



## Kronik Olarak Flor ve 7,12-Dimetilbenzantrasene (DMBA) Maruz Kalmanın Ratlarda Spermatogenezis ve Testisin Histopatolojisine Etkileri

Serkan YILDIRIM<sup>1</sup>✉, Saadet BELHAN<sup>2</sup>, Hasan UYAR<sup>3</sup>, Zübeyir HUYUT<sup>4</sup>, Gökhan OTO<sup>3</sup>, Yavuz  
Selim SAĞLAM<sup>1</sup>

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.
2. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE.
3. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE.
4. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE.

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
21.10.2017	15.12.2017	25.10.2018

**Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:**

Yıldırım S, Belhan S, Uyar H, Huyut Z, Oto G, Sağlam YS: Kronik Olarak Flor ve 7,12-Dimetilbenzantrasene (DMBA) Maruz Kalmanın Ratlarda Spermatogenezis ve Testisin Histopatolojisine Etkileri. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg., 13 (2): 141-148, 2018. DOI: 10.17094/ataunivbd.345511

**Öz:** Bu çalışmada, sıçanlarda florür ve polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) türevi olan 7,12-dimetilbenz [a] antrasen (DMBA)'in spermatogenezis ve testisin histopatolojisi üzerine tek tek ve kombinasyon halinde etkilerinin araştırılması amaçlandı. 250-300 g ağırlığında 40 erkek Wistar albino sıçanı kullanıldı. Deneyin 90. gününde intrakardiyak kan örnekleri ve testis doku örnekleri alındı. Gruplarda ki FSH ve LH düzeylerinde her hangi bir değişiklik gözükmezken testosteron düzeylerinin kontrol grubuna göre diğer gruplarda önemli ölçüde düştüğü belirlendi ( $P < 0.001$ ). Kronik flor ve DMBA toksikasyonu ratlarda sperm motilite oranını, yoğunluğunu önemli ölçüde düşürmekte ve anormal sperm oranı ise yükseltmektedir. Histopatolojik incelemelerde; NaF (30 ppm) grubunda ki ratların testislerinin tubulus duvarında spermatosit ve spermatozoa sayısında azalma görüldü. DMBA (10 mg/kg) grubunda bulunan ratların testis dokuları incelendiğinde, tubuluslarda atrofi, intertubuler aralıklarda ödem ve tubulus duvarında bulunan spermatosit sayısında şiddetli azalma tespit edildi. NaF (30 ppm) + DMBA (10 mg/kg) grubunda ki ratların testis dokuları incelendiğinde ise, seminifer tubüllerde atrofi, tubüllerin duvarında spermatogoniumlarda şiddetli dejeneratif ve nekrotik değişiklikler ve buna bağlı olarak tubul duvarlarında inceleme saptandı. Tubul lümenlerinde spermatozoa rastlanmadı. İntertubuler aralıklarda şiddetli ödem, bu bölgelerde bulunan damarlarda dilatasyon ve hiperemi saptandı. Sonuç olarak NaF ve DMBA'nın testis dokusu ve döl verimi üzerine her birinin tek tek olumsuz etki ettiği ve birlikte kombinasyon halinde ise bu etkinin daha da şiddetlendiği görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik Florozis, 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA), Rat, Spermatogenezis, Testis.

## Effects of Chronically Exposure to Flor and 7,12-Dimethylbenzanthracene (DMBA) on Spermatogenesis and Testicular Histopathology in Rats

**Abstract:** This study aimed to investigate the effects of both sodium fluoride (NaF) and polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) derivative such as 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) singly and in combination on spermatogenesis and testis histopathology in rats. Forty male Wistar albino rats weighing 250–300 g used. On the 90th day of the experiment, intracardiac blood samples and testes were taken. While there was no change in FSH and LH levels in the groups, testosterone levels were significantly decreased in the other groups according to the control group ( $P < 0.001$ ). It was decreased the ratio of motility of sperm, sperm density and, increased the abnormal sperm rate by chronic fluorosis and DMBA toxicity in rats significantly. In histopathological examinations; A decrease in the number of spermatocytes and spermatozoa in the tubulus wall of the testes of rats in the NaF (30 ppm) group was observed. When testicular tissues of rats in the DMBA (10 mg / kg) group were examined, atrophy in tubulus, edema in intertubular spaces and a decrease in the number of spermatocytes in the tubulus wall were found. When testes tissues of rats in the group of NaF (30 ppm) + DMBA (10 mg / kg) were examined, atrophy in seminiferous tubules, severe degenerative and necrotic changes in spermatogoniums on the walls of tubules and thinning in tubule walls were observed. There is not found spermatozoon in the tubul lumens. Severe edema in the intertubular spaces, dilatation and hyperemia in the veins found in these regions. As a result, it was observed that NaF and DMBA had a negative effect on testicular tissue and fertility singly, and in combination, this effect was further exacerbated.

**Keywords:** Chronic Fluorosis, 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA), Rat, Spermatogenesis, Testis.

✉ Serkan YILDIRIM

Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.  
e-posta: syildirim@atauni.edu.tr

## GİRİŞ

**Y**üksek florür konsantrasyonları çevreye zararsız olmasına rağmen canlılar tarafından akut ve kronik bir biçimde alınması insan ve hayvan sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir (1-4). Kronik florozis hayvansal üretimde büyük ekonomik kayıplara neden olabilmektedir. Yüksek miktarda flor alımı, iskelet, dişler ve yumuşak dokular üzerinde mineralizasyon sürecine etki eder ve genellikle geri döndürülemez olan kusurlar oluşturmaktadır (5,6). Volkanik bölgeler genelde flor açısından zengindir ve bu nedenle bu bölgelerde kronik florozis sıklıkla görülür (5,7-9).

Günümüzde endüstriyel gelişmeye bağlı olarak çevresel sorunlar da artmaktadır. Endüstriyel kirleticiler, havada, suda, toprakta ve yiyeceklerde birikmesi sonucunda çevre ve canlı sağlığını tehdit etmektedir. En önemli çevre kirleticilerden birisi de polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) dır. PAH lar; içten yanmalı motorlarda fosil yakıtlarının eksik yanmasıyla birlikte, kola üretimi, konut ısıtması, orman yangınları ve yanardağlar gibi doğal olaylarla meydana gelebilmektedirler (10,11). PAH'lar oluşup atmosfere girdikten sonra, yağmur suyu ile tekrar yeryüzüne aktarılmaktadırlar. PAH'ların yüksek Avrupa dağlarında ve dünyanın pek çok bölgesinde biriktiği bildirilmektedir (12,13). Bu nedenle, atmosferik ulaşım ve PAH depolaması ekosistemde yaygın bir şekilde görülmektedir. PAH'lar ve PAH'ların 7,12-dimetilbenz [a] antrasen (DMBA) gibi türevleri, insanlar ve hayvanlar da toksik ve kanserojenik olarak tanımlanan ilk atmosferik kirleticilerden birisidir (10,12).

Volkanik patlamalar, atmosferde oluşan PAH'lara önemli miktarda katkıda bulunmaktadır. Volkanik bölgelerde yaşayan canlılar, doğal olarak oluşan florokarbonlara ve insan yapımı toksik PAH türevlerine doğrudan ve dolaylı bir şekilde maruz kalmaktadırlar (11-13).

Yapılan literatür taramalarında florokarbon ve PAH türevlerine birlikte maruz kalan sıçanlarda spermatogenesis ve testisin histopatolojisi üzerine etkilerini inceleyen herhangi bir araştırmaya

rastlanılamamıştır. Bu nedenle, bu araştırmada, sıçanlarda florür ve PAH türevi 7,12-dimetilbenz [a] antrasen (DMBA)'in spermatogenesis ve testisin histopatolojisi üzerine tek tek ve kombinasyon halinde etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada, 250-300 g ağırlığındaki 40 adet erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Hayvanlar rastgele, bir kontrol ve üç deney grubu olmak üzere dört gruba ayrıldı ( $n=10$ ). Sıçanlar, bağımsız olarak ayarlanabilen ışık-karanlık döngüsü (12 saat aydınlık /12 saat karanlık döngüsü) ve sıcaklık düzenleme sistemleri ile sağlanan iyi havalandırılmış ve klimalı bir bölgede barındırıldı. Sıcaklık  $22\pm 2$  °C'de muhafaza edildi ve nem %45-70'de tutuldu. Odalar ve hayvan kafesleri her gün temizlendi ve hayvanlara günlük olarak taze yiyecek ve su verildi.

Gruplar aşağıdaki şekilde oluşturuldu: 1. grup sıçanlar kontrol olarak alındı. 2. grup sıçanlara 90 gün süreyle içme suyunda sodyum florid (NaF) 30 ppm florür olarak verildi (14). 3. grup sıçanlara 90 gün boyunca DMBA (10 mg/kg/po/haftalık) şeklinde uygulandı (Ozdemir ve ark., 2017). 4. Gruba ise 30 ppm NaF ve DMBA (10 mg/kg/po/haftalık) 90 gün süreyle uygulandı. Deneyin 90. gününde hayvanlar tiyopental sodyum (20 mg/kg) ile anestezi altına alındıktan sonra intrakardiyak kan örnekleri alındı ve servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Sperm muayeneleri ve histopatolojik incelemeler için testis doku örnekleri alındı.

Serum örneklerinde lüteinizan (LH) ve folikül sitümile edici hormon kit prospektüsüne uygun olarak (FSH) Abbott ARCHITECT C 16200 modüler rutin cihazında kemilüminesans mikropartikül immünolojik metod ile ölçüldü. Elde edilen sonuçlar IU/mL olarak ifade edildi. Testosteron ise kit prospektüsüne uygun olarak Abbott ARCHITECT İ 4000 SR rutin analizöründe aynı yöntem ile ölçüldü. Elde edilen sonuçlar mmol/L olarak ifade edildi.

Sperm yoğunluğu ve motilitesi Sonmez ve ark. (16) tarafından tarif edilmiş olan modifiye metod kullanılarak saptandı. Morfolojik olarak anormal sperm hücrelerini değerlendirmek için, Turk ve ark. (17) nın bildirdiği metod kullanıldı.

Yapılan nekropsi sonucu histopatolojik değerlendirme amacıyla alınan testis dokuları %10'luk formalin solüsyonunda 48 saat süreyle tespit edildikten sonra, akan çeşme suyunda 10 saat yıkandı. Rutin doku takibinde alkol ve ksilol serilerinden geçirildikten sonra parafinde bloklara gömüldü. Her bloktan 4 µm kalınlığında kesitler alınıp lam üzerinde preparatlar hazırlandı. Histopatolojik inceleme için hazırlanan preparatlar hematoksilin-eozin (HE) ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi (Leica DM 1000, Germany) (18). Histopatolojik bulgulara göre negatif (-), hafif (+), orta (++) veya şiddetli (+++) olarak derecelendirildi.

Deney protokolü, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu (İzin Numarası: 2015 / 06-01) tarafından onaylandı.

### İstatistiksel Analiz

Elde edilen parametrelerinin istatistiksel analizi ortalama ± standart sapma ( $X \pm SD$ ) olarak sunuldu. İstatistiksel analiz için SPSS 20 sürümü kullanıldı. ANOVA ve DUNCAN testleri karşılaştırıldı. Histopatolojik incelemede semikantitatif olarak elde edilen verilerin gruplar arasındaki farklılıkların analizi için nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis testi, ikili grupların karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanıldı. Bu istatistik analizleri için SPSS 13.0 paket programı kullanıldı.

### BULGULAR

Bu çalışmada, spermatogeneziste etkili hormonlardan FSH, LH ve testosteronun kanda ki seviyeleri, sperm motilitesi, yoğunluğu ve morfolojisi Tablo 1, 2, 3 ve 4' te testisin histopatolojik yapısı ise Şekil 1' de verilmiştir. Hormonlardan testosteron miktarları kontrol grubuna göre diğer gruplarda önemli ölçüde düşük bulundu ( $P < 0.001$ ). FSH ve LH düzeylerinde ise istatistiki bağlamda her hangi bir fark saptanamamıştır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Kronik olarak flor ve 7,12-dimetilbenzantrasene (dmbsa) maruz kalmanın ratlarda FSH, LH ve testosteron düzeylerine etkileri.

**Table 1.** Effects of exposure of chronically flor and 7,12-dimethylbenzanthracene (dmbsa) on FSH, LH and testosterone levels in rats.

Gruplar (n=10)	FSH (IU/mL)	LH (IU/mL)	Total Testosteron (mmol/mL)
Kontrol	0.4330±0.0081	0.0033±0.0052	10.76±0.87 <sup>a</sup>
NaF (30 ppm)	0.4167±0.0075	0.0066±0.0082	6.81±1.17 <sup>b</sup>
DMBA (10 mg/kg)	0.4333±0.0052	0.0005±0.0005	5.88±0.91 <sup>b</sup>
NaF (30 ppm)+ DMBA (10 mg/kg)	0.4500±0.0054	0.0007±0.0005	5.54±0.093 <sup>b</sup>
P	Ns	Ns	0.001

Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan değerler arasında fark anlamlıdır, <sup>a,b</sup>  $P < 0.001$ .

Kronik flor ve DMBA toksikasyonu ratlarda sperm motilitesi ve yoğunluğunu önemli ölçüde

düşmesine yol açtığı görülmektedir (Tablo 2). Bu düşüş istatistiki bağlamda anlamlıdır ( $P < 0.001$ ).

**Tablo 2.** Kronik olarak flor ve 7,12-dimetilbenzantrasene (DMBA) maruz kalmanın ratlarda sperm motilitesi ve yoğunluğu üzerine etkileri.

**Table 2.** Effects of exposure of chronically flor and 7,12-dimethylbenzantrasene (DMBA) on sperm motility and intensity in rats.

Gruplar (n=10)	Motilite Oranı (%)	Yoğunluk ( $\times 10^6$ )
Kontrol	75.25 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>	61.50 $\pm$ 1.23 <sup>a</sup>
NaF (30 ppm)	52.75 $\pm$ 0.79 <sup>b</sup>	59.50 $\pm$ 1.01 <sup>b</sup>
DMBA (10 mg/kg)	51.87 $\pm$ 2.58 <sup>b</sup>	49.62 $\pm$ 1.18 <sup>c</sup>
NaF (30 ppm)+ DMBA (10 mg/kg)	37.50 $\pm$ 2.67 <sup>c</sup>	44 $\pm$ 1.51 <sup>d</sup>

Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan değerler arasında fark anlamlıdır, <sup>a,b</sup>:<sup>b,c</sup>:<sup>c,d</sup>: P<0.001, <sup>a,c</sup>:<sup>b,d</sup>: P<0.0001.

Kronik flor ve DMBA toksikasyonundan sperm morfolojisi önemli düzeyde ve negatif yönde etkilenmektedir. Sperma hücrelerinin baş ve kuyruk bölgelerinde bozulmalar artmakta, anormal sperm oranı yükselmektedir (Tablo 3). Kontrol grubunda ki anormal sperm oranı toplamda % 8.25 $\pm$ 0.25 iken, bu

oran, NaF (30 ppm) lı grupta % 20.87 $\pm$ 0.44; DMBA (10 mg/kg) lı grupta %20.98 $\pm$ 1.24 ve NaF (30 ppm) + DMBA (10 mg/kg) lı grupta %36 $\pm$ 2.50 düzeyine çıkmaktadır. Bu yükseliş istatistiki anlamda büyük önemlilik arz etmektedir.

**Tablo 3.** Kronik olarak flor ve 7,12-dimetilbenzantrasene (DMBA) maruz kalmanın ratlarda sperm morfolojisi (anormal sperm) üzerine etkileri.

**Table 3.** Effects of chronically exposed floride and 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA) on sperm morphology (abnormal sperm) in rats.

Gruplar (n=10)	Anormal Sperm Oranı (%)		
	Baş	Kuyruk	Toplam
Kontrol	3.37 $\pm$ 0.37 <sup>a</sup>	5.25 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>	8.25 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup>
NaF (30 ppm)	8.62 $\pm$ 0.46 <sup>b</sup>	12.25 $\pm$ 0.64 <sup>b</sup>	20.87 $\pm$ 0.44 <sup>b</sup>
DMBA (10 mg/kg)	8.84 $\pm$ 1.30 <sup>b</sup>	12.50 $\pm$ 1.41 <sup>b</sup>	20.98 $\pm$ 1.24 <sup>b</sup>
NaF (30 ppm)+ DMBA (10 mg/kg)	17.62 $\pm$ 1.92 <sup>c</sup>	18.37 $\pm$ 1.50 <sup>c</sup>	36 $\pm$ 2.50 <sup>c</sup>

Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan değerler arasında fark anlamlıdır, <sup>a,b</sup>:<sup>b,c</sup>: P<0.001, <sup>a,c</sup>: P<0.0001.

Histopatolojik incelemelerde; Kontrol grubunda testislerin normal histolojik yapıda olduğu tespit edildi (Şekil 1-A). NaF (30 ppm) grubunda bulunan ratların testislerinin tubulus duvarında spermatosit ve spermatozoa sayısında azalma görüldü (Şekil 1-B). DMBA (10 mg/kg) grubunda bulunan ratların testis dokuları incelendiğinde ise, tubuluslarda atrofi, intertubuler aralıklarda ödem ve tubulus duvarında bulunan spermatosit sayısında şidetli azalma tespit edildi (Şekil 1-C). NaF (30 ppm) + DMBA (10 mg/kg)

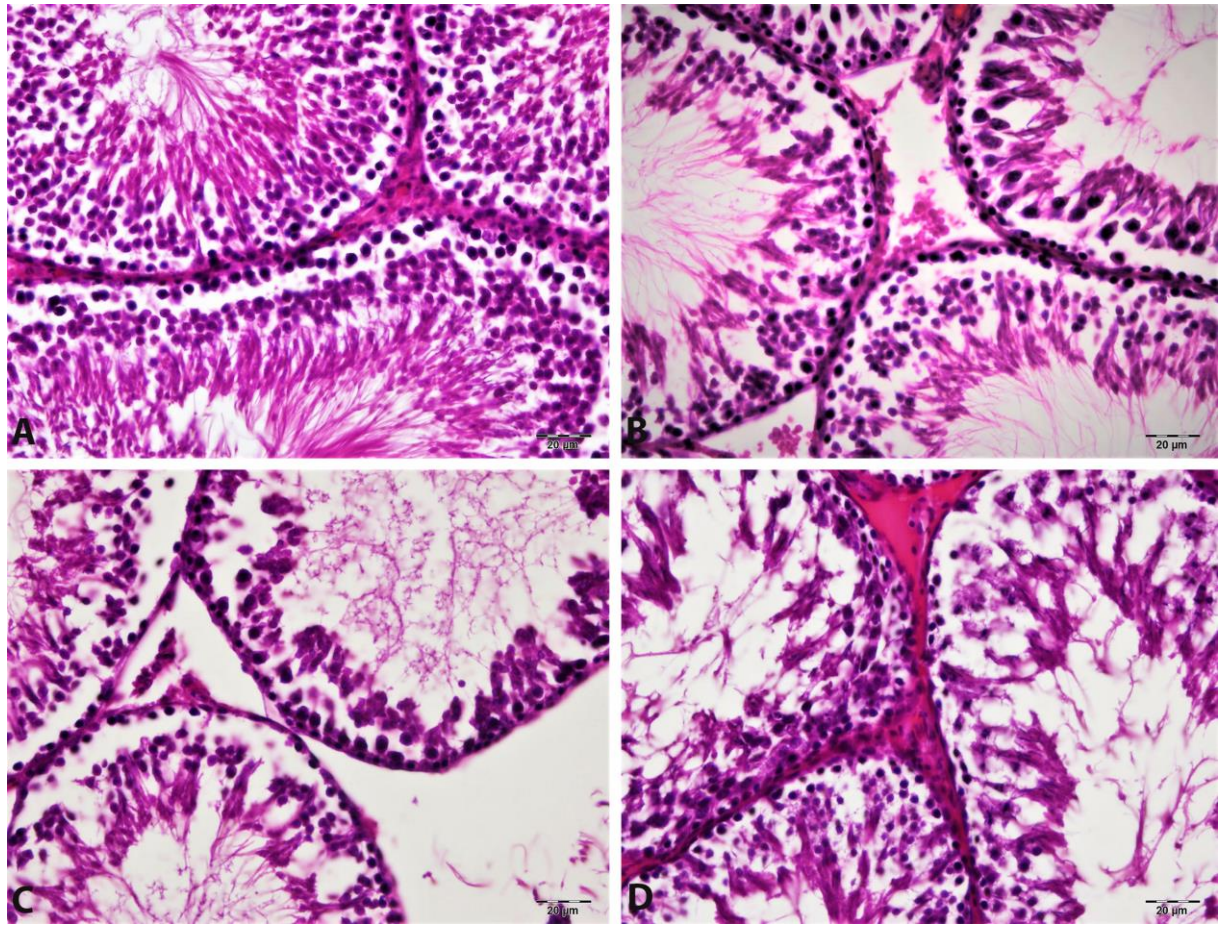
grubunda ki ratların testis dokuları incelendiğinde ise, seminifer tubullerde atrofi, tubullerin duvarında spermatogoniumlarda şidetli dejeneratif ve nekrotik değişiklikler ve buna bağlı olarakta tubul duvarlarında incelmeye saptandı. Tubul lümeninde aktif spermatozoona rastlanmadı. İntertubuler aralıklarda şidetli ödem, bu bölgelerde bulunan damarlarda dilatasyon ve hiperemi saptandı (Şekil 1-D). Histopatolojik bulgular Tablo 4' te özetlendi.

**Tablo 4:** Kronik olarak flor ve 7,12-dimetilbenzantrasene (DMBA) maruz kalmanın ratlarda testis dokusu histopatolojisine etkileri.

**Table 4:** Effects of exposure to chronically fluoride and 7,12-dimethylbenzantrasene (DMBA) on testicular tissue histopathology in rats.

Gruplar	Kontrol	NaF 30 ppm	DMBA	NaF 30 ppm + DMBA	P Değeri
Tubuluslarda atrofi	-	+	+	+++	<0.05
Tubul duvarında incelme	-	++	++	+++	<0.05
İntertubuler aralıklarda ödem	-	+	+	+++	<0.05
Tubul lümenlerinde spermatozoon sayısı	+++	++	+	-	<0.05

P< 0.05 Kruskal-Wallis test sonuçlarına göre gruplar arasında fark önemlidir.



**Şekil 1.** A; Kontrol grubu: Testis dokusu, normal histolojik yapıda, B; NaF grubu, Tubulus duvarında incelme intertubuler aralıkta bulunan damarlarda hiperemi, C; DMBA grubu, Tubuluslarda atrofi intertubuler aralıklarda hafif ödem, tubulus duvarında spermatozoon sayısında azalma, D; NaF+DMBA grubu, İntertubuler aralıklarda şiddetli ödem, tubul duvarında spermatozoonlarda şiddetli dejeneratif, nekrotik değişiklikler, H&E, Bar:20µm.

**Figure 1.** Control group: Testicular tissue, in normal histological structure, B; NaF group, thinning in the tubulus wall, hyperemia in veins in the intertubular space, C; DMBA group, mild edema in atrophy intertubular interval in tubulus, decrease in number of spermatocytes in tubulus wall, D; NaF + DMBA group, Severe edema in intertubular spaces, Severe degenerative, necrotic changes in spermatocytes in the tubule wall, H & E, Bar: 20µm.



## TARTIŞMA ve SONUÇ

Son yıllarda, araştırmacılar, florürün sadece kemiklerde ve dişlerde değil, yumuşak dokularda, özellikle kardiyovasküler sistemde biriktiğini fark etmişlerdir. Florür hücre zarını hızla geçebilir ve diş, kemik, miyokard, karaciğer, deri ve eritrositlere dağılır. Yüksek florür konsantrasyonları sağlığa zararlıdır (1,4,6,7,9). Volkanik bölgeler florid ve PAH'lar açısından zengindir. Bu bölgelerde yaşayan canlılar bir yanda flor toksikasyonuna, diğer yandan da PAH toksisitesine maruz kalabilirler (10,19,20).

Organik bileşiklerin eksik yanmasından kaynaklanan PAH'lar, toksik ve kanserojenik etkilere sahip organik olarak yapılandırılmış bileşiklerdir. PAH'lar vücuda hava, su, yiyecek ve dumanla alınır ve DNA'da mutasyona neden olurlar. Doğada 100'den fazla PAH bileşiği bulunmaktadır. Bunların 16'sının kanserojenik ve toksik etkileri çok yüksektir (10-13).

İrk, yaş, kas aktiviteleri, bölge, mevsim, çevre ısı, bakım ve beslenme gibi faktörler spermatogenezise etki etmektedir. Yapılan literatür taramalarında florürün döl verimi üzerine etkilerini inceleyen bazı çalışmalara (21,22,23,24) rastlanılmasına rağmen sıçan testisinde spermatogenezis ve histopatolojik bulgulara ait bilgilerin tartışmalı ve yeterince açık olmadığı görülmektedir. Narayana ve Chiony (24) yaptıkları çalışmalarında NaF' ın ratlarda testosteron düzeyini azalttığını, kolesterol düzeyine ise her hangi bir etkisinin olmadığını ifade etmektedirler. Bu araştırmacıların bildirdiği araştırma bulgularımızla benzerlik göstermektedir (24). Yapılan bu çalışmada, gruplardan elde edilen değerlerden FSH ve LH düzeylerinde her hangi bir değişiklik gözükmezken testosteron miktarları Kontrol grubuna göre diğer gruplarda önemli ölçüde düştüğü belirlendi. Kronik flor ve DMBA toksikasyonu ratlarda sperm motilitesi, yoğunluğu ve morfolojisi üzerine olumsuz etki ettiği görüldü. Motilite oranını, yoğunluğunu önemli ölçüde düşürmekte ve anormal sperm oranı ise yükseldiği saptandı. Testosteron düzeyindeki bu düşüş, sperm motilitesi ve yoğunluğunda ki azalış ile anormal sperm oranındaki artış tubuluslar ve leyding

hücrelerindeki hasardan kaynaklanmış olabilir. Histopatolojik bulgularda testiste şiddetli düzeyde tahribatın olduğu izlenmiştir.

Drozdz ve ark (25) ratlara 90 gün boyunca oral olarak 0, 1, 10, ve 100 ppm NaF vererek yaptıkları araştırmalarında 10 ve 100 ppm dozlarının sperm kapasitasyonunda olumsuz etki ettiğini ve infertilitede önemli rol oynadığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise 30 ppm NaF içme sularına katılarak 4 ay boyunca verildiğinde, spermatogenezisin önemli ölçüde etkilendiği, seminifer tubul duvarında şiddetli dejeneratif değişikliklerin olduğu bildirilmiştir (25). Wang ve ark. (27) yaptıkları çalışmada da, günlük 30 ppm NaF 90 gün boyunca tüketiminin testiküler hücrelerde apoptozise ve sperm motilitesinde azalmaya sebep olarak reproduktif fonksiyonlarda azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Yapılan bu araştırmada ise NaF grubunda bulunan ratların sperm motilitesinin azaldığı, ayrıca DMBA ile birlikte verilen grupta ise daha da azaldığı tesbit edildi. NaF grubunda testisin histopatolojisi incelendiğinde, spermatosit ve spermatozoon sayısında çok önemli miktarda azalma tesbit edilirken NaF + DMBA verilen grupta seminifer tubullerde atrofi, tubullerin duvarında spermatositlerde şiddetli dejeneratif ve nekrotik değişiklikten dolayı tubul duvarları şiddetli bir şekilde incelendiği ve İntertubuler aralıklarda şiddetli ödem görüldü. Bu bulgular daha önce yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir (25-27).

Sonuç olarak, NaF ve DMBA toksikasyonlarına hem ayrı ayrı ve hemde birlikte maruz kalınması testis dokusunda hasar oluşturduğu ve testosteron düzeylerini baskıladığı saptanmıştır. Ayrıca bu durumun infertiliteye yol açacağı sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Choubisa SL., 1999. Some observations on endemic fluorosis in domestic animals in Southern Rajasthan (India). Vet Res Com, 23, 457-465.
2. Donmez N., Cinar DA., 2003. Effects of chronic

- fluorosis on electrocardiogram in sheep. *Biol Trace Elem Res*, 92, 115-122.
3. Mert H., Comba B., Mert N., Çınar DA., Apaydın Yıldırım B., 2016. Advanced oxidation protein products AOPP levels and kidney function in fluorotic sheep. *Fluoride*, 49, 336-342.
  4. Yıldırım S., Oto G., Comba B., Ekin S., Cinar DA., 2017. The investigation of protective effects of resveratrol on biochemical and histopathological parameters in induced experimentally chronic fluorosis in rats. *Fluoroide*, 50(2 Pt 2): (in press).
  5. Suska M., 2002. Energy metabolism of erythrocytes in lambs chronically exposed to fluorine compounds. *Acta Vet Brno*, 71, 313-317.
  6. Kilicalp D., Cinar A., Belge F., 2004. Effects of chronic fluorosis on electrocardiogram in dogs. *Fluoride*, 37, 96-101.
  7. Cinar DA., Selcuk M., 2005. Effects of chronic fluorosis on thyroxine, triiodothyronine, and protein-bound iodine in cows. *Fluoride*, 38, 65-68.
  8. Comba B., Cinar DA., 2016. Investigation of effects of fluorosis on some minerals and hormones in sheep. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 63, 223-227.
  9. Yıldırım S., Ekin S., Huyut Z., Oto G., Comba A., Uyar H., Sengul E., Cinar DA., 2017. Effect of chronic exposure to sodium fluoride and 7,12-dimethylbenz[a]anthracene on some blood parameters and histopathological findings in rats. *Fluoroide*, 50(3 Pt 2): (in press).
  10. Baek SO., Field RA., Goldstone ME., Kirk PW., Lester JN., Perry R., 1991. A review of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons: sources, fate and behavior. *Water Air Soil Pollut*, 60, 279-300.
  11. Dickhut RM., Gustafson KE., 1995. Atmospheric washout of polycyclic aromatic hydrocarbons in the Southern Chesapeake Bay region. *Environ Sci Technol*, 29, 1518-1525.
  12. Hillery BR., Simcik MF., Basu I., Hoff RM., Strachan WMJ., Burniston D., Chan CH., Brice KA., Sweet CW., Hites RA., 1998. Atmospheric deposition of toxic pollutants to the Great Lakes as measured by the integrated atmospheric deposition network. *Environ Sci Technol*, 32, 2216-2221.
  13. Carrera G., Fernandez P., Vilanova RM., Grimalt JO., 2001. Persistent organic pollutants in snow from European high mountain areas. *Atmos Environ*, 35, 245-254.
  14. Ersan Y., Koç E., Ari İ., Karademir B., 2010. Histopathological effects of chronic fluorosis on the liver of mice (Swiss albino). *Turk J Med Sci*, 40, 619-622.
  15. Ozdemir H., Oto G., Ekin S., Yener Z., Yıldırım S., 2017. The protective effects of *Lepidium sativum* L. In 7,12-dimethylbenz(a) anthracene applied rats. *Fresen Environ Bull*, 26, 2446-2453.
  16. Sonmez M., Turk G., Yuce A., 2005. The effect of ascorbic acid supplementation on sperm quality, lipid peroxidation and testosterone levels of male Wistar rats. *Theriogenology*, 63, 2063-2072.
  17. Turk G., Atessahin A., Sonmez M., Ceribas AO., Yuce A., 2008. Improvement of cisplatin-induced injuries to sperm quality, the oxidant-antioxidant system, and the histologic structure of the rat testis by ellagic acid. *Fertil Steril*, 89, 1474-1481.
  18. Çakmak G., Karadağ H., Ragbetli MC., Yıldırım S., Yilmaz O., 2018. A morphometric and stereological study on cervical spinal cord segment of goose. *Anat Histol Embryol*, 47, 346-357.
  19. Dobaradaran S., Fazelinia F., Mahvi AH., Hosseini SS., 2009. Particulate airborne fluoride from an aluminium production plant in Arak, Iran. *Fluoride*, 42, 228-232.
  20. Choi AL., Sun G., Zhang T., Grandjean P., 2012. Developmental fluoride neurotoxicity: a systemic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*, 120, 1362-1368.
  21. Vogel E., 1973. Strong antimutagenic effect of fluoride on mutation induction by trenimon and 1-phenyl-3-dimethyltriazene in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res*, 20, 339-352.
  22. Tokar VI., Savchenko ON., 1977. The influence of inorganic fluorine compounds on functional

- condition of the hypophysis-tetis system. *J Endocrinol*, 23, 104-107.
23. Li Y., Dunipace AJ., Stookey GK., 1987. Effect of fluoride on the mouse sperm morphology test. *J Dent Res*, 66, 1509-1511.
24. Narayana MV., Chinoy NJ., 1994. Effect of fluoride on rat testicular steroidogenesis. *Fluoride*, 27, 7-12.
25. Drozd M., Kucharz E., Grucka-Mamczar E., 1980. Effect of sodium fluoride on colla-gen content in skin and lungs of growing rats. *Acta Biol Med Ger*, 39, 287-293.
26. Oncu M., Kocak A., Karaoz E., Darici H., Savik E., Gultekin F., 2007. Effect of long-term fluoride exposure on lipid peroxidation and histology of testes in first andsecond generation rats. *Biol Trace Elem Res*, 118, 260-268.
27. Wang JL., Zhang YM., Zhang HJ., Zhang K., Zhang ZW., Li J., 2009. Toxic effectsof fluoride on reproductive ability in male rats, sperm motility, oxidative stress, cell cycle, and testicular apoptosis. *Fluoride*, 42, 174-178.