney takip çizelgesi.....	<b>34</b>
<b>Tablo 2:</b> Doku takip yöntemine ait süreler .....	<b>37</b>
<b>Tablo 3:</b> H-E boyama yöntemi basamaklarına ait uygulama süreleri.....	<b>39</b>
<b>Tablo 4:</b> PAS+H boyama yöntemi basamaklarına ait uygulama süreleri .....	<b>40</b>
<b>Tablo 5:</b> Gruplara göre deney öncesi ve sonrası vücut ağırlığı farkları .....	<b>43</b>
<b>Tablo 6:</b> Gruplar arasında deney sonu vücut ağırlığı farkları .....	<b>45</b>
<b>Tablo 7:</b> Sıçanların gruplarına göre sağ testis ağırlıkları.....	<b>47</b>
<b>Tablo 8:</b> Sıçanların gruplarına göre sol testis ağırlıkları.....	<b>48</b>
<b>Tablo 9:</b> Sıçanların gruplarına göre toplam testis ağırlıkları .....	<b>50</b>
<b>Tablo 10:</b> Sıçanların gruplarına göre toplam testis ağırlıkları indeksi.....	<b>51</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	Santigrat Derece
ABP	Androjen-bağlayıcı protein
AMH	Antimüllerian hormon
ATP	Adenozin tri fosfat
C	DNA miktarı
cAMP	Döngüsel adenozin trifosfat
cm	Santimetre
dk	Dakika
DNA	Deoksiribonükleik asit
EBİS	Etilen bis isotiyosiyansulfid
ETÜ	Etilen tiyoüre
EÜ	Etilenüre
FSH	Folikül uyarıcı hormon
g	Gram
H	Hematoksilen
hCG	İnsan koryonik gonadotropin
H-E	Hematoksilen- Eozin
i.p	Periton içi
kg	Kilogram
LH	Lüteinleştirici hormon
mg	Miligram
Mn	Maneb ( Manganese Etilen -1,2- bis dithiyokarbamat)

MİM	Mülleryan inhibitör madde
ml	Mililitre
mm	Milimetre
ns	Anlamli değil
PAS	Periyodik asit Schiff
PG	Panax Ginseng
pg	Pikogram
RNA	Ribonükleik asit
SRY	Y'nin cinsiyeti belirleyen bölgesi
TBF	Testis belirleyici faktör
µm	Mikrometre

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Türkiye, pestisit kullanımı bakımından dünyada ilk yüz ülke arasında bulunmaktadır. Kullanılan pestisitlerin %35'ini insektisitler ve %22'sini fungusitler oluşturmaktadır. Ziraî mücadelede hastalıkları yok etmek amacıyla kullanılan bu ilaçların kimyasal maddeler olması yanında hemen hemen hepsi insanlar için toksiktirler (29).

Maneb, tarım ve endüstride yaygın olarak kullanılan, manganez tuzları ve sodyum bulunduran karbon disülfid ve etilen tiamin kimyasal reaksiyonları ile elde edilmektedir. Maneb, EBCD (Etilen bis-dithiokarbomat) pestisitler olarak da bilinmektedir. Düşük olarak bilinen akut toksisitesi ve kısa çevre kalıcılığı nedeniyle tarım dünyasında sıklıkla kullanılmaktadır (28). Özellikle deney hayvanlarında, vücut ağırlığında azalma, sperm sayısında azalma, böbrek yetmezliği, tiroid toksisitesine yol açtığı, embriyogenezisi etkilediği, genital sistem gelişimini yavaşlattığı bildirilmiştir (6). Manebe bağlı testiküler hasar, direkt olarak spermatogenik hücreler ve Sertoli hücreleri üzerinde olmaktadır. Aynı zamanda, Leydig hücrelerinde de fonksiyon bozukluğu yaratıp steroidogenezi inhibe edebildiği bilinmektedir (20, 42). Ek olarak, nigrostratial sistem üzerinde de etkili olduğu ve glutamat transportunu inhibe ettiği de rapor edilmiştir.(29)

P.G yüzyıllardır geniş tedavi yelpazesi nedeniyle Asya'da kullanılmaktadır. Bu bileşik, yaşlanma karşıtı, bağışıklık güçlendirici, stress karşıtı ve tümör karşıtı etkilere sahiptir (96).

Ginseng içeriğinde ginsenosid, polisakkaritler, peptidler, poliasetlenik alkoller ve yağ asitleri bileşenlerini bulundurur. Ginsenosidler steroid ailesine mensup steroid saponinlerdir. Ginsenosidlerin vücutta nasıl etki ettiğinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ancak uzun süre oral olarak ginseng verilen farelerde dokularda oluşan serbest radikalleri ortadan kaldırmak için gerekli olan antioksidan enzim aktivitelerinin

arttığı ve doku peroksidasyon reaksiyonu ürünlerini azaltarak oksidatif stresi azalttığı kaydedilmektedir. Ginseng bitkisinin farklı kısımlarında ginsenosidlere ilave olarak; polisakkaritler, flavonoidler, daukosterinler, fermentler, mineraller, aminoasitler, peptitler, enzimler, vitaminler, kaolin, pektin, eterik yağlar ve fitosterol de bulunmaktadır (18, 19, 24).

Maneb ve P.G'nin bu özelliklerinden yola çıkarak çalışmamızda Maneb hasarına uğramış sıçan testis dokusunda, P.G'nin koruyucu bir etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.



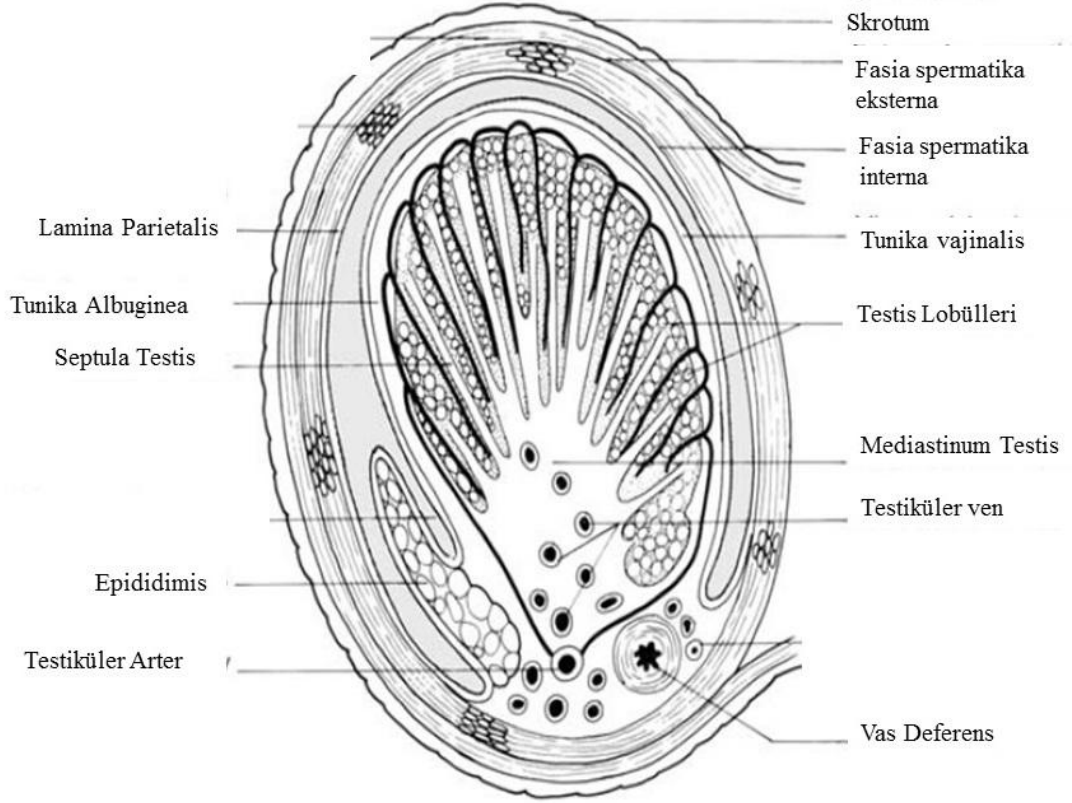
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Testis Anatomisi

Skrotum içinde yer alan, erkek üreme hücrelerinin üretildiği bir çifttir organdır. Testisler elips şeklinde olup skrotum içinde oblik pozisyonda durur. Üst ucu öne ve dışa, alt ucu ise arkaya ve içe doğru bakar. Testisler funikulus spermatikus aracılığıyla skrotum içinde asılı durumdadır. Her biri yaklaşık 10-14 g. ağırlığında olan testislerden sol taraftaki sağa göre genellikle 1 cm daha aşağıda bulunur. Testislerin temel fonksiyonlarını yapabilmeleri için karın boşluğundan skrotuma inmeleri zorunludur. Testisler bu inişleri sırasında karın ön duvarı tabakalarını da sürüklerler (5, 89).

Bu yüzden şu tabakalarla kaplıdır:

- a. Skrotum (Deri)
- b. Tunika Dartos
- c. Fasia spermatika eksterna
- d. Fasia kremasterika
- e. Fasia spermatika interna
- f. Tunika vajinalis testis (5),



Şekil 1 : Testis yapısı (32)

Testis lamina visseralis, tunika albuginea ve tunika vaskulosa olmak üzere üç tabaka ile sarılmıştır. Tunika vajinalis testis, fasia spermatika internanın iç, testisin de dış yüzünü saran seröz zardır. Embriyolojik dönemde karın boşluğunu döşeyen parietal periton skrotuma doğru bir cep şeklinde çıkıntı gönderir. Tunika vajinalis denilen bu çıkıntı, skrotumun tabakalarından en içte bulunan fasia spermatika internaya gevşek olarak yapışır. Daha sonra periton kesesinin dışında skrotuma inen testis, sakkus vajinalis'e arka tarafından gömülerek peritonla kaplanır. Böylece Tunika vajinalisin, bir testisi örten lamina visseralis kısmı, bir de fasia spermatika interna'ya yapışan lamina parietalis kısmı oluşur. Erişkinlerde bu iki yaprağa **tunika vajinalis** testis denir. Sinus vajinalisdeki az miktardaki sıvı parietal ve visseral yaprakları birbirinden ayırarak testisin skrotum içinde serbestçe hareketini sağlar (5, 45, 73).

Lamina visseralis, epididimisin büyük kısmı ile arka kenarının medial bölümü hariç, testisi örter ve bu iki oluşumu birbirine bağlar. Testis ve epididimisin arka kenarlarından, lamina parietalis olarak fascia spermatica internanın iç yüzüne geçer. Epididimisin baş kısmını testis üst ucuna bağlayan tunika vaginalis bölümüne ligament epididimis superior, kuyruk kısmını testisin alt ucuna bağlayan tunika vaginalis bölümüne ise ligament epididimis inferior denilir. Lamina parietalis, peritoneumun fascia spermatica internayı döşeyen kısmıdır. Funikulus spermaticusun ön ve iç kısmında yukarıya doğru biraz uzar. Bu nedenle lamina visseralisten daha geniştir. Lamina parietalisin iç yüzü düzdür ve mezotel ile kaplıdır. Tunika vaginalis testisin iç tarafında da, testisleri saran iki tabaka vardır. Bunlar tunika vaginalis testisten derine doğru tunika albuginea ve tunika vaskulosa olarak sıralanır (5, 45, 89).

Tunika albuginea, testisleri örten kalın, fibröz bir tabakadır. Elastikiyeti ve genişleme özelliği olmayan bu tabaka, arka kenardan testis içine sokulur ve vertikal bir bölme oluşturur. Bu bölme mediastinum testis adı verilir. Mediastinum testis, testisin extremitas superiorundan extremitas inferior yakınına kadar uzanır. Mediastinum testisin ön ve yan kısmından çıkan uzantılara septula testis adı verilir. Bu uzantılar, testis parankiminden geçerek tunika albugineanın iç yüzüne ulaşır ve testisi koni biçiminde lobuluslara böler. Testis parankimini, lobuli testis içinde bulunan ve kıvrımlı şekliyle dolaylı tubuli seminiferi kontorti adı verilen kanalcıklar oluşturur. Her bir testis kanalcığı, mediastinum testis yakınında tubuli seminiferi rekti adı verilen düz bir kanalcıkla uzanır. Bütün lobuluslardan gelen bu kanalcıklar mediastinuma sokulur ve burada rete testis denilen ağı oluşturur. Lobuli testislerde yapılan spermiumlar rete testisten duktus efferent testis adı verilen kanallar aracılığıyla epididimise gelir (5, 73, 89).

### ***2.1.1 Testisin Damarları, Lenf Dolaşımı ve Sinirleri***

Tunika vaskulosa, testisin damar ağından oluşan ve tunika albugineanın iç yüzünü örten tabakasıdır. Bu tabaka, tunika albugineanın uzantısı olan septula testislerin iç yüzünü kapladığı için lobuli testislerin etrafında bir tabaka oluşturur (5, 45).

Testis ve epididimis, aortanın dalı olan arteria testikularisten beslenirler. Testis ve epididimisin venleri, önce funiculus spermatikusun saran bir ağ plexus pampiniformisi, daha sonra da birbirleriyle birleşerek vena testikularisi oluştururlar. Bunlar da sağ tarafta vena cava inferior, sol tarafta vena renalis sinistraya açılır (5, 44, 72). Yüzeysel lenf damarları tunika vajinalis testisin altında, derin lenf damarları ise testis ve epididimis içerisinde yer alır. Bu damarlar ise funikulus spermatikus ile birlikte karın boşluğuna geçer (88). Testis ve epididimisin sinirleri arteria testikularisin çevresindeki plexus testikularisten gelir. Sempatik sinirler ise testise torakal 10-11 den gelir. Sempatik sinirler bu yapıların duyusunu taşır. N. genitofemoralis'in genital dalı da testislerin duyusunu taşır (73).

## **2.2. Testis Embriyolojisi**

### ***2.2.1. Gonadların Gelişimi***

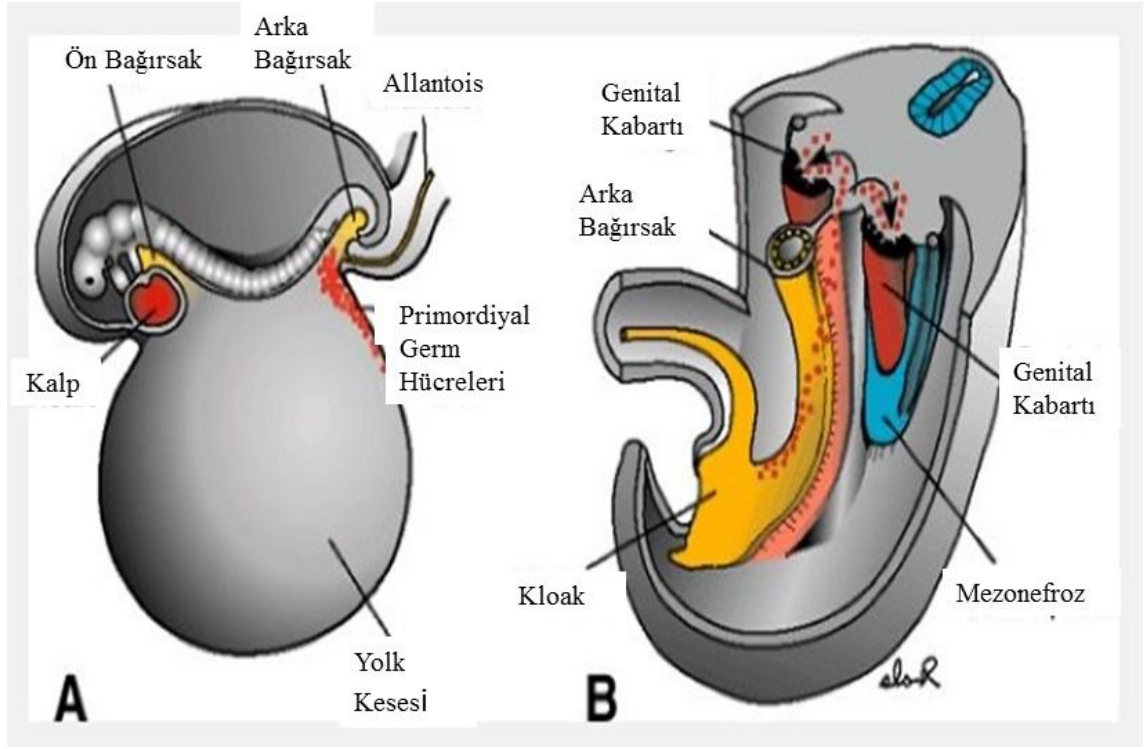
Embriyonun cinsiyeti, genetik açıdan daha fertilizasyon sırasında belirlenmiş olmasına rağmen, gelişimin 7. haftasına kadar gonadlar erkek veya dişi morfolojik özelliklerine sahip değildirler. Genital sistem erken dönemde her iki cinste de birbirine benzer, bu nedenle genital sistemin gelişmesinin başlangıç dönemine seksüel gelişimin farklanmamış safhası olarak adlandırılır (74, 88).

Gonadlar üç kaynaktan köken alırlar;

- Posterior abdominal duvarı döşeyen mezotel (mezodermal epitel)
- Altındaki mezenşim (embriyonik bağ dokusu)
- Primordiyal germ hücreleri (74, 88)

Gonadlar ortaya bir çift uzunlamasına genital veya gonadal kabartı halinde çıkarlar. Epitel proliferasyonu ve altındaki mezenşimin yoğunlaşmasıyla oluşmuşlardır. Gelişimin 6. haftasına kadar genital kabartılar içinde germ hücreleri yoktur. Primordiyal germ hücreleri, epiblasttan köken alır, primitif çizgi boyunca göç eder ve üçüncü haftada yolk kesesinin allantoise yakın duvarındaki endoderm hücrelerinin arasına yerleşirler. Son bağırsağın mezenterinin dorsali boyunca ameboid hareketlerle ilerleyerek 5. haftanın başında primitif gonadlara ulaşır. 6. haftada da genital kabartıları işgal ederler. Primordiyal germ hücrelerinin bu göçü, stella, fragilis genleri ve BMP-4 tarafından düzenlenmektedir. Bu hücreler genital kabartılara ulaşamadıkları takdirde gonadlar gelişemez. Gonadların over veya testise farkanmasında primordiyal germ hücrelerinin indükleyici etkisi vardır (74, 88).

Primordiyal germ hücrelerinin primitif gonadlara ulaşmalarından hemen önce ve ulaştıkları sırada, genital kabartıda epitel hücreleri proliferasyon olarak altlarındaki mezenşimin içine gömülürler. Bunlar burada primitif cinsiyet kordonları denilen düzensiz kordonları oluştururlar. Hem erkek hem de dişi embriyolarda bu kordonlar yüzey epiteline bağlıdır ve bu dönemde erkek veya dişi gonadlarının birbirinden ayırt edilebilmesi mümkün değildir. Bu evredeki gonada farkanmamış gonad denir (74).



Şekil 2 : Primordiyal germ hücreleri ve göçü (74)

Kromozomal ve genetik cinsiyet, X kromozomuna sahip ovumun X veya Y kromozomu taşıyan sperm ile fertilizasyonuna bağlıdır. 7. haftadan önce gonadların görünümü her her iki cinstede birbirine benzer, dolayısıyla ‘farklanmamış gonadlar’ olarak adlandırılırlar. Erkek fenotipinin gelişimi için bir Y kromozomu gereklidir. Testis belirleyici faktör (TBF) için gerekli olan SRY geninin, Y kromozomunun kısa kolunda, cinsiyet belirleyici bölgesinde yerleşmiştir. Y kromozomu tarafından düzenlenen, testis belirleyici faktör (TBF), testiküler farklılaşmayı sağlar. Bu organizatörün etkisi altında gonadal kordonlar, seminiferöz kordonlara (seminiferöz tübül primordiyumlarına) farklılırlar. Seminiferöz kordonların oluşumu SOX9 ve FGF9 ekspresyonları ile sağlanır. Y kromozomunun yokluğu, over gelişimiyle sonuçlanır (74, 88).

### ***2.2.2. Testis Gelişimi***

Y kromozomunun kısa kolu üzerindeki testis belirleyici faktör (TBF) için SRY geni, farklanmamış gonadın testis olarak gelişiminde bir anahtar fonksiyonu görmektedir. Transkripsiyon faktörü SOX9 da testiküler farklılaşma için esastir. Testis belirleyici faktör (TBF), gonadal kordonları uyararak, onların farklanmamış gonadın medulla derinlerine doğru uzamasına neden olur. Kordonlar burada dallanarak birbirleriyle anostomoz yaparlar ve böylece rete testis oluşur. Gonadal kordonların kalın bir fibröz kapsül olan, tunika albuginea geliştikten sonra yüzey epiteli ile olan bağlantıları kaybolur. Genişleyen testis aşamalı olarak dejenere olan mezonefrozdun ayrılır ve kendi mezenteri olan, mezorçiyum ile asılı hale geçer. Seminiferöz kordonlar, seminiferöz tübüllere, tubuli rekti ve rete testise farklırlar (88).

Seminiferöz tübüller, interstisyel hücreleri (Leydig hücreleri) oluşturan mezenşim ile ayrılmışlardır. 8. haftadan itibaren Leydig hücreleri, androjenik hormonları (testosteron ve androstenedion) salgılamaya başlarlar, bu hormonlar mezonefrik kanalların ve dış genitalerin maskülin olarak farklılmasını uyarırlar. Testosteron üretimini, insan koryonik gonadotropin (hCG) hormonu stimüle eder. Hormonun miktarı, 8-12 haftalık dönemde en yüksek değerine ulaşmıştır. Testosterona ilaveten, fetal testisler, glikoprotein bir hormon olan antimülleriyan hormon (AMH) veya mülleriyan inhibitör madde (MİM) adı verilen bir hormonu da salgılamaktadır. Antimülleriyan hormon, Sertoli hücreleri tarafından salgılanır, hormonun salınması puberteye kadar devam eder, daha sonra seviyesi azalır. Antimülleriyan hormon, uterus ve tuba uterinalara farklılan, paramezonefrik (mülleriyan) kanalların gelişimini baskılar (74, 88).

Seminiferöz tübüller, puberteye kadar solid halde kalırlar (lümen yok). Puberteden itibaren lümen gelişir. Seminiferöz tübül duvarında iki tip hücre bulunur;

-**Sertoli hücreleri**, destek hücreleri olan bu hücreler, testisin yüzey epitelinden gelişirler.

-**Spermatogonia**, primordiyal sperm hücreleri olan bu hücreler, primordiyal germ hücrelerinden farklıdır (74, 88).

Fetal testiste, Sertoli hücreleri, seminifer tübüllerde çoğunluğu oluşturur. Daha sonraki fetal gelişme sırasında, testisin yüzey epiteli düzleşir ve yetişkin testisin dış yüzeyindeki mezoteli oluşturur. Rete testis, efferent duktuliyi oluşturan 15-20 adet mezonefrik tübüller ile devam eder. Bu duktuli, duktus epididimisi oluşturan mezonefrik kanal ile bağlanırlar (88).

### ***2.2.3. Genital Kanalların Gelişimi***

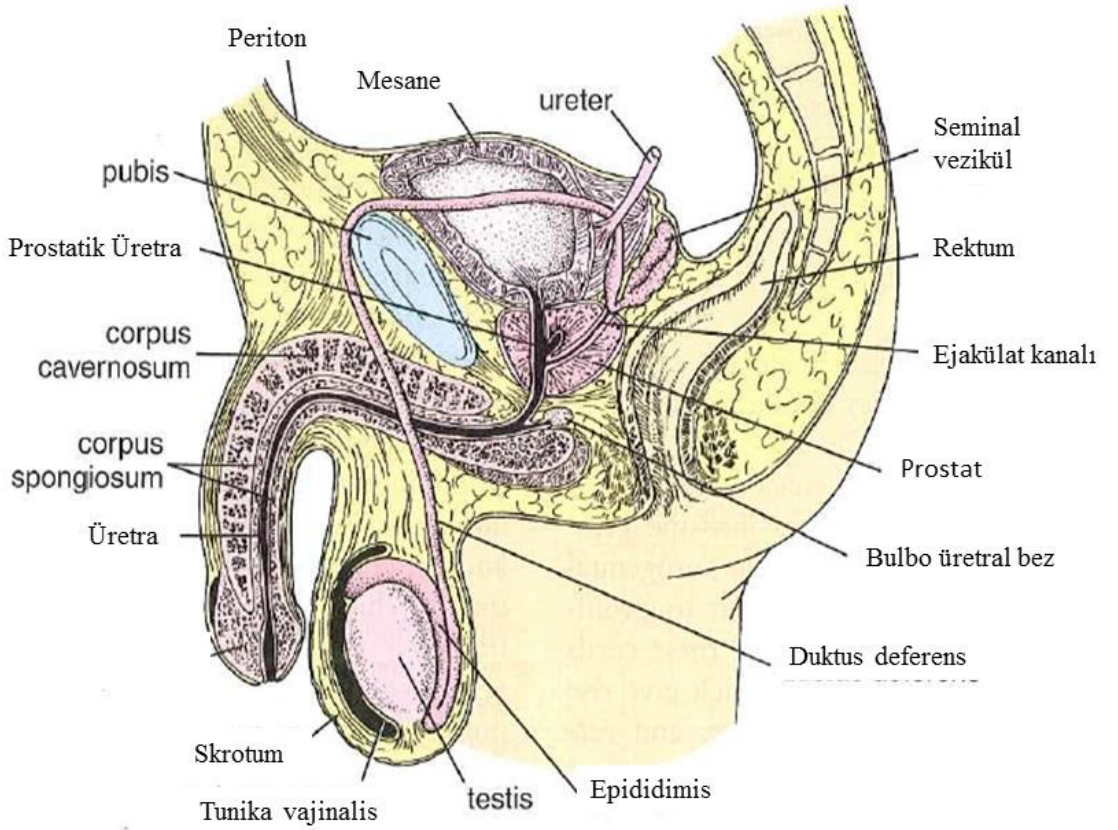
Mezonefroz gerilerken epigenital tübüller adı verilen birkaç boşaltım kanalı rete testis kordonlarıyla ilişki kurarak duktuli efferentesleri oluştururlar. Testisin kaudal kutbundaki boşaltım kanalları, paragenital tübüller, rete testis kordonlarıyla birleşmezler. Bunların kalıntıları topluca paradidimis olarak bilinir (74).

Mezonefrik kanallar, apendiks epididim adıyla bilinen en kranial parçası dışında sebat ederek, ana genital kanalları oluştururlar. Mezonefrik kanallar efferent duktusların giriş yerinin hemen altından itibaren uzayıp, kıvrıntılı bir hal alarak epididimi yapar. Mezonefrik kanal epididimin kaynağından seminal vezikül tomurcuğuna kadar kalın bir kas kılıfına bürünerek duktus deferensisi oluşturur. Duktus deferensin seminal vezikülden sonraki parçasına ejakulatuar kanal denir. Paramezonefrik kanallar erkeklerde kranial uçlarındaki küçük bir kısım dışında (appendiks testis) dejenere olurlar (74).



### 2.3. Testis Histolojisi

Erkek üreme sistemi; sperm üreten ve sentezleyen ve androjenleri salgılayan, testislerden dışarıya spermatozoa taşınmasından sorumlu olan, dış kanallar sistemini oluşturan, epididimis, vaza deferens, ejakülatuar kanal ve erkek üretrasının bir parçasından salgıları semen kitlesini oluşturan ve ejaküle spermatozoaya besinler sağlayan aksesuar bezler; seminal vezikül, prostat bezi ve bulbo üretral bezlerden ve erektil dokudan oluşan çiftleşme organı penisten oluşur (1, 81).

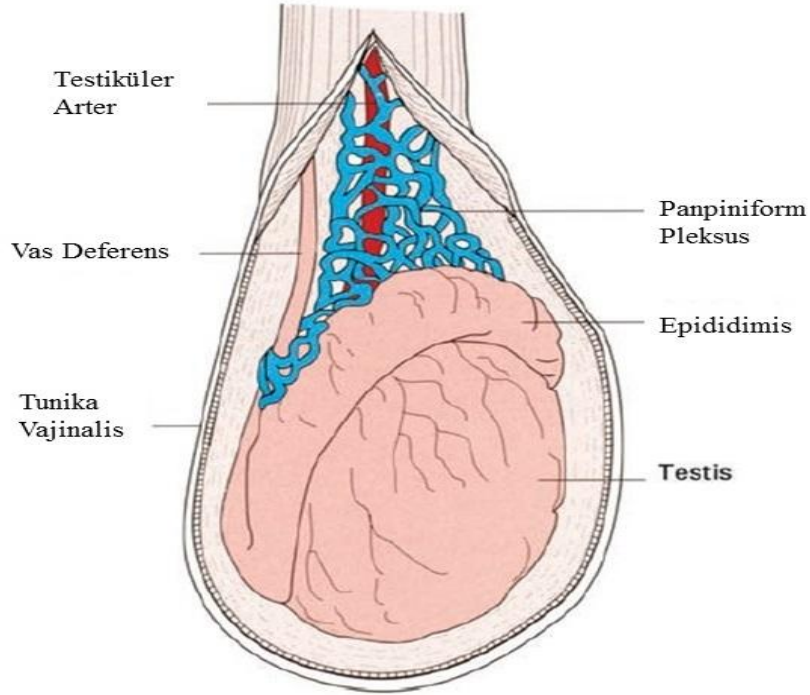


Şekil 3 : Erkek Genital Organları (85)

Testisler karın boşluğunun dışında skrotum içinde yer alan çift organlardır. Bu yerleşimleri testislerin vücut ısısından 2 - 3<sup>0</sup>C derece düşük bir ısıda olmalarını sağlar. Normal spermatogenez için 34 - 35<sup>0</sup> C gereklidir. Testisler canlıda beyaz görünüm sergilemesi nedeniyle tunika albuginea adı verilen sıkı fibroelastik bağ dokusundan

oluşan kalın bir kapsülle sarılmış durumdadır. Daha dış kısımdaki visseral katman olan tunika vajinalis kapsülü dıştan sarar. Testisin arka kenarında kapsül kalın bir katlanma şeklinde içeriye doğru uzanır, bu kısım mediastinum testis adını alır (1, 81).

Olgun testisin posteriyor yüzü epididimis ile ilişkidir. Hem testis hem de epididimis skrotal kese içerisinde vaza deferens, spermatik arter, venöz ve lenfatik pleksusları içeren spermatik kordon ile asılıdır. Testis rete testisin yer aldığı yerde kalınlaşarak mediastinumu oluşturan tunika albuginea ile çevrelenir. Mediastinumdan testiküler kitleye doğru uzanan fibröz septumlar dokuya 250 ile 300 lopçuğa böler. Herbir lopçuk bir ile dört seminifer tübülü içerir. Her bir seminifer tübül yaklaşık 150 µm çapta ve 80 cm uzunluktadır; iki ucu U şeklinde olan ve rete testise açılan tüplerdir. Rete testis, seminifer epitelyumun ürünlerini (testiküler sperm, salgısal proteinler ve iyonlar) toplayan kanallar ağıdır (1, 81, 55).



Şekil 4 : Testis yapısı (32)

### ***2.3.1 Seminifer Tübül***

Seminifer túbül iki belirgin hücre popülasyonunu içeren özelleşmiş seminifer epitelyum ile döşeli merkezi bir lümeden oluşur;

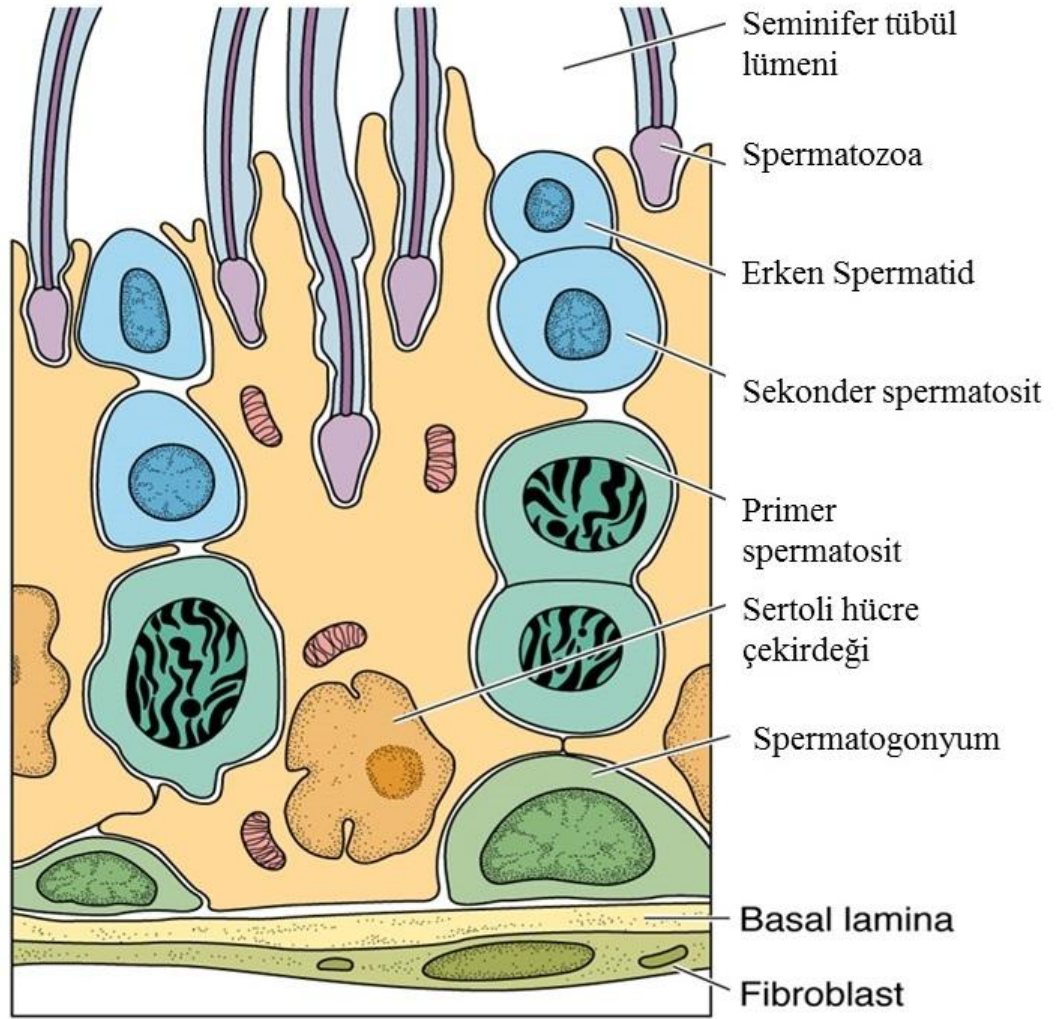
*-Somatik Sertoli hücreleri*

*-Spermatogenik hücreler*

Seminifer epitel bir bazal membran ile kollajen lifler, fibroblastlar ve kasılabilir miyoid hücrelerden oluşan bir duvarla çevrenmiştir. Miyoid hücreler hareketsiz spermleri rete testise ilerleten ritmik kasılma aktivitelerinden sorumludur. Spermler epididimal kanaldan geçtikten sonra ileri motilite özelliklerini kazanırlar. Seminifer túbüller arasındaki boşluk kan damarları, lenfatik kanallar veya sinüzoidler, makrofajlar ve androjen üreten Leydig hücre grupları tarafından doldurulmuştur (1, 38).

*Sertoli Hücreleri;*

Sertoli hücreleri puberteye kadar seminifer epitelyumun dominant hücre tipidir. Puberteden sonra, seminifer túbülleri döşeyen hücrelerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Daha ileri yaşlardaki erkeklerde spermatogenik hücre popülasyonu düştüğü zaman, Sertoli hücreleri tekrar epitelin ana elemanı haline gelir. Sertoli hücreleri bazal laminadan seminifer túbül lümenine doğru uzanan prizmatik hücrelerdir. Túbüller arası boşluk ve seminifer túbül lümeni arasında köprü hücreler olarak görev yaparlar. Sertoli hücrelerinin apikal ve lateral hücre membranlarının düzensiz sınırları vardır çünkü gelişmekte olan spermatogenik hücrelere kriptalar sağlayarak ev sahipliği yaparlar. Çekirdek olukludur ve heterokromatin kitleleri ile ilişkili geniş bir çekirdekçik içerir (1, 38).



Şekil 5 : Seminifer tübül epiteli (38)

Sitoplazma düz ve granüllü endoplazmik retikulum, mitokondriyonlar, lizozomlar, lipid damlacıkları, yaygın bir golgi aygıtı ve zengin bir hücre iskeleti içerir. Bazolateral bölgelerinde, Sertoli hücreleri komşu Sertoli hücreleri ile okludens bağlantıları oluştururlar. Bu bağlantılar; seminifer epitelyumu bir bazal bir adluminal kompartmana bölerler ve gelişmekte olan spermatozoidleri ve spermatozoidleri otoimmün reaksiyonlardan koruyan kan-testis bariyeri olarak adlandırılan elemanları belirlerler. Sertoli hücreleri, gelişmekte olan spermatogonik hücreleri destekler, korur ve besler. Spermiyogenezin sonunda spermatozoidler tarafından atılan rezidual cisimcikler olarak adlandırılan fazla hücre kısımlarını fagositoz ile elimine eder. Olgun spermatozoidlerin aktin-aracılı kasılmalarıyla,

spermiyasyon denilen bir süreç, seminifer tübül lümenine salınımını kolaylaştırır ve seminifer tübül lümenine proteinler ve iyonlardan zengin bir sıvı salgılar (1, 38, 85).

Sertoli hücreleri folikül stimüle edici hormon (FSH) uyarımına cevap verirler. FSH androjen- bağlayıcı protein (ABP) sentezini ve sekresyonunu düzenler. ABP testosteron ve dihidrotestosteron androjenlerine yüksek bağlanma afinitesi olan bir salgısal proteindir. Androjen-ABP kompleksi, epididimisin proksimal kısımlarına taşınır. Hem ABP hem de androjen reseptörü androjenler için bağlanma afinitesine sahip olsalar da bunların farklı proteinler olduğunu belirtmek gerekir. ABP salgısal bir protein iken, androjen reseptörü sitoplazmik ve nükleer bir proteindir (1, 38, 85).

Sertoli hücreleri inhibin ve aktivin altbirimleri ( $\alpha$  ve  $\beta$ ) salgırlar. İnhibin ( $\alpha\alpha$  heterodimeri) hipotalamustan ve ön hipofizden salınan gonadotropin salgılatıcı faktör ve FSH üzerine negatif feedback bir etki gösterir. Aktivin ( $\alpha\alpha$  veya  $\beta\beta$  heterodimeri) FSH salınımı üzerine pozitif feedback bir etki gösterir. Sertoli hücreleri puberteden sonra postmitotiktir. Erişkin testisinde mitotik hücre bölünmesi gözlenmez.(1)

*Spermatogenik hücreler;*

Spermatogonyumlar;

Spermatogonyumlar bazal kompartmanda bazal lamina ile direkt ilişkide olan diploid spermatogenik hücrelerdir. Sertoli hücreleri arasındaki tıkaçıcı bağlantıların altında yer alırlar ve bu nedenle kan-testis bariyerinin dışında yer alırlar. Spermatogonyumlar spermatogonyal kök hücrede köken alırlar ve pubertede başlayan başarılı mitotik hücre bölünmeleri geçirirler (1, 55).

İki temel morfolojik spermatogonyal hücre tipi gözlenebilir;

- 1) Tip A spermatogonyum (insan testislerinde koyu A ve açık A olarak gözlenir)
- 2) Tip B spermatogonyum (1)

Spermatogonyal kök hücrelerin erkek fertilitesinde önemli etkileri vardır. Bu hücreler kısmen sessiz hücrelerdir ve bu nedenle radyasyon ve kanser kemoterapisine dirençlidir. Mitotik olarak bölünen spermatogonyumlar, mayotik bölünen spermatositler ve farklılaşmakta olan spermatidler kanser kemoterapisine ve radyasyona duyarlıdırlar. Radyoterapi veya antikanser kemoterapisinin sonlandırılmasından sonra, spermatogonyal kök hücreleri spermatogenik süreci yeniden oluşturabilirler. Postmitotik Sertoli hücreleri bu tedavilere yüksek oranda dirençlidirler (1, 38, 55, 81, 85).

Spermatositler, başarılı mitotik bölünmeler geçirdikten sonra, tip B spermatogonyumlar, son S fazını (DNA sentezi) tamamlandıktan hemen sonra mayoz bölünmenin profaz aşamasına girerler. Spermatogenik hücrelerin yaşam süresindeki esas DNA sentez aktivitesinin bu son turu, mayozun profaz-1 aşamasına başlayan bir primer spermatositin spermatogonyuma göre iki kat DNA miktarına sahip olacağına belirler. Primer spermatosit 4C DNA miktarına sahiptir ve 1C hücre başına yaklaşık 1,5 pg DNA'ya eşdeğerdir. Spermatositler 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 (1, 38, 85).

Bir primer spermatosit iki adet sekonder spermatositi oluşturmak üzere birinci mayoz bölünmeye (redüksiyon bölünmesi) gider. Sekonder spermatositler çok hızlı bir şekilde interfaz aşaması ve belirgin bir DNA sentezi olmayan (sadece tamir DNA sentezi meydana gelir) ikinci mayoz bölünmeye (eşitleme bölünmesi) giderler. Her bir sekonder spermatosit artık herhangi bir hücre bölünmesi göstermeden sperm şeklinde olgunlaşan iki adet spermatid meydana getirir. Birinci mayoz bölünmenin sonunda, primer spermatositin 4C DNA miktarı sekonder spermatositte 2C'ye düşer. İkinci mayoz bölünmenin sonunda 2C DNA miktarı 1C'ye düşer. Meydana gelen spermatidler haploid spermatidlerdir ve spermiyogenez denilen karmaşık bir farklılaşma sürecini başlatırlar.

Birinci mayoz bölünme uzun bir süreç olduğundan ve ikinci mayoz bölünme çok kısa olduğundan ,primer spermatositler seminifer tübüllerde en bol gözlemlenen hücrelerdir (1, 38, 85).

Tip B spermatogonyumların en son mitotik bölünmesinin ardından ortaya çıkan yavru hücreler DNA sentezlerler (S fazı) ,  $G_2$  fazına ilerlerler ve 4C DNA içerikleri ile birinci mayoz bölünmeye başlarlar. Birinci mayoz bölünme, yaklaşık 10 gün süren uzun bir profaz ile karakterizedir. Birinci mayoz bölünmenin profazının alt evreleri; leptoten, zigoten, pakiten, diploten ve diyakinez evrelerdir (1).

Bu alt evreler dört temel olayla karakterizedir.

1) Zigoten- pakiten evresinde homolog kromozomların eşleşmesini ya da sinapsını kolaylaştıran sinaptonemal kompleks oluşumu

2) Homolog kromozomların eşleşmesi (sinapsis)

3) Kross over (homolog kromozomların kardeş olmayan kromatidleri arasında genetik bilgi değişimi)

4) Ayrılma (disjunction) (eşleşmiş homolog kromozomların ayrılması)

Bu uzamış profaz evresinden sonra, kardeş kromatid çiftleri metafaz, anafaz ve telofaz evrelerinden geçer ve yavru hücrelere sekonder spermatositlere dağılırlar. İkinci mayoz bölünme sırasında profaz, metafaz, anafaz ve telofaz evreleri kardeş kromatidleri yavru hücrelere (spermatidlere) dağıtırlar (1).

### **2.3.2. Leydig Hücreleri**

Leydig hücre toplulukları, kan damarları ve lenfatik kanal veya sinüzoidler yakınında, intertübüler alanda yerleşmiştir. Bir çok steroid üreten hücre gibi, Leydig hücreleri lipid damlacıkları, karakteristik tübüler kristal mitokondriyonlar ve iyi gelişmiş bir düz endoplazmik retikulum içerir. Puberteden sonra, bir siklik adenozin monofosfat (cAMP) aracılı mekanizma tarafından lüteinleştirici hormon (LH) ile uyarılmanın ardından, Leydig hücreleri, 5 $\alpha$  redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona dönüştürülebilir, testosteron üretir. Serumda bulunan testosteronun yaklaşık %95'i Leydig hücreleri tarafından sentezlenir; kalan testosteron adrenal korteks tarafından üretilir.

Testosteron başta adipoz doku olmak üzere, birçok dokuda östrojenlere aromatize edilebilir. FSH uyarımından sonra Sertoli hücrelerinde üretilen ABP, gelişen spermatogonik hücrelerin çevresinde yüksek bir testosteron yoğunluğu sağlar (1).

### **2.3.3. Spermiyogenez**

Haploid spermatidler seminifer tübül lümenine yakın adluminal kompartmanda yerleşmişlerdir. Spermatidler Sertoli hücre sitoplazma kriptaları içinde gömülüdürler. Spermatidler, spermiyogenez adı verilen oldukça farklılaşmış bir hücre işlemine uğrarlar. Spermiyogenez, spermatogenezin son aşamasıdır (1).

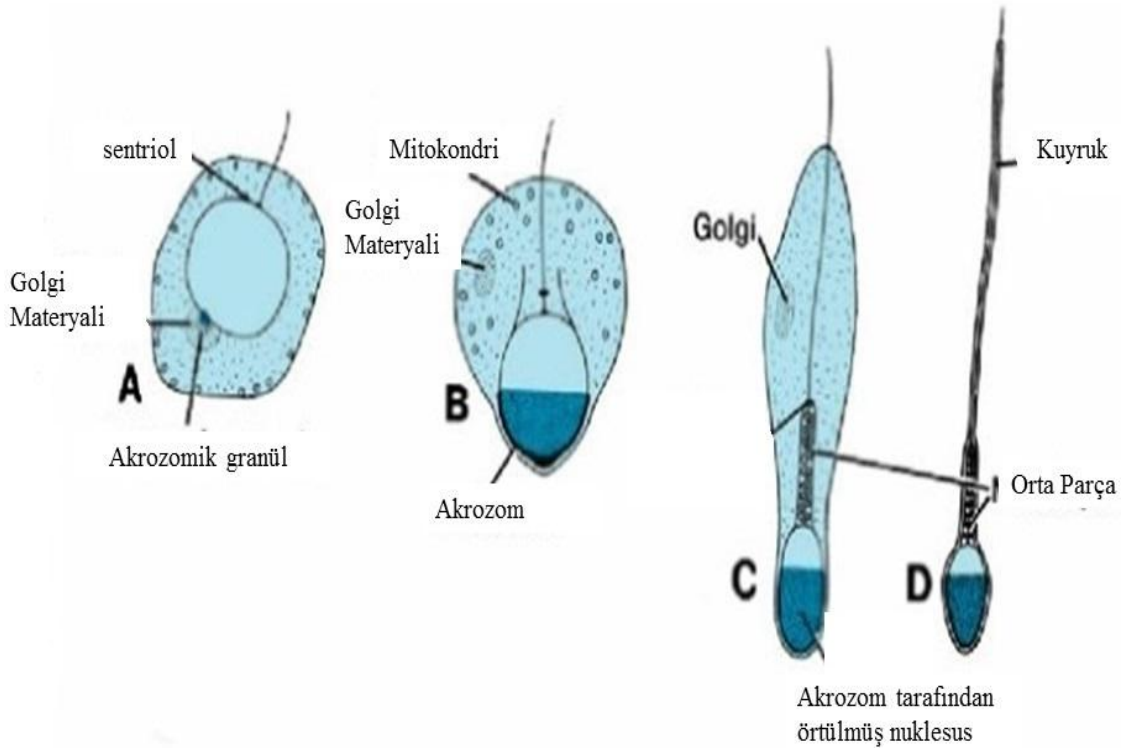
Üç ana olay spermiyogenez karakterize eder.

- Flagellumun gelişmesi; flagellum, distal sentriyolden gelişir. Keratin içeren dış yoğun lifler ve bir fibröz kılıf ile çevrili bir aksoneme sahiptir. Mitokondriyonlar kuyruğun proksimal bölümü (orta parça) çevresinde helikoidal/sarmalımsı bir kılıf oluşturur.



- Akrozom gelişmesi; Döllenme için gerekli olan hidrolitik enzimlerin depolanması ve sürekli sentezinin gerçekleştiği akrozomal keseyi içerir. Akrozomun gelişmesi dört ardışık evreden oluşur: Golgi evresi, kep/şapka evresi, akrozomal evre ve olgunlaşma evresi.
- Nüklear yoğunlaşma; Somatik histonlar (H1, H2A, H2B, ve H4) arjinin ve lizin zengin protaminlerle yer değiştirdiğinde nüklear yoğunlaşma oluşur. (1, 38)

Bu somatik histonların protaminlere dönüşümünden sonra, nükleozomlar kaybolur ve çekirdek materyalini yoğunlaştırmak için düz kromatin lifler yan yana dizilirler. Spermiyogenezin olgunlaşma aşamasından sonra belirgin bir RNA sentezi yoktur (1, 16, 38).



Şekil 6 : Spermiyogenez (88)

Spermiyogenez tamamlanırken gerçekleşen olaylar:

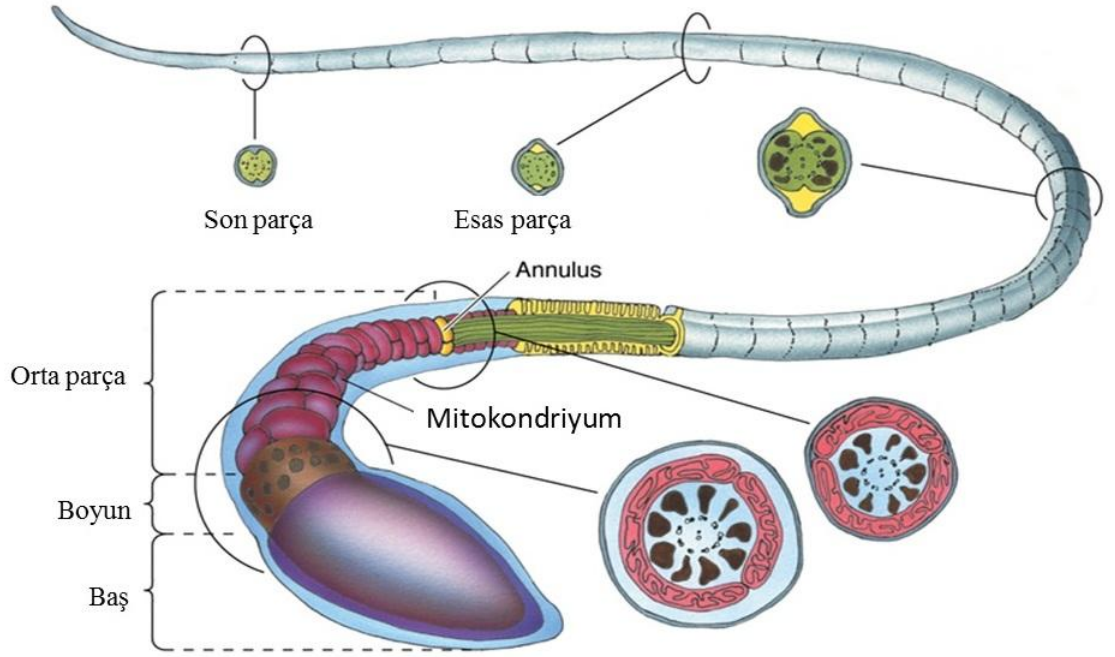
Spermatid olgunlaşma evresi sırasında mitokondriyonlar gelişen flagellum boyunca dizilimlerini tamamlarlar, flagellum keratin içeren dış yoğun liflerle sarılı bulunan merkezi bir aksonemden oluşur. Çekirdek uzar ve yoğunlaşır. Olgunlaşma işlemi, çekirdek son uzamış, yoğunlaşmış şeklini aldığı ve dış yoğun lifler tamamen organize olduğunda tamamlanır. Kuyruk iki ana parçadan oluşur. Biri mitokondriyonların bulunduğu, orta parçadır. Diğeri de kuyruğun fibröz bir kılıfla sarılı olduğu, esas parçadır (1, 38).

Bir annulus (son halka) sperm kuyruğunun orta parça ana parça geçişinin sınırlarını belirler. Olgun spermatidden bir sitoplazma artığı olan artık cisimcik, spermleşme oluşurken, spermiyogenez sonunda Sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir. Somatik histonların arjininin ve lizin zengin protaminlerle yer değişmesi olayı, çekirdek yoğunlaşması, spermiyogenezin son basamağını tanımlar. Bu yer değişimi sperm genomik DNA'sını stabilize eder ve korur (1, 16, 38).

#### ***2.3.4. Sperm yapısı***

Olgun sperm iki elemandan oluşur; baş ve kuyruk. Bir bağlantı parçası ile baş kuyruğa bağlanmıştır. Kuyruk üç parçaya bölünmüştür; orta parça, esas parça ve son parça. Spermin baş ve kuyruk kısımlarını bir plazma membranı sarar. Baş akrozomla sarılmış çekirdekten oluşur. Çekirdek yassılaştırmış yoğun bir yapıdır. Çekirdeğin anterior yarısını akrozom örter ve lizozomlarda sıkça bulunan hidrolitik enzimler (proteazlar, asit fosfatazlar, hiyaluronidaz ve yanı sıra nöraminidaz) içerir. Genellikle akrozom, özel bir tip lizozom olarak kabul edilir. Akrozomal enzimler, ovositi saran korona radyata ve zona pellusida'yı sperm girişini kolaylaştırmak için döllenme anında salınır. Bağlantı parçası, bir çift sentriyolün bulunduğu dar bir parçadır. Distal sentriyol, sperm kuyruğunun merkez parçası olan aksoneme kaynaklık yapar. Kuyruğun orta parçası, sarmal olarak

dizilmiş mitokondriyonların oluşturduğu tabaka, 9+2 mikrotübüller aksonem ve dış yoğun lifler adı verilen sperm boynundaki bağlantı parçasından kuyruk boyunca uzanan dokuz uzamına seyreden kolonlardan oluşur. Orta parçanın alt sınırı mitokondriyel sarmalın annulus da sonlanmasıyla belirgindir. Esas parça, kuyruğun en uzun parçasıdır. Yedi dış yoğun lifçe sarılı merkezi aksonem ve bir fôbröz kılıftan oluşur. Fibröz kılıf, eş uzaklıktaki uzamına kolonlardan çıkan dairesel iskelet tarafından oluşturulur. Hem dış yoğun lifler, hem de fibröz kılıf, spermin öne hareketi sırasında mikrotübüler kayma ve kıvrılma için sağlam bir iskelet oluşturan proteinler olan keratin içerir. Son parça, dış yoğun lifler ve fibröz kılıfın erken sonlanmasından dolayı, sadece aksonem bulunan kuyruğun çok kısa bir parçasıdır (1, 38).



Şekil 7: Sperm yapısı (38)

## 2.4. Testis Histofizyolojisi

Spermatogenezin düzenlenmesinde büyük etkiyi hormonlar sağlamaktadır. Hipofizden salgılanan FSH ve LH testis hücreleri üzerine etkilidir. Bu hormonlar spermatogenezin normal sürecinin işleyişinde gerekli olan testosteron üretimini uyarırlar.(55)

Spermatogenez üzerinde endokrin faktörler ; (19, 37, 85).

**Testosteron:** Testosteron üretimi adenohipofizden salgılanan LH etkisiyle gerçekleşir. LH, Leydig hücrelerinde kendisine ait reseptörlere bağlanarak etki gösterir. Her ne kadar Leydig hücreleri testisin genel hacminde küçük bir yer tutsa da steroidojenik potansiyelleri çok yüksektir. Adenohipofizden LH salgısı sürekli değil esas olarak geceleri 90 dakikalık aralıklar şeklinde olur. LH dışında prolaktin ve LH-RH (LH-releasing hormon) da doğrudan Leydig hücrelerini etkileyerek testosteron salgılanmasını etkiler. Testosteronun yükselmesi LH salgılanmasını durdurur. LH dışında spermatogenezin başlaması ve devam etmesinde adenohipofizden salgılanan bir diğer hormon FSH da etkilidir (5, 37)

Leydig hücreleri tarafından salınır ve spermatogenez için gereklidir. Testosteron testislerin ana androjenidir. Spesifik testosteron bağlayıcı globülin ve aynı zamanda diğer plazma proteinleri ile kanda taşınır. Erkek aksesuar üreme organlarının farklılaşmasını başlatır ve işlevlerinin devam ettirilmesini sağlar. Erkek ikincil cinsiyet karakterlerinin oluşmasını sağlar. Meme dokusu üzerine östrojene zıt yönde etki eder. Protein metabolizmasını ve kemik gelişimini uyarır (2).

Testosteron bazal membrandan sızarak Sertoli hücrelerine girer. Bu hücreler yüksek derişimde androjen almaçlarına sahiptirler. Spermatogenezin tamamlanabilmesi için Sertoli hücrelerinin üzerine testosteronun etkisi yüksek miktardadır (2).

**Folikül Uyarıcı Hormon (FSH):** Ön hipofizden salınır. Sertoli hücrelerini etkiler. Adenil siklaz yapımını, döngüsel adenozin trifosfat (cAMP) artışını uyarır. Aynı zamanda ABP'nin (androjen bağlayıcı protein) sentez ve salgılanmasını harekete geçirir. Daha sonra ABP testosterona bağlanarak bu hormonu seminifer tübül lümenine taşır. Böylece spermatogenez uyarılmış olur. Germ hücrelerinin azalması FSH salgısını uyarır. FSH salgılanması, Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin hormonuyla durdurulur. Östrojenler, kadın cinsiyet hormonları ABP'yi bağlayarak spermatogenezini azaltır.

**Östrojen:** FSH sonucunda uyarılan Sertoli hücresinde testosterondan yapılmaktadır.

**Luteinleştirici Hormon (LH):** Leydig hücreleri üzerine etki ederek normal spermatogenez hücrelerinin gelişimi için gerekli olan testosteron yapımını uyarır. Hipofizden LH salgılanması negatif geri besleme ile düzenlenir. Testosteron sentezinin artması LH salınımını baskılar.

**İnhibin:** Bu hormon Sertoli hücrelerinde yapılır ve FSH salınımını geri besleme mekanizmasıyla düzenler. İnhibin sürekli salınırsa FSH baskılanır. Üreme hücresi sayısı azalınca da FSH artar.

Testisin dış salgı işlevi, kıvrıntılı seminifer tübüllerin holokrin salgı ürünü spermatozondur. Günlük ortalama spermatozoon yapımı insanda iki testisten ortalama 200 milyondur. Bu büyük bir miktar gibi görünse de diğer türlerle karşılaştırıldığında düşük bir sayıdır. Oluşan ejakulat miktarı ise 2-5 ml'dir. Bu ejakulat 40-100 milyon/ml spermatozoon içerir. Bu sayı 20 milyonun altına düşerse kısırlıktan (infertilite) söz edilir (2, 12).

37°C olan vücut içi sıcaklığının altındaki sıcaklıklarda oluşan spermatogenezin regülasyonunda ısı çok önemlidir. Testiküler ısı 35°C'dir, bu birkaç mekanizma ile kontrol edilir. Zengin bir venöz pleksus (pampiniform pleksus) her bir testiküler arterin etrafını sarar, testiküler ısının sürdürülmesinde önemli olan bir karşı ısı akımı sağlar.

Diğer faktörler; skrotumdaki terin buharlaşması ile ısı kaybı ve spermatik kordondaki krameter kaslarının kasılması ile testislerin daha yüksek bir ısıda kalabileceği inguinal kanallara çekilmesidir. Testisin inişindeki bozukluk olan kriptorşidizmde, testisler 37°C'ta kalır ve spermatogenez inhibe olur. Çok ileri olmayan vakalarda testisler cerrahi olarak skrotuma indirildikleri takdirde spermatogenez normal olarak devam edebilir. Karın içi sıcaklığında kalan testislerde germ hücrelerinin çoğalması inhibe olur fakat testosteron sentezi devam eder. Bu da kriptorşidizimli seks karakterlerinin gelişmesinin ve ereksiyon oluşmasının nedenini açıklar (5, 45).

## 2.5. Maneb

Maneb, tarım ve endüstride yaygın olarak kullanılan, manganez tuzları ve sodyum bulunduran karbon disülfid ve etilen tiamin kimyasal reaksiyonları ile elde edilmektedir. Maneb, EBCD (Etilen 1,2 bis dithiokarbomat) pestisitler olarak da bilinmektedir. Düşük olarak bilinen akut toksisitesi ve kısa çevre kalıcılığı nedeniyle tarım dünyasında sıklıkla kullanılmaktadır. EBCD artıkları tarımsal ürünlerde en sık bulunanlar arasındadır (28). Maneb, içeriğindeki etken madde manganez, enzimatik reaksiyonlarda önemli bir kofaktör ve esansiyel elementtir. Düşük seviyelerde alımı faydalıyken, yüksek dozlara maruz kalınması sonucunda faydasına zıt olarak toksik etkisi vardır. Manganez'i önceki yıllarda yapılan birçok çalışmada biyokimyasal, sitolojik, nörokimyasal ve hematolojik değişimlere sebep olduğu; üremeye etkisi ve sıçanlarda histopatolojik değişikliklerle yol açtığı görülmüştür (17, 25, 28, 110).

Manganezin üreme, FSH ve testostorunun serum düzeyleri üzerinde ve üreme sistemi morfolojisi üzerinde etkileri olduğu birçok türde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Hayvanlarda yapılan bu çalışmalardaki sonuçlar manganez tozuna maruz kalan insanlarda iktidarsızlık ve testosteron seviyelerinde azalma gibi etkilerin görülmesi ile de pekiştirilmiştir. Araştırmalarda manganezin erkek sıçanlarda serum testosteron konsantrasyonlarını azalttığı ve Leydig hücrelerinde steroidogenezi inhibe edebildiği

belirtilmiştir. Azalmış testosteron sekresyonu testis büyümesi ve maturasyonunda gecikmeye neden olabilir. Bu sonuçlar göstermektedir ki testosteron seviyelerindeki azalmanın primer sebebi Leydig hücreleri üzerine olan etkidir (19, 42).

Manganez intoksikasyonunun mekanizması bilinmediğinden, mitokondriyal disfonksiyona sebep olduğu hipotezi orataya atılmaktadır çünkü manganez mitokondride birikmekte in vivo ve in vitro olarak mitokondriyal fonksiyonları etkilemektedir. Mitokondri ATP üretimi, kalsiyum hemostazı ve apoptozda rol alan önemli bir organeldir. Hücre içi manganez özellikle mitokondri matriksinde birikmekte, büyük olasılıkla kalsiyum transportunu etkileyip hücre içine kalsiyum alımını artırıp çıkışını engellemektedir. Kalsiyum mekanizmasında ki bu etki sonucu ATP üretimi azalmakta dolayısıyla hücre apoptoza gitmektedir (14, 41, 44, 86).

Maneb hakkında bilinen az bilgiye rağmen, tanımlanan etkilerinden biri nigrostratial sistem üzerinde de etkili olduğu ve glutamat transportunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (29).

Ülkemizde pek çok hastalığın kimyasal mücadelesinde kullanılmak üzere ruhsat almış olan maneb grubu fungusitlerin kendileri zehirsizdir, ancak bileşimlerinde bulunan ağır metal iyonları ile parçalanma sonucu meydana gelen etilen-tiyo-üre (ETÜ) fitotoksik olmamasına rağmen insan sağlığını etkilemektedir. ETÜ, kanserojen bir maddedir, toprakta parçalanma ürünü olarak oluşabildiği gibi gıdaların saklanması, pişirilmesi sırasında da ortaya çıkabilmektedir. Yapılan araştırmalar sonucu, ETÜ' nin kanserojenik, teratojenik ve mutajenik risklerinin olduğu tespit edilmiştir (4, 110).

Maneb düşük oranda mikrobiyal yıkıma da uğrayabilir. En iyi toprak arazi yüzeylerinde tutunur ve oldukça yavaş hareket eder, buhar basıncının çok düşük olması nedeniyle havadaki hareketliliği ihmal edilebildiğinden, toprakta bir hafta kadar

bozulmadan kalabilmektedir. pH'ya bağı olarak manebin hidrolizi sonucu farklı yıkım ürünleri oluşmaktadır; örneğin, pH seviyesi 5 ve üzerinde olduğu durumlarda hidroliz ürünleri etilenüre EÜ, ETÜ ve EBİS (etilen-bis-isotiyo-siyanat sulfid) iken 5'in altındaki pH'da oluşan yıkım ürünleri ise glisin ve özellikleri bilinmeyen iki farklı maddedir. Oksijensiz su ortamında maneb daha hızlı yıkıma uğrar. Bir günden daha kısa bir yarı ömre sahip olan EBİS kısa zamanda ortamdan uzaklaşır. ETÜ 149 günlük bir yarı ömre sahip iken, EÜ'nin konsantrasyonu oldukça sabit kalır ve değişmez (28, 34, 46). Ayrıca manganez etilen dithiokarbomat manebin aktif ve önemli bir elementi olup extrapiramidal yolların gelişimini olumsuz yönde etkilemekte ve Parkinson hastalığına neden olmaktadır. Sıçanlara oral olarak uygulanan LD50 maneb 4100 ve 6750 mg/kg arasında etkili olmaktadır. Maneb'in tiroid bezi, santral ve periferik sinir sistemi ve deri üzerindeki etkileri tanımlanmıştır. Ağır metaller içeren dithiokarbamat zehirlenmelerine ait az sayıda çalışmalar yapılmıştır. Maneb teratojenik etkili olarak bilinmektedir (31, 53, 56, 107).

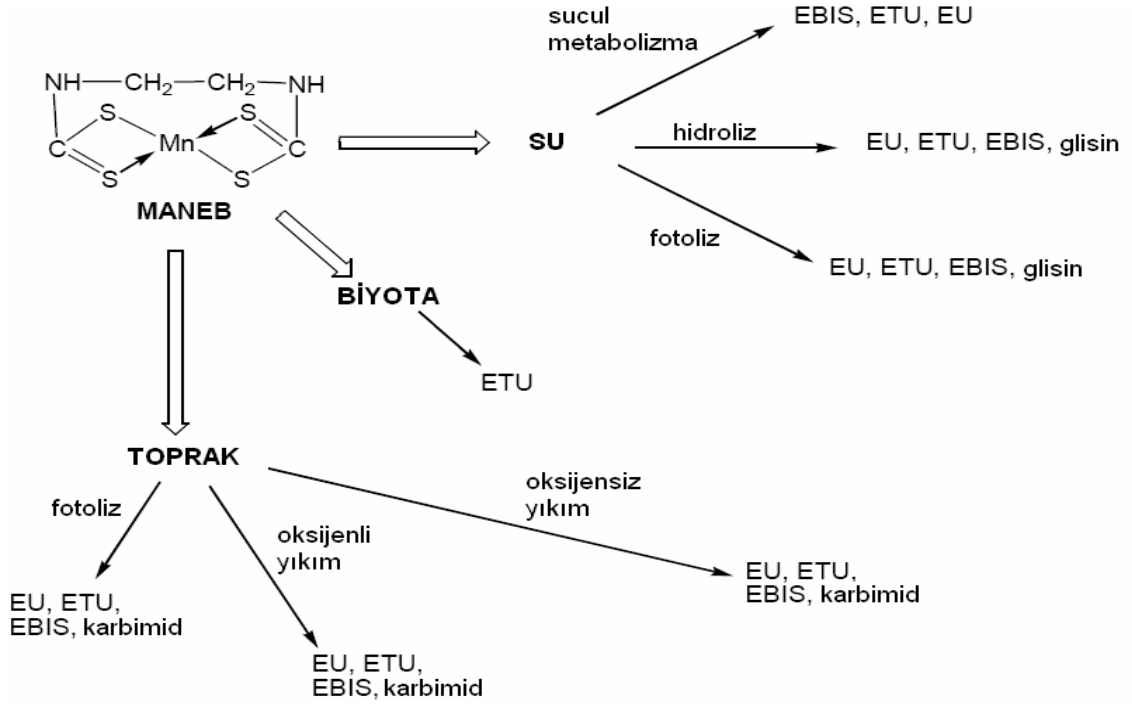
### **2.5.1.Manebin Hayvanlarda Metabolize Olması ve Etki Mekanizması**

Maneb grubu funusitler hayvansal dokularda yıkım sonucu bir metabolit olan ETÜ'yi oluştururlar. Manebin, dolayısıyla ETÜ'nin insan ve hayvanlar üzerindeki etkilerini ortaya koyan çok sayıda araştırma yapılmıştır (44).

Hayvansal organizmalar üzerinde yapılan bir araştırmada manebin radyoaktif bir formu (14-C), oral yolla canlıya verildiğinde yaklaşık olarak %55'inin üç gün içerisinde metabolitler olarak idrar ve dışkı ile dışarıya atıldığı tespit edilmiştir. Beşinci günün sonunda ise canlı vücudundaki madde kalıntısının %0,18'den daha az olduğu tespit edilmiştir (110). Yine hayvansal organizmalar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise, manebin vücuda alındıktan iki saat sonra %20-30 oranında en önemli metaboliti olan ETÜ şeklinde idrar ve dışkı ile vücuttan atıldığı tespit edilmiştir. Uygulamadan sonraki



yedinci güne kadar maddenin %70 oranında vücuttan atıldığı ve kalan miktarın ise tiroid, böbrek ve karaciğerde biriktiği tespit edilmiştir (33).



**Şekil 8:** Manebin doğal ortamda çeşitli etkenler vasıtasıyla yıkımı sonucu oluşan yan ürünler (28)

ETÜ genel olarak düşük akut toksik etkiye sahiptir, fakat yüksek seviyede ve farklı sürelerde bu maddeye maruz kalan test hayvanlarının çoğunda önemli derecede anormalliklerin meydana geldiği tespit edilmiştir. ETÜ'nin en önemli yönü, tiroid hormonu seviyesindeki azalma ve hücre sayısındaki anormal artış ile tiroid bezi üzerindeki etkisidir. Çeşitli test hayvanlarıyla gerçekleştirilen deneylerde ETÜ'nin doğumsal anomali, bağışıklık sistemini bozucu, kanserojen ve mutajenik etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, ETÜ'nin karaciğer dokusunda kansere, hücreler arasında lipid birikimine, hücreler içerisinde boşluk oluşumuna, hücreleri çevreleyen toplardamarlarda genişlemeye sebep olduğu saptanmıştır (21, 47, 51, 92).

## **2.5. Panaks ginseng**

P.G, ginseng türleri arasında en çok araştırılan ve yaygın olarak kullanılan türdür ve adını her şeyi iyileştiren anlamına gelen Yunanca pan-axos teriminden almıştır. Çin, Kore ve Rusya'nın yerlisi olan bu tür, zayıflık, yorgunluk ve stres için öncelikli bir tedavi yöntemi olarak, uzun yıllardır uzak doğu ülkelerinde kullanılan geleneksel bir bitkisel ilaçtır (78).

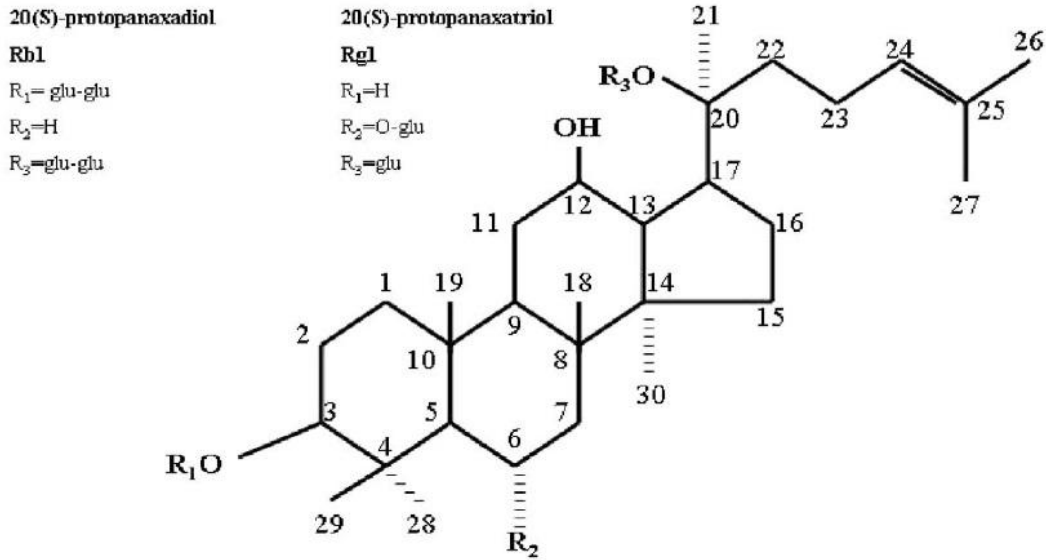
### **2.5.1. Panaks ginseng'in Kimyası**

Ginseng içeriğinde ginsenosid, polisakkaritler, peptidler, polyacetylenic alkoller ve yağ asitleri bileşenlerini bulundurur. Ginsenosidler steroid ailesine mensup steroid saponinlerdir. Steroid saponinler; ginsenosid saponinler ve triterpenoid saponinlerdir. Ginsenosidler, 4 trans halkalı steroid iskeletine sahiptirler. Klasik steroid hormonlar kesikli yan zincirli olarak progesteron, kortizol ve aldesteron, yan zincirsiz haliyle östradiol ve testosteron yapısındadırlar. Şeker grubu ekstraksiyon sırasında asit hidrolizi yoluyla ya da endojenez glikosidazlar tarafından aglikon verecek şekilde ayrılır. Steroid hormonlarla yapısal benzerlik taşıyan steroidal saponinler progesteron ve pregnoloneunu endüstriyel imalinde kullanılır. Steroidler, bir kısmı steroid iskeletinin doğasından kaynaklanan sayısız fizyolojik aktiviteye sahiptir. Karbon iskeletin trans-zincir bağları, stereokimyasal olarak sağlam yapı oluşumunda, reseptörlerle etkileşebilen grupların değişimine izin verir. Ek olarak, steroid iskelet tüm molekülün tercihen daha stabil bir yapıda kalmasını sağlar (örn; hücre zarına eklenebilmek için) (19, 49, 69, 88, 95, 105).

Ginseng merkezi sinir sistemi üzerinde hem uyarıcı hem de inhibitör etkilere sahiptir ve sinir iletimini düzenleyebilir (7).

Ginsenosidler P.G'in aktif ana bileşikleridirler ve triterponid glikozidler ve saponinleri içerirler. Ginsengden saponinlerin ayrılması ve izole edilmesi sonucunda on üç tür saponin belirlenmiştir (8, 97).

Ginsenosidler ya da Ginseng saponin ginsengin temel aktif bileşenler 30 dan fazla farklı analogu tanımlanmıştır. Bu dört halka halinde düzenlenmiş 17 karbon atomu içeren bir gonane steroid çekirdeği içermektedir. Her ginsenoside için karakteristik biyolojik yanıt türü farklı tipine, pozisyonuna, C-3 ve C-6 da glikosidik bağ tarafından bağlanan şeker yarımına göre farklı türlerde atfedilmiştir. Yapısal farklılıklarına göre üç grup içerisinde sınıflandırılırlar: Panaksadiol (e.g. Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Rg3, Rh2, Rs1), Panaksatriol (Re,Rf,Rg1,Rg2,Rh1) ve olenolik asit grubu (Ro) (78).



Şekil 9: Ginsenosidlerin biyokimyasal görünümü (78)

Ginsenosidlerin vücutta nasıl etki ettiğinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ancak uzun süre oral olarak ginseng verilen farelerde dokularda oluşan serbest radikalleri ortadan kaldırmak için gerekli olan antioksidan enzim aktivitelerinin

arttığı ve doku peroksidasyon reaksiyonu ürünlerini azaltarak oksidatif stresi azalttığı kaydedilmektedir. Ginseng bitkisinin farklı kısımlarında ginsenosidlere ilave olarak; polisakkaritler, flavonoidler, daukosterinler, fermentler, mineraller, aminoasitler, peptitler, enzimler, vitaminler, kaolin, pektin, eterik yağlar ve fitosterol de bulunmaktadır. Siegel araştırmalarında; 100 gr ginseng kökünün; 338 kcal enerji, 12,29 g protein ve 70 g karbonhidrat içerdiğini bildirerek, ginseng kökünün, A vitamini (retinol), B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B12 (siyanokobalamin), C (askorbik asit), E (tokoferol), niyasin, kalsiyum, demir ve fosfor içerdiğini de ifade etmiştir (18, 24, 50, 70, 108).

### **2.5.2. Panaks ginseng'in etkisi**

Ginseng fiziksel performansı geliştiren stres ve yaşlanmaya karşı dayanıklılığı artıran, dolayısıyla yaşam kalitesini yükselten bir tonik ya da adaptojen madde olarak gösterilmektedir. Adaptojenler, vücuda zararsız olan, fizyolojik bozukluklara yol açmayan, strese neden olan çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik faktörlerin olumsuz etkilerine karşı, nonspesifik olarak dayanıklılığı artıran maddeler olarak tarif edilirler ve böylece bireyin fiziksel ve mental kapasitesinin artışında olumlu rol oynarlar (8, 21, 78).

Ginseng de bir adaptojen madde olarak sınıflandırılmıştır. Çünkü özellikle stresli durumlarda adrenal ve tiroit fonksiyonlarını düzelittiği ve vücudun strese karşı adaptasyonuna yardımcı olduğu ifade edilmektedir. Nitekim Dubick, değişik şekillerde strese maruz bırakılan hayvanlarda ginsengin stresin olumsuz etkilerini düzelittiğini bildirmektedir, ayrıca ginsengin metabolizma hızının yükseltilmesinde bir stimulan olarak elde ettiği ve kan basıncı ile kan glikoz düzeyini regüle ettiği de kaydedilmektedir (30, 50, 97).

Liu ve Xiao, ginsengin merkezi sinir sisteminin yüksek merkezlerini etkileyerek vücut metabolizması üzerinde düzenleyici etkilerinin olduğunu ve böylece mental ve fiziksel aktiviteleri kolaylaştırdığını bildirmektedirler. İn vitro çalışmalar ve hayvan

çalışmaları ginsengin bağışıklık sistemi ve endokrin fonksiyonlar üzerinde de faydalı etkilere sahip olduğunu ortaya çıkarmasına rağmen, insanlar üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar sınırlı ve tartışmalıdır. Ginsengin öngörülen klinik ve fizyolojik aktiviteleri, strese karşı dayanıklılığı artırması, kardiyovasküler aktiviteleri düzenlemesi, öğrenme sürecini kolaylaştırması ve geliştirmesi, hafızayı güçlendirmesi, nöroendokrin sistem aktivitelerini, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenlemesi şeklinde özetlenmiştir (6, 8).

Ginsengin insanlarda fiziksel ve zihinsel kapasiteyi artırdığı, yorgunluğu azalttığı ve fiziksel dayanıklılığı artırdığı için geleneksel bir ünü vardır. Ginsengin ergojenik etkileri yağ asidi oksidasyonunu arttırmasından ve glikojen depolarını korumasından kaynaklandığı bildirilmektedir. Ayrıca egzersiz sırasında yüksek enerjili fosfatların daha etkili kullanılmasına yol açtığı ve böylece kaslardaki ATP, glikojen ve kreatin fosfatın azalmasını engellediği kaydedilmiştir (11). Bruce ve ark., ginsengin glikojen depolarını korumasının sonucu olarak uzun süreli egzersizlere dayanma kapasitesini artırdığını belirtmektedirler. Bahrke ve Morgan, ginsengin yorgunluk giderici ve performans artırıcı etkilerinin karbonhidrat metabolizmasında meydana gelen değişikliklere ve fosforlu bileşikler ile glikojen sentezini arttırmasına bağlı olabileceğini ifade etmektedirler (8, 15).

Brekhan ve Dardymoy, P.G'in glikojen ve yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin sentezini artırdığını kaydetmektedirler ve ginsengin bu fonksiyonlarının özellikle fiziksel stres şartları altında daha bariz olduğunu vurgulamaktadırlar. Egzersiz sırasında ginsengin hipotalamus-hipofiz sistemi aracılığı ile adrenokortikotropik hormon dolayısıyla stres hormonu olan kortizol miktarını arttırdığı, adrenal medullada da adrenalin salgılamasını tetikleyerek fiziksel gücü yükselttiği kaydedilmektedir. Bunun yanı sıra Humphreys, ginsengin adaptojen olarak, maksimal oksijen tüketimine neden olan egzersiz stresi altındaki kişilerde daha belirgin olduğunu bildirmektedir (50).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Deney Hayvanları

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan aldığımız 28 Aralık 2012 tarih ve 309 sayılı onay ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezinden deneyimizde kullanılmak üzere 4 aylık 200-300 gr ağırlığında toplam 28 adet erişkin erkek Sprague - Dawley cinsi sıçan alındı. Hayvanlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda anabilim dalımızın hayvan odasında, uygun kafesler içinde barındırılarak standart sıçan pelleti ve çeşme suyu ile serbestçe beslendi. Deney için her birinde 7'şer hayvan bulunan 4 grup oluşturuldu. Deney öncesi her hayvanın vücut ağırlıkları tek tek tartıldı.

Deney hayvanları; kontrol grubu, maneb grubu, panax ginseng grubu, maneb ve panax ginseng verilen grup olmak üzere toplam 4 gruba ayrıldı.

- 1) Kontrol grubu: Bu gruba 15 gün boyunca günde 1 kez sıçanların vücut ağırlıklarına göre hacmi hesaplanarak (kg başına 1cc) belirlenen dozda serum fizyolojik (Mn ve P.G çözücüsü) intraperitoneal yolla uygulanmıştır..
- 2) Maneb grubu: Bu gruba 15 gün boyunca 2 günde 1 kez 30 mg/kg maneb serum fizyolojik içinde çözdürülerek intraperitoneal yolla uygulanmıştır (13, 71, 91).
- 3) Panax Ginseng grubu: Bu gruba 15 gün boyunca günde 1 kez 200 mg/kg PG intraperitoneal yolla uygulanmıştır (59, 60).

4) Maneb + Panax Ginseng grubu: Bu gruba 15 boyunca 2 günde 1 kez 30mg/kg Maneb, günde 1 kez 200mg/kg Panax Ginseng intraperitoneal yolla uygulanmıştır.

Çalışmanın deney grupları ve deney gruplarında bulunan sıçanlara uygulanan maddeler Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Deney takip çizelgesi, Mn;30mg/kg, P.G;200mg/kg, SF; 1cc/kg

<b>Günler</b>	1.GÜN	2.GÜN	3.GÜN	4.GÜN	5.GÜN	6.GÜN	7.GÜN	8.GÜN	9.GÜN	10.GÜN	11.GÜN	12.GÜN	13.GÜN	14.GÜN	15.GÜN
<b>Gruplar</b>															
<b>Mn</b>	Mn		Mn		Mn		Mn		Mn		Mn		Mn		Mn
<b>Mn + PG</b>	Mn +PG	PG	Mn+PG	PG	Mn+PG	PG	Mn+PG	PG	Mn+PG	PG	Mn+PG	PG	Mn+PG	PG	Mn+PG
<b>P.G</b>	PG	PG	PG	PG	PG	PG	PG	PG	PG	PG	PG	PG	PG	PG	PG
<b>%0.9 NaCl</b>	SF	SF	SF	SF	SF	SF	SF	SF	SF	SF	SF	SF	SF	SF	SF



### 3.2. Kimyasallar

Maneb, Doğal Kimyevi Maddeler ve Zirai İlaçlar San. ve Tic. A.ş firmasının Superneb M 22 fungusit %80 w/w maneb (manganeze ethylenebis dithiocarbamate-polymeric) adlı ürünü kullanıldı. Sıçanlarda LD<sub>50</sub> > 5000 mg/kg. Panax Ginseng, SepeNaturel Organik Ürünler San. ve Tic A.ş firmasının Panax Ginseng toz adlı ürünü kullanıldı.

### 3.3. Vücut Ağırlıklarının Ölçümü

Deney başından itibaren hayvanların vücut ağırlıkları uygulanacak madde dozlarını belirlemek üzere günlük olarak tartıldı. Deney sonunda ağırlıkları tartılarak kaydedildi.

### 3.4. Bouin Çözeltilisinin 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 distile su içinde eritilerek iyice çözdürüldü. Dipte tortu kalmamasına özen gösterilerek gerekli miktarda pikrik asit kullanıldı. Gözle görülemeyen tortuları uzaklaştırmak için solüsyon kullanmadan önce süzüldü. Bouin tespitini hazırlamak için önce doymuş pikrik asit

çözültisi formaldehit ile iyice karıştırıldı, sonra üzerine yavaşça glasiyal asetik asit eklenerek tekrar karıştırıldı (9).

### **3.5. Dokuların Alınması**

Tüm hayvanlar 16. gün deney sonunda tartıldı ve derin anestezi altında i.p olarak Ketalar 90mg/kg (ketamin) + Alfazyne 10mg/kg (ksilazin) verilerek servikal dislokasyonla öldürüldü (36, 71, 74, 92). Derhal hayvanların karın bölgesi açılarak testisleri çıkarıldı.

### **3.6. Testis Ağırlıklarının Ölçülmesi**

Çevre dokularından iyice temizlenen testislerin her biri Ohaus (Adventurer Pro AV264C) marka hassas terazide titizlikle tartıldı. Testis ağırlıkları her sıçan için sağ ve sol olmak üzere ayrı ayrı kayıt altına alındıktan sonra, sol testisler Bouin tespitine alındı (86, 90). Sağ testisler ise %10'luk formaldehit içerisine alındı.

### **3.7. Testis Ağırlık İndeksi Hesaplaması**

Deneyin son günü ölçülen vücut ağırlığı ile aynı hayvana ait sağ ve sol testis ağırlığı toplamı aşağıdaki formüle göre hesaplanarak her bir hayvan için TA değerleri belirlendi (90);

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

### 3.8. Işık Mikroskobu için 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 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 48 saat bekletildi ve daha sonra rutin doku takibi işlemi uygulanarak her hayvana ait parafin bloklar hazırlandı. Her testisten 2 blok elde edildi (9,86).

Parafin bloklar hazırlamak için uyguladığımız doku takip yönteminin basamakları ve uygulama süreleri Tablo 2 'de gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Doku takip yöntemine ait süreler (saat)

<b>Kimyasal</b>	<b>Uygulama Süresi (sa)</b>
<b>Bouin tespiti</b>	48
<b>%70 lık Alkol</b>	1
<b>%80 lık Alkol</b>	1
<b>%90 lık Alkol</b>	1
<b>%96 lik Alkol I</b>	1
<b>%96 lik Alkol II</b>	1
<b>%100 lük Alkol</b>	30
<b>Ksilol I</b>	10
<b>Ksilol II</b>	10
<b>%50 Parafin + %50 Ksilol</b>	30
<b>Parafin I</b>	45
<b>Parafin II</b>	1
<b>Parafin III</b>	1
<b>Bloklama</b>	

### 3.9. Boyaların Hazırlanması

#### 3.9.1 Periyodik Asit-Schiff+Hematoksin boyasının hazırlanışı

Kesitlerin boyanmasında kullanılacak boya solüsyonu aşağıdaki şekilde hazırlandı (72);

**A-** Periyodik asit 1 g

Distile su 200 ml

**B-** Schiff çözeltisi \*

Bazik fuksin 1 g

Distile su 200 ml

**C-** Potasyum Metabisülfid ( $K_2S_2O_5$ ) 2 g

**D-** Hidroklorik asit (HCl) 2 ml

**E-** Aktif kömür 2 g

(\*Schiff çözeltisi boyama yapılmadan 1 gün önce hazırlanmıştır.)

Periyodik asit distile suda çözdürüldü ve kaynatıldı. Kaynatılan solüsyona bazik fuksin ilave edilerek karıştırıldı ve  $50^{\circ}C$ 'ye kadar soğutulduktan sonra 2 g  $K_2S_2O_5$  eklenerek karıştırıldı. Oda sıcaklığına geldiğinde 2ml HCl eklenip karıştırıldı. 2 g aktif kömür eklenip yeniden karıştırıldıktan sonra karanlık ortamda oda sıcaklığında bir gece bekletildi. Solüsyon süzülerek kullanıldı (72, 86).

### 3.10. Kesitlerin alınması ve boyanması

Her bloktan 60 µm trim aralığı ile 5 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 2 şer adet lam ışık mikroskopunda inceleme için PAS+H yöntemi ve H-E yöntemi ile boyandı (72) Boyama yönteminin basamakları ve uygulama süreleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

**Tablo 3:** Hematoksilen-Eozin boyama yöntemi basamaklarına ait uygulama süreleri

<b>Kimyasal Madde</b>	<b>Uygulama Süresi (dk)</b>
<b>Ksilol I</b>	15
<b>Ksilol II</b>	15
<b>%96 Alkol I</b>	5
<b>%96 Alkol II</b>	5
<b>%90 Alkol</b>	5
<b>%80 Alkol</b>	5
<b>%70 Alkol</b>	5
<b>Distile su</b>	5
<b>Hematoksilen</b>	1
<b>Çeşme suyunda yıkama</b>	Suyun rengi şeffaf olana kadar
<b>Eozin</b>	5
<b>%70 Alkol</b>	2
<b>%80 Alkol</b>	2
<b>%90 Alkol</b>	2
<b>%96 Alkol I</b>	2
<b>%96 Alkol II</b>	2
<b>Ksilol I</b>	5
<b>Ksilol II</b>	5
<b>Lamların kapatılması</b>	

**Tablo 4:** PAS+H boyama yöntemi basamaklarına ait uygulama süreleri

<b>Kimyasal Madde</b>	<b>Uygulama Süresi (dk)</b>
<b>Ksilol I</b>	20
<b>Ksilol II</b>	20
<b>%96 Alkol I</b>	2
<b>%96 Alkol II</b>	3
<b>%90</b>	3
<b>%80</b>	3
<b>%70</b>	3
<b>Distile su</b>	1
<b>Perdiyodik asit</b>	1
<b>Distile suyu</b>	2
<b>Schiff çözeltisi</b>	15
<b>Çeşme suyu</b>	2
<b>Hematoksilen</b>	1,5
<b>Çeşme suyu</b>	2
<b>%70 Alkol</b>	2
<b>%80 Alkol</b>	2
<b>%90 Alkol</b>	2
<b>%96 Alkol I</b>	2
<b>%96 Alkol II</b>	2
<b>Ksilol I</b>	5
<b>Ksilol II</b>	5
<b>Lamların kapatılması</b>	

### **3.11. Histolojik Değerlendirme**

H-E ve PAS+H ile boyanan kesitlerin histolojik değerlendirmesi için DP 70 dijital kamera ile donatılmış Olympus BX51 ışık mikroskobu (Olympus Corp. Tokyo, Japonya) kullanıldı. Tüm preparatlar bu mikroskopta incelenerek, grupları temsil eden görüntüler elde edildi.

Preparatlarda, seminifer tübül ve interstisyel alan ayrı olarak incelendi. Seminifer tübül içerisinde bazal membran yapısı, spermatogenik hücre serilerinin durumu, lümen içerisindeki hücrelerin yapısı, Sertoli hücrelerinin durumu, interstisyel alanda Leydig hücrelerinin özellikleri, makrofaj yoğunluğu, polimorf iltahabi hücrelerin varlığı, dem ve kanama durumları incelendi.

### **3.12. İstatiksel Analiz**

Tüm veri analizleri IBM Statistics 18 ve SigmaStat 3. 1 Paket Programları ile yapılmıştır. Veriler; normal dağılıp dağılmamalarına göre n, ortalama ve standart sapma, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelik değerler olarak ifade edilmiştir.

Bağımlı ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli verilere pair samples t testi ile analiz edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan sürekli verilere normal dağılım gösterip göstermemeleri dikkate alınarak One Way Analysis of Variance testi (Tukey ve Holm-Sidak testi) ile analiz edilmiştir.

$p < 0.05$  olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Vücut ve Testis Ağırlıkları Bulguları

#### 4.1.1. Vücut ağırlıkları analizi

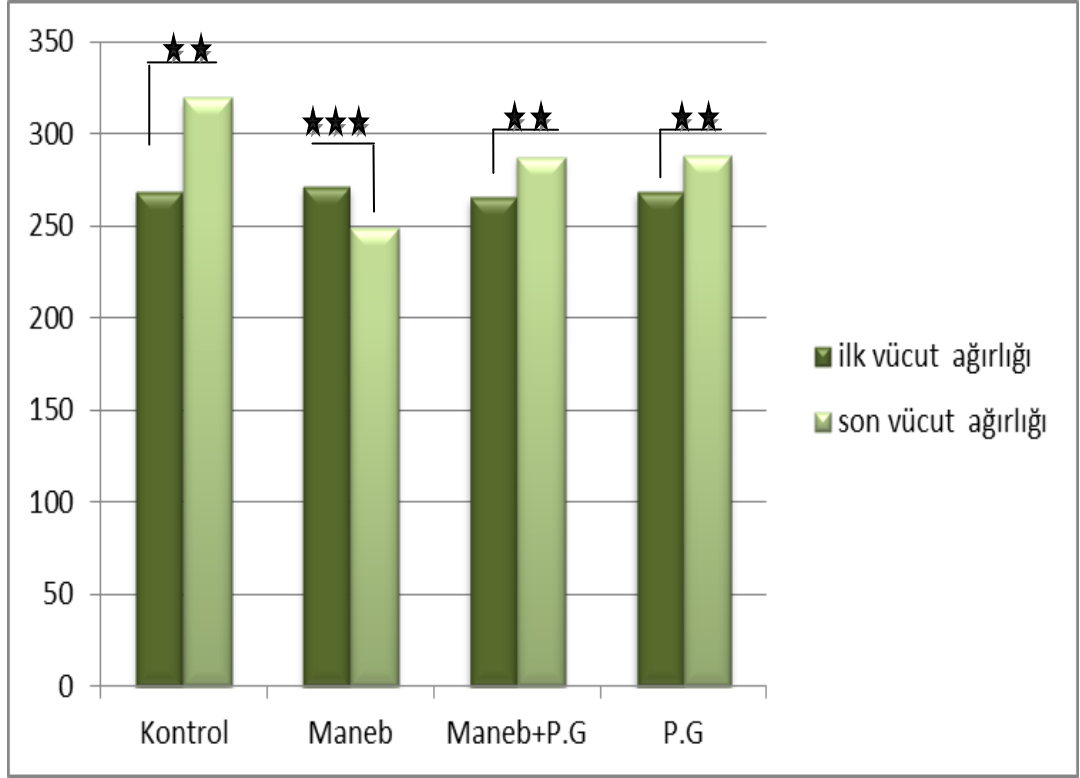
Gruplara göre deney sonu ve deney öncesi vücut ağırlığı farklarının değişimi Tablo 5 ve Şekil 9'da gösterilmiştir. Holm - Sidak methodu ile yapılan istatistiksel analizlerde deney öncesinde tüm gruptaki hayvanların vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu da gruplarımızın homojen dağıldığını göstermektedir ( $p=0,993^{ns}$ ). Deney sonrası tüm grupların vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında çok önemli düzeyde fark saptanmıştır ( $p=0,008^{**}$ ). Gruplara göre deney sonu vücut ağırlığı farklarının değişimi Tablo 6 ve Şekil 10'da gösterilmiştir. Kontrol grubu ile Mn uygulanan grup arasında çok anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ( $p<0,001^{***}$ ). Diğer gruplar arasındaki karşılaştırmalarda fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmamıştır.



**Tablo 5:** Gruplara göre deney öncesi ve sonrası vücut ağırlığı farkları (g)

<b>Deney Öncesi ve Sonrası Vücut Ağırlıkları (Ortalama ± Standart Sapma)</b>			
<b>Gruplar</b>	<b>Deney Öncesi Ortalama</b>	<b>Deney Sonrası Ortalama</b>	<b>p</b>
<b>Kontrol</b>	268,57±36,25	319,71±41,65	0,006 <sup>**</sup>
<b>Maneb</b>	271,43±34,37	248,57±33,88	p<0,001 <sup>***</sup>
<b>Maneb+P. ginseng</b>	265,71±35,99	287,14±29,84	0,008 <sup>**</sup>
<b>P.G</b>	268,57±34,37	288,43±31,74	0,008 <sup>**</sup>

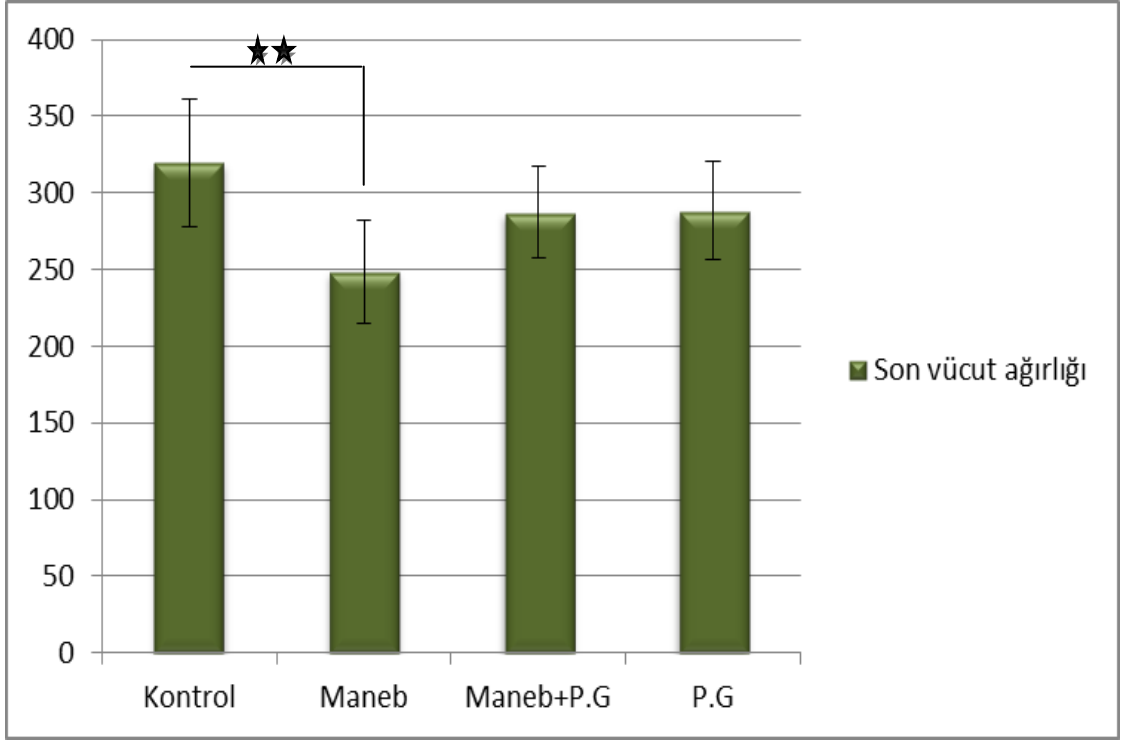
Kontrol grubunda deney sonrası vücut ağırlığının deney öncesi vücut ağırlığından yüksek olduğu belirlenmiştir, istatistiksel olarak önemli düzeyde fark saptanmıştır (p=0,006<sup>\*\*</sup>). Mn uygulanan grupta deney sonrası vücut ağırlığının deney öncesi vücut ağırlığından düşük olduğu belirlenmiştir, istatistiksel olarak çok önemli düzeyde fark saptanmıştır (p<0,001<sup>\*\*\*</sup>). Mn + PG uygulanan grupta deney sonrası vücut ağırlığının deney öncesi vücut ağırlığından yüksek olduğu belirlenmiştir, istatistiksel olarak çok önemli düzeyde fark saptanmıştır (p=0,008<sup>\*\*</sup>). PG uygulanan grupta ise deney sonrası vücut ağırlığının deney öncesi vücut ağırlığından yüksek olduğu belirlenmiştir, istatistiksel olarak çok önemli düzeyde fark saptanmıştır (p=0,008<sup>\*\*</sup>).



Şekil 10: Sıçanların deney öncesi ve sonrası vücut ağırlığı farkları

**Tablo 6:** Gruplar arasında deney sonu vücut ağırlığı farkları (g) (ns= Not Significant)

<b>Gruplar</b>	<b>p</b>
<b>Kontrol - Maneb</b>	0,004 <sup>**</sup>
<b>Maneb - P.G</b>	0,164 <sup>ns</sup>
<b>Maneb+P.G- Maneb</b>	0,186 <sup>ns</sup>
<b>Maneb+P.G - Kontrol</b>	0,349 <sup>ns</sup>
<b>Kontrol - P.G</b>	0,620 <sup>ns</sup>
<b>Maneb+P.G - P.G</b>	p>0,05 <sup>ns</sup>



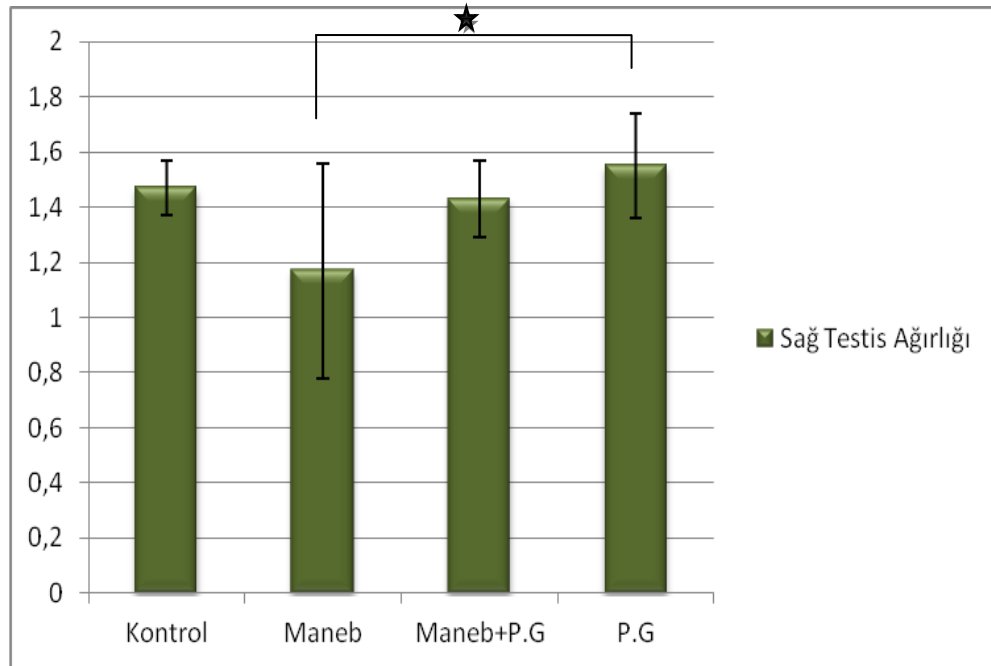
Şekil 11 : Deney sonrası vücut ağırlıklarının gruplar arasında karşılaştırılması

#### 4.1.2. Sağ testis ağırlıkları analizi

Gruplara göre sağ testis ağırlıklarına ilişkin bulgular Tablo 7 ve Şekil 11’de gösterilmiştir. Sağ testis ağırlıkları deney sonunda gruplar arasında karşılaştırıldığında önemli düzeyde fark saptanmıştır ( $p=0,036^*$ ). Söz konusu farklılık P.G ile Maneb grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır (sırasıyla,  $p=0,035^*$ ,  $p=0,031^*$ ). Kontrol ile Maneb, kontrol ile P.G grubu, kontrol ile Maneb+P.G grubu ve Maneb ile Maneb+P.G grubu arasından anlamlı istatistiksel bulgu saptanmamıştır (sırasıyla,  $p=0,208^{ns}$ ,  $p=0,495^{ns}$ ,  $p=0,745^{ns}$ ,  $p=0,443^{ns}$ ). Kontrol grubu ve Ginseng grubunun testis ağırlığı ortalamaları en yüksek değere sahipken, en düşük testis ağırlığı ortalaması Maneb grubundadır.

**Tablo 7:** Sıçanların gruplarına göre sağ testis ağırlıkları (g )

Gruplar	Medyan(25-75)	p
Kontrol	1,488 (1,363-1,553)	0,036*
Maneb	1,336 (1,205-1,384)	
Maneb+P.G	1,413 (1,308-1,565)	
P.G	1,541 (1,386-1,648)	



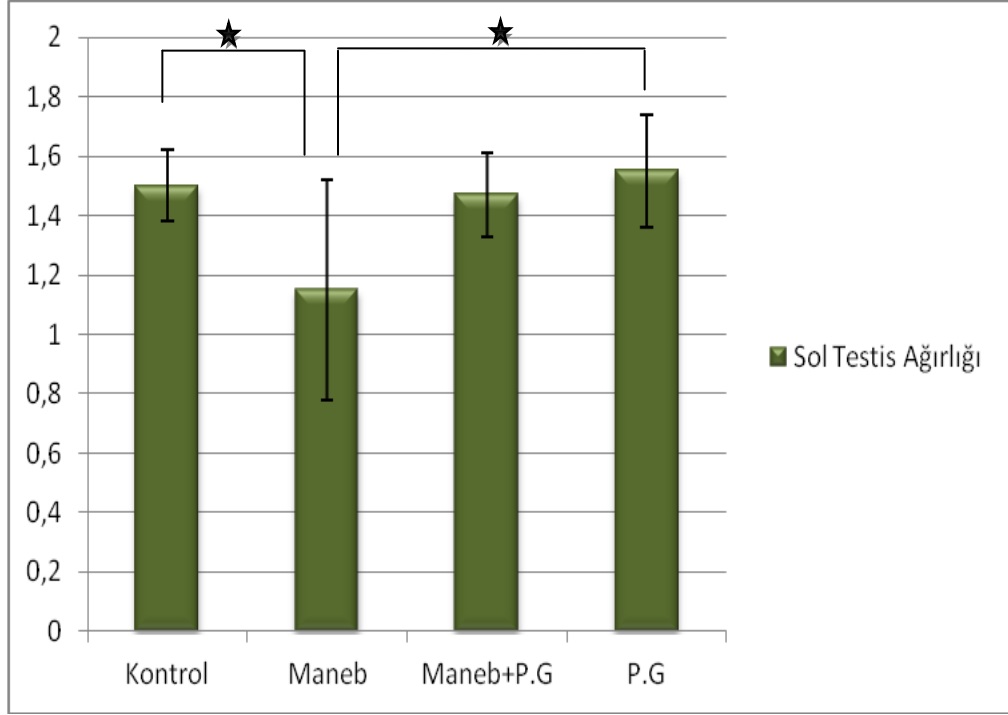
**Şekil 12 :** Sağ testis ağırlıklarının deney gruplarına göre karşılaştırılması.

#### 4.1.3. Sol testis ağırlıkları analizi

Gruplara göre sol testis ağırlıklarına ilişkin bulgular Tablo 8 ve Şekil 12 'de gösterilmiştir. Sol testis ağırlıkları deney sonunda gruplar arasında karşılaştırıldığında önemli düzeyde fark saptanmıştır ( $p=0,011^*$ ). Söz konusu farklılık kontrol ile Maneb grubu arasında, P.G ile Maneb grubu arasında ve grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır (sırasıyla,  $p=0,035^*$ ,  $p=0,025^*$ ). Kontrol ile P.G grubu, Maneb ile Maneb+P.G, kontrol ile Maneb+P.G grubu arasında anlamlı istatistiksel bulgu saptanmamıştır (sırasıyla,  $p=0,922^{ns}$ ,  $p=0,074^{ns}$ ,  $p=0,795^{ns}$ ). Kontrol grubu ve P.G grubunun testis ağırlığı ortalamaları en yüksek değere sahipken, en düşük testis ağırlığı ortalaması Maneb grubundadır.

**Tablo 8:** Sıçanların gruplarına göre sol testis ağırlıkları (g)

<b>Gruplar</b>	<b>Medyan(25-75)</b>	<b>p</b>
Kontrol	1,551 (1,384-1,570)	0,011*
Maneb	1,250 (1,218-1,356)	
Maneb+P.G	1,435 (1,387-1,564)	
P.G	1,515 (1,418-1,555)	



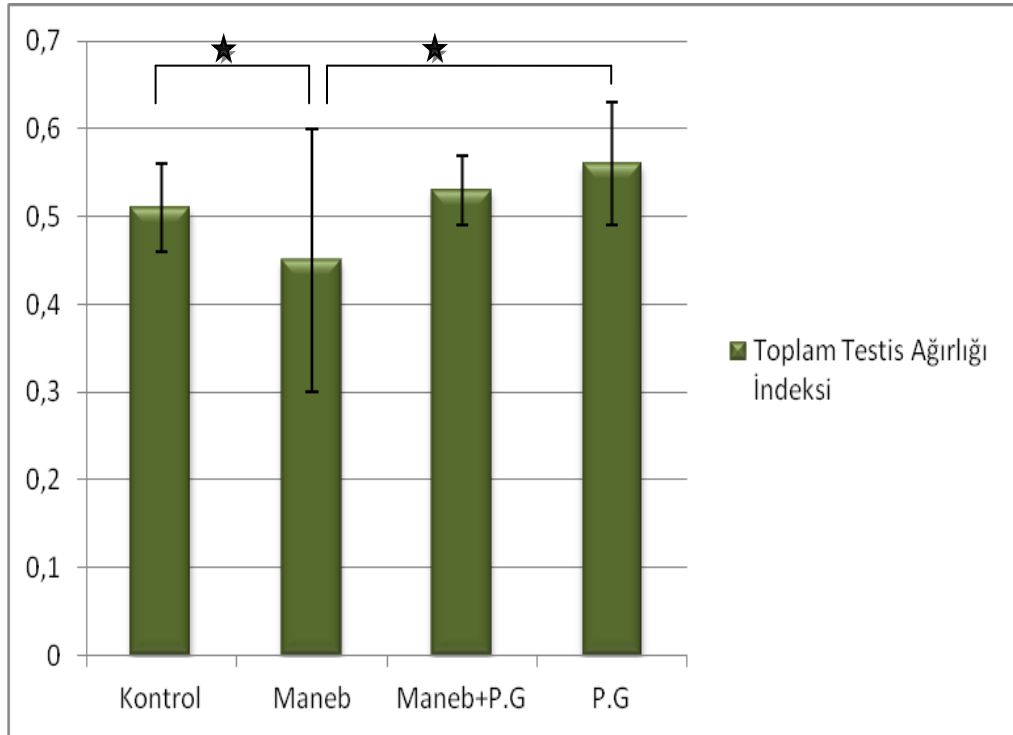
Şekil 13: Sol testis ağırlıklarının deney gruplarına göre karşılaştırılması

#### 4.1.4. Toplam testis ağırlıkları analizi

Gruplara göre toplam testis ağırlıklarına ilişkin bulgular Tablo 9 ve Şekil 13 'de gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler ile toplam testis ağırlığı gruplar arasında karşılaştırılmaları yapıldı. Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada önemli derecede fark olduğu saptandı ( $p=0,012^*$ ). Söz konusu farklılık kontrol ile Maneb grubu arasında ve P.G ile Maneb grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır. Tüm gruplar karşılaştırıldığında testis ağırlığında en fazla azalmanın Maneb grubunda olduğu saptanmıştır.

**Tablo 9:** Sıçanların gruplarına göre toplam testis ağırlıkları (g)

Gruplar	Medyan(25-75)	p
<b>Kontrol</b>	3,05 (2,74-3,11)	0,012*
<b>Maneb</b>	2,55 (2,45-2,73)	
<b>Maneb+P.G</b>	2,87 (2,70-3,13)	
<b>P.G</b>	3,10 (2,79-3,15)	



**Şekil 14:** Toplam testis ağırlıklarının deney gruplarına göre karşılaştırılması

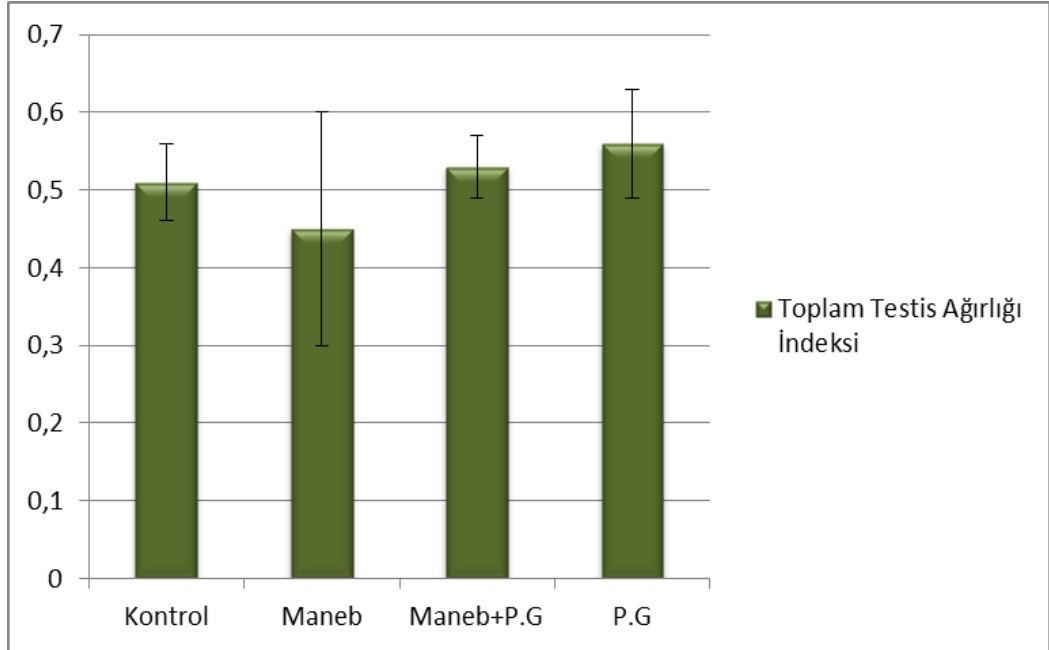


#### 4.1.5. Toplam testis ağırlık indeksi analizi

Gruplara göre TAİ'lere ilişkin bulgular Tablo 10 ve Şekil 14 de görülmektedir. Tukey testi ile yapılan istatistiksel karşılaştırmada TAİ bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P=0.171^{ns}$ ).

**Tablo 10:** Sıçanların gruplarına göre toplam testis ağırlıkları indeksi (g)

Gruplar	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	P
<b>Kontrol</b>	0,51 $\pm$ 0,05	0.171 <sup>ns</sup>
<b>Maneb</b>	0,45 $\pm$ 0,15	
<b>Pg+Mn</b>	0,53 $\pm$ 0,04	
<b>Pg</b>	0,56 $\pm$ 0,07	



**Şekil 15:** Toplam testis ağırlıkları indeksinin deney gruplarına göre karşılaştırılması (Tümü  $p>0,05^{ns}$ )

## 4.2. Histolojik Bulgular

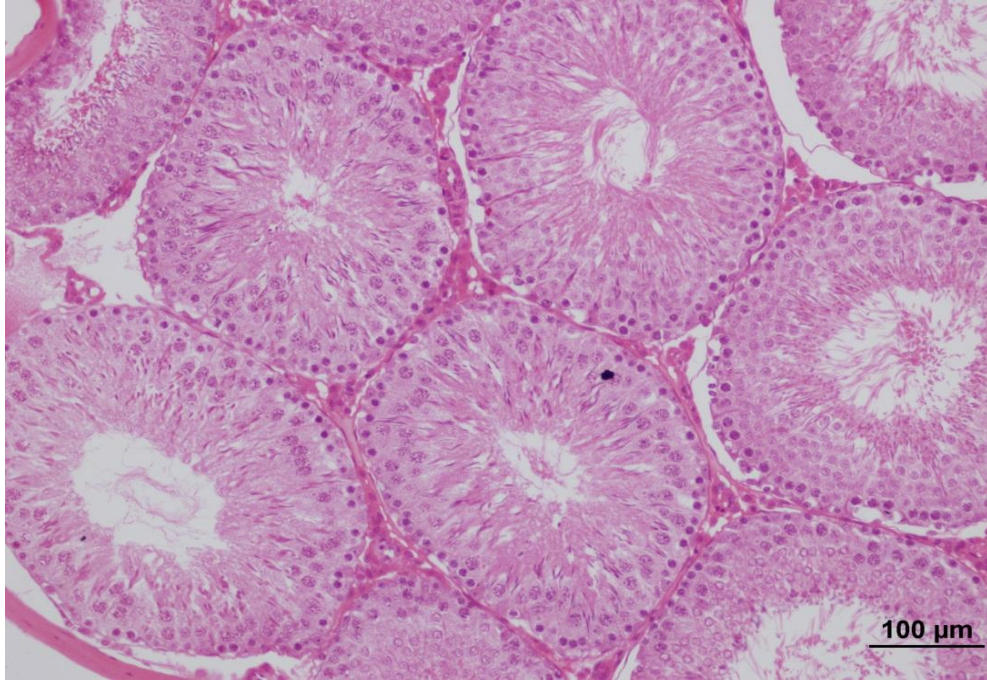
Işık mikroskopik olarak kontrol ve deney gruplarını oluşturan sıçan testislerinin genel görünümü saptamak için Hematoksilen-Eozin (H-E), Periyodik Asit Schiff (PAS) + Hematoksilen (H) boyası uygulanmıştır.

**1) Kontrol Grubu:** Kontrol grubunu oluşturan sıçan testis örneklerinin ışık mikroskopik incelemeler sonucunda, spermatogenik hücreler, bazal membran, lümen, Leydig hücreleri normal yapıda gözlemlendi (Şekil 16 - 17). İnterstisyel alanda yer alan Leydig hücrelerinin eozinofilik sitoplazmaları, eksantrik yerleşimli nukleusları ve yerleşim yerleriyle düzgün yapıları gözlemlendi. İnterstisyel alanda damar yapıları normal yapıda olduğu gözlemlendi. PAS+H ile boyanan örneklerde PAS pozitif boyanmış bazal membran ve tunika albuginea yapısı normal gözlemlendi. Makrofajlar PAS (+) boyanarak sitoplazmaları ve farklı biçimdeki çekirdekleri ile normal yapı gözlemlendi (Şekil 19 - 20). Seminifer epitelde Sertoli hücreleri, spermatogonyumlar, primer spermatositler az sayıda sekonder spermatositler, yuvarlak ve uzun spermatidler ile olgun spermiyumlar gözlemlendi (Şekil 18). Gelişmekteki spermatidlerin kuyruk lümeninde, baş tübül duvarına yönelik, Sertoli hücrelerinin arasına lokalize olmuş şeklinde gözlemlendi.1

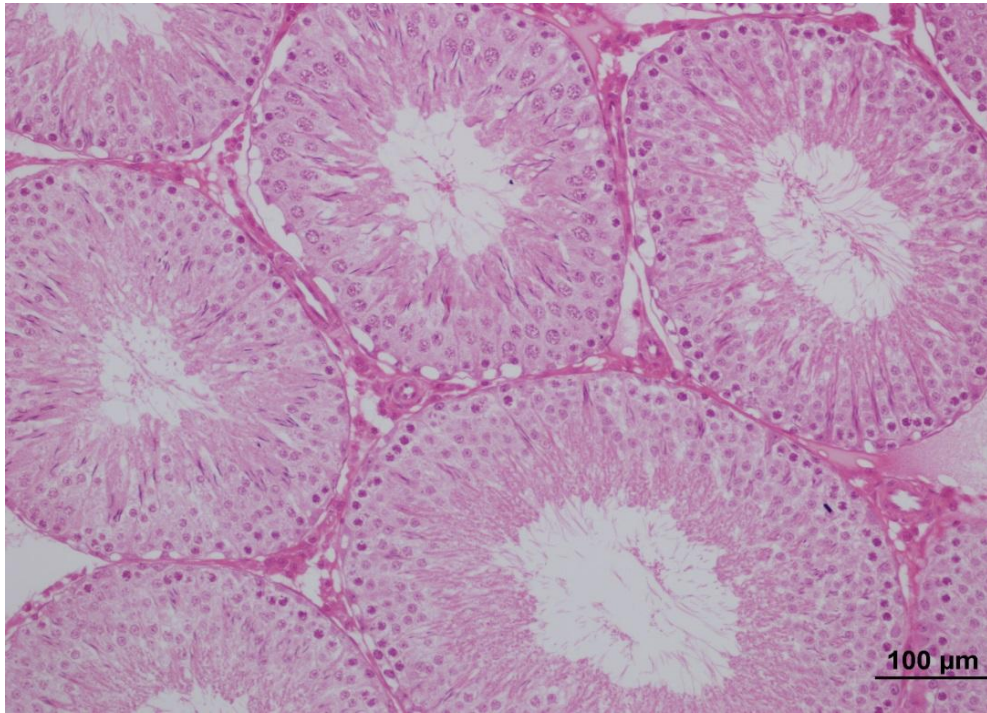
**2) Maneb Grubu:** Maneb grubuna oluşturulan testis örneklerinin ışık mikroskopundaki incelemeler sonucunda, seminifer tübülde spermatogenik hücre kayıpları gözlemlendi (Şekil 21 ve 22). Özellikle spermatogonyum hücrelerinin çoğunda kromozom yapısı heterokromatik çekirdek gözlemlenmiş ve çekirdek sınırları düzensizdir (Şekil 23). Kuyruklu spermlerde lümeninde azalma gözlemlenmiştir. Spermatogonik hücrelerin çoğunda vakuol yapıları gözlemlendi. Ayrıca incelmış, ayrılmış tübül duvarı ve bazal membranda yer yer ayrılmalar gözlemlendi. İnterstisyel alanda ödem ve damar konjesyonu gözlemlendi (Şekil 24 ve 25).

**3) Panax Ginseng Grubu:** Panax ginseng grubunu oluşturan sıçan testis örneklerinin ışık mikroskopik incelemelerinde, seminifer tübülde spermatogonyumlar, primer spermatozoidler, sekonder spermatozoidler, spermatidler, bazal membran, interstisyel alanda Leydig hücreleri, makrofajlar ve damar yapıları kontrol grubuna benzer yapı gösterdiği gözlemlendi (Şekil 26 - 28). Spermatogenezin normal devam ettiği ve tübül duvarı kalınlığının normal yapısı gözlemlendi. Özellikle kuyruklu sperm sayısının arttığı dikkat çekilmiştir (Şekil 29 - 31).

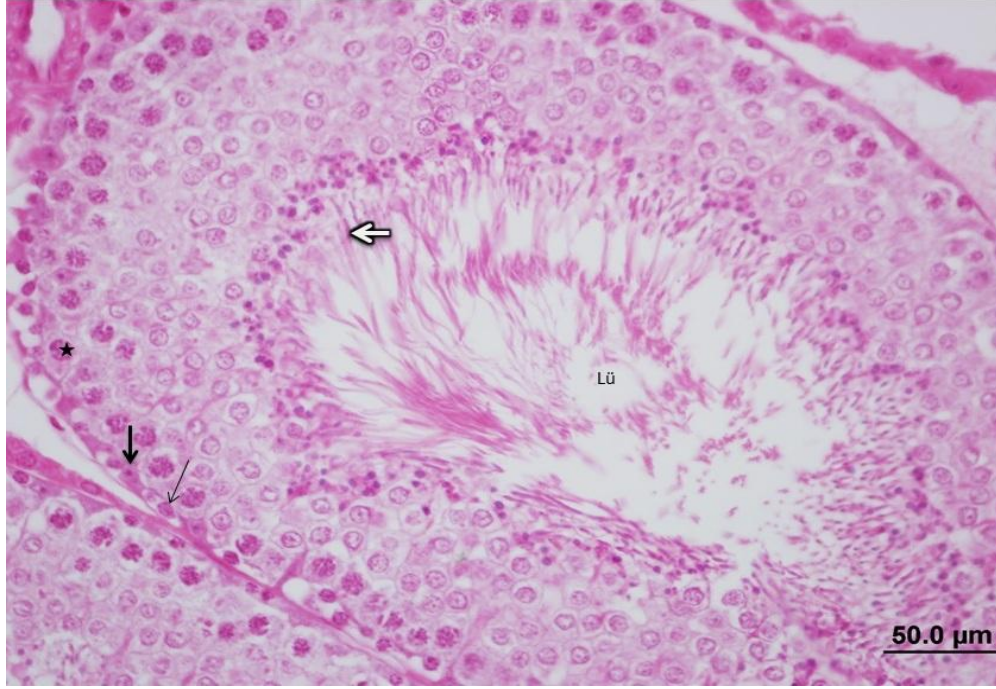
**4) Maneb + Panax Ginseng:** Maneb ile birlikte verilen Panax Ginseng grubunu oluşturan sıçan testis örneklerinin ışık mikroskopundaki incelemeleri sonucunda, Lümendeki kuyruklu sperm sayısının arttığı gözlemlendi (Şekil 32). Tübül duvarındaki spermatogonyumlar, primer spermatozoidler, sekonder spermatozoidler, spermatid hücrelerin düzgün yapıda olduğu gözlemlendi (Şekil 33). Birkaç tübülde hasar gözlenirse de korunmuş spermatogonik hücreler ile spermatogenezin devam ettiği gözlemlendi. Tek başına verilen Maneb grubunda özellikle tübül duvarının incelendiği ve vakuol gözlenen spermatogonik hücrelerin olduğu saptanmıştı. Ancak Maneb+P.G grubuna ait örneklerde bu durum gözlenmediği için hücrelerin korunduğu saptanmıştır. PAS+H ile boyanan örneklerde bazal membranın ondulasyonlu yapısı görülse de interstisyel alanda Leydig hücreleri ve makrofaj sayılarının normale yakın olduğu gözlenmiştir (Şekil 34 ve 35).



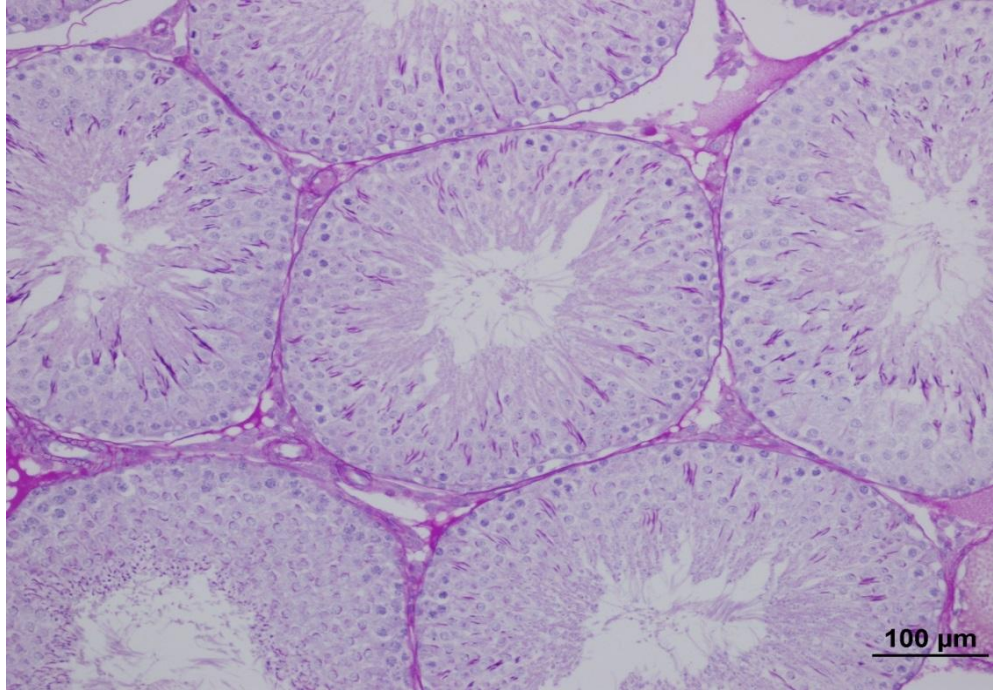
**Şekil 16: Kontrol grubu:** Kontrol grubunu oluşturan sıçan testislerinin ışık mikroskopik görüntüsü. Normal yapıdaki seminifer tübüller, interstisyel alan, spermatogenik hücreler ve tübüllerde devam eden spermatogenez görülmektedir (bar: 100μm, HE).



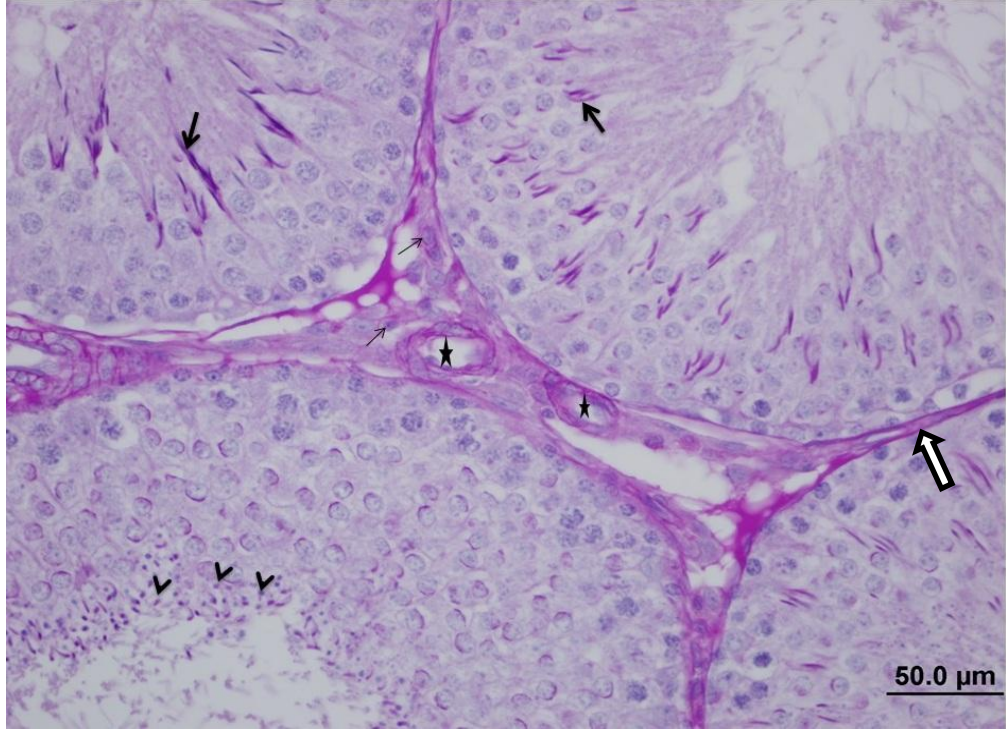
**Şekil 17: Kontrol grubu:** Normal yapıdaki seminifer tübüller görülmektedir (bar: 100μm, HE).



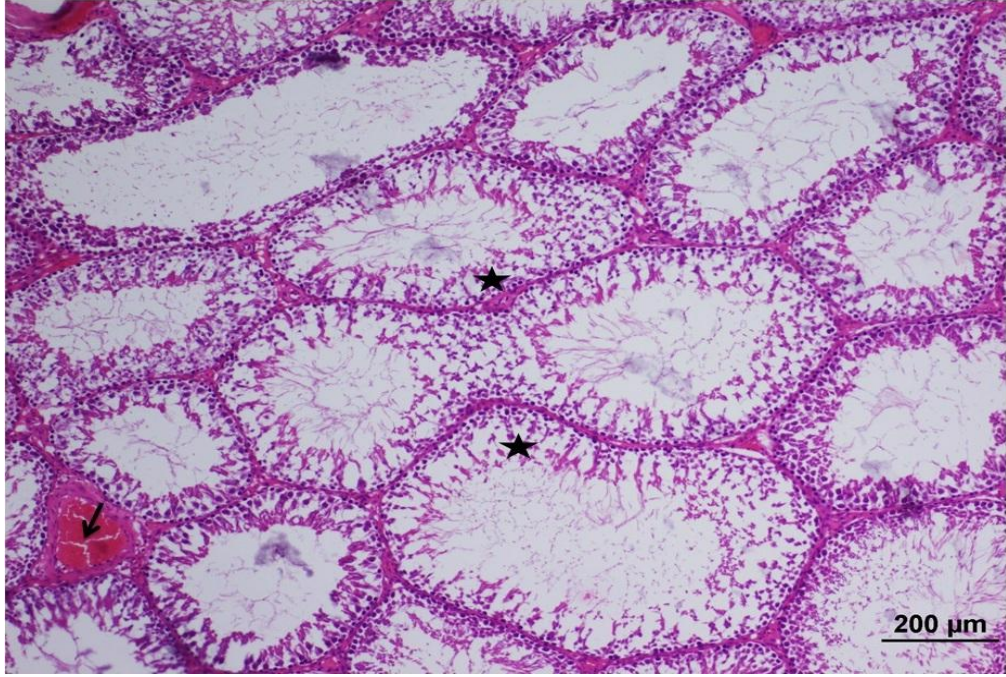
**Şekil 18: Kontrol grubu:** Kontrol grubunu oluşturan sıçan testislerinin ışık mikroskopik görüntüsü. Sperm dolu lümen (Lü). Seminifer tübül duvarında normal yapıda spermatogenik hücre serileri; olgun sperm (⇨), Sertoli hücresi (→), spermatogonyum (→), primer spermatosit (★) (bar: 50µm, HE).



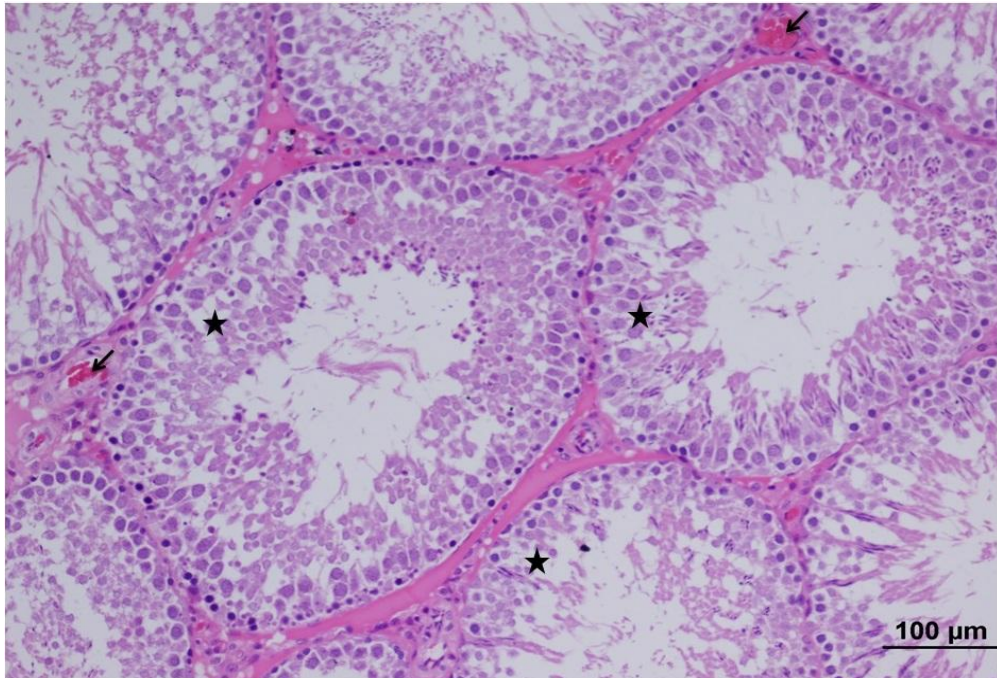
**Şekil 19: Kontrol grubu:** Kontrol grubundaki sıçan testislerinin ışık mikroskopik görüntüsü. (bar:100µm, (PAS+HE)



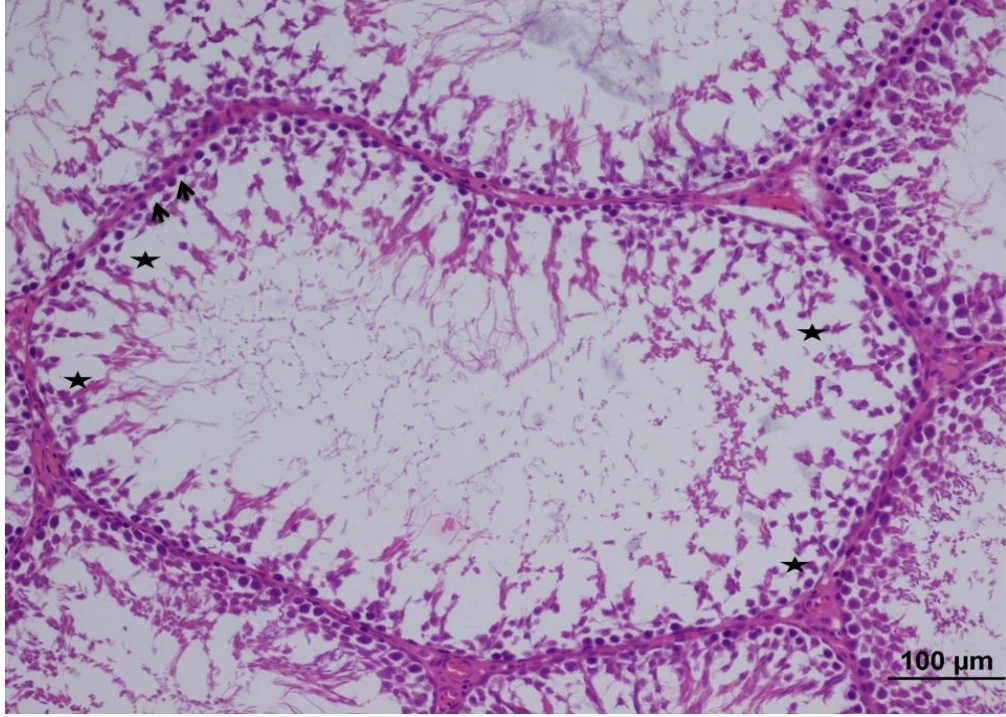
**Şekil 20: Kontrol grubu:** Kontrol grubunu oluşturan sıçan testislerinin ışık mikroskopik görüntüsü. Normal yapıdaki seminifer tübüller ve tübül duvarındaki spermatogenik hücreler; geç spermatid (↔), kuyruklu sperm (→), interstisyel alanda normal görünümlü Leydig hücreleri (→) ve damar yapısı (★) görülmekte. Ayrıca PAS pozitif bazal membran yapısı (⇨) gözlenmektedir (bar: 50µm, PAS+HE).



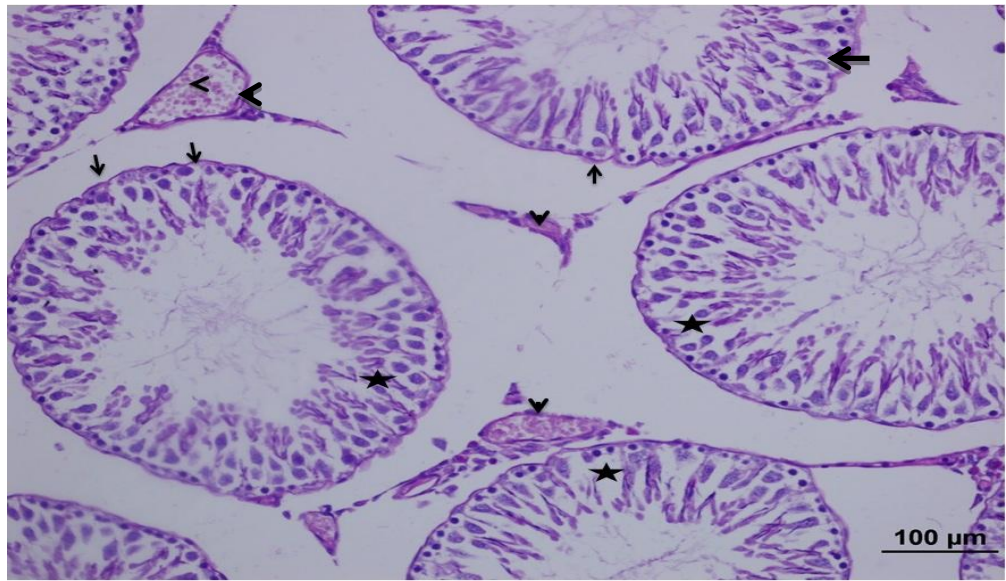
**Şekil 21: Maneb grubu:** Maneb (30 mg/kg) uygulanmasının testis dokusu üzerindeki etkileri. Seminifer tübül duvarındaki spermatogenik hücrelerde dejeneratif değişiklikler ve hücresel kayıplar (★) ile birlikte incelmış tübül duvarı görülmekte. İnterstisyel alanda ise damar konjesyonu (➔) dikkat çekmektedir (bar: 200μm, HE).



**Şekil 22: Maneb grubu:** Maneb (30 mg/kg) uygulanmasının testis dokusu üzerindeki etkileri. Seminifer tübül duvarındaki hücresel kayıplar (★). İnterstisyel alanda ise damar konjesyonu (➔) dikkat çekmektedir (bar: 100μm, HE).

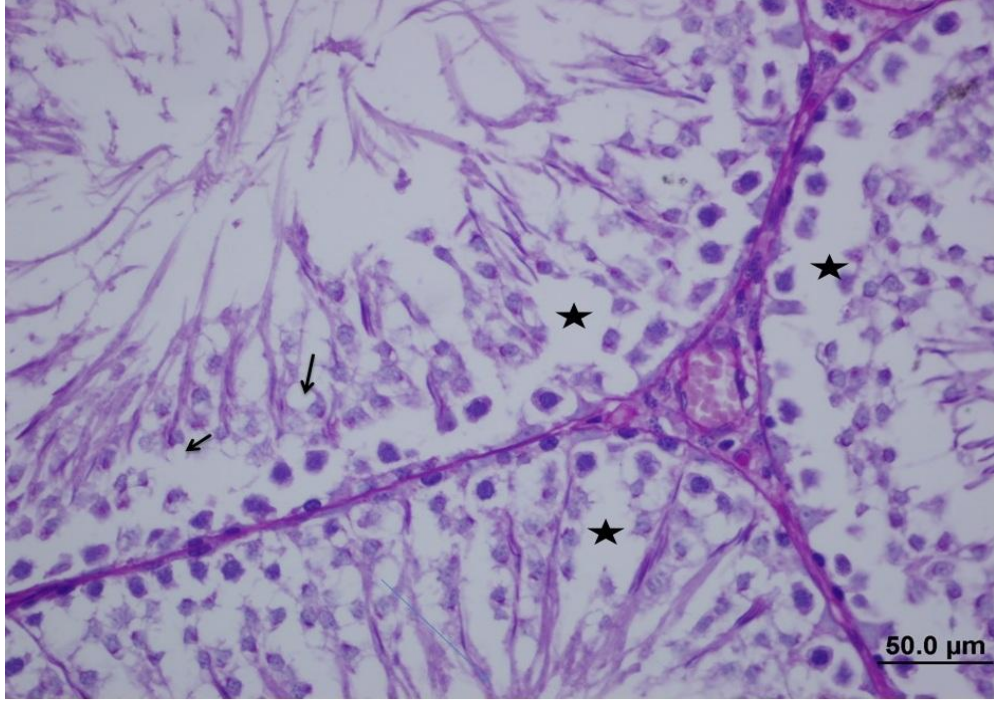


**Şekil 23: Maneb grubu:** Maneb (30 mg/kg) uygulanmasının testis dokusu üzerindeki etkileri. Seminifer tübül duvarındaki hücresel kayıplar (★), primer spermatosit etrafında vakuol (➡) dikkat çekmektedir (bar: 100μm, HE).

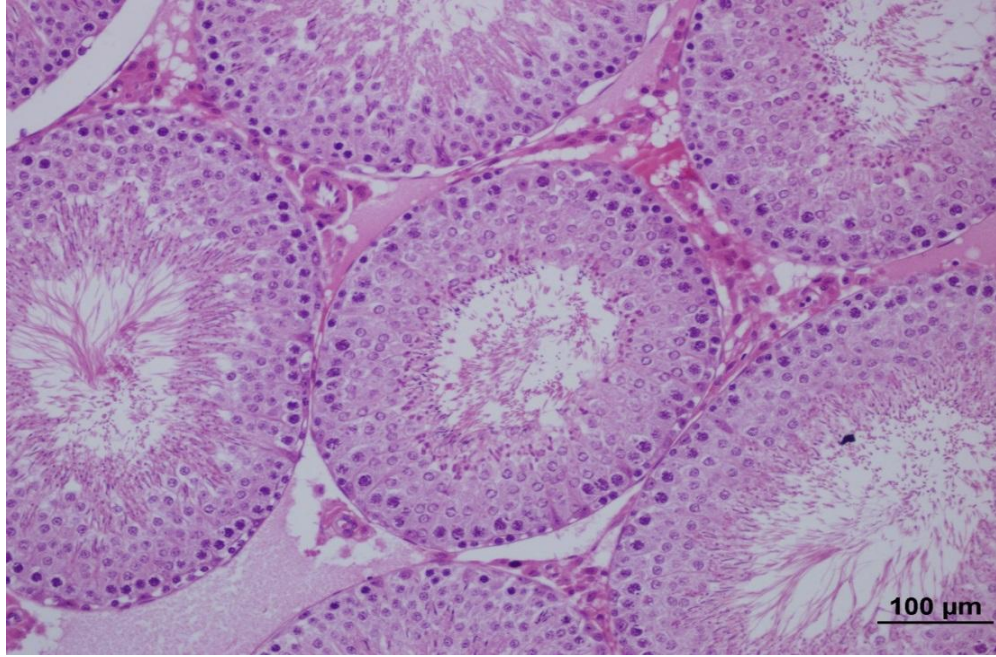


**Şekil 24: Maneb grubu:** Maneb (30 mg/kg) uygulanmasının testis dokusu üzerindeki etkileri. Seminifer tübül duvarındaki hücresel kayıplar (★) ve bazal membran ondülasyonu (➡). İnterstisyel alanda damar konjesyonu (➤) dikkat çekmektedir (bar: 100μm, PAS+HE).

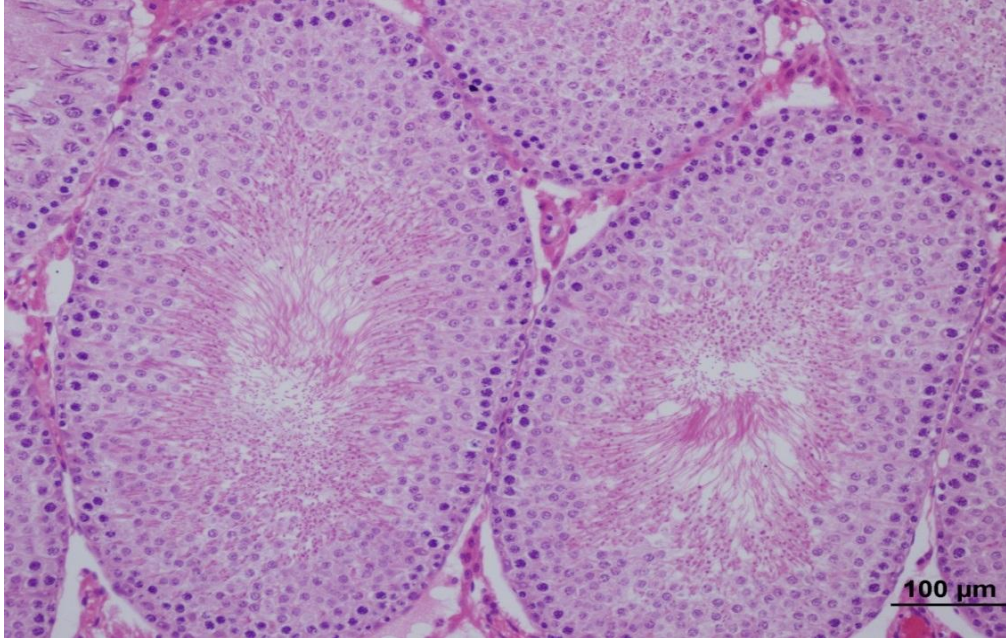




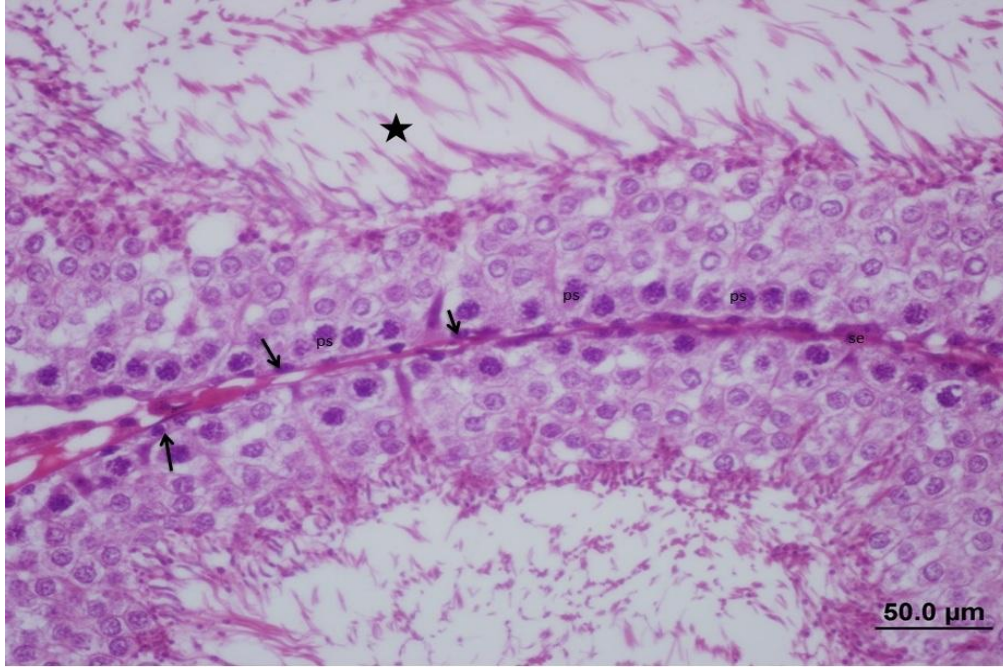
**Şekil 25: Maneb grubu:** Maneb (30 mg/kg) uygulanmasının testis dokusu üzerindeki etkileri. Seminifer tübül duvarındaki spermatogenik hücrelerde yoğun dejenerasyonlar ve tübüler atrofi, tübül duvarında hücresel kayıplar ve bazal membrandan koparak ayrılmalar (★), vakuol (→) görülmektedir (bar: 50.0μm, PAS+H).



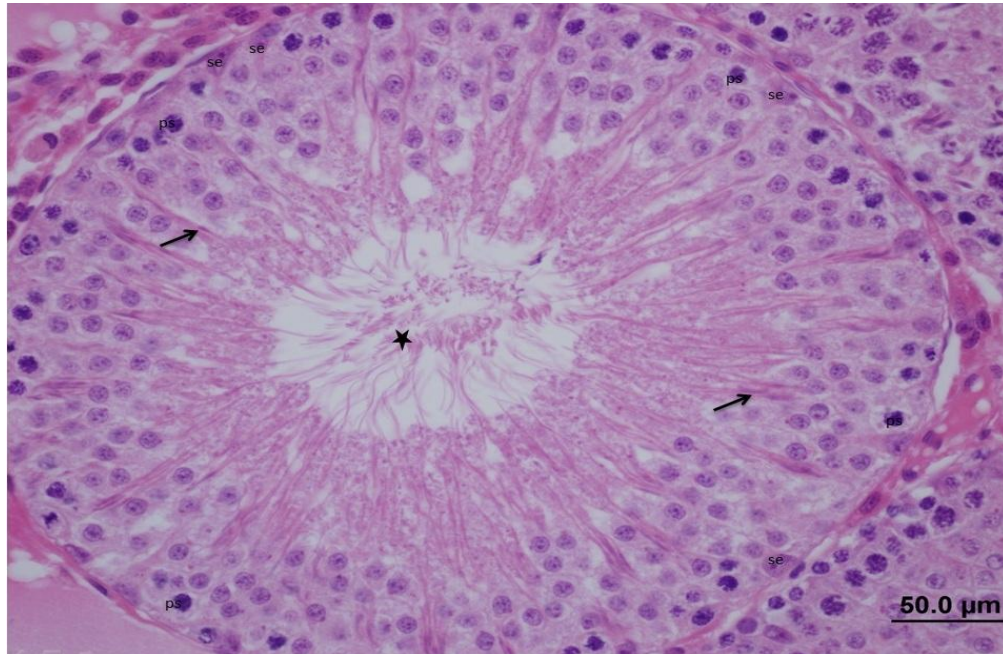
**Şekil 26: Panax Ginseng grubu:** P.G (200 mg/kg) uygulanmasının testis dokusu üzerindeki etkileri. Normal yapıdaki seminifer tübüller, interstisyel alan, spermatogenik hücreler; Sertoli hücresi, primer spermatosit, spermatogonyum ve spermatid hücresi ve tübüllerde devam eden spermatogenez görülmektedir (bar: 100µm, HE).



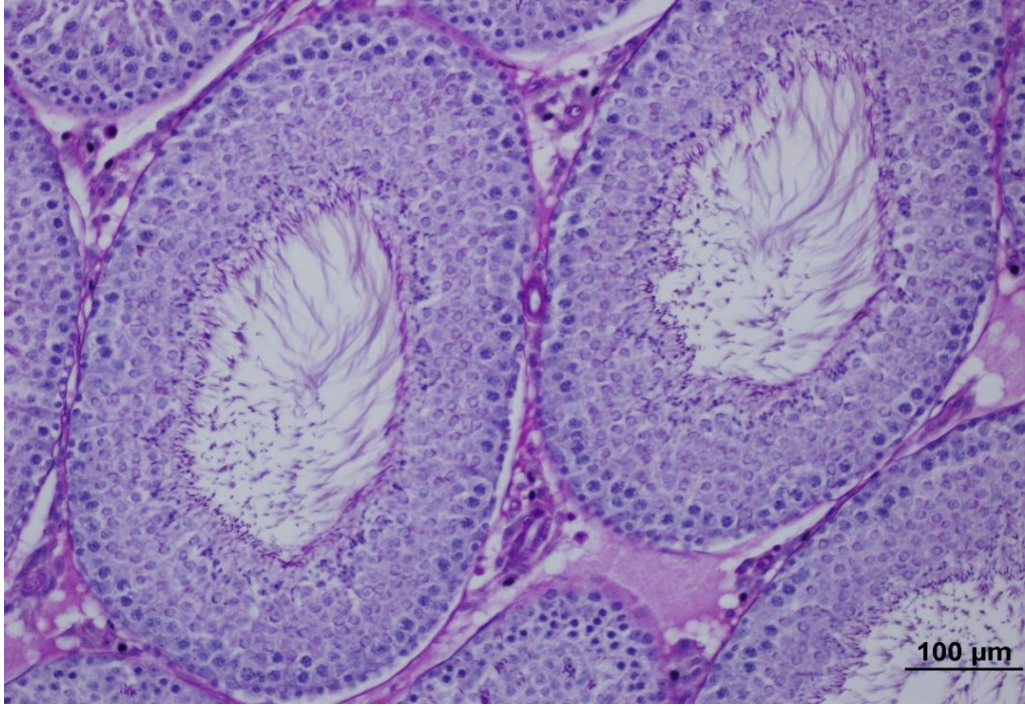
**Şekil 27: Panax Ginseng grubu:** P.G (200 mg/kg) uygulanmasının testis dokusu üzerindeki etkileri. Normal yapıdaki seminifer tübüller, interstisyel alan, spermatogenik hücreler; Sertoli hücresi, primer spermatosit, spermatogonyum ve spermatid hücresi ve tübüllerde devam eden spermatogenez görülmektedir (bar: 100µm, HE).



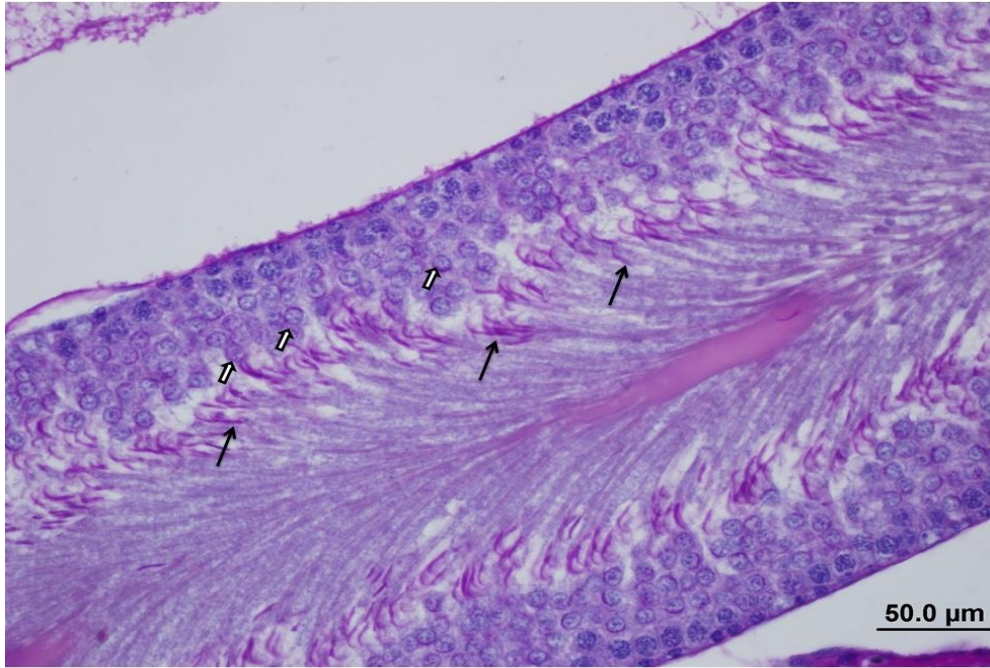
**Şekil 28: Panax Ginseng grubu:** P.G (200 mg/kg) uygulanmasının testis dokusu üzerindeki etkileri. Normal yapıdaki seminifer tübüller, interstisyel alan, spermatogenez hücreleri; Sertoli hücresi (se), spermatogonyum (→), primer spermatozoid (ps), kuyruklu sperm (★) ve tübüllerde devam eden spermatogenez görülmektedir (bar: 50.0 μm, HE).



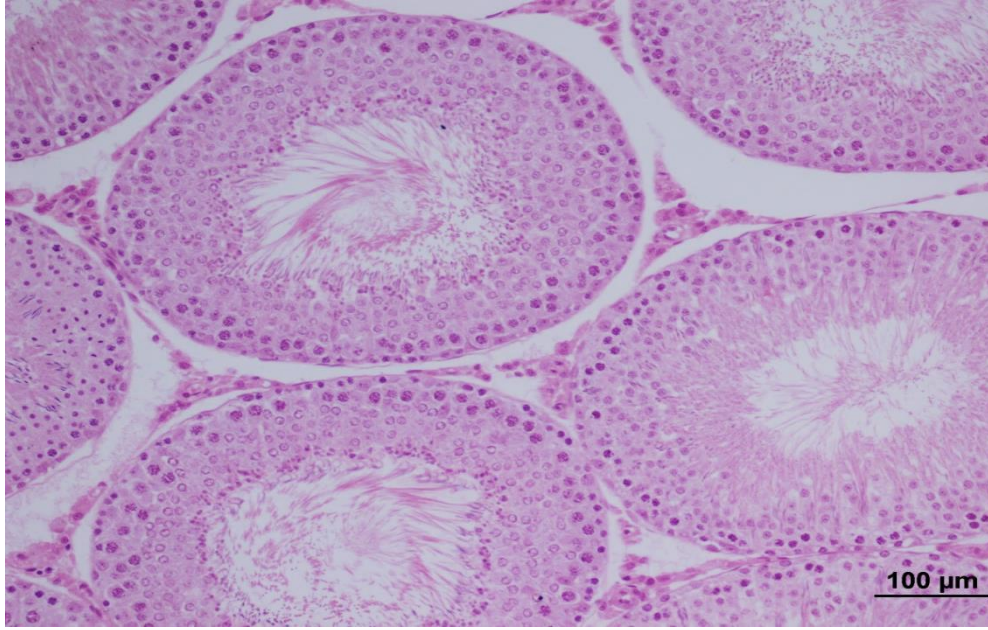
**Şekil 29: Panax Ginseng grubu:** P.G (200 mg/kg) uygulanmasının testis dokusu üzerindeki etkileri. Normal yapıdaki seminifer tübül, spermatogenez hücreleri; Sertoli hücresi (se), primer spermatozoid (ps), kuyruklu sperm (→), lümeninde serbest spermatozoa (★) ve tübüllerde devam eden spermatogenez görülmektedir (bar: 50.0 μm, HE).



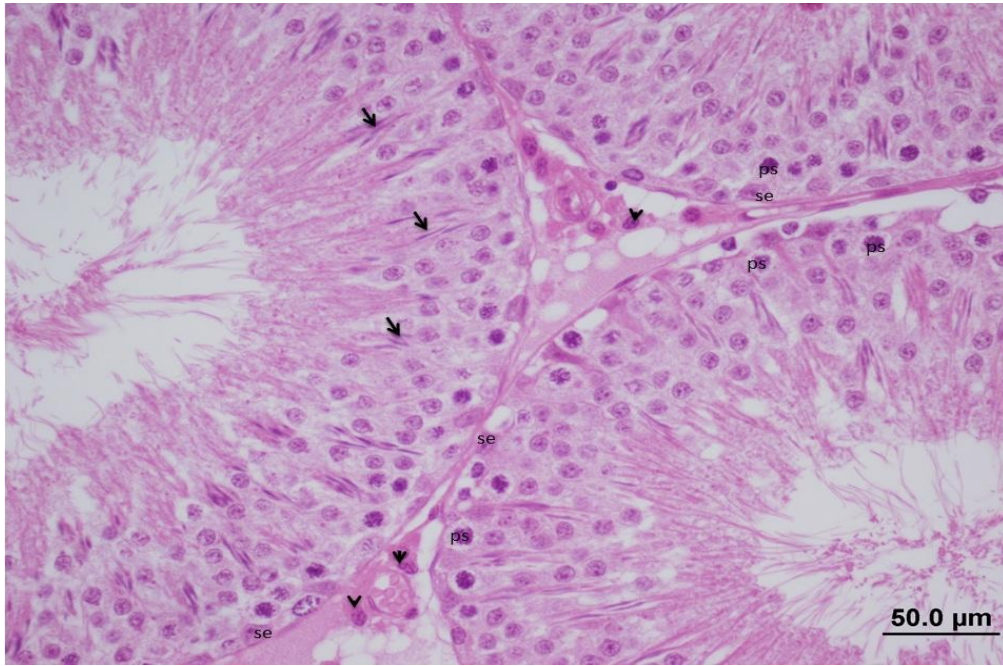
**Şekil 30: Panax Ginseng grubu:** P.G (200 mg/kg) uygulanmasının testis dokusu üzerindeki etkileri. Normal yapıdaki seminifer tübüller, spermatogenik hücreler; tübüllerde devam eden spermatogenez görülmektedir (bar: 100 µm, PAS+HE).



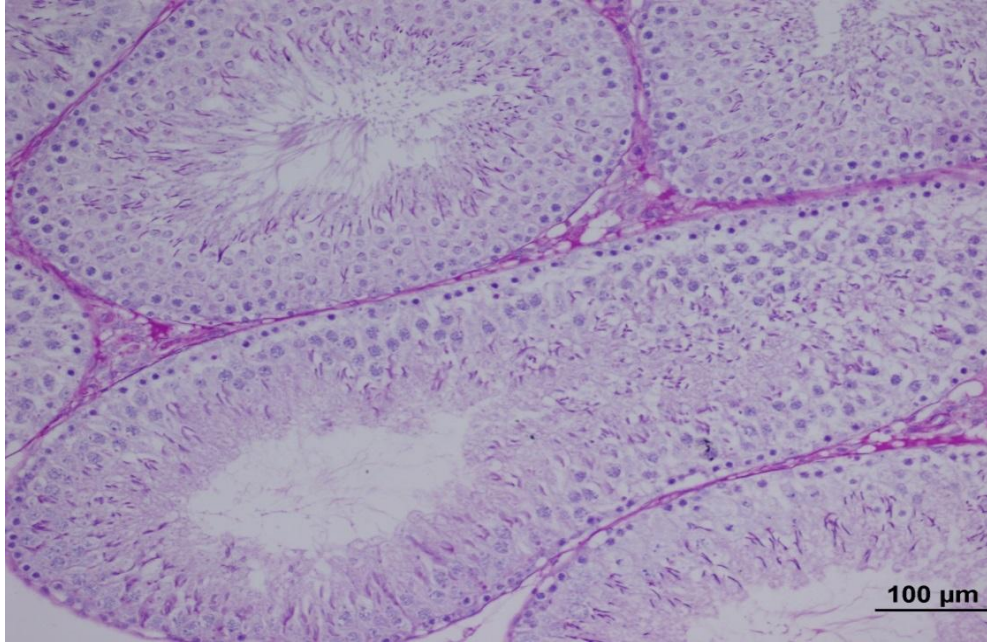
**Şekil 31: Panax Ginseng grubu:** P.G (200 mg/kg) uygulanmasının testis dokusu üzerindeki etkileri. Normal yapıdaki seminifer tübül, kuyruklu sperm (→), spermatid ve akrozom oluşumu (⇨), spermatogenik hücreler; tübüllerde devam eden spermatogenez görülmektedir (bar: 50.0 µm, PAS+HE).



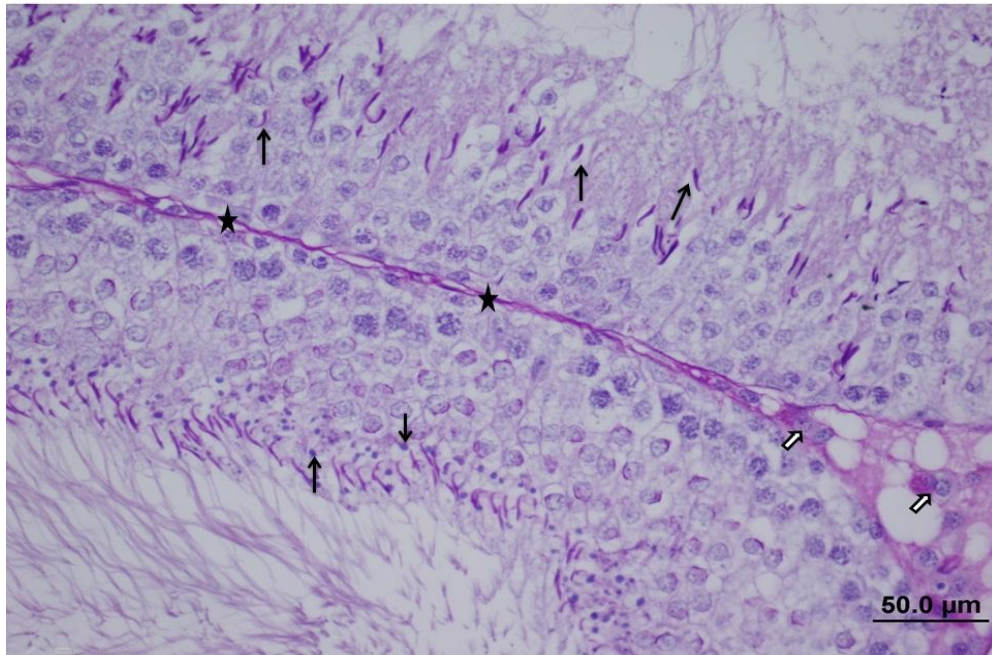
**Şekil 32: Maneb+P.G grubu:** 30 mg/kg maneb ve 200 mg/kg P.G verilmiş testis dokusunda normale yakın korunmuş seminifer tübül yapıları ve ayrıca intersitisyel alanda da korunmuş Leydig hücreleri görülmektedir (bar: 100µm, HE).



**Şekil 33: Maneb+P.G grubu:** Maneb (30 mg/kg) ve P.G (200 mg/kg) uygulanmış testis dokusunda normale yakın korunmuş seminifer tübül yapıları görülmektedir. Spermatogenik hücreler; Sertoli hücresi (se), primer spermatozit (ps), spermatid (→) hücresi ile birlikte tübülde devam eden spermatogenez ile birlikte intersitisyel alanda da korunmuş Leydig hücreleri (⤴) görülmektedir (bar: 50, 0µm, HE).



**Şekil 34: Maneb+P.G grubu:** Maneb (30 mg/kg) ve P.G (200 mg/kg) uygulanmış testis dokusunda normale yakın korunmuş seminifer tübül yapıları gözlenmektedir (bar: 100µm, PAS+HE).



**Şekil 35: Maneb+P.G grubu:** Maneb (30 mg/kg) ve P.G (200 mg/kg) uygulanmış testis dokusunda normale yakın korunmuş seminifer tübül yapıları, spermatogonik hücreler; erken ve geç spermatid (⇨) hücresi ile birlikte birçok tübülde devam eden spermatogenez dikkat çekmektedir. PAS(+) bazal membran (★) ile intersitisyel alanda da normal yapıdaki Leydig hücreleri görülmektedir (⇨) (bar: 50.0 µm, PAS+HE).

## 5. TARTIŞMA

Birçok çalışma sonucunda bizim çalışmamız ile paralel olarak deney hayvanlarında, vücut ağırlığında azalma, sperm sayısında azalma ayrıca böbrek yetmezliği, tiroid toksisitesi, embriyogenezi etkilediği, genital sistem gelişimini yavaşlattığı bildirilmiştir (6). Manganez etkili maneb'e maruz kalan erkek çalışanlarda libido kaybı ve iktidarsızlık gibi üreme etkileri de gözlenmiştir (22).

Maneb'in, testis histolojisi, hormon ve testis ağırlığı değişiklikleri birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Yaptığımız çalışmada da elde edilen bulgular Maneb in erkek üreme fonksiyonlarında olumsuz etkileri olduğu ve Maneb'in P.G ile beraber verilmesi durumunda testislerin bu olumsuz etkilerinde düzelme gösterdiği histolojik ve istatistiksel bulgularla gösterilmiştir. Çalışmamızda vücut ağırlıkları ve testis ağırlıkları incelendiğinde Maneb'in azaltıcı etkisi olduğu saptanmıştır. Buna karşın Maneb + P.G ve P.G uygulanan gruplarda vücut ağırlığı ve testis ağırlığında artış görüldüğü belirlenmiştir. Farklı yollarla uygulanan Maneb'in benzer sonuçlar ortaya koyduğu belirlenmiştir.

Deveci ve arkadaşlarının 2006 yılında organometalik fungusit Maneb'in sıçan testisi üzerindeki histolojik etkisini ışık ve elektron mikroskopunda göstermiştir. Bu çalışmada 3 hafta boyunca haftada 5 gün süre ile gavaj yoluyla 250mg/kg Maneb uygulanmıştır. Deney sonunda kontrol grubu ile Maneb uygulanan grubunun vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında çok önemli düzeyde fark saptanmıştır ( $p<0,005$ ). Vücut ağırlıkları Maneb uygulanan grupta düşerken, kontrol grubu vücut ağırlıkları artmıştır. Ancak testis ağırlıkları arasında önemli düzeyde bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızla paralel olarak vücut ağırlıkları, Maneb uygulanması sonucunda düşmektedir. Kontrol grubunda ise vücut ağırlıkları artmıştır (26).

Deveci ve arkadaşları, çalışmasının histolojik bulgularında Maneb uygulanan grubun birkaç seminifer tübülde spermatik hücre dejenerasyonu ve hücre vakualizasyonu gözlenmiştir. İntestisyel alanda normal yapıda olup, Leydig hücrelerinin hasar görmediği tespit edilmiştir. Seminifer tübül lümenlerinde bağımsız spermlerin olmadığı da gözlenmiştir. Elektron mikroskopunda Maneb uygulanan grubun interstisyel alandaki hücrelerin kan damarlarının yapıları normal görünümüldür. Leydig hücrelerinde eksanterik nukleus yerleşimi ve organelleriyle normal yapıda gözlenmiştir. Sertoli hücrelerinde normal olmayan değişimler göze çarpmıştır. Mitokondri kristasında şişme ve kayıplar görülmüştür. Ayrıca sitoplazma içerisinde vakuol yapıları görülmüştür. Bizim çalışmamızda ışık mikroskobu incelemelerinde bu çalışmaya paralel olarak seminifer tübülde spermatogenik hücre dejenarasyonu gözlenmiştir. Hücre vakualizasyonu saptanmıştır. Seminifer tübül lümeninde sperm sayısının azaldığı da görülmüştür (26).

Kaliwal ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmasında manganez'in (ticari kullanımı mancozeb) testis, tiroid, aksesuar üreme organlarına etkileri farelerde araştırılmıştır. Bu araştırmada 200 mg/kg, 400 mg/kg, 600mg/kg ve 800mg/kg dozlarda uygulanan Mn 30 günlük deney süresi boyunca oral yolla verilmiştir. Deney sonunda Manganezli gruplarda testis ağırlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır. Bunun dışında Manganez uygulanan grubun prostat bezi ağırlığı ile kontrol grubunun prostat ağırlığı kıyaslandığında yine azalma belirlenmiştir. Yaptığımız çalışma ile paralel olarak Mn uygulanan gruplarda sağ ve sol testis ağırlıklarının ve toplam testis ağırlıklarının düştüğü istatistiksel olarak saptanmıştır (65).

Kaliwal'in çalışmasının histolojik incelemelerde 800mg/kg lık Manganezli gruplarda spermatogenik hücre ve Leydig hücrelerinin çapı ve sayısı azalmıştır. Histolojik bulgularda kontrol grubunda normal spermatogenesisiz görülürken Manganez uygulanan gruplarda seminifer tübül lümeninde sperm sayısının azaldığı, dev hücre formasyonlarının görüldüğü, spermatid, spermatogonyum sayılarının belirgin bir şekilde



azaldığı ve bununla beraber spermatogenezin inhibe olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya paralel olarak lümen içerisinde spermatozoa sayısının azaldığı gözlenmiştir (65).

Raizada ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptığı bir çalışmada manganez içeren Mancozeb'in gonadal toksisitesi incelenmiştir. Bu çalışma 30, 90, 180 ve 360 gün süreyle devam etmiştir. Manganez uygulanan gruplara oral olarak 500, 1000 ve 1500 mg/kg dozda verilmiştir. Manganez uygulanan 360 günlük gruplarda diyare, solunum yetmezliği, salivasyon, burun kanaması, hayvanların büyük çoğunluğunda arka bacak paralizi gözlenmiştir. Manganezin akut toksisitesinin yüksek olduğu saptanmıştır. Manganez gruplarının testis ve epididimis ağırlıkları üzerindeki etkileri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak yüksek dozlu gruplarda (1000 ve 1500 mg/kg) epididimis ağırlıklarının azaldığı saptanmıştır (56).

Raizada'nın çalışmasında testis ve epididimisin histolojik incelemelerinde 360 günlük 1500mg/kg lık Manganez uygulanan grubunda histopatolojik değişiklikler göze çarpmıştır. Bu değişimler seminifer tübül içerisinde nekrotik hücreler, germinal hücre döküntüsü, epitelyal hücre hasarı, dev hücre formasyonları ve lümen içerisinde döküntü birikimi şeklinde belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da seminifer tübül duvarında dağılma ve hücre kayıpları gözlenmiştir (56).

Ponnapakker ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı çalışmada erkek farelerde oral olarak verilen manganez ile indüklenen üreme sistemi değişiklikleri değerlendirilmesidir. 43 gün süreyle 7,5mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg lık Manganez gavaj ile uygulanmıştır. Deney sonunda Manganez uygulanan gruplar ile kontrol grupları arasında vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir. Aynı şekilde testis ağırlığında da anlamlı fark saptanmamıştır. Sperm motilitesinde Manganez uygulanan gruplarda değişimler gözlenmiştir. Manganez uygulanan gruplarda, testis ve kauda da sperm sayısında anlamlı düzeyde azalma belirlenmiştir (81).

Ponnapakker'in çalışmasının histolojik bulgularında Manganez uygulanan grupların seminifer tübül ve epididimis tübüllerinde atrofi benzeri mikofokal lezyonlar, genişlemiş rete testis, damar etrafında histositler ve lenfositler görülmüştür. Ayrıca fertilité testi olarak Manganez uygulanan gruplarda erkek farelerin uygulama görmemiş dişi fareler ile çifleştirilmiştir. Kontrol grubunda gebelik oranı %94 (15/16) iken, Manganezli grubun gebelik oranı %81 (13/16) dir (81).

Iszard ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı bir çalışmada manganez ile indüklenen sıçanların testislerinde histopatolojik değişimler incelenmiştir. Bu çalışmada 63 gün süreyle 612mg/kg,1225mg/kg ve 1838mg/kg lık dozlarda Manganez uygulanan gruplar oluşturulmuştur. Histolojik incelemelerde seminifer tübül içerisinde germinal epitelde segmental dejenarasyonu, spermatozoa ve spermatidlerin kaybı, Sertoli hücrelerinin şişmesi, vakuolisasyon, tübül lümen çapının genişlemesi, iki veya daha çok çekirdekli hücre yapıları saptanmıştır. Etkilenen tübüllerin bazal membranı genellikle bir bütün halinde ancak nadiren de olsa ondülasyon şeklinde görülmüştür. Bizim çalışmamızla benzer şekilde hücre kaybı ve vakualizasyon görülmüştür (83).

P.G, yaşlanma karşıtı, bağışıklık güçlendirici, stress karşıtı ve tümör karşıtı gibi çok geniş farmakolojik ve fizyolojik etkilere sahiptir. P.G serbest radikallere karşı koruyucu etkiye de sahiptir (63).

Ryu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada insülin bağımlı olmayan diyabetus mellituslu sıçanlarda ginsengin erektil fonksiyona etkisi ve antioksidan aktivitesi görülmektedir (87).

P. ginseng in ana bileşenleri ginsenosoidlerin antiinflamatuvar, antikanser ve antioksidan gibi çeşitli faydalı etkileri gösterilmiştir (57, 58, 68, 70).

Khalil ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı bir çalışmada EDTA uygulanmış erkek sıçanların testis dokusunda P.Gin etkisi araştırılmıştır. Çalışmada 1 hafta süresince 20mg/kg lık doz intragastrik olarak günlük olarak sıçanlara uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda EDTA uygulanan grubun testis histolojisi incelendiğinde seminifer tübül içerisinde spermatogonyumların ve Sertoli hücrelerinin dejenarasyonu, seminifer tübül duvarının incilmesi ve döküntüler gözlenmiştir. Ancak tek başına P.G uygulanan grupta ve EDTA ile beraber P.G uygulanan grubun testis histolojik görünümü incelendiğinde normal yapının korunduğu kaydedilmiştir. Yaptığımız çalışmada da testis yapısına hasar verilen gruptaki P.G uygulamasının testisin histolojik görünümünde ki bozuklukları ortadan kaldırdığı gözlendi (104).

Gun-Hwa Kim ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada torsiyon sonrası testis dokusunda P.G in etkisi araştırılmıştır. Sıçanlarda torsiyon sonrası 4 hafta süresince günlük 100mg/kg P.G oral olarak verilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda P.G uygulanan grup ile Kontrol grubu ve P.G ile torsiyon grubu ve sadece torsiyon grubu arasında testis ağırlıklarının farklı olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber histolojik bulguları incelendiğinde torsiyon grubunun düzensiz tübül yapıları, bağımsız hücre azlığı, germinal hücrenin dejenarasyonu göze çarparken torsiyon sonrası P.G uygulanan gruptaki testiküler hücrelerin normale yakın görünümü dikkat çekmiştir (96).

Chang ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı bir çalışmada P.G'in spermatogenezis üzerine etkisi araştırılmıştır. Sıçanlara 56 gün süreyle 1gr/kg günlük gavaj ile P.G uygulanmıştır. Deney sonunda vücut ağırlığı kontrol grubu ile P.G uygulanan grubun arasında küçük bir değişiklik kaydedilmiştir. Testis ağırlıkları ise P.G uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir. Bununla beraber sperm sayımı yapıldığında kontrol grubuna göre P.G

uygulanan grubun sperm sayısının çok anlamlı düzeyde arttığı ortaya çıkmıştır. Serumdaki testosteron seviyesine bakıldığında da kontrol grubuna göre P.G uygulanan grubun testosteron seviyesi daha yüksek olarak gözlenmiştir (106).

Hwang ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı bir çalışmada sıçanlarda 2, 3, 7, 8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin inin testiküler hasarına karşın P.G'in koruyucu etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada 28 gün süreyle haftada bir kez P.G gruplara 100mg/kg ve 200mg/kg uygulanmıştır. Bunun sonucunda vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında P.G verilen grubun kontrol grubuna göre vücut ağırlığı arttığı tespit edilmiştir. Testis hasarına sebep olan grup ile P.G'in beraber verildiği gruptaki vücut ağırlığı; tek başına zarar veren madde uygulanan gruptaki hayvanların ağırlıklarına göre normale daha yakın seyrettiği belirlenmiştir. Testis ağırlıkları karşılaştırıldığında tek başına P.G verilen gruptaki deney hayvanlarının ağırlıklarının kontrol grubundaki deney hayvanlarının ağırlıklarına göre anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiştir. Bunun dışında zararlı madde ile beraber uygulandığında da kontrole yakın ağırlık seviyesi korunmuştur ve zararlı grubun anlamlı düzeyde testis ağırlığı azalmıştır. Testis/vücut ağırlığı karşılaştırmalarında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark ortaya çıkmıştır.

Hwang ve arkadaşlarının ışık mikroskopik incelemeleri sonucunda zarar veren grubun spermatozoa oluşumunu durdurduğu ve seminifer tübül çapının diğer gruplara göre azaldığı tespit edilmiştir. Zararlı madde ile P.G (100mg/kg) beraber uygulanan grupta olgun sperm yapıları gözlenirken, piknotik hücre görülmemiştir. Zararlı madde ile birlikte P.G uygulandığında ise; olgun sperm sayısının arttığı tespit edilmiştir (63).

Kim ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı çalışmada sıçanlarda 2, 3, 7, 8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin'in (TCDD) sperm kalitesine etkisi ve P.G'in koruyucu etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada 40 günlük süre ile tek doz verilen TCDD'nin öncesinde günlük 200mg/kg ve 100mg/kg lık P.G uygulanan gruplar oluşturulmuştur. Bu çalışmada sperm sayımı sonucunda P.G uygulanan gruplarda spermlerin motilitesi ve progresif hareket yüzdesinin, TCDD ve kontrol gruplarındaki spermlere göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Testis ağırlıkları bakımından ise anlamlı bir fark gözlenmemiştir (108).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Manebin sıçan testisi üzerindeki toksik etkisi ve P.G'in bu toksik etkide nasıl bir görev üstlendiği ışık mikroskopik düzeyinde araştırılmıştır.

Deney süreci sonunda yapılan istatistiksel ve histolojik analizlere göre;

- i. Maneb, 15 gün süreyle, gūnaşırı 30 mg/kg dozunda verildiğinde, vūcut ağırlığında ve toplam testis ağırlığında önemli bir düşüşe yol açmaktadır.
- ii. Maneb, testis üzerinde oldukça toksik etki göstermektedir. Spermatogenik hücrelerde yoğun hasar ve hücrel dejenerasyona neden olarak spermatogenezi olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca tūbūl lūmeninde ayrılmalr, bazal laminada ondūlasyon, vakuolizasyon görūlmektedir. İnterstisyel dokuda ise Leydig hücreleri üzerinde önemli bir deęişikliğe yol açmamaktadır.
- iii. 15 gün süreyle her gün 200 mg/kg verilen P.G, testis ağırlığında ve vūcut ağırlığında artışa yol açtığı gözlenmiştir.
- iv. 15 gün süreyle her gün 200 mg/kg P.G ile gūnaşırı 30 mg/kg dozda Maneb verilen grupta, Maneb ile birlikte 15 gün P.G uygulanması da toplam testis ağırlığı ve vūcut ağırlığında artışa yol açtığı gözlenmiştir.

Daha çok akut olarak daha fazla etkisi olduğu düşünölen Maneb'in uzun süreli maruz kalımı sonucunda da toksik etkisinin devam ettiği ancak bu durumun kalıcı olup olmadığı bilinmemektedir. Tarım ürünlerinde yaygın olarak kullanılan Maneb'in bu toksik etkisinin en aza indirgenmesi konusunda denetlenmeler yapılması, tarım çalışanlarının bu konuda bilgilendirilmesi gerekmektedir. Manebin kullanılan ürünlerden uzaklaştırılması için ürünlerin piyasaya sürölmeden önce denetlenmesi yapılmalıdır.

Spermatogenez sürecinin geçici devre dışı kalan infertil hastalarda P.G ile desteklenerek sperm sayısını arttırmak mümkün olabilir. P.G'in spermatogenezini etkileyerek sperm sayısını arttırdığını daha ileri deneysel çalışmalarla desteklenerek moleküler boyutu saptanabilir.

Bu çalışmada Maneb'in, uygulanan süre ve doz göz önüne alındığında, testis dokusu üzerinde toksik etkilere sahip olduğu ve histolojik yapıyı bozduğu saptandı. Antioksidan etkiye sahip P.'in ise Maneb'in testiste oluşturduğu bu hasarı önemli ölçüde önlediği gösterilmiştir. Bununla beraber Maneb ile P.G arasındaki bu etkileşimin daha ayrıntılı olarak incelenmesi için ileri düzeydeki deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Abraham, L.K., 2006, Histoloji ve hücre biyolojisi, (Çev., Demir, R.), Palme yayıncılık, ISBN, 9944-341-02-9, Ankara.
2. Ackerman U., 2006, PDQ fizyoloji, (Çev.: Alican İ.), İstanbul medikal yayıncılık, İstanbul, 438-446s.
3. Adimoelja A., 2000, Phytochemicals and the breakthrough of traditional herbs in the management of sexual dysfunctions, Int J Androl, 23 (Suppl) 2, 82–4.
4. Anonymous, 1987, Regulating pesticides in food the delaney paradox, National Academy Press, 272 pp.
5. Arıncı, K. ve Elhan, A., 2006, Anatomi, 1. Cilt, Güneş Kitabevi, ISBN, 975-7467-29-4, Ankara.
6. Aschner M, Aschner JL., 1991 Manganese neurotoxicity: cellular effects and blood-brain barrier transport, Neurosci Biobehav Rev, 15, 333-40s.
7. Attele S.A., Wu J. and Yuan C.S., 1999, Ginseng Pharmacology multiple constituents and multiple actions, Biochemical Pharmacology, Vol. 58, 1685–1693.
8. Bahrke M, Morgan W., 1994, Evaluation of the ergogenic properties of ginseng. Sports Med. 18(4), 229-248.
9. Bankroft J.D., Gamble M., 2002, Theory and Histological Techniques, 5Th Edition, 436 s.
10. Banthorpe DV, Terpenoids., 1994, In: Natural Products (Ed. Mann J), 331–339.
11. Beltz SD, Doering PL., 1993, Efficacy of nutritional supplements used by athletes, Clin Pharm, 12, 900-908p.
12. Bloom and Fawcett, 1994, A textbook of histology, Champman and hall, USA, 31p.
13. Brian Svend Nielsen, Erik H. Larsen, Ole Ladefoged, Henrik Rye Lam (2006) Neurotoxic effect of maneb in rats as studied by neurochemical and immunohistochemical parameters. Environmental Toxicology and Pharmacology 21: 268–275p.



## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

14. Brown, S., Taylor, N.L., 1999, Could mitochondrial dysfunction play a role in manganese toxicity, *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 7, 49–57p.
15. Bruce A, Ekblom B, Nilsson I., 1985, The effect of vitamin and mineral supplements and health foods on physical endurance and performance, *Proc Nutr Society.* 44,2, 283-295p.
16. Burukoğlu., D ve Bayçu., C, 2007, Protective effects of zinc on testes of cadmium treated rats, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 81(6):521-4.
17. Carter SD, Hein JF, Rehnberg GL, Laskey JW, 1980, Chronic manganese oxide ingestion in rats. Hematological Effects, *J Toxic Environ Health* 6, 207-216p.
18. Chen Y.L., 1987, Studies on the metabolites of 20(s) ginsenoside Rg2. *Journal of Shengyang College of Pharmacology*, 202-203p.
19. Cheng, C.Y. at Dolores, D. M., 1997, Quantitative (stereological) study of normal spermatogenesis in the adult monkeys (*Macaca fascicularis*), *Journal of Andrology*, 18, 681-687p.
20. Cheng, J., Fu, J.L., Zhou, Z.C., 2003. The inhibitory effects of manganese on steroidogenesis in rat primary Leydig cells by disrupting steroidogenic acute regulatory (StAR) protein expression. *Toxicology* 187, 139–148p.
21. Chhabra, R.S., Eustis, S., Haseman, J.K., Kurtz, P.J. ve Carlton, B.D. 1992. Comparative carcinogenicity of ethylene thiourea with or without perinatal exposure in rats and mice. *Fundam, Appl. Toxicol.* 18, 405–417p.
22. Chandra SV, Ara R, Nagar N, Seth PK., 1973, Sterility in experimental manganese toxicity, *Acta Biol Med Geriatr*, 30, 857– 62p.
23. Court WE., 1975, Ginseng a chinese folk medicine of current interest, *Pharm J.*, 214, 180-181p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

24. Deng HL, Zhang JT., 1991, Anti-lipid peroxidative effect of ginsenoside rbl and rgl, Chin. Med. J., 104, 395 p.
25. Deskin R, Bursin SJ, Edens FW, 1980, Neurochemical alteration induced by manganese chloride in neonatal rats, Neurotoxicology, 2, 65-73p.
26. Deveci E., 2006, Histopathological effects of organometallic maneb on testis in rats: a light and electron microscopic study, Toxicology and industrial health , 22, 395 -398p.
27. Dikshith T.S., Chandra S.V., ,1978, Cytological studies in albino rats after oral administration of manganese chloride, Bull Environ Contam Toxicol, 19, 1761-1746p.
28. Downing, E., 2000, Environmental fate of maneb, environmental monitoring and pest management department of pesticide regulation. 1-11p.
29. DPT, 2001, Devlet planlama teşkilatı, bevizinci Beş yıllık kalkınma planı, Kimya sanayi özel ihtisas komisyonu raporu, Tarım ilaçları alt komisyonu raporu, ISBN 975.19.2737-4, Ankara.
30. Dubick M., 1986, Historical perspectives on the use of herbal preparations to promote health. J Nutr., 116, 7, 1348-1354p.
31. Egnst R, Schnaak W, Lewerenz HJ (1971) Studies on the metabolism of the fungucidal ethylenbisdithiocarbamates, maneb, zineb and nabam,. The toxicology of breakdown products, Z Lebensm Untersuchungen, 146, 91-97p.
32. Ellis H., 2006, Clinical anatomy, Blacwell publishing, USA, 116-124p.
33. EPA, 1988, Guidance for the Registration of Pesticide Products Containing Maneb as the Active Ingredient, Office of Pesticides and Toxic Substances, Washington, DC.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

34. Fraunhofer Institut Schmallenberg (FIS), 1987, Hydrolysis of The EBDC-Fungicide Maneb, CDPR Volume Number, 110p.
35. Friberg, L., 1984, Cadmium and the kidney, Environmental Health Perspectives, Vol.54, 1-11p.
36. Fulder SJ., 1981, Ginseng and the hypothalamic-pituitary control of stress, Am J Chin Med., 9, 112-118p.
37. Ganong, W.F., 1995, Ganong Tıbbi Fizyoloji, (Çev.: Doğan, A.), Barış Kitapevi, İstanbul
38. Gartner, P.L., and Hiatt, L.J., 2007, Color textbook of histology, Saunders elsevier health, ISBN, 978-1-4160-2945-8, USA.
39. Gavin, C.E., Gunter, K.K., Gunter, T.E., 1990. Manganese and calcium efflux kinetics in brain mitochondria Relevance to manganese toxicity. Biochem. J. 266, 329–334p.
40. Gray Jr., L.E., Kutzman, M., Laskey, J.W., Rener, L., 1978, The effects of manganese(Mn3O4) administration on the spontaneous behavior of the male and female rat, Toxicol. Appl. Pharmacol., 45, 356p.
41. Gray Jr., L.E., Laskey, J.W., 1980, Multivariant analysis of the effects of manganese on the reproductive physiology and behavior of the male house mouse. J. Toxicol. Environ. Health 6, 861–867p.
42. Gunter, T.E., Puskin, J.S., 1975, The use of electron paramagnetic resonance in studies of free and bound divalent cation: the measurement of membrane potentials in mitochondria, Ann. NY Acad. Sci., 264, 112–123p.
43. Hassa, H., 2003, İnfertil olgulara klinik yaklaşım ve IVF laboratuvar uygulamaları, Osmangazi üniversitesi yayınları, ISBN, 975-7936-21-9, Eskişehir.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

44. Hartley, D. and Kidd, H., 1983, The Agrochemicals Handbook. Nottingham, England, Royal Society of Chemistry.
45. Hatipoğlu, M.T. ve Hatipoğlu, M.G., 2006, Anatomi ders kitabı, Selvi yayınevi, ISBN, 975-7711-38-1, Ankara.
46. Hazelton Laboratories America Inc. 1986. Anaerobic aquatic metabolism of maneb, CDPR, 110-049. 90216
47. Hedenstedt, A., Rannug, U., Ramel, C. ve Wachtmeister, C.A. 1979, Mutagenicity and Metabolism Studies on 12 Thiuram and Dithiocarbamate Compounds Used as Accelerators in the Swedish Rubber Industry. Mutation Research/Genetic Toxicology. 68, 4, 313-325p.
48. Heftmann E. and Mosettig E., 1960, Biochemistry of Steroids. Reinhold Publishing Corp., London.
49. Hirsch, I., Huang, B. at Chancellor, M.B., 1999, Spermatogenesis in early and chronic phases of experimental spinal cord injury in the rodent model, Journal of Andrology, 20, 1, 63-71p.
50. Humphreys DJ., 2001, North American ginseng and the stress response during acute exercise. Edmonton, Alberta
51. Innes, J.R.M., Ulland, B.M., Valerio, M.G., Petrucelli, L., Fishbein, L., Hart, E.R., Pallotta, A.J., Bates, R.R., Falk, H.L., Gart, J.J., Klein, M., Mitchell, I. ve Peters, J., 1969, Bioassay of Pesticides and Industrial Chemicals for Tumorigenicity in Mice, A Preliminary Note. J. Natl. Cancer Inst. 42, 1101-1114.
52. International Agency For Research On Cancer, 1976, Some carbamates, thiocarbamates and carbazides. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man, vol 12. Lyon, France, 245-257p.
53. Israeli R., Sculsky M., Tiberin P., 1983, Acute intoxication due to exposure to maneb and zineb, Scand J Work Environ Health, 47-51p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

54. Ji YC., Kim YB., Park SW., Hwang SN., Min BK., Hong HJ., Kwon JT., Suk JS., 2005, Neuroprotective effect of ginseng total saponins in experimental traumatic brain injury. J Korean Med Sci, 20, 2, 291-6p.
55. Junquiera, L.C., 2006, Erkek Üreme Sistemi, Temel Histoloji, (Çev.: AYTEKİN, Y.), Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, 512-547 s.
56. Kackar R., Srivastava M.K. and Raizada R.B., 1997, Induction of gonadal toxicity to male rats after chronic exposure to mancozeb, Industrial health, 35, 104-111.
57. Kakizoe T., 2000, Asian studies of cancer chemoprevention: latest clinical results. Europ J Cancer 36, 1303–1309
58. Kampen J.V., Robertson H., Hagg T., Drobitch R., 2003 Neuroprotective actions of the ginseng extract G115 in two rodent models of Parkinson's disease, Exp Neuro 184, 521–529
59. Karadeniz A., Yıldırım A., Çelebi F., Simsek N., Turhan H., Kalkan Y., 2008, Effect of panax ginseng on gentamicin sulphate-induced kidney toxicity in rats, Revue Med. Vet., 159, 4, 215-220
60. Karadeniz A., Yıldırım A., Çelebi F., 2007, Protective effect of panax ginseng against carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) – induced oxidative brain injury in rats, Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg. 2, 3, 117-121
61. Karataş S., 1998, Sıçanlarda kadmiyum klorür'ün (CdCl<sub>2</sub>) testis dokusuna etkisi, Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir
62. Katira V, Bawa P (1993) Histopathological changes induced by manganese in the rats testes. Uttar Pradesh J of Zool 13:60-62

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

63. Kim W., Hwang S., Lee H., Song H., Kim S. (1999) Panax ginseng protects the testis against 2, 3,7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induced testicular damage in guinea pigs. *BJU Int.* 83, 7, 842-849.
64. Kim Y.S, Kim D.S. and Kim S.I., 1998, Ginsenoside Rh2 and Rh3 induce differentiation of HL-60 cells into granulocytes: Modulation of protein kinase C isoforms during differentiation by ginsenoside Rh2. *Int J Biochem Cell Biol* 30, 327–338.
65. Ksheerasagar R.L. and Kaliwal B., 2010, Effect of mancozeb on thyroid, testis, accessory reproductive organs and biochemical constituents in albino mice, *Recent research in science and technology*, 2, 8, 07-17
66. Laskey, J.W., Rehnberg, G.L., Hein, J.F., Carter, S.D., 1982, Effects of chronic manganese (Mn3O4) exposure on selected reproductive parameters in rats, *J. Toxicol. Environ. Health.* 9, 677–687.
67. Laskey J.W., Georgia L., Rehnberg G.L., Hein, F.J., Laws S.C., 1985, Assessment of the male reproductive system in the preweanling rat following (Mn3O4) exposure, *J Toxic Environ Health* 15, 339-350
68. Lee B.M., Lee S.K., Kim H.S., 1998, Inhibition of oxidative DNA damage, 8-OHdG, and carbonyl contents in smokers treated with antioxidants (vitamin E, vitamin C, b-carotene and red ginseng), *Cancer Lett* 132, 219–227
69. Liu C. , Xiao P., 1992, Recent advances on ginseng research in China. *J Ethnopharm.* 36, 1, 27 38
70. Loo W.T.Y., Cheung M.N.B., Chow L.W.C., 2004, The inhibitory effect of a herbal formula comprising ginseng and carthamus tinctorius on breast cancer. *Life Sci* 76, 191–200
71. Manfo F.P., Chao W.F., Moundipa P.F., Pugeat M., Wang PS., 2011, Effects of maneb on testosterone release in male rats. *Drug Chem Toxicol.*, 2, 120-8.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

72. Masuzawa, M., Nakao, S., Miyamoto, E., Yamada, M., Murao, K., Nishi, K. At Shingu, K., 2003, Pentobarbital inhibits ketamine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens: a microdialysis study, *Anesth Analg*; 96, 148 –52 s.
73. Moore, L.K., Dallay, F.A., 2007, Kliniğe yönelik anatomi, (Çev., Şahinoğlu, K.) Nobel yayıncılık, ISBN, 975-420-542-6, USA.
74. Moore, K.L., 2002, İnsan embriyolojisi, (Çev.: Yıldırım, M.), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 560 s
75. Murono, E.P., Derk, R.C., de Leo'n, J.H., 2001, Differential effects of octylphenol, 17b-estradiol, endosulfan, or bisphenol A on the steroidogenic competence of cultured adult rat Leydig cells, *Reproductive Toxicology*, 15, 551–560 s.
76. Naval M.V., et al., 2007, Neuroprotective effect of a ginseng (*Panax ginseng*) root extract on astrocytes primary culture, *J Ethnopharmacol*, 112, 2, 262-70s
77. Nocerino, E., Amato M., and Izzo AA., 2000, The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng, *Fitoterapia*, 71, S1-S5s.
78. O'Hara MA, Kiefer D, Farrell K, Kemper KA. 1998, Review of 12 commonly used medicinal herbs, *Arch Fam Med*, 7, 6, 523-536
79. Ota T., Fujikawa-Yamamoto K., Zong Z.P., Yamazaki M., Odashima S., Kitagawa I., Abe H. and Arichi S., 1987, Plant-glycoside modulation of cell surface related to control of differentiation in cultured B16 melanoma cells, *Cancer Res* 4, 3863–386
80. Ourisson G., Crabbe P. and Rodic O.R., 1964, Tetracyclic Triterpenes, Holden-Day, Inc., San Francisco.
81. Ovalle W.K., Nahirney P.C., 2009, Netter Temel Histoloji, (Çev.: Müftüoğlu, S., Kaymaz, F., Atilla P.), Güneş tıp yayınevi, İstanbul

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

82. Ponnappakkam T.P., Bailey K.S., Graves K.A., Iszard M.B., 2003, Assessment of male reproductive system in the CD-1 mice following oral manganese exposure, *Reproductive toxicology* 17, 547–551
83. Ponnappakkam T.P., Sam G.G., Iszard M.B., 2003, Histopathological changes in the testis of the sprague dawley rat following orally administered manganese, *Environmental contamination toxicology*, 71:1151–1157
84. Richter, C., 1993, Pro-oxidants and mitochondrial Ca<sup>2+</sup>: their relationship to apoptosis and oncogenesis. *FEBS Lett.* 325, 104–107.
85. Ross, H.M., and Rawlina, W., 2011, *Histology a text and atlas*, ISBN, 978-1-4511-0150-8, USA
86. Russell, L.D., Etlin, A.R., Hikim, A.P.S. at Clegg E.D., 1990, *Histological and histopatological evaluation of the testis*, Cache River Press, St. Louis, 286 s.
87. Ryu J.K., Lee T., Kim D.J., Park I.S., Yoon S.M., Lee H.S., 2005, Free radical-scavenging activity of Korean red ginseng for erectile dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus rats. *Urology* 65, 611–5.
88. Sadler, T.W., 2005, *Langman medikal embriyoloji*, (Çev., Başaklar, C.A.) Palme yayıncılık, ISBN, 975-8982-12-5, Ankara.
89. Sancak, B. ve Cumhuri, M., 2004, *Fonksiyonel anatomi (Baş-boyun ve iç organlar)*, Odtü yayıncılık, ISBN, 975-7064-14-9, Ankara.
90. Sahinturk, V., Guclu, C. at Baycu, C., 2007, Protective effects of vitamin E on ethane dimethane sulfonate-induced testicular toxicity in rats, *Asian J. Androl.*, 9, 1, 117–124 s
91. Santos D., Milatovic D., Andrade V., Batoreu M.C., Aschner M., Santos A.P., 2012, The inhibitory effect of manganese on acetylcholinesterase activity enhances oxidative stress and neuroinflammation in the rat brain, *Toxicology* 292, 90– 98
92. Sax, N.I., 1984, *Dangerous Properties of Hazardous Materials*. 6th Ed. New York: Van Nostrand Reinhold; 2718 s.



## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

93. Senel O.N., Yazar S., Çetinkale O., Bulan R., Konukoglu D. ve Özdemir S., 2007, Elektrik Yaralanması Sonrası Kan Akışkanlığındaki Değişiklikler Ve Serbest Oksijen Radikallerinin Kan Akışkanlığı Üzerine Etkileri, Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi, Cilt15 / Sayı 1 Say 40-46 s
94. Shibata S., Fujita M., Itokawa H., Tanaka O., Ishii T., 1963, Panaxadiol-a sapogenin of ginseng roots, Chemical Pharmacology Bulletin, 11, 759-761.
95. Shibata S., Tanaka O., Shoji J and Saito H., 1985, Chemistry and pharmacology of Panax. In: Economic and Medicinal Plant Research (Eds. Wagner H, Hikino H and Farnsworth NR), Vol. 1, 217–284s., Academic Press, New York.
96. Shin J.H., Kim G.H., Kim Y.H., Kim K.S., Lim J.S., Effect of Korean Red Ginseng on Testicular Tissue Injury after Torsion and Detorsion, 2010, Korean journal of urology, 51.11.794
97. Siegel R.K., 1979, Ginseng abuse syndrome, problems with the panacea. Jama, 241, 1614–1615.
98. Singh J., Husain R., Tandon S.K., Seth P.K., Chandra S.V., 1974, Biochemical and histopathological alterations in early manganese toxicity in rats, Environ Physiol Biochem 4, 16-23
99. Somasundaram, L. and Coats, J.R., 1991, Pesticide Transformation Products in the Environment. American Chemical Society, 1-9.
100. Şimşek E., 1992, Anatomi Fizyoloji, Hacettepe kitapçılık, ISBN: 975-95332-0-0, Ankara
101. Tank, Patrick W., Burkel W., 2009, Atlas of anatomy, Lippincott Williams and Wilkins, 257-270s.
102. Toxnet, 1985, National Library of Medicine's Toxicology Data Network. Hazardous Substances Data Bank (HSDB), Public Health Service. National Institute of Health, U.S., Department of Health and Human Services, Bethesda, MD: NLM.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

103. Vaccari A., Saba P., Mocci I., Ruiu S., 1999, Dithiocarbamate pesticides affect glutamate transport in brain synaptic vesicles, *J Pharmacol Exp Ther* 288p.
104. Wahhab A.A., Khalil W.K.B., Ahmed A.K., Park H.M., The inhibitory effects of garlic and Panax ginseng extract standardized with ginsenoside Rg3 on the genotoxicity, biochemical, and histological changes induced by ethylenediaminetetraacetic acid in male rats, 2008, *Genotoxicity and carcinogenicity*, 82, 183-195p.
105. Wang B.X., 1985, *Research on ginseng*, Tianjin Science and Technology Publishers, China.
106. Yang W., Park S.Y., Kim H.M., Park E.H., Park S.K. and Chang M.S., 2011, Effects of panax ginseng on glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) expression and spermatogenesis in rats, *Phytotherapy. Research*, 25, 308–311p.
107. Worthing C.R., Walker S.B., 1983, *The pesticide manual: a World compendium*, 7th edn. British Crop Protection Council, Croydon.
108. Yeon S., Kim W., Wee J., Choi J. and Kim S.K., 2004, Panax ginseng improves survival and sperm quality in guinea pigs exposed to 2,3,7,8- tetrachloridbenzo-p-dioxin, *Bju international*, 94 , 663 – 668p.
109. Yıldırım M., 1999, *İnsan anatomisi*, 4. Baskı, Tayf Ofset, İstanbul.
110. Zeren O., ve Erem G., 1999, Adana İlinde Bazı Tarım Ürünlerinde Kullanılan Pestisitlerin Araştırılması, *Ekoloji Çevre Dergisi*. 9, 33, 25-29s.

## ÖZGEÇMİŞ

### Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Özlem Ulusoy  
Doğum tarihi ve yeri : 21.09.1988 KİLİS  
Uyruğu : T.C  
Medeni durumu : Bekar  
İletişim adresleri : [ozlmulusoy@gmail.com](mailto:ozlmulusoy@gmail.com)

### Eğitim Durumu

1994 - 1999: Hürriyet ilkokulu  
1999 - 2002: Kooperatifler İlköğretim Okulu  
2002 - 2005: Kayabayazıtöğlü Lisesi – Fen Bilimleri  
2006 - 2011: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi – Biyoloji  
(İngilizce Hazırlık)  
2011 - 2013: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi – Histoloji ve Embriyoloji

Yabancı dil: İngilizce

### Sözlü konferans veya seminerler:

Epitel Dokusu

Plasentanın Yapısı ve İşlevleri

Hipofiz

Hücre İskelet sistemi

**Katılan kurslar ve eğitim:**

\*Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi (TICAM), Deney hayvanları ile araştırma temel eğitim kursu, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir 2011

\*Moleküler Biyoloji ve Genetik Öğrenci Kış Okulu, İstanbul Üniversitesi, İstanbul 2010

\*Moleküler Biyoteknoloji Bahar Okulu, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon 2011

\*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme sağlığı Bilim Dalı Yardımcı Üreme Laboratuvarı (Staj) 2011

\*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı (Staj) 2008