

**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı  
(Cumhuriyet Üniversitesi ile Ortak Lisansüstü Programı)**

**SIÇANLARDA SISPLATİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL  
TESTİS HASARI MODELİNDE BOLDİN ve  
DEKSPANTENOL'ÜN KORUYUCU ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Hazırlayan  
Zeynep TUNA**

**Danışman  
Prof. Dr. Haki KARA**

**Ocak 2020  
Kayseri**

## BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Zeynep TUNA

İmza:

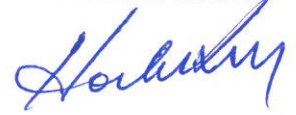
## YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Sıçanlarda Sisplatinile Oluşturulan Deneysel Testis Hasarı Modelinde Boldinve Dekspantenol’ün Koruyucu Etkilerinin Araştırılması”adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan  
Zeynep TUNA



Danışman  
Prof. Dr. Haki KARA



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji  
ABD Başkanı  
Prof. Dr. Gökhan ERASLAN

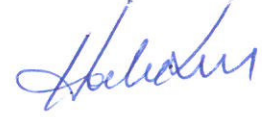
**Prof Dr. Haki KARA** danışmanlığında **Zeynep TUNA** tarafından hazırlanan“**Sıçanlarda Sisplatin ile Oluşturulan Deneysel Testis Hasarı Modelinde Boldin ve Dekspantenol’ün Koruyucu Etkilerinin Araştırılması**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında yüksek lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

24/01/2020

**JÜRİ:**

**İMZA**

Danışman : Prof. Dr. Haki KARA



(Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı)

Üye : Prof. Dr. Murat KANBUR

( Erciyes Üniversitesi Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı)



Üye : Dr.Öğr. Üyesi Hüseyin GÜNGÖR

( Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı)



**ONAY :**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun ..... tarih ve .....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

/ /2020

Prof.Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans programım boyunca, ders dönemimde ve tez çalışmalarımda deneyimleri ile bana yol gösteren ve yardımını esirgemeyen sayın danışman hocam Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Haki KARA'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez aşamamın laboratuvar çalışmaları kısmında, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen Farmakoloji ve Toksikoloji anabilim dalından Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin GÜNGÖR ve Araştırma Görevlisi Alper Serhat KUMRU' ya Patoloji anabilim dalından Doç.Dr.

M.Önder KARAYİĞİT ve Suni Tohumlama anabilim dalından Dr. Öğr. Üyesi Alper KOÇYİĞİT hocalarıma teşekkür ederim

Hayatımın her döneminde yanımda olan ve desteğini esirgemeyen, eğitimim konusunda her daim öncü olan aileme, özellikle babam merhum Ahmet TUNA ve annem Saniye TUNA'ya sonsuz teşekkür ederim.

Zeynep TUNA

Kayseri, Ocak 2020

## SIÇANLARDA SİSPLATİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL TESTİS HASARI MODELİNDE BOLDİN ve DEKSPANTENOL'ÜN KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

### ÖZET

Bu çalışma sisplatinin oluşturacağı muhtemel testis hasarına karşı, dekspantenol ve boldinin koruyucu etkilerini belirlemek amacıyla yapıldı. Çalışmada 48 adet 4-5 aylık Wistar cinsi erkek sıçan (250-300g) kullanıldı. Her grupta 6 hayvan olacak şekilde 8 grup oluşturuldu. Kontrol grubuna intraperitoneal (IP) serum fizyolojik verildi. 2. grup sisplatin 7 mg/kg, ip, 3. grup 500 mg/kg dekspantenol 14 gün ip, 4. grup 40 mg/kg boldin, 14 gün ip, 5. grup sisplatin+dekspantenol 250 mg/kg, 6. grup sisplatin+dekspantenol 500 mg/kg, 7. grup sisplatin+boldin 20 mg/kg, 8. grup sisplatin+boldin 40 mg/kg şeklinde oluşturuldu. Beş, 6, 7 ve 8. gruplarda sisplatin uygulaması 10. günde tek doz yapıldı. Deneme sonunda anestezi altında gerekli kan ve doku numuneleri alındı. Sıçanlarda deneme sonunda spermatogenik ve histopatolojik muayenelerle birlikte testis doku malondialdehit (MDA), superoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) düzeyleri ölçüldü. Sadece sisplatin verilenlerde sperm kalitesi ve motilitesinde azalma, MDA düzeyinde önemli ( $p>0.05$ ) artış, SOD, GSH-Px ve CAT seviyelerinde önemli ( $p>0.05$ ) azalmalar oldu. Kontrol grubu doku MDA, SOD, GSHPx ve CAT miktarları sırasıyla 35.16 nmol/g, 18.06 U/g protein, 40.20 U/g protein ve 5.6 nmol/mg protein şeklinde olurken sisplatin verilenlerde bu değerler sırasıyla 60.88, 13.22, 22.36 ve 2.5 seviyelerinde olduğu belirlendi. Üçüncü, 4, 6 ve 8. gruplarda MDA seviyeleri sisplatin verilenlere göre önemli düşüşler gösterdi ( $p>0.05$ ). SOD seviyeleri tüm gruplarda sisplatin verilenlere göre artış gösterdi. GSH-Px düzeylerinde 3 ve 4. grupta önemli ( $p>0.05$ ) artışlar gösterirken, CAT seviyeleride tüm gruplarda sisplatin verilenlere göre artış gösterdi. Histopatolojik sonuçlar ve spermatogenik bulgular da bu sonuçları destekler nitelikte idi. Sonuç olarak sıçanlarda cisplatinin neden olduğu hasara karşı dekspantenol ve boldin uygulamasının testis hasarına karşı koruyucu etkiler gösterebileceği kanaatine varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Sisplatin, testis, oksidatif stres, boldin, dekspantenol, sıçan

## **INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF BOLDIN AND DEXPANTHENOL IN THE MODEL OF EXPERIMENTAL TESTICULAR INJURY INDUCED BY CISPLATIN IN RATS**

### **ABSTRACT**

This study was carried out to determine the protective effects of dexpanthanol and boldine against possible testicular damage caused by cisplatin. 48 male 4-5 months Wistar rats (250-300g) were used in the study. 8 groups were formed with 6 animals in each group. Control group received intraperitoneal (IP) saline. Group 2 cisplatin 7 mg / kg IP, group 3 500 mg / kg dexpanthanol 14 days ip, group 4 40 mg / kg boldin, 14 days ip, group 5 cisplatin+dexpanthanol 250, group 6 cisplatin+dexpanthanol 500, group 7 consisted of cisplatin+boldin 20 and group 8 consisted of cisplatin+boldin 40. in groups 5, 6,7 and 8 cisplatin was administered as a single dose on day 10. at the end of the experiment, necessary tissue and blood samples were taken under anesthesia. At the end of the experiment, testicular tissue malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and catalase (CAT) levels were measured with spermatogenic and histopathological examinations. There was a significant decrease in sperm quality and motility, a significant increase in MDA ( $p > 0.05$ ), and a significant decrease in SOD, GSH-Px and CAT ( $p > 0.05$ ). In the control group, tissue MDA, SOD, GSH-Px and CAT amounts were 35.16 nmol/g, 18.06 U/g protein, 40.20 U/g and 5.6 nmol/mg protein, respectively. These values were 60.88, 13.22, 22.36 and 2.5, respectively was given cisplatin. MDA levels in the treatment groups 3,4,6 and 8 showed significant decreases compared to those given Cisplatin ( $p > 0.05$ ). SOD levels increased in all groups compared to those given cisplatin. GSH-Px levels showed significant ( $p > 0.05$ ) increases in Groups 3 and 4, while CAT levels increased in all groups compared to those given cisplatin. Histopathological and spermatogenic findings were supportive of these results. As a result, it was concluded that administration of dexpanthanol and boldin against cisplatin damage in rats may have a protective effect against testicular damage.

**Key Words:** Cisplatin, testis, oxidative stress, boldine, dexpanthanol, rats

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI .....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI .....	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI .....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR .....	ix
TABLolar LİSTESİ .....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENELBİLGİLER.....	3
2.1. Kanser.....	3
2.1.1. Normal Hücre Yapısı .....	3
2.1.2 Kanser Etiyolojisi ve Patogenezi.....	4
2.1.3. Tümörlerin Genel Özellikleri.....	6
2.1.4. Tümörlerin Yayılması (Metastaz).....	7
2.1.5. Kanserde Sağaltım ve Kemoterapötikler.....	8
2.1.5.1. Sisplatin .....	10
2.2. Erkek Genital Sistem.....	11
2.2.1. Spermatogenezis.....	11
2.2.2. Spermatozoon Yapısı.....	12
2.3. Oksidatif Stres.....	13
2.4. Lipid Peroksidasyon.....	14
2.5. Antioksidan Maddeler.....	15
2.5.1. Endojen Antioksidanla.....	15

2.5.2. Ekzojen Antioksidanlar.....	15
2.5.2.1. Boldin.....	16
2.5.2.2. Dekspantenol.....	17
3. Gereç ve Yöntem.....	19
3.1. Gereç.....	19
3.1.1. Deney Grupları ve Sayıları.....	19
3.1.2. Kullanılan Kimyasallar.....	19
3.1.3. Kullanılan Alet ve Cihazlar (Marka ve modelleri).....	20
3.1.4. Hayvanlar Üzerinde Gerçekleştirilen Prosedürler.....	21
3.1.5. Testislerin Alınması ve Ağırlık Ölçümleri.....	22
3.1.6. Spermanın Alınması.....	22
3.1.7. Sperm Motilitesinin Belirlenmesi.....	23
3.1.8. Sperm Konsantrasyonunun Belirlenmesi.....	23
3.1.9. Anormal Spermatozoa Oranının Belirlenmesi.....	23
3.1.10. Histopatolojik Metod.....	24
3.1.11. Biyokimyasal Değerlendirme.....	24
3.1.12. Doku MDA Tayini .....	24
3.1.13. SOD Analizi.....	25
3.1.14. GSH-Px Analizi.....	25
3.1.15. CAT Tayini.....	26
3.1.16. İstatistiksel Analizler.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Ağırlık Bulguları.....	27
4.2. MDA, SOD, GSH-Px, CAT Bulguları.....	29
4.3. Spermatogenezis Bulguları.....	33
4.4. Histopatolojik Bulgular.....	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	37
6. KAYNAKLAR.....	45
EKLER	
ÖZGEÇM	

**KISALTMALAR ve SİMGELER**

İP	İntraperitoneal
MDA	Malondialdehit
SOD	Superoksit Dismutaz
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
CAT	Katalaz
DNA	Deoksiribo Nükleik asit
E.Coli	Escherichia Coli
G	Gram
Mg	Miligram
Kg	Kilogram
Ml	Mililitre
µl	Mikrolitre
HClO <sub>4</sub>	Perklorik Asit
Nmol	Nanomol
EGTA	Ethylene Glycol-Bis Tetraacetic Acid
HEPES	4-(2-Hidroksietil)-1-Piperazineetansulfonik Asit
HCl	Hidroklorik Asit
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
DTT	Dithiothreitol

## TABLULAR LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 2.1. Ekzojen ve Endojen Antioksidanlar.....	16
Tablo 3.1. Deneklerin Yapılacak Uygulamalara Göre Gruplandırılması.....	21
Tablo 4.1. Deneklerin Canlı Ağırlık Ortalamaları ve Değişimi.....	27
Tablo 4.2. Deneklerin Testis Ağırlık Ortalamaları.....	28
Tablo 4.3. Biyokimya Sonuçlarından MDA, SOD, GSH-Px, CAT.....	29
Tablo 4.4. Sperm motilitesi, sperm konsantrasyonu baş ve toplam spermatozoa oranı..	33
Tablo 4.5. Testis seminifer epitel dejenerasyon, seminifer epitel nekroz ve seminifer epitelde desquamasyon bulguları skorları.....	36

## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Sayfa No

Şekil 2.1 Boldinin kimyasal yapısı .....	17
Şekil 2.2 Dekspantenol Kimyasal Yapısı .....	18
Şekil 3.1. Spermanın Epididimisten Alınması.....	23
Şekil 4.1. Testis Dokusunda Ölçülen MDA Düzeyleri.....	31
Şekil 4.2. Testis Dokusunda Ölçülen SOD Düzeyleri.....	31
Şekil 4.3. Testis Dokusunda Ölçülen GSH-Px Düzeyleri.....	32
Şekil 4.4. Testis Dokusunda Ölçülen CAT Düzeyleri.....	32
Şekil 4.5. Testis Dokusu Mirooskop Görüntüleri Histopatolojik.....	35

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser, hücrelerin düzensiz proliferasyonunun yanı sıra, programlanmış hücre ölümü olarak bilinen apoptoz gibi önemli basamakların bozulması sonucu şekillenen çok aşamalı bir patolojik oluşum şeklinde tanımlanmaktadır. Kanser tüm dünyanın son yıllardaki en büyük sağlık problemlerinden olup, ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı almakta ve 2030 yılına kadar birinci sırada yer alacağı düşünülmektedir. (Paydar ark., 2014; Çevik ve Pirinçci, 2017).

İkinci dünya savaşı sırasında kullanılan kimyasalların neden olduğu kemik iliği ve lenf nodülü atrofisi gibi gözlemler sonucu, modern kemoterapi çağının başladığı kabul edilir. Bu dönemde hardal gazı gibi savaşta kullanılan bu kimyasalların, lenfoma ve lösemi gibi kanserlerin tedavisinde kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Bu ilk gelişmelerin ardından 1940'ların başında ilk alkilleyici ajanlar, 1950'lerde ise ilk antimetabolit ajanlar üretilmeye başlanmıştır (Temel, 2015).

Sisplatin 1945 yılında, Michele Peyrone tarafından keşfedilmiş, en iyi ve ilk metal bazlı kemoterapötiklerden biri olup, tüm kanser hastalarının yaklaşık %50 sinde kullanılmaktadır. Testis, yumurtalık, mesane, mide, akciğer, servikal, baş ve boyun kanseri gibi çok çeşitli ve özellikle katı tümör kanserlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sisplatinin tedavide başarılı bir şekilde kullanılabilirliğinin yanı sıra, toksik etkisi bulunmaktadır (Ghosh, 2019).

Antioksidan maddeler serbest radikallerin temizlenmesinde en etkin rol alan moleküllerdir (Halliwell, 2001). Boldin, Şili Ağacı (Peumus boldus Mol.)'nın yapraklarından sentezlenen bir alkaloid olup, hidroksil ve peroksi radikallerini yakalama beceresi son derece yüksek bir antioksidandır (Backhouse ark., 1994; O'Brien ark., 2006). Provitamin B5 olarak da bilinen pantotenik asidin (PA) bir alkol türevi olan dekspantenol ise glutation (GSH), koenzim A (Co A) ve adenosin-5'-trifosfat (ATP) sentez düzeyini artırdığı ve bu etkileri ile hücrel savunma, oksidatif stres ve iltihaplanma tepkisi üzerindeki onarım sistemlerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Karadag ark., 2015; Ucar ark., 2018).

Çalışmamızda, sisplatinin organlara olan toksik etkisi ve oluşturduğu oksidatif stres maruziyetinden dolayı, sıçanlarda testis hasarı oluşturup, yapılan bu deneysel

hasar modeline karşı antioksidan olan boldin ve dekspantenol'ün koruyucu etkilerinin suni tohumlama, histopatolojik ve biyokimyasal açıdan amaçlandı.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kanser

#### 2.1.1. Normal Hücre Yapısı

HÜCRE; Canlı organizmaların yapı taşı olan hücrenin tanımı kısaca, organizmanın özel yapı ve fonksiyonuna sahip, dış ortamdan bünyesine aldığı maddeleri asimile eden, atom ve moleküllerin belirli yollarla bağlanması ile kurulan ve bölünüp çoğalabilen, farklı büyüklüklere sahip en küçük canlı birimi şeklinde yapılabilir (Sağlam ark., 2001; Gelir ark., 2016). Hücreler şekil bakımından da fonksiyon durumlarına göre değişiklik gösterirler. Yassı, kübik, piramidal, prizmatik, oval, yuvarlak, mekik, iplik ve yıldız başlıca hücre şekillerindeki isimlendirmelerdir (Sağlam ve ark., 2001).

Hücre; hücre zarı, sitoplazma ve organeller, çekirdek olarak üç temel bölümde incelenir (Gelir ve ark., 2016). Protein, lipit ve karbonhidratlardan oluşan biomebranlar, hücreyi ve organellerini bölümlendirmek için yani hücrenin yaşamı için esastır. Bölme işleminin yanında, enerji ve enzim aktivitelerini düzenlemek, bilgi aktarılmasını kolaylaştırmak, biyosentez ve sinyal molekülleri için substrat sağlamak gibi görevleri de vardır (Luckey, 2014).

Hücrede bulunan organeller, membranlı veya membransız olabilirler (Aughey ve Frye, 2001).

1898 yılında kabul edilen mitokondri, ökaryotik hücrelerde, organellerin ihtiyaç duyduğu enerjiyi üreten, bakteri hücre yapısı ile benzerlik gösteren hücre organellerindedir. (Thomas, 1978; Reid ve Leech, 1980; Sağlam ve ark., 2001).

Endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı organizmanın katılması gereken etkinlikler için gerekli, lipit, protein ve kompleks yapıdaki karbonhidratlarının yapım ve paketlenme yeridir (Sağlam ark., 2001; Gelir ark., 2016). Diğer bir organel olan lizozom; molekülleri, asit karakterde olan hidrolitik enzimleri ile bileşenlerine ayırır ve bu parçaları geri dönüşüm için kullanışlı hale getirir. (Sağlam ark., 2001; Challoner, 2015). Kırk yılı aşkın bir süredir, genetik kodlamanın ve peptid bağ

oluşumunun yani kod çözme işinin, ribozomal RNA tarafından çözüldüğü kabul edilir (Rodnina ve ark., 2011).

Ayrıca genler hücrelerde paketlenir ve bu genleri barındıran önemli organel çekirdektir (Sağlam ark., 2001; Schiessel, 2013). Çekirdek, aynen hücre zarı gibi, kendine ait çift katlı, fosfolipit yapıda zara sahiptir (Challoner, 2015).

Birbirleri ile benzerlikte olan hücrelerin, bir araya gelmeleri ile oluşan yapıya doku denir. Hücreler tarafından yapılan ve hücreler arasını dolduran maddeler, hücreleri bir arada tutarak hücre birliğini sağlar. Hücreler farklılaşması sonucu *epitel doku*, *destek doku*, *kas dokusu*, *sinir dokusu* şeklinde dört temel doku oluşur (Sağlam ve ark., 2001).

### **2.1.2 Kanser Etiyolojisi ve Patogenezi**

Kanser, genetik değişikliklerin sayısız kombinasyonu sonucu ortaya çıkan, düzenlenmemiş hücre büyümesi ve hücrelerin köken bölgesinden vücudun diğer kısımlarının istila edilmesi ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Evan ve Vousden, 2001; Pecorino, 2012).

Kanser 21. yüzyılda, insanların yaşam beklentisini engelleyen ve ölümün önde gelen nedenlerinden birisidir (Bray ve ark., 2018). Kanser tarihte uzun bir geçmişe sahip olup, tarih öncesi fosilleşmiş insanlara ait kemikler, habis tümörler şeklinde yorumlanan büyümelere işaret etmektedir (Lednicer, 2015). Dünya Sağlık Örgütü tahminlerine göre kanser, 70 yaşından önce görülen ölüm nedenlerinde ilk veya ikinci sırada olmaktadır (Bray ve ark., 2018).

Hücrelerde normal gelişim ve farklılaşma, genler tarafından düzenlenen ve yönetilen bir süreçtir (Pazarbaşı ve Kasap, 2019). Normal hücreler, farklı yapıların inşa edilmesi görevini yapma konusunda, diğer hücrelerle de iş birliği yapacak şekilde dikkatlice programlanmıştır. Kanser hücreleri ise kendisinden daha fazla kopya yapmaya odaklanmıştır ve organizmanın sahip olduğu inanılmaz güvenlik önlemlerine rağmen gelişmeyi öğrenirler (Weinberg, 2014). Bu değişimlerin şekillenmesi için; hücrelerin sadece uygun sinyalle bölünmelerinin ortadan kalkması, büyüme için normal olarak uyarıldıklarında, bu uyarı halinin bir daha ortadan kalkmaması ve anormal durumla karşılaşan hücrenin, apoptozisi aktive etmesi yerine, hasarlı olan geni replike etmesi gibi üç önemli etken kural gerekir (Kısaçam ve Temizer Ozan, 2017). Vücuttaki çoğu hücreler, normalde belirli bir organ veya dokuda yerleşmiş

durumdadır. Örneğin karaciğer hücreleri, karaciğerde kalırlar. Ayrıca organların bazal membranla çevrelenmiş iyi sınırları vardır (Pecorino, 2012). Transforme özellikte bir hücre, daha kısıtsız alanda büyür ve bu yapının bir zemine tutunmaya ihtiyaç duyduğu görülmez.

Kanser çok aşamalı olarak ortaya çıkmakta olup, fiziksel, kimyasal, biyolojik etkenlere maruz kalmak temel etiyolojik nedenlerini oluşturmaktadır (Rhim ve Dritschilo, 1991). Radyasyon, ısı, güneş ışığı, darbeler fiziksel etkenler arasında sayılabilirken, çevresel olarak maruz kaldığımız kimyasallar, alkol, kömür tozu, naftalin, yanmış yağlar, madeni yağlar gibi etkenler de kimyasal kanser etkenler olarak gösterilebilir (Yokuş ve Çakır, 2012). Fiziksel, kimyasal etkenlerin yanında, genetik, beslenme, hormonlar gibi farklı faktörlerin etkisi de söz konusudur (Rhim ve Dritschilo, 1991). Vücudumuz için çok önemli olan oksijen kimyasal maddelerle reaksiyona girer ve oksitlenme yani yanma durumu ortaya çıkar. Bu yanma işlemi sonucunda birçok oksitlenmiş madde açığa çıkar ve aynı paslanmada olan etkiyi vücudumuzda görürüz. Oksitlenmiş bu maddeler serbest radikallerdir (Kızıltan, 2010). Organizmada çeşitli sebeplerle oluşan serbest radikallerin, bünyeden arındırılmaması hali de DNA yapısında değişikliklere ve kansere neden olabilmektedir. Antioksidan savunma sistemi enzimlerinin etkisizliği, oksidatif hasarı artırır ve yaşlılıkla alakalı kanser gelişimi yükselir (Ercan ve Fidancı, 2012). Kanser oluşumunda vücut asit-baz dengesi de çok önemli bir yere sahiptir ve vücut pH sı 7.2 ile 7.4 arsında olmalıdır. Organizmanın asit oranı arttıkça kanser olma ihtimali de artmaktadır. Asitliğin artmasındaki en önemli besin şekerdir ve asitliğin artması ile bağışıklık sistemi baskılanır, faydalı mineraller bünyeden fazlaca atılır, zararlı olanlar ise birikir (Kızıltan, 2010). Vücut şişmanlığının fazla olması da kanser riskini artırır. Özellikle abdominal şişmanlık bu durumla ilişkilidir (Van Duijnhoven ve Kampman, 2016).

Kanserojenlerin hücre sel DNA'ya zarar vermesi, kanserojenizde önemli bir ilk adım olarak kabul edilmektedir (Rhim ve Dritschilo, 1991). Kanser oluşumu için ilave başka etkenlerin yanında en önemli etkenlerden birisi genetik değişikliktir. (<https://dergipark.org.tr>, Erişim Tarihi: 25 Ağustos 2019). Özellikle bir genin kodlama bölgesinde şekillenen mutasyonlar nedeni ile çeşitli hastalıklara veya fiziksel anomalilere kadar varan etkiler görülebilmektedir. Mutasyona uğramış hücrelerin soy hücreleri, organizmanın yaşam süresi içinde, hücre bölünmesi sırasında somatik

mutasyonlar da dahil olmak üzere birçok hastalığa neden olabilir. Kanserin %90'ı somatik mutasyon kökenlidir. Çoğu kalıtsal kanser durumuna yatkınlık çekinik özelliktedir (Wilding ve Bodmer, 2016). Mutasyon olgusunda değişime sebep olan iki gen sınıfı vardır. Hücresel veya viral onkogenler, doğal olarak şekillenen değişimlere, bazı kimyasal ajanlarla veya tümör virüsleri ile sebep olabilirler (<https://dergipark.org.tr>, Erişim Tarihi: 25 Ağustos 2019). Viral enfeksiyonlar, insanda görülen kanserlerin %15 ini oluştururlar. Bağışıklık sistemi, onkojenik virüs bulaşmış canlılarda, virüsün kontrolü açısından büyük öneme sahiptir. Tümör virüsleri, uzun süre kalıcı enfeksiyonlar geliştirebilirler ve viral kopyalamanın etkisi ile maligniteye sebep olur (Boshoff, 2016).

### 2.1.3. Tümörlerin Genel Özellikleri

Tümör, bünyedeki hücrelerden birisinin, canlılığın kontrol mekanizmasından çıkması ile hızlı, sebepsiz ve sınırsız çoğalan, sebepleri ortadan kalksa bile büyümeye devam eden yeni doku oluşumdur. Tümör dokusu da normal dokudaki gibi asıl oluşumu sağlayan hücrelerden oluşan parankim ve bağ dokusu kısmını oluşturan stromadan oluşmuştur. Tümör hücrelerinde hücrenin özelliklerine bakarak nereden köken aldığını anlayabiliriz. Tümör hücresindeki değişim çok şiddetli ise köken aldığı normal hücreyi tespit etmek güçleşir. Tümörlerin otonomi kazanması, normal dokuların sahip olduğu, hangi hücrenin ne zaman, nasıl bir hızda ve sürede çoğalacağını tayin etmesi, spesifik olarak ulaşacağı şekil ve büyüklüğün oluşumunun sağlanması, ulaşıldığında da hücre çoğalmasının durdurulması gibi mekanizmalara tümör dokusunun uymaması ile şekillenmektedir (Erer ve Kıran, 2005).

Tümörün en önemli ve değişmez özelliği olan hücre tipine göre tümörler, "epitelyal" ve "mezenkimal" olarak iki ana gruba ayrılırlar. Biyolojik davranışlarına göre ise "iyi huylu (benign)" ve "kötü huylu (malign)" şeklinde ayrılırlar.

Tümörlerin isimlendirilmesinde köken aldığı doku, davranış durumu, morfolojik özellikleri baz alınır. Örneğin boşluğa doğru parmak şeklinde uzantı yapanlar *papillom*, bez epitelinde oluşum gösterenler *adenom* olarak isimlendirilirler. Kanser olarak adlandırılan malign tümörlere örnek ise bağ dokusu kökenliyse fibrosarkom, kıkırdak dokudaysa kondrosarkom, yağ dokuda oluşana liposarkom, kemik kökenli olana osteosarkom şeklinde verilebilir. Sarkomlar organların üzerini örten ve epitel

olarak adlandırdığımız dokudan olmayan kanserlerdir (Erer ve Kıran, 2005; Kızıltan, 2010).

Tümörlerin, yakın dokulara basınç yaparak ağrı, dolaşımında aksama yapma, kanallarda tıkanmaya neden olma, mekanik etkilerle felç ve ölümlerin şekillenmesine gibi lokal etkileri vardır. Bunların haricinde kaşeksi, hipoglisemi, anemi, pıhtılaşma bozuklukları, hiperkalsemi, ishal, ateş gibi sistemik etkileri de vardır (Erer ve Kıran, 2005).

#### **2.1.4. Tümörlerin Yayılması (Metastaz)**

Kanser hücrelerinin primer lezyondan, bir dizi adımla ayrılmaya başlayıp, diğer organlara yayılmasını ve kendisine benzeyen yavru tümörler oluşturmasını kapsayan süreç kanser metastazı olarak bilinmektedir. Metastazların progresif büyümesi, kanserin öldürücü özelliğinin temel nedenidir (Langley ve Fidle, 2011; Suhail ark., 2019). Tümör hücrelerinin çevre dokulara yayılması sınırlı veya sınırsız yayılma şeklinde ayrılır (Köküslü, 1996). Tümör bulunduğu organda yayılıyorsa ve primer tümörün bitişik olan dokudaki uzantısı şeklindeyse, bu lokal yayılmadır. Malign yapıdaki tümörlerden ayrılarak, damarlar veya doku aralıkları aracılığıyla, uzak dokulara ulaşarak, primer tümörden bağımsız olarak yeni tümör odaklarının oluşması da metastatik yayılmadır (Erer ve Kıran, 2005). Tümör hücreleri ince duvarlı damarları geçer ve sistemik dolaşıma erişim sağlayarak, pasif mekanik şekilde veya aktif mekanizmalar ile taşınırlar. Bazı tümör hücreleri damar içerisinde bölünmeye devam eder. Metastaz olayında ikincil tümör oluşumunda başarı, tümör hücrelerinin %0,01 inden daha azı tarafından gerçekleşir (Langley ve Fidle, 2011). Metastaz yapan tüm tümörler maligndir, ancak her malign tümör metastaz yapar şartı yoktur.

Tümörlerin metastaz yapabilmeleri için; hücrelerin primer tümör kitlesinden ayrılmaları, bölgesel dokuları istila etmeleri, kan damarları veya lenfatik olanlara girerek emboli oluşturmaları, dolaşımda canlılıklarını sürdürebilmeleri, uzak dokudaki damarlara tutunmaları, damar duvarına yapışıp damar dışına çıkabilmeleri, konak savunmasını aşabilmeleri, bölgede invazyon yaparak çoğalma ve damarlaşma özelliklerine sahip olmaları gerekmektedir (Erer ve Kıran, 2005).

### 2.1.5. Kanserde Sağaltım ve Kemoterapötikler

Kanser tedavisi, teşhis, tedavi ve bir hastanın izlenmesi şeklinde multidisipliner bir çalışmaya ihtiyaç duyar (Airley, 2009). Yüzyıllar boyunca kötü huylu tümörleri tedavi etmek için tek yol ameliyat olarak benimsenmiştir. Günümüzde de hala etkin tedavi yöntemlerinden biri olan cerrahi onkoloji, modernize cerrahi ve görüntüleme teknikleri ile de daha yenilikçi ve karmaşık olarak gündemdedir (Boelens ve ark., 2016).

Radyoterapi ise modern onkolojide, çeşitli malignitelerdeki iyileştirici etkiye sahip, vazgeçilmez bir yöntem olup, röntgen ışınları, gamma ışınları ve elektron gibi iyonize radyasyonun kullanılması ile uygulanan bir tedavidir (Erer ve Kıran, 2005; Seidlitz ark., 2016). En yaygın radyoterapi şekli, X-ışınları veya gama ışınlarının bir doğrusal hızlandırıcı kullanımı şeklindedir (Airley, 2009).

İmmünoterapi kanser tedavisinde farklı bir yöntem olup temeli, 1898 de William B. Coley'in ameliyat edilemez sarkomların içerisine *Streptococcus pyogenes* ve *Serratia* bakterileri enjeksiyonları ve bu bakterilerin toksinlerinden tedavi başarısı elde etmesi ile atılmıştır (Aryan ve ark., 2015). Toksinler antagonistik etki ile kanser hücrelerini yok edilmesi ve ortamı, tümörün daha fazla büyümemesi için elverişsiz hale getirilmesini sağlamıştır (Coley, 1909) İmmünoterapinin gerekçesi, hayvanlarda yapılan deneylerle immünolojik olayların kanserlerin sebeplerinde ve tedavisinde etkili olduğunun görülmüş olmasıdır. İnsan hekimliğinde de kemoterapi ve diğer yöntemler kullanıldıktan sonra küçük tümörlerin sağaltımı konusunda vücudun bağışıklık sistemini uyaran maddelere başvurulur, ancak sağaltım başarısı sınırlı kalmaktadır (Erer ve Kıran, 2005).

Kemoterapi, 19. yüzyılda araştırmacı Paul Ehrlich'in gündeme getirdiği bir terim olup; konakçıya zarar vermeden veya çok az zararlı, vücutta bulunan bakteri, parazit, virüs, protozoa gibi zararlıların gelişimini durduran veya öldüren maddelerle yapılan sağaltım olarak tanımlanır. Bu dönemde kemoterapötikler, Ehrlich tarafından ilk defa sistemik olarak kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır (Kaya ve ark., 2007). Kemoterapinin ana ilkesi, hastanın normal hücrelerine zarar vermeden, tümör hücrelerinin büyümelerini ve çoğalmalarını engellemek hatta mümkünse onları yok etmektir (Türker ve Kayaalp, 2002). Kısaca kanserin ilaçla tedavisidir ve tek başına

kullanılabildiği gibi diğer tedavi yöntemleriyle de kullanılmaktadır (Erer ve Kıran, 2005).

Antineoplastik ilaçların ana hedefleri, lösemi gibi cerrahi işlemle giderilemeyen sistemik dolaşım kanserlerine etki etmektir. Ayrıca tümör alım işleminden sonra kalan kanser hücrelerinin öldürülmesi ve ameliyat öncesi tümörlerin küçültülmesi için de kullanılırlar (Lednicer, 2015). Bu ilaçlar vücutta patolojik biçimde çoğalmakta olan hücreler ile birlikte, testisin jerminatif epiteli, barsak ve ağız mukozası epiteli, kıl folikül hücreleri, kemik iliği hematopoietik hücreleri gibi hızlı birçok kanser hücresi türünden bile hızlı çoğalan hücreleri de etkilerler. Bazı kanser ilaçlarına ise immunosüpresif etkilerinden dolayı, organ transplantasyonu, otoimmün hastalıklar gibi durumlarda başvurulur. Radikal denilebilecek bir tedavide kullanılacak antineoplastik ilaç, vücutta tek bir malign hücre kalmayana kadar bütün bu hücrelerin yok edilmesi şeklinde kullanılabilmektedir. Ancak böyle bir etki hala birçok ilaçta görülmemektedir. Bu durumdaki etken faktörler; tümör biyolojisi ve tümör-ilaç etkileşimi ile ilgili etkenler (ilaçla hücre öldürülmesi, ilaç etkisinin hücre siklusu dönemine etkili olup olmadığı, tümör hücrelerinin proliferasyon hızı), farmakoloji-ilaç farmakokinetiği ile ilgili etkenler, hasta ile ilgili faktörler ve tümör hücresinin ilaca rezistansı şeklindedir (Türker ve Kayaalp, 2002).

Kemoterapötiklerin kullanımında yanında çeşitli yan etkileri görülür. Bu etkiler arasında kemikiliği süpresyonu, lenfotoksik etki, hızlı çoğalan diğer normal hücrelerin inhibisyonu, embriyotoksik ve teratojenik etki, kasinojenik ve mutojenik etki, bulantı ve kusma, lokal reaksiyonlar, hiperülseremi, alerjik reaksiyonlar ve nefrotoksisite, hepatotoksisite, kardiyaktoksisite gibi belli organlarda toksik hasara neden olmak şeklinde sıralanabilir (Türker ve Kayaalp, 2002, Erer ve Kıran, 2005). Antikanser ilaçlar;

1. Çok fonksiyonlu alkilleyici ilaçlar
2. Antimetabolitler
3. Vinca alkaloidleri
4. Antitümöral antibiyotikler
5. Hormonlar
6. Diğerleri (antiproliferatif enzimler, nitrozürealler) şeklinde sınıflandırılabilir

(Erer ve Kıran, 2005).

### 2.1.5.1. Sisplatin

Yapısal olarak organik platin türevli bir ilaçtır. Sıvı ortamda platin elektrotlar aracılığı ile elektrik alan oluşturularak E.Coli üremesi üzerine etkilerin incelenmesi için yapılan çalışmada, sıvıya geçen platinin antibakteriyel ve antineoplastik etki yaptığının fark edilmesi ile keşfedilmiştir (Türker ve Kayaalp, 2002).

Sisplatin, platin atomunun etrafını çeviren, klorür ve amonyum oluşumu yapısıdır (Sakallı ve ark., 2013).

Sisplatin (CP) tek başına veya başka antineoplastik ajanlar ile testis, yumurtalık, mesane, akciğer gibi çeşitli kanser türlerinde ve özellikle solid tümörlerde sıklıkla kullanılan platin türevli bir ilaçtır (Kart ve ark., 2010; Sabuncuoğlu ve Özgüneş, 2011; Bozok ark., 2013). Çoğunlukla diğer antineoplastik ajanlarla birlikte zor yapıdaki katı tümörlerde kullanılırlar (Sabuncuoğlu ve Özgüneş, 2011).

Sisplatinin etki mekanizması, DNA zincirinde, zincirler arası ve zincir içi çapraz bağlanma yaparak, DNA adduktorlarını oluşturup hücre siklusunu G2 fazında durdurması şeklinde olmaktadır (Türker ve Kayaalp, 2002; Topçu ve ark., 2005). Ayrıca DNA'da guanin bazını alkile eder ve mitokondriyal permeabiliteyi artırma ve hücre ölümüne teşvik etme şeklinde de etki etmektedir (Sabuncuoğlu ve Özgüneş, 2011, Airley, 2009).

Sisplatin intravenöz uygulanır ve mide-barsak kanalından absorbe edilmez (Türker ve Kayaalp, 2002). İntravenöz uygulamadan sonra tepe plazma seviyesine bir saat içerisinde ulaşır (Tsang ve ark., 2009). Plazma proteinlerine %90 oranında ve bir miktar geri dönüşü olmaksızın bağlanır. Dokulara da bağlanır ve uygulamadan dört ay sonra bile böbrek dokusunda ilaca rastlanabilir. Yarı ömrü ise 60 saat kadardır (Türker ve Kayaalp, 2002). Renal atılım toplam atılımın %90'ını oluşturmaktadır ve böbrek fonksiyonu normal olan bir hastada ilk 24 saat yaklaşık %25'i, en çok 5 gün içinde de %50'si atılmaktadır. İlacın idrarla atılan yaklaşık %15'lik kısmı değişime uğramadan atılır (Tsang ve ark., 2009).

Sisplatinin antitümöral etkisinin ve klinik kullanışlılığının yanında, önemli yan etkiler de oluşturduğu bildirilmektedir. Bunların başlıcaları; bulantı, lökopeni, trombositopeni, anemi, kusma, nörotoksisite, ototoksisite, nefrotoksisite ve testis hasarı gibi toksik etkilerdir (Topçu Tarladaçalışır ark., 2005; Kart ark., 2010; Sabuncuoğlu ve Özgüneş, 2011). En önemli kullanımını kısıtlayıcı etkilerinden olan doza bağlı toksisitesi, tedavi görenlerde, infertilitenin en büyük nedenlerindedir

(Mercantepe ve ark., 2018). Yan etki nedenlerine en çok atfedilen, oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikaller ve antioksidanların azalması ile testiste özellikle çok çoğalan leyding, sertoli ve germ hücrelerine zarar vermekte hatta bu nedenle infertilitenin geri dönüşü olmadığı durumlar görülmektedir (Silici ark., 2009, Eid ark., 2016). Ayrıca protein sentezinde azalma, hücre organellerinde bozukluklar, serbest oksijen radikallerinde artış ile mitokondriyal bozukluklara da yol açtığı belirtilmektedir (Yılmaz ve ark., 2004).

## 2.2. Erkek Genital Sistem

Erkek genital sistem, *testisler, tubuli rekti, rete testis, duktuli efferentes, duktus epididimis, duktus deferens, duktus ejakulatorius, uretra*, bu *spermatazoonların* taşınmasını kolaylaştıracak salgıları yapan ve ileten yollara açılan eklenti bezleri (*vezikula seminalis, prostat, glandula bulbouretralis*) ve erektil dokudan oluşan, spermayı genital kanala aktaran *penisten* ibarettir (Yılmaz, 1999; Tok, 2013; Yalçın, 2018).

Erkek üreme bezi niteliğinde olan testis, çift yapıda ve *scrotum* adı verilen torba şeklinde bir anatomik yapı içerisinde asılı halde bulunan organdır (Dursun, 2005; Aslankoç, 2016). Testislerin büyük bir kısmını spermatozoonların üretildiği, çok ince ve çok kıvrımlı yapıdaki *seminifer tübüller* oluşturur (Yılma, 1999). Bu yapıyı tübüllerin, kısa, dar ve düz seyirli kanalcıklar oluşturmasıyla şekillenen *tubuli rekti* ve sonrasında ağ yapı olan *rete testis* takip eder. Rete testisten başlangıç alan ve spermiumları, epididimise ileten yapı ise *duktuli efferentes testis*'dir (Demir Yarar, 2014).

Epididimis, testisin arka yüzü boyunca uzanan, kordon şeklinde ve spermatozooları dışarı ileten yolun bir parçasıdır. (Dursun, 2005; Yılmaz, 1999).

Eklenti bezleri, urethra'nın başlangıcından geriye doğru sıralanan, *glandula vesicularis, prostata ve glandula bulbourethralis (cowper bezi)* olarak isimlendirilen bu bezler, spermiumlara optimum yaşama ortamını sağlarlar, onlara renk ve kıvamlı yapı verirler (Dursun, 2005).

### 2.2.1. Spermatogenezis

Testislerde *spermatogoniumlardan*, erkek eşey hücresi olan *spermatozoon* oluşumuna *spermatogenezis* denir (Yılmaz, 1999). Bu sürecin *çoğalma, büyüme, olgunlaşma ve başkalaşma* evreleri vardır (Tanyolaç, 1999). Spermatogoniumlar

sürekli çoğalıp kendini yenileme eğiliminde olup, bazıları bazal zarda rezerv hücre olarak kalır ve spermatogonia üretmeye devam eder (Yılmaz, 1999; Krohmer, 2004).

Erkek eşey hücresini meydana getirecek olan hücre, A tipi spermatogoniumdur (Yılmaz, 1999; Tanyolaç, 1999). Bu hücreler, seminifer tübüllerin dış kenarına 2-3 kat sıra halinde bazal membranla bitişik şekilde bulunurlar ve spermatogoniumun bölünmesi ile başlayıp, hareketli, uzun kuyruklu bir hücrenin oluşumu şeklinde dönüşüm geçirirler. Gelişme döneminde mitotik çoğalma gösterirler ve primer spermatositleri oluştururlar (Noyan, 1998). Kısaca çoğalma evresinde tübüllerin duvarında mitozla bölünerek çoğalan A tipi spermatogoniumlar, B tipi spermatogoniumlara dönüşür ve sertoli hücreleri boyunca seminifer tübüllerin lümenine ilerlemeye başlarlar (Yılmaz, 1999). Spermatogenez; bu B tipi spermatogonialar ile başlar. Mitoz bölünme ile birincil spermatosit oluşur ve bunlar mayozise giren ilk germ hücreleridir (Smith ve Turek, 2011). Sertoli hücrelerinin katmanlarına gelen ve etkin hale gelen B tipi spermatogoniumlar, büyür, gelişir ve *primer spermatosite (spermatosit I)* dönüşürler. Bu evre *büyüme evresi* olarak adlandırılır. Bu evreden sonra önce mayoz bölünmenin ikinci aşaması geçirilip, spermatit oluşur ve bu spermatitlerden de birleşme ile dört adet n kromozumlu spermatit oluşumu olarak sonuçlanan *spermatositojeniz* evresi görülür (Yılmaz, 1999). Spermatitler, sitoplazma uzantıları ile birbirlerine bağlı kalırlar ve mayoz bölünmelerin ardından, olgunlaşma dönüşümü olan *spermiojeniz* başlar. Bu başkalaşma döneminde sitoplazmalarında meydana gelen köklü değişiklikler ile *spermiyum (spermatozoa)* halini alırlar (Tanyolaç, 1999; Yılmaz, 1999). Bu hücreler belirli olgunluğa geldiklerinde, sertoli hücrelerinden ayrılır, eşeysel iletim yollarına geçerler (Yılmaz, 1999)

### 2.2.2. Spermatozoon Yapısı

Gelişimini tamamlamış olgun spermatozoon, dölleme yeteneğine sahip erkek eşey hücresi olup, baş, boyun, orta kısım ve kuyruk olmak üzere dört ana bölümden oluşmaktadır.

Baş kısım; fare ve sıçanlarda ise ucundan kancalı yapıda olup, 5 µ uzunluktadır (Yılmaz, 1999). Omurgalı ve omurgasız birçok türde baş kısım, nükleoprotein maddeden oluşmaktadır (Anderson ve Personne, 1973). Baş yumurtayı döllemek için kullanılacak enzimleri barındıran, sıkıştırılmış akrozomal yapıda bir kısım ihtiva eder (Smith ve Turek, 2011). Bu kısmın içerdiği enzimler, hiyaluronidaz, nöraminidaz, asit

fosfotaz, proteaz gibi güçlü hidrolitik yapıdadır ve ovuma dokunan spermin, penetrasyonunu, yumurta içerisine girmesini ve dölleme işlemini kolaylaştırır (Yılmaz, 1999; Smith ve Turek, 2011).

Çekirdeğin çökük olan kısmından başlayarak, orta bölüme kadar uzanan boyun, açık renkli, saydam, çok kısa olup, bu iki bölümü birbirine bağlar ve spermatozoonun hareket merkezidir (Yılmaz, 1999; Tanyolaç, 1999). Bazal bir plak ile başlayan boyun, geriye doğru ön sentriol ile başlayan, arka sentriol ile biten kısımdır (Tanyolaç, 1999). Spermatozoon yapısında en büyük paya sahip olan kısım kuyruk bölümüdür (Tanyolaç, 1999). Kuyruğun motor aparatı olan aksonem, bir çift merkezde ve her biri eşit aralıklı olarak dokuz çift de çevrede konumlanmış olan aksenal fibrillerden oluşur (Guraya 1987; Yılmaz, 1999). Sıçan spermatozoon aksonemal çiftleri, dışa bitişik, yoğun lif formunda ve kompleks yapıda kalır (Guraya, 1987). Spermatozoon hareketleri, kuyruğun yılanı hareketleri ile başı öne itme şeklinde olur ve mikroskop ile de gözlemlenebilen hızlı yer değiştirmeler şeklindedir. Sperm hareketliliği açısından en optimal ortam, normal beden ısısında, nötr ve hafif alkali ortamdır (Yılmaz, 1999).

### **2.3. Oksidatif Stres**

Oksidatif stres, ortamda bulunan reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) ile antioksidan mekanizma arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır (Cai ve Kang, 2001). Serbest radikaller, yapısında bir veya birden fazla eşleşmemiş elektron içeren molekül ya da molekül parçalarıdır. Bu radikaller, radikal niteliği taşımayan atom ya da moleküllerin bir elektron kaybetmesi veya kazanmasıyla oluşan, oldukça reaktif ve stabil olmayan yapılardır. Birçok moleküle elektron alışverişi yaparak indirgenme ve yükseltgenmeye neden olmaktadır (Koçyiğit ve Selek 2016).

ROS, organizmada normal hücre metabolizması sonucu meydana gelmektedir. Düşük konsantrasyonları hücrelerin fizyolojik faaliyetleri için katkıda bulunurken, yüksek konsantrasyonları proteinler, yağlar ve DNA üzerine olumsuz değişikliklere neden olmaktadır. Biyolojik hasara neden olan serbest radikallerin bu etkileri oksidatif stres olarak isimlendirilmektedir (Valko ve ark., 2007). Aerobik organizmalar ROS'nin zararlı etkilerine karşı enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemlerine sahip olsalar dahi patolojik bozukluklarda bu sistem

yetersiz kalabilmektedir. Zararlı etkileri sonucunda da oksidatif stres ile diabet, hipertansiyon, astım, kanser, kronik solunum sistemi rahatsızlığı patolojileri oluşmaktadır (Birben ve ark., 2012).

Yüksek miktardaki serbest oksijen radikalleri birikimi ve antioksidan savunma mekanizmasının zayıflaması, lipid peroksidasyonunda artışa, insülin direncinin gelişmesine ve hücrel organel ve enzimlerin hasara uğramasına neden olabilmektedir (Maritim ve ark., 2003).

Serbest radikallerin yararlı ve zararlı etkileri arasındaki hassas denge organizma açısından oldukça önemlidir. Bu denge redoks düzenleyici olarak nitelendirilen mekanizmalar tarafından kontrol edilmektedir (Dröge, 2002). Serbest radikaller, süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), nitrik oksit (NO), nitrojen dioksit ( $NO_2$ ), peroksil (ROO), lipid peroksil (LOO) ve hidroksil radikallerini (OH) içermektedir (Schieber ve Chandel, 2014). Ayrıca, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), ozon ( $O_3$ ), singlet oksijen ( $O_2$ ), hipokloröz asit (HOCL), nitroz asit ( $HNO_2$ ), peroksinitrit ( $ONOO^-$ ), dinitrojen trioksit ( $N_2O_3$ ), lipid peroksit (LOOH) serbest radikal olmasa da oksidan özelliğe sahip maddelerdir (Pham-Huy ve ark., 2008).

Süperoksit üretilen en önemli yer mitokondridir ve aynı zamanda adenozin trifosfat (ATP) üreten hücrelerin santrali konumundadır. Elektronlar, oksijenin indirgenmesi için mitokondriyal elektron taşıma sistemi vasıtasıyla taşınmaktadır. Ancak, elektronların yaklaşık %1-3' ü bu sistemden kaçır ve süperoksit oluştururlar. Süperoksit, süperoksit dismutazlar (SOD) etkisiyle, plazma membranını kolay geçebilen  $H_2O_2$  (hidrojen peroksit)'e dönüştürülmektedir. (Granger, 1988; Dupuy ark., 1991).

Hücreler, ROS' e karşı antioksidan enzimler ve ekzojen serbest radikalleri temizleyiciler aracılığı ile güçlü bir antioksidan savunma göstermektedir. Bu antioksidan enzimler, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-PX)'dir (Zhu ve ark., 2008).

## 2.4. Lipid Peroksidasyon

Oksidatif stres, protein, nükleik asit ve lipidler gibi hücrel makromoleküllerin hasarı sonucu oluşmaktadır. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünler, serbest radikal reaksiyonlarının yayılmasına neden olması nedeniyle, özellikle lipid peroksidasyonu daha çok hasar oluşturmaktadır. ROS yağ asit hidroperoksitleri ve

fosfolipid hidroperoksitleri üzerine etkisini doğrudan göstermektedir. Membran fosfolipidlerinin yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinden PUFA bir hidrojen atomunun ayrılması ile lipid peroksidasyonu süreci başlatılmaktadır. Lipid peroksidasyonu sırasında, yağ asiti karbon zinciri parçalanır ve yüksek toksisiteye sahip maddeler (etan, pentan, aldehitler,  $\alpha$  ve  $\beta$  doymamış yağ asitleri) açığa çıkar. Malondialdehid (MDA) ve 4-HNE (4-hidroksi-2-nonenal), omega-3 ve omega-6 doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyon ürünleri olarak kabul edilmektedir. MDA ve 4-HNE oksidatif stresin belirteçleri olarak değerlendirilmektedir (Uchida, 2003; Yin ark., 2011).

## **2.5. Antioksidan Maddeler**

PUFA, prooksidanlar ve metal iyonları sayesinde lipid peroksidasyonuna karşı biyolojik membranı dirençli hale getirmektedir. Serbest radikaller, çeşitli mekanizmalar kanalıyla sürekli oluşmaktadır ve endojen savunma mekanizmaları aracılığıyla organizmadan uzaklaştırılmaktadır. Bu mekanizmalar serbest radikalleri, radikal temizleyiciler ile temizleyerek veya prooksidan metal iyonlarıyla bağlayarak etkisini göstermektedir (Halliwell, 2001).

### **2.5.1. Endojen Antioksidanlar**

Endojen antioksidanlar kendi içinde birincil ve ikincil antioksidanlar diye kategorize edilmektedir. ROS'ni inaktive eden SOD, CAT ve GSH-Px enzimleri birincil antioksidanlar olarak değerlendirilmektedir. İkincil antioksidanlar ise; GSH redüktaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, GSH-S-transferaz ve koenzim-Q10 (ubikinon) peroksit düzeyini azaltarak ve sürekli NADPH sağlayarak doğrudan ROS'ni detoksifiye etmektedir (Vertuani ark., 2004; S., 2012).

### **2.5.2. Ekzojen Antioksidanlar**

Bu grup antioksidanlar vücutta üreilmazler, daha çok gıda ve diğer besin kaynakları yer almaktadır. Çeşitli otlar, baharatlar, sebzeler, vitamin C, vitamin E, iz metaller (çinko, selenyum, manganez), flavonoidler, omega-3 ve omega-6 yağ asitleri vb. maddeler antioksidan etkiye sahiptirler (Bouayed ve Bohn, 2010).

Antioksidanlar, serbest radikallere karşı etkilerini bazı mekanizmalar üzerinden gösterirler. Bu mekanizmalar; serbest radikalleri indirgeyen enzimlerden, serbest radikal oluşmasını uyaran metal bağlayıcı ferritin gibi bazı proteinlerden ve serbest radikalleri temizleyici etkileri olan bazı vitaminlerden (vitamin E ve C gibi) oluşmaktadır (Rahimi ve ark., 2005).

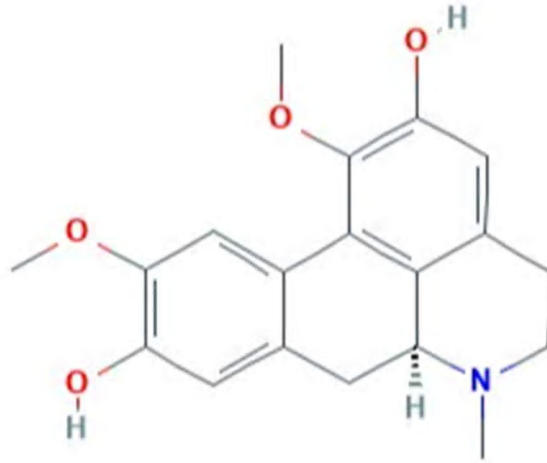
**Tablo 2.1.** Ekzojen ve Endojen Antioksidanlar (Bouayed ve Bohn, 2010).

<b>Ekzojen Antioksidanlar</b>	<b>Endojen Antioksidanlar</b>
<b><u>Diyet ile alınan antioksidanlar</u></b> <b><u>(sebze, meyve ve tahıl)</u></b>	<b><u>Enzimatik Antioksidanlar</u></b>
<b>Vitaminler:</b> vitamin E, vitamin C	<b>Süperoksit dizmutaz (SOD):</b> süperoksit radikalleri (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> ) detoksifiye eden enzim
<b>İz elementler:</b> çinko, selenyum	<b>Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve Katalaz (CAT):</b> peroksitleri (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ve ROOH) detoksifiye eden enzimler
<b>Karotenoidler:</b> likopen, β-karoten, lutein	<b>Glutatyon redüktaz:</b> glutatyonun yeniden üretiminde görevli enzim
<b>Fenolik asitler:</b> klorojenik asit, gallik asit, kafeik asit vb.	<b>Tiyoredoksin redüktaz:</b> proteini oksidasyona karşı koruyan enzim
<b>Flovanoidler:</b> kuarserin, mirisetin, kaempferol	<b>Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz:</b> NADPH üretiminde görevli enzim
<b>Antosiyanidinler:</b> pelagonidin ve siyanidin	<b><u>Enzimatik olmayan antioksidanlar</u></b>
<b>İzoflovanoidler:</b> glisitein ve genistein	Ürik asit, Glutatyon (GSH), lipoik asit, koenzim Q, bilirubin, albümin, NADPH
<b>Flavonlar:</b> Luteolin ve apigenin	

### 2.5.2.1. Boldin

Boldin, Şili ağacı (Peumus boldus Mol.)'nın yapraklarından sentezlenen bir alkaloid olup uzun süredir hücre koruyucu, antitümöral, antiinflamatuvar, antipiretik ve antiplatelet olarak kullanıldığı belirtilmektedir (O'Brien ark., 2006; Gerhardt ark., 2013). Saf halinin etkili olduğu görülen boldin, hidroksil ve peroksi radikallerini yakalama beceresi son derece yüksek bir antioksidan olduğu belirtilmektedir (Backhouse ve ark., 1994). Yapılan bazı çalışmalarla da antioksidan kapasitesinin E vitaminine alternatif olabileceği düşünülmektedir (Baumann, 2008). Ayrıca boldinin

kullanım dozuna ve süresine bağlı olarak, kanser hücrelerine karşı anti-proliferatif etkisi bulunmaktadır. Bunu DNA'nın uç bölgelerinde bulunan, hücre bölünmelerinde rol alan ve normal bir hücreye oranla tümör hücrelerinde %85 daha aktif olan telomerlere etki etmeleri ile yaptığı düşünülmektedir (Noureini ve Tanavar, 2015).



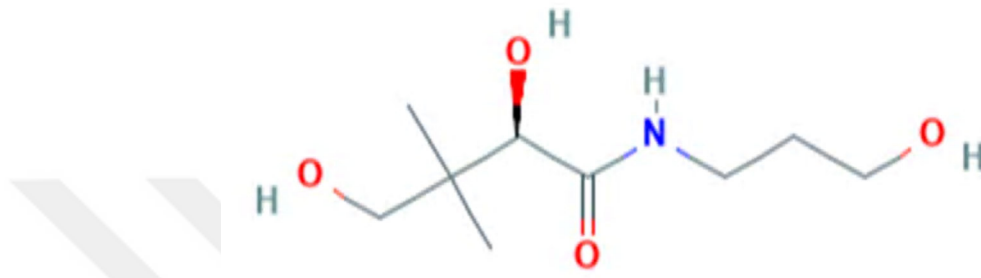
**Şekil 2.1.** Boldinin kimyasal yapısı (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, Erişim tarihi: 21 Ekim 2019)

### 2.5.2.2. Dekspantenol

Provitamin B5 olarak da bilinen pantotenik asidin (PA) bir alkol türevi olup, koenzim A'nın biyosentezi için önemli olan bir vitamindir (Tahilian ve Beinlich, 1991; Ucar ark., 2018). Pantotenik asit adını “her yerde” anlamına gelen kök pantostan alır ve bitki ile hayvan dokuları dahil her canlı hücrede bulunur.

İlk olarak 1933 yılında, Roger Williams tarafından mayaların büyüme faktörü olarak tespit edildi (Blake, 2008). Koenzim A yağ asitlerinin, karbonhidratların, piruvat, laktat, keton gövdelerinin, amino asitlerin oksidasyonunun ve birçok sentetik reaksiyonunda görev alan enzimatik bir kofaktördür (Tahilian ve Beinlich, 1991). Pantotenik asit ve türevlerinin, hücreler içinde redüksiyonlu glutation (GSH), özellikle mitokondrial koenzim A (Co A) ve adenosin-5'-trifosfat (ATP) sentez düzeyini artırdığı ve bu etkileri ile hücrel savunma, oksidatif stres ve iltihaplanma tepkisi üzerindeki onarım sistemlerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bunu epitelizasyon, mitotik bölünmeyi azaltarak hızlı anti-enflamatuvar etki ve serbest oksijen türlerinin neden olduğu fizyopatolojik durumlara karşı hücrel antioksidan etkileri ile yapar (Bayrak ark., 2012; Karadag ark., 2015; Ucar ark., 2018). Ayrıca B5

vitamini, yaşamı sürdürmek için öneme sahip esansiyel yağlar, kolesterol ve steroid hormonlarda rol alan bir moleküldür. Dekspantenolün mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşik olan malondialdehit seviyesinde de düşüşü sağladığı yapılan çalışmalarla gözlenmektedir (Bayrak ve ark., 2012).



**Şekil 2.2.** Dekspantenol Kimyasal Yapısı (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, Erişim Tarihi: 26 Ocak 2020)

Pantotenik asit birçok gıdada bulunduğu için günlük beslenme ile kolayca yeterli miktarda alınabilmektedir. Ayrıca kolonda yaşayan normal bakteriler tarafında da üretilir. Sağlıklı pantotenik asit alabileceğimiz kaynaklar arasında tam tahıllar, fındık besinler için kullanılan maya, tatlı patates, baklagiller, brokoli, baklagiller, domates ve mantar sayılabilir.

Toksik etkisi olduğu bilinmemektedir ve idrar ile kolayca uzaklaştırılır (Blake, 2008).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Deney Grupları ve Sayıları

Bu araştırma Cumhuriyet Üniversitesi, Hayvan Deneyle Yere Etik Kurulunun 10.01.2019 tarih ve 65202830-050.04.04-190 sayılı kararı ile yapıldı. Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesinde gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 250-330 g ağılığında, 4-5 aylık Wistar cinsi erkek sıçanlar kullanılmıştır. Bütün çalışma boyunca ratlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsünde olabildikleri ve  $22\pm 2$  °C ısıya sahip ortamda tutuldu. Çalışma sırasında hayvanların beslenmeleri için standart pelet yem ve şebeke suyu ad libitum verildi.

##### 3.1.2. Kullanılan Kimyasallar

Kimsal/sarf malzeme	Marka/ Model
Boldin	Sigma
Dekspantenol	Bepanthen-Bayer
Sisplatin	Cisplatin-Koçak
Etilendiamintetra-asetik asit	Sigma- E9884
Triklorasetik asit	Merck-1.00807.0250
Ksilol	Ksilol Extra Prufied-Kimetsan
Parafin	Parafin-Volkan Kimya
Süperoksit dismutaz Elisa kiti	Cayman-706002
Glutatyon peroksidaz Elisa kiti	Cayman -703102
Katalaz Elisa kiti	Cayman-707002
%5 Dekstroz	Eczacıbaşı- Mediflex
%0,9 NaCl i.v. solüsyon	Deva- BFS 1000

Ketamin HCl	Pfizer- Ketalar 50 mg/ml
Ksilazin HCl	Bayer- Rompun 100 mg/ml

### 3.1.3. Kullanılan Alet ve Cihazlar (Marka ve modelleri)

Alet/Cihaz	Marka/Model
Distile Su Cihazı	Nüve- NS112
Derin Dondurucu (-86 °C)	Nüve- DF 590
Hassas Terazı	AXIS- AGN220C
Soğutmalı Santrifüj Cihazı	Nüve- NF800R
Spektrofotometre	Perkin Elmer- Lambda 25
Doku Homojenizatörü	Benchmark- Bead Blaster24
Otoanalizör	Mindray- BS-200
Vorteks	Dragon Lab- MX-F
Manyetik Karıştırıcı	Wise Stir- MSH-20A
Ph Metre	İnolab (WTW)- pH7110
Su Banyosu	Mikrotest- MSB
Elisa Okuyucu	Thermo- Multiskan GO
Mikropipet	Gilson- Pipetman Classic
Çok Kanallı Mikropipet	Gilson- Pipetman Neo Multichannel
Balon Joje (25, 50, 250 ml)	Isolab
Beher (25, 50, 100, 250 ml)	Isolab
Erlen (25, 50, 100, 250 ml)	Isolab
Mezür (100, 250 ml)	Isolab
Spatül (düz ve kaşıklı)	Isolab

**Tablo 3.1.** Deneklerin Yapılacak Uygulamalara Göre Gruplandırılması

Gruplar		Hayvan sayısı	Tekrar sayısı	Kullanılan toplam hayvan sayısı
1	Grup 1 (Kontrol)	6	1	6
2	Grup 2 (Sisplatin)	6	1	6
3	Grup 3 (Dekspantenol 500)	6	1	6
4	Grup 4 (Boldin 40):	6	1	6
5	Grup 5 (Sisplatin+Dekspantenol 250)	6	1	6
6	Grup 6 (Sisplatin+Dekspantenol 500)	6	1	6
7	Grup 7 (Sisplatin+Boldin 20)	6	1	6
8	Grup 8 (Sisplatin+Boldin 40)	6	1	6
Toplam				48

### 3.1.4. Hayvanlar Üzerinde Gerçekleştirilen Prosedürler

**Grup 1 (Kontrol):** Kontrol grubu sıçanlarada intraperitoneal serum fizyolojik uygulaması yapıldı.

**Grup 2 (Sisplatin):** 7 mg/kg, onuncu gün tek doz sisplatin intraperitoneal yolla uygulandı (Sohn ark., 2011; Dogukan ark., 2011).

**Grup 3 (Dekspantenol 500):** 500 mg/kg dekspantenol 14 gün süre ile intraperitoneal yolla verildi (Bayrak ve ark., 2012).

**Grup 4 (Boldin 40):** 40 mg/kg boldin, 14 gün süre ile intraperitoneal yolla serum fizyolojik içerisinde verildi (Lau ve ark., 2013).

**Grup 5 (Sisplatin+Dekspantenol 250):** 250 mg/kg dekspantenol 14 gün süre ile intraperitoneal yolla verildi, onuncu gün dekspantenol uygulamasından 1 saat sonra 7mg/kg Sisplatin (tek doz) intraperitoneal yolla verildi.

**Grup 6 (Sisplatin+Dekspantenol 500):** 500 mg/kg dekspantenol 14 gün süre ile intraperitoneal yolla verildi, onuncu gün dekspantenol uygulamasından 1 saat sonra 7mg/kg Sisplatin (tek doz) intraperitoneal yolla verildi.

**Grup 7 (Sisplatin+Boldin 20):** 20 mg/kg boldin, 14 gün boyunca intraperitoneal yolla verildi (Lau ve ark., 2013). Onuncu gün boldin uygulamasından 1 saat sonra 7mg/kg Sisplatin (tek doz) intraperitoneal yolla verildi.

**Grup 8 (Sisplatin+Boldin 40):** 40 mg/kg boldin, 14 gün boyunca intraperitoneal yolla verildi (Asencio ark., 1999; Paydar 2014). Onuncu gün boldin uygulamasından 1 saat sonra 7mg/kg Sisplatin (tek doz) intraperitoneal yolla verildi.

Deneklerin son ilaç uygulamasından sonra yemleri önünden alındı ve bir gün sonra 90 mg/kg dozda ketamin ve 10 mg/kg dozda ksilazin verilerek anesteziye alındı. Anestezi uygulamasının etkisi altında olan deneklere kalbe punksiyon yapılarak kan alma ve takibinde ötenazi işlemi yapıldı.

### **3.1.5. Testislerin Alınması ve Ağırlık Ölçümleri**

Ötenazi işlemi yapılan deneklerin karın duvarı açılıp, testislerin açığa çıkarılmasının ardından, sperm parametreleri ile ilgili yapılan işlemlerden sonra, sol ve sağ testis cerrahi ekipman ile karın boşluğundan alındı. Tartım işlemleri yapıldı ve gerekli analizlerin yapılması için testislerden bir tanesi patolojik muayeneler için, bir tanesi de biyokimyasal analizler yapılması için ayrıldı.

### **3.1.6. Spermanın Alınması**

Ratlardan spermanın alınması için aspirasyon tekniği kullanıldı. Bu tekniğe göre vas deferens hemostat yardımıyla sıkıştırılarak, kauda epididimis üzerinde basınç oluşturulmuştur. Sağ kauda epididimisin distalinde birkaç kesi yapılarak dışarı çıkan sıvı pastör pipeti ile toplandı (Linder ark., 1986).



**Şekil 3.1.** Spermmanın Epididimisten Alınması

### **3.1.7. Sperm Motilitesinin Belirlenmesi**

Alınan sperm örneklerinin progresif motilite oranlarının belirlenmesi ısıtma tablası üzerinde ve faz kontrast mikroskop (Axioscope A1, Zeiss, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Bunun için cam pipetle aspire edilen spermadan bir damla lam üzerine alındı ve burada eşit hacimde Tris Tampon Solüsyonu (tris (hydroxymethyl) aminomethane 3.63 g, glukoz 0.50 g, sitrik asit 1.99 g ve distile su 100 ml) ile sulandırıldı. Lamel kapatılarak 400x büyütmede motilite oranı değerlendirildi (Sönmez ve ark., 2005).

### **3.1.8. Sperm Konsantrasyonunun Belirlenmesi**

Alınan sperm örneklerinde konsantrasyon tespiti için hemositometrik yöntem kullanıldı. Sperm yoğunluğunun belirlenmesi için Eosin-Nigrosin ile 1/200 oranında sulandırılan sperm örnekleri Thoma lamına alındı. Faz kontrast mikroskopta 400x sayım işlemi yapılarak sperm konsantrasyonu belirlendi (Tekin, 1994).

### **3.1.9. Anormal Spermatozoa Oranının Belirlenmesi**

Tüm deney gruplarında beş farklı saklama süresinin sonunda anormal spermatozoa oranının belirlenmesi amacıyla; ısıtma tablası üzerinde bekleyen bir lama 5 µl sperma eşit miktarda Eozin-Nigrosin (1.67 g eozin, 10 g nigrosin, 2.9 g sodyum sitrat ve 100 ml distile su) ile karıştırıldı ve froti çekildi. Bir frotide toplam 400

spermatozoon incelenerek, baş ve toplam anormal spermatozoon oranı yüzde olarak ifade edildi (Türk ve ark., 2007).

### **3.1.10. Histopatolojik Metod**

Histopatolojik incelemeler için her hayvandan alınan bir adet testis, gerekli boyama işlemleri için %10 luk formaldehit solüsyonuna alındı ve en az 48 saat bekletildikten sonra dokular trimlenerek doku kasetlerine kondu. Doku kasetleri bir gün boyunca akarsu altında yıkandı ve alkol-ksilol serilerinden geçirilerek parafinde blokladı. Bloklanan dokulardan mikrotom ile 5 µm kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin ile boyandı. Boyanan kesitler Zeis ERC5s camera ile ışık mikroskobu altında incelenerek, lezyonlar değerlendirilip, skorlandı. (Tablo 4.5)

Kullanılan kimyasallar Uygulama süresi;

-%50 Alkol birkaç sefer çalkalandı

-%70 Alkol 1 saat

-%80 Alkol 1 saat

-%90 Alkol 1 saat

-%96 I Alkol 1 saat

-%96 II Alkol 45 dakika

-%100 Alkol 10 dakika

-Ksilol I 20 dakika

-Ksilol II 20 dakika

-Parafin + Ksilol 30 dakika

-Parafin I 45 dakika

-Parafin II 1 saat

-Parafin III 1 saat 20 dk ve bloklama

### **3.1.11. Biyokimyasal Değerlendirme**

Ratlara ötenazi işlemi yapılmasının ardından, çıkartılan testislerin tartımları yapıldıktan sonra, yapılacak biyokimyasal analizler için 80 °C de saklandı.

### **3.1.12. Doku MDA Tayini**

Deneklerden alınan doku örnekleri homojenize edildi, sonrasında 4 °C' de 5 dakika boyunca 3,000 × g devirle santrifüj edildi ve süpernatantlar ependorflara alındı. Proteinleri çöktürmek ve MDA'yı serbest bırakmak amacı ile 0,1 ml süpernatanta 0.5 M HClO<sub>4</sub> ve 0.8 ml distile su eklendi. Numuneler sonrasında 5 dakika boyunca

4.500×g'de santrifüj işleminden geçirildi. MDA seviyesi, MDA ve tiyobarbitürik asit arasındaki reaksiyona dayanarak beyin dokusu homojenatındaki tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ile belirlendi. MDA ile reaksiyona girmesine izin verildiğinde tiyobarbitürik asit, 532nm'de spektrofotometre (Perkin Elmer Lambda 25) ile ölçülen renkli bir kompleks [MDA- (TBA) 2 kompleksi] oluşturdu. MDA konsantrasyonu (TBARS olarak ölçüldü) serum için "nmol / mL" ve testis dokuları için "nmol / mg protein" olarak hesaplandı. Absorbans değerleri 1, 1, 3, 3-tetra etoksi propanın (TEP) bir dizi standart çözeltisi ile karşılaştırıldı (tablo 4.3). (Ohkawa ark., 1979; Kara ve ark., 2007).

### 3.1.13. SOD Analizi

Süperoksit dismutaz, ksantin oksidaz ve hipoksantin tarafından üretilen süperoksit radikallerinin tespiti için bir tetrazolium tuzu kullanan, piyasadan temin edilebilen standart enzimatik kit (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI) kullanılarak belirlenmiştir. SOD tahlili üç tip SOD'un (Cu / Zn, Mn ve Fe SOD) ölçümünü yapar. Bir birim SOD aktivitesi, süperoksit radikalinin %50 oranında dismutasyonu sergilemek için gereken enzim miktarı olarak tanımlanır. Absorbans, bir plaka okuyucu (Thermo, Multiskan GO Microplate, Waltham, MA) kullanılarak 440-460 nm'de okundu. SOD aktivitesi serum için "U / mL" ve testis dokuları için "U / mg protein" olarak ifade edildi.

### 3.1.14. GSH-Px Analizi

Glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesi, ticari olarak temin edilebilir bir kit (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI) kullanılarak ölçüldü. GPx aktivitesi seviyeleri serum için "nmol / dak / mL" ve beyin ve karaciğer dokuları için "nmol / dak / mg protein" olarak ifade edildi. GPx aktivitesinin ölçümü, glutasyon redüktaz (GR) ile birleştirilmiş reaksiyon prensibine dayanır. GPx ile hidroperoksidin azaltılmasından sonra oluşan oksitlenmiş glutasyon (GSSG), NADPH varlığında GR tarafından azaltılmış durumuna geri döndürülür ve 340 nm'de absorbansta bir azalma eşlik eder. Bir birim GPx aktivitesi, 25 °C' de dakikada 1 nm NADPH oksidasyonunu katalize eden enzim miktarı olarak tanımlanır. Absorbans, en az 5 zaman noktası elde etmek için bir plaka okuyucu kullanılarak 340 nm'de dakikada bir kez okundu.

### 3.1.15. CAT Tayini

Katalaz (CAT) aktivitesi, ticari olarak temin edilebilir bir kit (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI) kullanılarak ölçüldü. CAT aktivitesinin ölçülmesi, optimum H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konsantrasyonu mevcudiyetinde enzimin metanol ile reaksiyonuna dayanmaktadır. Üretilen formaldehit, kromojen olarak 4-amino-3-hidrazino-5-merkapt-1,2,4-triazol (purpald) ile kolorimetrik olarak ölçülür. Purpald, oksidasyondan sonra renksizden mor renge dönüşen aldehitler ile bisiklik bir heterosikl oluşturur. Bir birim CAT aktivitesi, enzim miktarı olarak tanımlanır.

25 ° C'de dakikada 1.0 nm formaldehit oluşumuna neden olur. Absorbans 540 nm'de okundu. CAT aktivitesi seviyeleri serum için “nmol / dak / mL” ve beyin ve karaciğer dokuları için “nmol / dak / mg protein” olarak ifade edildi.

### 3.1.16. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences) Programı'nda yapıldı. Veriler, ortalama ‘±’ standart hata şeklinde verildi. Kolmogorov-Smirnov Test ile verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakıldı. Analiz tek yönlü varyans analizi olan one-way ANOVA Test ve Post-hoc Tukey Test ile yapıldı ve P değeri P<0,05 şeklinde anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmadan elde edilen veriler tablo ve şekillerle aşağıda gösterilmiştir. Ratların canlı ağırlıklarındaki değişiklikler Tablo 4.1, testis ağırlık değişiklikleri tablo 4.2, sperm kalitesi ve motilitesindeki farklılıklar tablo 4.4, MDA, SOD, CAT ve GSH-Px Tablo 4.3, patolojik skorlar Tablo 4.5 ile patolojik bulgular Şekil 4.1 de verilmiştir.

### 4.1. Ağırlık Bulguları

Deneye alınan ratların kontrol grubunda ağırlık ortalamaları 300 g iken sisplatin verilenlerde %10'luk bir azalma olduğu, dexpentanol 500 ve boldin 40 gruplarında kontrole yakın olurken diğer gruplarda ağırlık azalmalarının sisplatin verilen gruba yakın olduğu görülmektedir (Tablo 4.1.)

**Tablo 4.1.** Deneklerin Canlı Ağırlık Ortalamaları ve Değişimi

Gruplar	Deney Öncesi Ağırlık Ortalaması (g)	Deney Sonrası Ağırlık Ortalamaları (g)	Ortalama Ağırlıkların Farkı (g)	Ağırlık Fark Yüzdesi (%)	Ağırlık Fark Durumu
Grup 1 (Kontrol)	300 (g)	301,2 (g)	1,2 (g)	% 0,4	Artış
Grup 2 (Sisplatin)	292 (g)	260,1	31,9 (g)	% 10,9	Azalış
Grup 3 (Dekspantenol 500)	258 (g)	262,1 (g)	4,1 (g)	% 1,58	Artış
Grup 4 (Boldin 40):	275 (g)	276,6 (g)	1,6 (g)	% 0,58	Artış
Grup 5 (Sisplatin+ Dekspantenol 250)	270 (g)	262,3 (g)	7,7 (g)	% 2,85	Azalış

Grup 6 (Sis+ Dekspantenol 500)	285 (g)	277,7 (g)	7,3 (g)	% 2,56	Azalış
Grup 7 (Sisplatin+ Boldin 20)	380 (g)	350,2 (g)	29,8 (g)	% 7,84	Azalış
Grup 8 (Sisplatin+ Boldin 40)	280,7 (g)	262,4 (g)	18,3 (g)	% 6,5	Azalış

Çalışma gruplarındaki hayvanlardan elde edilen testis ağırlıkları, sağ testis, sol testis ve toplam olarak Tablo 2 de verilmiştir. Tablo 2 incelendiğinde kontrol grubu toplam testis ağırlığının 1.48 g olduğu, sisplatin verilenlerde 1,41 g düzeyine gerilediği, diğer uygulama gruplarından, dekspantonol 500 haricindekilerde kontrole göre düşüş olduğu, dekspantenol 500 grubunda ise 1,61 g seviyesine çıktığı görülmektedir.

**Tablo 4.2.** Deneklerin Testis Ağırlık Ortalamaları

Gruplar	Sol Testis Ağırlığı (g)	Sağ Testis Ağırlığı (g)	Total Testis Ağırlığı (g)
Grup 1 (Kontrol)	1,48	1,49	1,48
Grup 2 (Sisplatin)	1,4	1,42	1,41
Grup 3 (Dekspantenol 500)	1,6	1,52	1,56
Grup 4 (Boldin 40):	1,38	1,33	1,35
Grup 5 (Sisplatin+Dekspantenol 250)	1,33	1,3	1,31
Grup 6 (Sisplatin+Dekspantenol 500)	1,57	1,65	1,61
Grup 7 (Sisplatin+Boldin 20)	1,36	1,31	1,33
Grup 8 (Sisplatin+Boldin 40)	1,25	1,22	1,23

#### 4.2. MDA, SOD, GSH-Px, CAT Bulguları

Çalışmadan elde edilen MDA, SOD, GSH-Px, CAT düzeyleri Tablo 3 de verilmiştir. Tablo 3 incelendiğinde kontrol grubu hayvanlarda MDA düzeyi  $35,16 \pm 1,04$  nmol/g doku olduğu, sisiplatin verilenlerde  $60,88 \pm 1,96$  nmol/g doku düzeyine çıkarak önemli ölçüde arttığı görülmektedir ( $p > 0.05$ ). Tedavi gruplarından dekpantenol 500 ve boldin 40 gruplarında sırasıyla  $35,2 \pm 1,21$  ve  $36,3 \pm 0,78$  nmol/g doku düzeylerinde olduğu ve bu iki grupta MDA seviyesinde önemli ölçüde azalma ( $p > 0.05$ ) olduğu ve kontrol seviyelerine gerilediği görülmektedir. Diğer uygulama gruplarında sisiplatin verilen gruba göre düşüşler gözlemlendiği ancak dekpantenol 500 ve boldin 40 grupları kadar önemli olmadığı anlaşılmaktadır. SOD seviyeleri incelendiğinde kontrol grubunda  $18,06 \pm 1$  U/g protein seviyesinde olan SOD seviyesinin sisiplatin verilenlerde  $13,32 \pm 0,8$  U/g protein seviyesine gerilediği ( $p > 0.05$ ), Tüm uygulama gruplarında sisiplatin verilen gruba göre önemli ölçüde arttığı ve kontrol değerlerine yakın değerlere geldiği ( $p > 0.05$ ) anlaşılmaktadır (Tablo 3).

GSH-Px düzeyleri incelendiğinde kontrol grubunda  $40,2 \pm 0,8$  U/mg seviyesinde olan değer sisiplatin grubunda  $22,36 \pm 0,56$  U/mg değerine düştüğü tedavi gruplarının tamamında sisiplatin grubuna göre önemli artışlar olduğu ancak en belirgin artışın dekpantenol 500 ve boldin 40 grubunda olduğu ve sırasıyla  $41,7 \pm 0,72$  ve  $41,2 \pm 0,55$  U/mg değeri ile kontrol grubu seviyesinde olduğu görülmektedir ( $p > 0.05$ ), (Tablo 3).

Tablo 3 incelendiğinde kontrol grubu katalaz seviyesinin  $5,6 \pm 0,23$  nmol/mg protein olurken Sisiplatin grubunda bu değer  $2,5 \pm 0,16$  nmol/mg/ protein değerine düştüğü ( $p > 0.05$ ) görülmektedir. Tedavi gruplarının tamamında CAT seviyelerinde sisiplatin verilenlere göre artışlar olduğu ( $p > 0.05$ ), ancak en anlamlı artışın dekpantenol 500 ve sisiplatin +dekpantenol 500 grubunda olduğu anlaşılmaktadır.

**Tablo 4.3.** Biyokimya Sonuçlarından MDA, SOD, GSH-Px, CAT

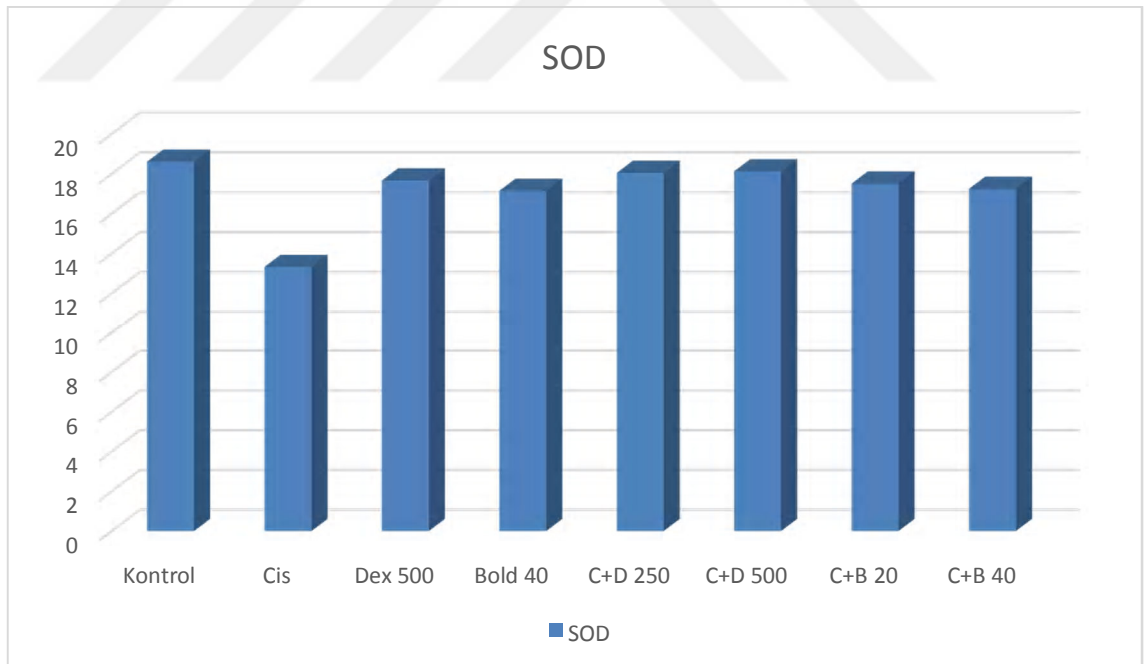
Grup	MDA (nmol/g protein)	SOD (U/g protein)	GSH- Px (U/mg)	CAT (nmol/mg protein)
Grup 1 (Kontrol)	$35,16 \pm 1,04$ <sup>a</sup>	$18,06 \pm 1$ <sup>b</sup>	$40,2 \pm 0,8$ <sup>cd</sup>	$5,6 \pm 0,23$ <sup>d</sup>

Grup 2 (Sisplatin)	60,88±1,96 <sup>d</sup>	13,32±0,8 <sup>a</sup>	22,36±0,56 <sup>a</sup>	2,5±0,16 <sup>a</sup>
Grup 3 (Dekspantenol 500)	35,2±1,21 <sup>a</sup>	17,66±0,55 <sup>b</sup>	41,7±0,72 <sup>d</sup>	5±0,26 <sup>cd</sup>
Grup 4 (Boldin 40):	36,3±0,78 <sup>a</sup>	17,14±0,29 <sup>b</sup>	41,2±0,55 <sup>cd</sup>	4,18±0,21 <sup>bc</sup>
Grup 5 (Sisplatin+ Dekspantenol 250)	52,8±0,78 <sup>c</sup>	18,04±0,69 <sup>b</sup>	37,24±0,51 <sup>c</sup>	3,6±0,2 <sup>ab</sup>
Grup 6 (Sisplatin+ Dekspantenol 500)	39,18±1,29 <sup>ab</sup>	18,12±0,41 <sup>b</sup>	38,48±0,67 <sup>cd</sup>	5,06±0,38 <sup>cd</sup>
Grup 7 (Sisplatin+ Boldin 20)	55,26±1,36 <sup>cd</sup>	17,5±0,54 <sup>b</sup>	32,5±1,36 <sup>b</sup>	4,28±0,24 <sup>bc</sup>
Grup 8 (Sisplatin+ Boldin 40)	43,32±0,92 <sup>b</sup>	17,24±0,53 <sup>b</sup>	32,5±1,36 <sup>b</sup>	4,4±0,31 <sup>bc</sup>

Her sütunda aynı harfleri taşıyan değerler kendi içlerinde önemsiz, diğer gruplara göre kıyaslandığında önemlilik (P<0,05) göstermektedir.



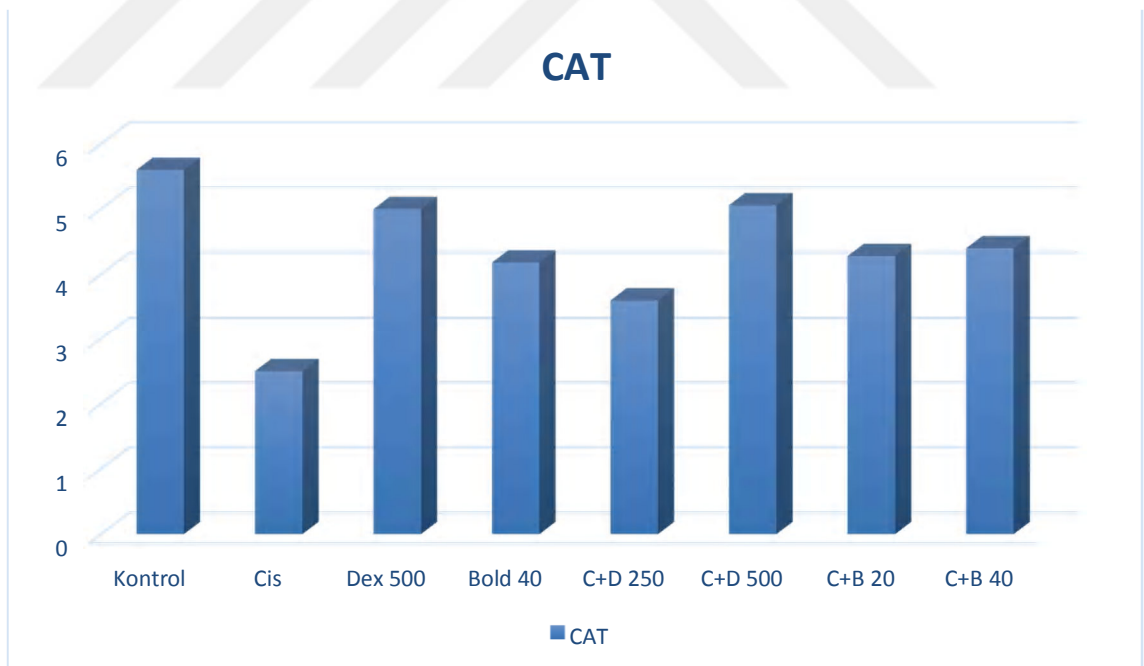
**Şekil 4.1.** Testis Dokusunda Ölçülen MDA Düzeyleri



**Şekil 4.2.** Testis Dokusunda Ölçülen SOD Düzeyleri



**Şekil 4.3.** Testis Dokusunda Ölçülen GSH-Px Düzeyleri



**Şekil 4.4.** Testis Dokusunda Ölçülen CAT Düzeyleri

### 4.3. Spermatogenezis Bulguları

Çalışma sonucunda, sperm motilitesi, sperm konsantrasyonu, anormal baş spermatozoa ve anormal toplam spermatozoa oranlarına bakılmış ve elde edilen bulgular tablo 4.4 de sunulmuştur.

Motilite yüzdesine bakıldığında kontrol grubunda  $75\pm 5$  olan değer sisplatin grubunda  $40\pm 3,5$  düzeyine düştüğü ( $P<0,05$ ), dekspentenol 500 grubunda kontrol değerine yakın bir şekilde  $75\pm 5$  ( $P<0,05$ ) değiştiği diğer grupların tamamında kısmi düzelmeler olsa da istatistiksel anlamda fark olmadığı görülmektedir (Tablo 4.4).

Sperm konsantrasyonunun kontrol grubunda  $44,1\pm 1,26 \times 10^6/\text{mL}$  iken sisplatin grubunda  $32,18\pm 1,82 \times 10^6/\text{mL}$  değerine düştüğü ( $P<0,05$ ) görülmüştür. Uygulama gruplarından dekspentenol 500, boldin 40 ve sisplatin+Boldin 40 gruplarında bu değerlerin sırasıyla  $40,44\pm 1,23$ ,  $36,96\pm 1$  ve  $36,28\pm 1,02 \times 10^6/\text{mL}$  olduğu istatistiksel olarak farklılıkların olduğu görülmektedir (Tablo 4.4).

Anormal baş ve anormal toplam spermatozoa oranları kontrol grubunda  $2,74$  ve  $16,36$  düzeyinde iken sisplatin verilenlerde, sırasıyla  $8,47$  ve  $29,36$  düzeyine çıkarak önemli artış göstermiştir ( $P<0,05$ ). Anormal baş ve anormal toplam spermatozoa oranları sadece dekspentenol 500 grubunda  $5,46$  ve  $17,86$  değerleri ile önemli ölçüde ( $P<0,05$ ) değişkenlik gösterirken diğer gruplarda önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Sperm motilitesi, sperm konsantrasyonu baş ve toplam spermatozoa oranı

Grup	Motilite (%)	Sperm Konsantrasyonu ( $\times 10^6/\text{mL}$ )	Anormal Baş Spermatozoa Oranı (%)	Anormal Toplam Spermatozoa Oranı (%)
Grup 1 (Kontrol)	$75\pm 5^b$	$44,1\pm 1,26^e$	$2,74\pm 0,15^a$	$16,36\pm 0,62^a$
Grup 2 (Sisplatin)	$40\pm 3,5^a$	$32,18\pm 1,82^{abc}$	$8,47\pm 0,31^c$	$29,5\pm 0,92^b$
Grup 3 (Deksp 500)	$75\pm 5^b$	$40,44\pm 1,23^{de}$	$5,46\pm 0,35^b$	$17,86\pm 0,69^a$
Grup 4 (Bold 40)	$49\pm 3,31^a$	$36,96\pm 1^{cd}$	$3,97\pm 0,29^{ab}$	$16,36\pm 0,81^a$

Grup 5 (Sisplatin+ Dekspantenol 250)	49±3,31 <sup>a</sup>	30,54±1,38 <sup>ab</sup>	8,12±0,42 <sup>c</sup>	27,04±0,45 <sup>b</sup>
Grup 6 (Sisplatin+ Dekspantenol 500)	49±3,31 <sup>a</sup>	31,22±1,15 <sup>abc</sup>	9,23±0,47 <sup>c</sup>	26,76±0,99 <sup>b</sup>
Grup 7 (Sisplatin+ Boldin 20)	48±2,54 <sup>a</sup>	27,4±1,34 <sup>a</sup>	8,27±0,34 <sup>c</sup>	29,64±0,84 <sup>b</sup>
Grup 8 (Sisplatin+ Boldin 40)	49±3,31 <sup>a</sup>	36,28±1,02 <sup>bcd</sup>	8,2±0,28 <sup>c</sup>	28,36±0,73 <sup>b</sup>

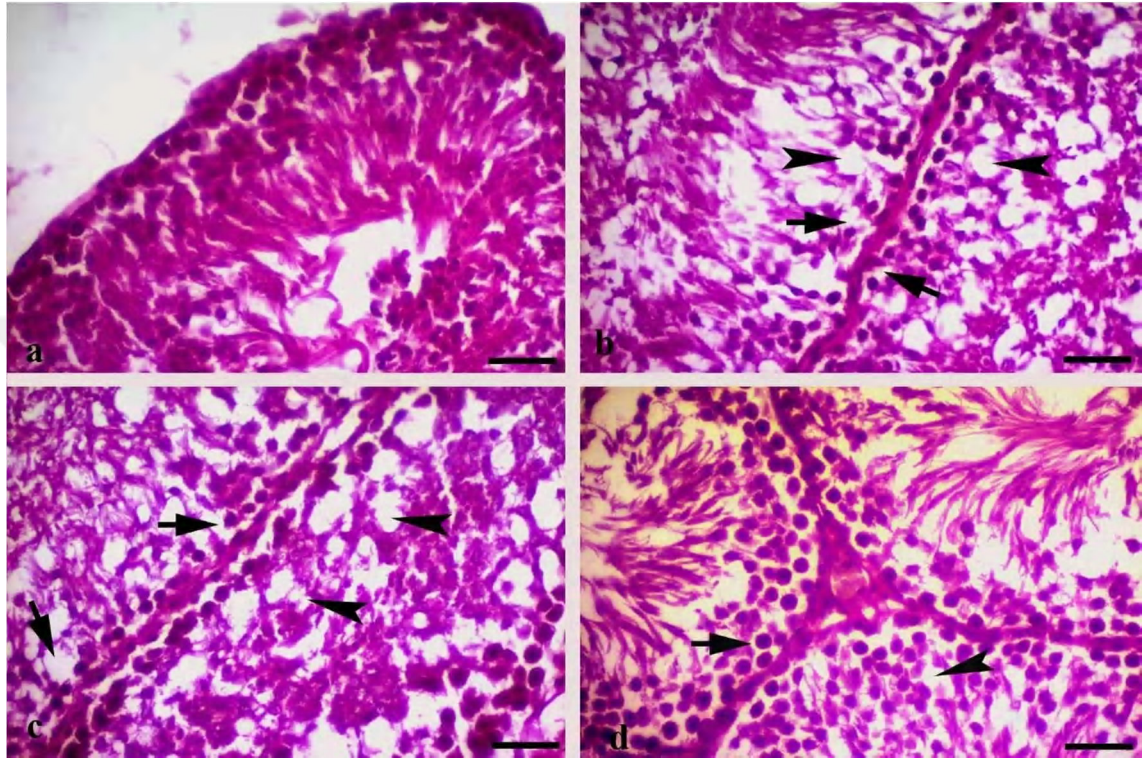
Her sütunda aynı harfleri taşıyan değerler kendi içlerinde önemsiz, diğer gruplara göre kıyaslandığında önemlilik ( $P<0,05$ ) göstermektedir.

#### 4.4. Histopatoloji Bulguları

Çalışmadan elde edilen testislerin histopatolojik incelemesinden elde edilen sonuçlar tablo 4.5 de skorlanarak izah edilmeye çalışılmış, ayrıca şekil 4.5 de görüntülerine yer verilmiştir.

Kontrol grubu dokularında seminifer tubulus epitellerinde herhangi bir lezyona rastlanmadı (Şekil.4.5.a). Cisplatin verilen grubun testis dokularında ise seminifer tubul epitellerinde şiddetli vakoular dejenerasyon, şiddetli deguamasyon (Şekil.4.5. b) ve epitellerde çok şiddetli nekroz dikkati çekti (Şekil.4.5. c). Sadece boldin verilen gruplarda herhangi bir lezyona rastlanmazken bu gruptaki dokular kontrol grupları ile benzerlik göstermekteydi. sisplatin+dekspantenol 250 ve sisplatin+boldin 20 dozunda ilaç verilen gruplarda ise cisplatinin seminifer epiteyumda oluşturduğu şiddetli nekroz, dejenerasyon ve desguamasyon lezyonlarına iyileştirici bir etkisinin olmadığı tespit edildi. sisplatin+dekspantenol 500 ve sisplatin+boldin 40 verilen gruplarda ise sadece

sisplatin verilen grup ile karşılaştırılınca testis seminifer tubul epitellerindeki lezyonların şiddetliden orta dereceye kadar gerileyebildiği gözlemlendi (Şekil. 4.5. d)



**Şekil 4.5.** Testis Dokusu Miroskop Görüntüleri Histopatolojik

- a) Kontrol grubu, sağlam seminifer epitel HE, Bar= 25 µm
- b) Sisplatin grubu, seminifer epitellerde şiddetli vakoular dejenerasyon (oklar) ve şiddetli desguamasyon (ok başları). HE, Bar= 25 µm
- c) Sisplatin+Dekspantenol 250 grubu, seminifer epitellerde şiddetli vakoular dejenerasyon (oklar) ve şiddetli nekroz (ok başları). HE, Bar= 25 µm
- d) Sisplatin+Dekspantenol 500 grubu, seminifer epitellerde orta şiddette vakouler dejenerasyon (ok) ve orta şiddette desguamasyon (ok başı). HE, Bar= 25 µm

**Tablo 4.5.** Testis seminifer epitel dejenerasyon, seminifer epitel nekroz ve seminifer epitelde desguamasyon bulguları skorları

Grup	Testis	Seminifer epitelde dejenerasyon	Seminifer epitelde nekroz	Seminifer epitelde desguamasyon
Grup 1 (Kontrol)		—	—	—
Grup 2 (Sisplatin)		+++	+++	+++
Grup 3 (Dekspantenol 500)		—	—	—
Grup 4 (Boldin 40):		—	—	—
Grup 5 (Sisplatin+ Dekspantenol 250)		+++	+++	+++
Grup 6 (Sisplatin+ Dekspantenol 500)		++	++	++
Grup 7 (Sisplatin+ Boldin 20)		+++	+++	+++
Grup 8 (Sisplatin+ Boldin 40)		++	++	++

+++ Şiddetli

++ Orta şiddette

+ Hafif şiddet

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sisplatin, platin türevi bir antineoplastik ajan olup platin atomunun etrafını kloürür ve amonyum çevrelemektedir. Sisplatin uzun etki süresi ile kolrektal, meme, akciğer, baş, boyun, testis, mesane, yumurtalık kanserlerinde tedavi amaçlı kullanıldığı bilinmektedir (Badreldin ve Mansour, 2006; Sakallı ark; 2013; Kandeila ark. 2019).

Ancak sisplatinin toksik etkileri nedeni ile türevleri araştırılmış olup, bu türevlerden karboplatin ve oksiplatin anlamlı sonuçlar versede sisplatin kadar etkili olamamalarından dolayı sisplatin halen etkin bir şekilde kanser tedavisinde kullanılmaktadır (Ghosh, 2019).

Sisplatin kullanımında başta testisler, karaciğer, akciğer, böbrekler gibi organlar olmak üzere birçok doku ve organda hasarlar oluşturduğu rapor edilmiştir ve bizim çalışmamızda da benzer paralellikte hasar tespit edilmiştir.

Yücel ve ark (2019) yaptıkları araştırmada sperm kalitesinde azalma olduğu, sertoli, leyding ve germ üzrelerinde bozukluklar oluşturduğu, sperm sayısı ve motilitesinde azalmalar olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca sisplatin uygulaması ile testis ve total vücut ağırlığında azalma meydana geldiği de belirtilmektedir (Yücel ve ark. 18-23)

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara bakıldığında sisplatin uygulanan ratların vücut ağırlıklarında %10 luk bir azalma olduğu görülmektedir (Tablo 4.1). Benzer şekilde testis ağırlıklarında da kayıpların olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.2). Elde edilen bu ağırlık değerlerin sisplatin ile ilgili literatür verileri ile paralellik gösterdiği anlaşıldı.

Sisplatin uygulamalarında, sisplatin dozuna ve maruz kalma süresine bağlı olarak oksidatif stres şekillendiği belirtilmektedir. (Ghosh, 2019). Oksidatif stresin en etkin olduğu yerler; plazma membranı, mitokondriler, çekirdekler, golgi ve lizozomlardır. Oluşan serbest radikaller, mikrosaniyelerde zincir reaksiyonları başlatabilir ve programlanmış apoptotik hücre ölümleri görülebilir (Armstrong, 2016).

Oksidatif stres vücudun tüm mekanizmaları olmasa da çoğu sisteme zarar verir. Bunlardan birisi de erkek üreme sisteminin patolojilerine yol açmak ve beraberinde normal spermatogenezde hayati bir rol oynamaktır. 1940'lı yıllardan beri, oksidatif stres halinde özellikle sperm hareketliliğinde hasar gözlenmektedir. Spermatozoa membranları, yüksek düzeydeki çoklu doymamış yağları nedeniyle, bükülme gibi oksidatif stres hasarına karşı özellikle hassastır. Ayrıca spermatozoadaki çoğu DNA hasarı da oksidatif stresin bir sonucudur (Agarwal ve ark., 2006).

Kemoterapi ve radyoterapi hücrelerin antioksidan kapasitelerini sınırlandıran tedavilerdir. Bu yüzden hücre tipi, maruz kalma süresi ve çevresel koşullar göz önüne alınarak, antioksidan ve prooksidanlar kullanılmaktadır (Sznarkowska ve ark., 2017).

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda sisplatin uygulaması ile oksidatif hasara bağlı olarak MDA seviyesinin arttığı, GSH ve CAT seviyelerinde ise azalmaların olduğu belirtilmektedir (Heba 2016, Minmin 2018). Sisplatinin neden olduğu oksidatif hasara karşı Vitamin A, Vitamin C, melatonin quercetin gibi antioksidan maddelerin etkili olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından dile getirilmiştir (Bilgiç ve ark., 2018).

Sisplatinin toksisitesini azaltmak için metabolik yollarla etkinlik gösteren, sentetik ve doğal ajanlar, umut verici etkileri ile klinik olarak değerlendirilmeye değer bulunmuştur (Badreldin ve Mansour, 2006). Antioksidanlar, reaktif oksijen türleri (ROS) antagonistleridir ve endojen ve eksojen kaynaklı olabilirler. Antioksidanlar vücutta ROS'taki artış iyi dengelenmesinde önemli bir rol oynar (Agarwal ve ark., 2006). Bu nedenle bugüne kadar 'cis' izomerlerinin sitotoksik etkilerine karşı serbest radikal temizleyici antioksidanların önemi üzerine çalışmalar yapılmıştır (Bilgiç ve ark., 2018).

Yadav (2019), sisplatinin pankreas ve testis üzerine etkisini incelemek için yaptığı çalışmada, deneklere tek doz 10 mg/kg sisplatin uygulmuş ve çalışma sonucuna göre sisplatin uygulanan sıçanlarda, kontrol grubuna göre vücut ağırlığının azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca sisplatin tedavisi uygulanan grupta kontrol grubuna göre lipid peroksidasyonunda artış, GSH, SOD, CAT parametrelerinde de önemli ölçüde azalış gözlemlenmiştir. Histopatolojik olarak yapılan incelemelerde ise testis dokusunda seminifer tübüllerde dejenerasyon ve germ hücre kaybı olduğu, sisplatin toksisitesinden dolayı şekillenen serbest radikal kaynaklı oksidatif doku nekrozu olduğu tespit edilmiştir.

Silici ve ark. (2011), sisplatinin yapmış olduğu nefrotoksisiteye karşı arı sütünün koruyucu etkisini araştırdıkları çalışmada; sisplatin uyguladıkları grupta tespit ettikleri azalmış MDA, SOD, CAT ve GSH-Px parametrelili, arı sütünü artan oranda kullandıkları gruplarda, miktarla doğru orantılı olarak iyileştiğini görmüşlerdir.

Simsek ve ark. (2016), sisplatinin testislerde yaptığı hasara karşı selenyumun iyileştirici etkisini araştırmak amacı ile sisplatin ve sisplatin-selenyum grupları oluşturmuş ve 3 gün boyunca 12 mg/kg sisplatin uygulamıştır. Yapılan bu çalışmada kontrol grubunda testislerde herhangi bir patolojik değişiklik olmadığı, seminifer tübüllerde mitoz profazında birçok spermatozoid olduğu gözlemlenmiştir. Sisplatin uygulanan grupta yapısı bozulmuş, düzensiz seminifer tübüller, uzamış spermatidler ve azalmış spermatozoa görülmüştür. Sisplatin-selenyum grubunda ise histopatolojik durumun sisplatin grubundan daha iyi olduğu, tübüllerin daha sıklıkla düzenli alana sahip olduğu tespit edilmiştir. İmmünohistokimyasal incelemelerde ise MDA düzeyleri de sisplatin grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığı, selenyum uygulanan grupta MDA seviyelerinin sisplatin grubuna göre kayda değer miktarda az olduğunu bildirmiştir.

İlbey ve ark. (2009), siklofosfamid ve sisplatin kaynaklı testis hasarına karşı melatoninin potansiyel kemoprotektif etkisini incelemek amacı ile sisplatin grubuna beş gün 7 mg/kg, siklofosfamid tek bir dozda 100 mg / kg, melatonin %5 etanol'de çözdürülerek siklofosfamid ve sisplatin uygulamalarından iki saat önce ve iki saat sonra olacak şekilde ikiye bölünerek toplamda 10 mg / kg doz olacak şekilde uygulanmıştır. Vücut ağırlıkları bakımından sisplatin ve siklofosfamid grubunda, kontrol grubuna göre belirgin vücut ağırlığı kaybı gözlemlenmiş, melatonin uygulanan grupta ise vücut ağırlığının korunduğu gözlemlenmiştir. Sperm sayılarının yüzdelerinin ve hareketli spermlerin oranının siklofosfamid ve sisplatin gruplarında, kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalmış olduğu gözlemlenmiştir. Melatonin ile tedavi edilen grupta ise sperm miktarının ve kalitesinin düşmesi durumunun etkili bir şekilde önüne geçildiği görülmüştür. Testis dokusunda GSH-Px ve GSH seviyesinin aktivitesinin sisplatin ve siklofosfamid grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, melatonin ile tedavi ile artmış olduğu tespit edilmiştir. Aynı durumun tersinin MDA parametresi için geçerli olduğu görülmüştür. Kontrol ve melatonin grubunda spermatogenezis ve sertoli hücrelerinin normal olduğu, sisplatin ve siklofosfamid

grubunda ise germ hücrelerinin kaybolduğu sertoli hücrelerinin tübüllerde düzensiz olduğu, seminifer tübüllerinin epitel tabakalarının sayıca fazla tübülde azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Yaptığımız çalışma sonunda spermatojenik muayene sonuçları incelendiğinde (Tablo4.4), sisplatin verilen grupta sperm motilitesi ve konsantrasyonunda önemli azalmalar ( $p>0.05$ ), anormal baş spermatozoa ve anormal toplam spermatozoa sayısında önemli düşüşler ( $p>0.05$ ) olduğu görülmektedir. Bu sonuçlarında literatür bilgilerini desteklediği anlaşıldı.

Yine şekil 4.5 incelendiğinde testislerin histopatolojik incelemesinde sisplatin verilen sıçanların testislerinin seminifer epitellerinde dejenerasyon, nekroz ve desguamasyon olguları şekillendiği görülmektedir. Bu bulgularında yukarıda adı geçen araştırmacıların sonuçları ile paralellik gösterdiği belirgindi.

Owoeye ve ark. (2018), taurin ile ön tedavisi yapılan sıçanlarda, sisplatin ile oluşan beyin hasarını araştırmak için yalnızca sisplatin ve sisplatin-aurin (100/200mg/kg) kombinasyonundan oluşan gruplara 13. gün 10mg/kg intraperitoneal sisplatin uygulamış ve beyin-oksidan maddesi, SOD, CAT ve GST aktivitelerinin yalnızca sisplatin ile tedavi edilen deneklerde azaldığı, böylece sisplatin ile tedavi edilen sıçanların beyindeki antioksidan savunma mekanizmalarında enzim inhibisyonu ve baskılanma durumu şekillendiğini belirtmişlerdir.

Akdemir ve ark. (2019), sisplatin kaynaklı testis hasarına karşı öjenolün antiapoptotik ve antioksidan etkilerini sıçanlara tek doz sisplatin 15 mg / kg uygulayarak araştırmış ve yaptıkları bu çalışmada, yine diğer çalışmalarda olduğu gibi testis dokusunda MDA parametresi sisplatin grubunda artmış, GSH-Px, SOD, CAT değerlerinin azalmış olduğunu, aynı zamanda, sisplatin grubunda, testis dokuları incelendiğinde, seminifer tübüllerin duvarlarında bulunan spermatositlerin azaldığı, şiddetli dejenerasyon durumu ve nekrotik değişiklikler kaydedilmiştir. Ayrıca intertübüler interstisyel alanlarda ödem, bu alanlarda bulunan damarlarda dilate olma durumu ve hiperemi olgusu olduğunu rapor etmişlerdir.

Tablo 4.3 incelendiğinde kontrol grubu hayvanlarda MDA düzeyi  $35,16 \pm 1,04$  nmol/g doku olduğu, sisplatin verilenlerde  $60,88 \pm 1,96$  nmol/g doku düzeyine çıkarak önemli ölçüde arttığı görülmektedir ( $p>0.05$ ). SOD, GSH-Px ve CAT düzeyleri kontrol grubunda sırasıyla  $18,6 \pm 0,40$ ,  $40,2 \pm 0,8$  ve  $5,6 \pm 0,23$  düzeylerinde iken

sisplatin verilenlerde bu değerlerin  $13,32\pm 0,8$ ,  $22,36\pm 0,56$  ve  $2,5\pm 0,16$  değerlerine düştüğü ( $p>0.05$ ) görülmektedir. Elde edilen bu sonuçların önceki çalışmaların sonuçları ile paralellik gösterdiği anlaşıldı.

Boldin, alkaloid yapılı doğal bir madde olup hücre koruyucu, antitümöral, antienflamatuar, antipiretik ve antiplatelet olarak kullanıldığı belirtilmektedir (O'Brien ark., 2006; Gerhardt ark., 2013).

Dekspantenol, Provitamin B5 olarak da bilinen pantotenik asidin (PA) bir alkol türevidir olup, koenzim A'nın biyosentezi için önemli olan bir vitamindir (Tahilian ve Beinlich, 1991; Ucar ark., 2018). Pantotenik asit ve türevlerinin, hücreler içinde redüksiyonlu glutation (GSH), özellikle mitokondrial koenzim A (Co A) ve adenosin5'-trifosfat (ATP) sentez düzeyini artırdığı ve bu etkileri ile hücre savunma, oksidatif stres ve iltihaplanma tepkisi üzerindeki onarım sistemlerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. (Bayrak ve ark., 2012).

Yapılan literatür taramalarında sisplatin neden olduğu testis hasarına karşı boldin ve dekspantenolün etkisine dair doğrudan bir bilgiye rastlanılmamıştır, ancak bu iki ajanın antioksidan özellikleri ile ilgili çeşitli araştırmalara rastlanılmıştır.

Jang ve ark. (2000), diyabetik sıçanlarda boldinin oksidatif mitokondriyal hasar üzerine etkisini araştırmak amacıyla denekler; kontrol, boldin, streptozotosin ve boldin+streptozotosin grupları oluşturdu. Streptozotosin uygulanan grupta karaciğer, böbrek ve pankreas mitokondriyelerindeki MDA ve karboksil seviyelerinin önemli ölçüde arttığı, boldin uygulaması ile azaldığı; ayrıca boldin uygulaması, böbrek ve pankreas mitokondriyelerinde streptozotosinin neden olduğu SOD aktivitesinin yükselmesini azalttığı, ancak karaciğer mitokondrisinde azaltmadığını görmüşlerdir. Streptozotosin ile tedavi edilen grupta, glutatyon peroksidaz aktiviteleri karaciğer mitokondrisinde azalmış, pankreas ve böbrek mitokondrisinde artmıştır. Boldin tedavisi karaciğer ve pankreastaki değiştirilmiş enzim aktivitelerini geri kazandırmış, ancak böbreği geri yüklememiştir. Sonuç olarak boldinin, reaktif oksijen türlerinin ayrışması, nitrik oksit üretiminin engellenmesi ve peroksidasyona bağlı ürün oluşumunun azaltılması yoluyla streptozotosinin neden olduğu oksidatif doku hasarı ve değişen antioksidan enzim aktivitesi üzerinde inhibitör bir etki gösterebileceği sonucuna varmışlardır.

Mondal ve ark. (2018), boldine yüklü PLGA nanopartikülleri, ilaç taşıma verimliliğini ve cisplatin kaynaklı toksisiteye karşı koruyucu potansiyeli ile ilgili çalışma yapmış ve sisplatin ile tedavi edilen normal farelerde, karaciğer ve böbrek dokusunun histolojik analizinde geniş doku hasarı ortaya çıktığı, GSH seviyesinde azalma ile birlikte reaktif oksijen türlerinin arttığı görülmüştür. Cisplatin ve boldinin birlikte uygulanması ile organ dokularında oluşabilecek hasarda önemli bir azalmayı sağladığı, ROS (reaktif oksijen türleri) seviyesi azaldı ve GSH seviyesinin arttı gözlemlendi.

Fernández ve ark. (2009), fare karaciğerinde sispalinin neden olduğu lipoperoksidasyon infüzyonuna boldonun etkisini araştırmış ve cisplatin ile tedavi edilen hayvanlarda lipoperoksidasyonunun önemli ölçüde artmış olduğu görülmüştür. Boldin ve cis DDP ardından kateşin ile tedavi görenlerde, sadece cis DDP tedavisi gören farelerinkinden azdır. Boldin ve kateşin, maddelerinin bilinen antioksidan aktiviteye sahip serbest radikal süpürücü olarak hareket edecek kapasitelerinin olduğu görülmüştür.

Bayrak ve ark. (2012), sistit hayvan modelinde intravesikal dekspantenol kullanımının lipid peroksidasyonu ve mesane histolojisi üzerine etkilerini araştıran bir çalışma yaptılar. Bu çalışma için denekler kontrol, hidroklorik asit kullanılan grup ve asit+dekspantenol kullanılan grup şeklinde üçe ayrıldı. Gruplarda MDA değerleri dekspantenol alanda sadece asit uygulanana nazaran anlamlı ölçüde az, kontrol grubundan fazla olarak tespit edildi.

Toplu ve ark. (2016), sisplatinin ototoksitesisi üzerine dekspantenolün etkisini araştırdılar ve bu amaçla kontrol, sisplatin, dekspantenol ve sisplatin-dekspantenol grupları oluşturdu. Uygulamalarda sisplatin grubunda 8 adet hayvanın enterit ve kilo kaybından öldüğünü bildirmişler. Yapılan çalışmalarda sisplatin ve deks gruplarında biyokimyasal parametrelerde anlamlı bir fark bulunmamış, sis-deks grubunda da kontrol grubu ile benzerlik gösterdiği, sisplatin grubunun kontrol ile kıyaslandığında serum oksidan ve antioksidan düzeylerin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğunu tespit ettiler.

Bilgiç ve ark. (2018), Sisplatin kaynaklı hepatotoksisiteye karşı dekspantenolün koruyucu etkisi üzerine çalışmışlardır. K, C, D ve C+D olmak üzere 4 gruba ayırdıkları hayvanlardan D gruplarına 500 mg/kg dekspantenol uygulamışlardır. Organ

MDA düzeylerinin  $D \square K \square C + D \square C$  şeklinde, MDA düzeylerini cis grubunda kontrol grubunun hemen hemen iki katı, cis+deks grubunda cis grubundan daha düşük, kontrolden daha yüksek ve en az MDA düzeyinin sadece deks uygulanan grupta olduğunu tespit etmişlerdir. GSH, CAT ve GSH-Px parametrelerinin ise tersi durumda yani  $C \square C + D \square K \square D$  düzeylerinde olduğu görülmüştür. Dokudaki histopatolojik değişiklikler ise cis ve deks grubunda benzerlik göstermekte olup, cis ve cis+deks grubunda cis grubunda daha fazla olacak şekilde dejeneratif değişiklikler gözlemlenmiştir.

Bizim çalışmamızda boldin ve dekspentanol verilen grupların hasar giderici etkileri dikkate alındığında özellikle 500 mg/kg dekspentanol ve 40 mg/kg boldin verilen gruplarda ciddi iyileşmelerin olduğu görüldü.

Dokuların histopatolojik incelemeleri değerlendirildiğinde Tablo 4.5 ve şekil 4.5 te bu iki grupta doku hasarlarının azaldığı gözlenmektedir. Yine spermatolojik muayene sonuçlarında da benzer durum gözlemlendiği kanaatine (tablo 4.4).

Biyokimyasal parametrelere bakıldığında uygulama gruplarının tamamında cisplatin verilen gruba göre azalma olduğu ancak, sisplatin + 500 mg/kg dekspentanol verilen grupta MDA seviyelerinin  $60,88 \pm 1,96$  nmol/g doku seviyesinden,  $39,18 \pm 1,29$  nmol/g doku seviyesi ile önemli düşüş gösterdiği ve kontrol grubu seviyelerine geldiği, ( $p < 0.05$ ). Sisplatin + 40 mg/kg boldin verilenlerde ise  $43,32 \pm 0,92$  nmol/g doku seviyesine düştüğü ( $p < 0.05$ ) görülmektedir. SOD seviyeleri tüm uygulama gruplarında sisplatin grubuna göre önemli ( $p < 0.05$ ) artış göstermiştir. Kontrol grubunda  $40,2 \pm 0,8$  u/mg olan GSH-Px düzeyi sisplatin verilen grupta  $22,36 \pm 0,56$  u/mg olurken ( $p < 0.05$ ) tüm uygulama gruplarında sisplatin grubuna göre önemli artışların ( $p < 0.05$ ) olduğu ancak en önemli artışın, sisplatin + 500 mg/kg dekspentanol verilen grupta olduğu ve  $38,48 \pm 0,67$  u/mg düzeyi ile kontrol grubuna yakın olduğu görülmüştür (tablo 4.3). CAT seviyesinin kontrol grubunda  $5,6 \pm 0,23$  nmol/mg/ protein düzeyinde iken sisplatin verilenlerde  $2,5 \pm 0,16$  nmol/mg/ protein seviyesine gerilediği ( $p < 0.05$ ) gözlemlendi.

Diğer uygulama gruplarının tamamında sisplatin verilenlere göre azalmalar olmuştur ancak en önemli azalma sisplatin + 500 mg/kg dekspentanol ve Sisplatin + 40 mg/kg boldin gruplarında olduğu ve sırasıyla  $5 \pm 0,26$  nmol/mg/ protein ve  $4,4 \pm 0,31$  nmol/mg/ protein ( $p < 0.05$ ) şeklinde bulundu (Tablo 4.3).

Elde edilen bu bulguların ismi geçen araştırmacıların sonuçları ile paralellik gösterdiği sonucuna varıldı.

Sonuç olarak sisplatinin neden olduğu testis hasarına karşı dekspantenol ve boldinin etkilerin araştırıldığı bu araştırmanın sonunda; sisplatinin ciddi bir testis hasarı oluşturduğu anlaşılmıştır. Sisplatin verilen gruplar kendi içerisinde karşılaştırıldığında; en çok hasarın sisplatin verilen grupta olduğu, dekspantenol 250 mg/kg ve boldinin 20 mg/kg gruplarında sisplatin grubundan daha az ama yine de ciddi hasar durumunun şekillendiği, dekspantenol 500 mg/kg ve boldinin 40 mg/kg gruplarında ise hasar tablosunun özellikle antioksidan enzim parametreleri açısından kayda değer ölçüde azaldığı sonucuna varılmıştır. Koruyucu olarak etki gösterebileceğini düşündüğümüz dekpentanol ve boldin düşük dozlarının yeterince etkin olmadığı ancak 500 mg/kg dekpentanol ve 40 mg/kg boldin dozunun testis hasarına karşı koruyucu etki gösterebileceği kanaatindeyiz. Kontrol, dekspantenol 500 mg/kg ve boldin mg/kg' in tek başına kullanıldığı üç grup kıyaslandığında bakılan parametrelerde aralarında anlamlı bir fark bulunmadığı ve hasar oluşmadığı sonucuna varıldı. Yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda dekspantenol ve boldinin bu etkilerinin güçlü antioksidan etkilerine bağlı olarak gelişebileceği ve sisplatinin hücrelerde oluşturduğu oksidatif hasarın giderilebileceği sonucuna varıldı.

## 6. KAYNAKLAR

1. Akdemir F, Yildirim S, Kandemir F, Aksu E, Guler M. Ozmen, H., Kiziltunc, S., Kucukler, Eser, G. The Antiapoptotic and Antioxidant Effects of Eugenol Against Cisplatin-Induced Testicular Damage in the Experimental Model, *Andrologia* Wiley, 2019; 51(9): e13353.
2. Agarwal A, Tadros H, Panicker A, Tvrdá E. Role of Oxidants and Antioxidants in Male Reproduction. D. Armstrong, & R. Stratton içinde, *Oxidative Stress and Antioxidant Protection*, John Wiley & Sons, 2006: 222-236.
3. Airley R. *Cancer Chemotherapy*. John Wiley & Sons, 2009.
4. Anderson W, Personne P. The Form and Function of Spermatozoa a Comparative View. B. A. Afzelius, *The Functional Anatomy of the Spermatozoon Proceedings of the Second International Symposium*, Pergamon Press, Stockholm 1973: 4-6.
5. Armstrong D. Introduction to Free Radicals, Inflammation, and Recycling. D. Armstrong, & R. Stratton içinde, *Oxidative Stress and Antioxidant Protection*, John Wiley & Sons, 2016: 5-7.
6. Aryan Z, Mellstedt H, Rezaei N. Cancer Immunotherapy Confers a Global Benefit. N. Rezaei, *Cancer Immunology Cancer Immunotherapy for Organ-Specific Tumors*, Springer, 2015: 2-9.
7. Asencio M, Delaquerriere B, Cassels B, Speisky H, Comoy E. Protais, P. Biochemical and Behavioral Effects of Boldine and Glaucine on Dopamine Systems; *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1999; 62(1): 7–13.
8. Aslankoç R. Elektrik Alanın Sıçan Testis Dokusundaki Fizyopatolojik Etkileri ve Resveratrolün Koruyucu Rolü. Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016: 14.
9. Aughey E, Frye F. *Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates*, Manson Publishing, London, 2001.
10. Aygün Çevik B, Piriñçi E, Beslenme ve Kanser, *Fırat Tıp Dergisi*, 2017; 22(1): 001-007.

11. Bacha W, Bacha L. *Color Atlas of Veterinary Histology*, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2000.
12. Backhouse N, Delporte C, Givernau M, Cassels B, Valenzuela A, Speisky H. AntiInflammatory and Antipyretic Effects of Boldine, Birkh/iuser Verlag, 1994; 42: 114-117.
13. Badreldin H, Mansour S. Agents Ameliorating or Augmenting the Nephrotoxicity of Cisplatin and Other Platinum Compounds: A Review of Some Recent Research. *Food and Chemical Toxicology*, 2006: 1173–1183.
14. Baumann L. Boldine. *Aesthetic Dermatology*, 2008: 24.
15. Bayrak O, Seckiner I, Solakhan M, Karakok M, Erturhan S, Yagci F. Effects of Intravesical Dexpanthenol Use on Lipid Peroxidation and Bladder Histology in a Chemical Cystitis Animal Model, *Female Urology*, 2012; 79 (5): 1023-1026.
16. Blake S, *Vitamins and Minerals Demystified*, The McGraw-Hill Companies, ABD, 2008: 25-26.
17. Bilgiç Y, Akbulut S, Aksungur Z, Erdemli ME, Özhan O, Parlakpınar H, Vardı N, Türköz Y. Protective Effect of Dexpanthenol Against Cisplatin-Induced Hepatotoxicity, *Experimental And Therapeutic Medicine*, 2018; 16: 4049-4057.
18. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *WAO Journal*, 2012: 5; 9–19.
19. Boelens P, van den Broek C, van de Velde C. Practice Points for Surgical Oncology. In: Kerr DJ, Haller DG, C. J. van de Velde CJH, Baumann M (eds), *Oxford Textbook of Oncology*, Oxford University Press, Oxford, 2016: 163.
20. Bouayed J, Bohn T. Exogenous Antioxidants Double Edged Swords in Cellular Redox State: Health Beneficial Effects at Physiologic Doses versus Deleterious Effects at High Doses. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2010; 3(4): 228–237.
21. Boshoff C. Viruses, In: Kerr DJ, Haller DG, Van de Velde CJH, Baumann M (eds). *Oxford Textbook of Oncology* (4 nd ed), Oxford University Press, Oxford, 2016: 136
22. Bozok Çetintaş V, Eroğlu Z, Cisplatin direncinde etkili moleküler mekanizmalar, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2013; 20(2): 72-79.

23. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global Cancer Statistics Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *Cancer Journal for Clinicians*, 2018; 68: 394–424.
24. Cai L, Kang YJ. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review. *Cardiovascular Toxicology*, 2001; 1(3): 181–193.
25. Challoner J. *The Cell a Visual Tour of the Building Block of Life*. London: The University of Chicago Press, 2015.
26. Coley W. *The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus)*. Professor of Clinical Surgery at Cornell University, New York, 1909.
27. Demir Yarar H. Duktus Deferens Ligasyonu Yapılmış Ratlarda Erkek Genital Sistemin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2014: 11.
28. Dogukan A., Tuzcu M., Agca CA, Gencoglu H, Sahin N, Onderci M, Ozercan IH, Ilhan N, Kucuk O, Sahin K. A Tomato Lycopene Complex Protects the Kidney from Cisplatin-Induced Injury via Affecting Oxidative Stress as Well as Bax, Bcl-2, and HSPs Expression; *Nutrition and Cancer*, 2011; 63(3): 427-434.
29. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 2002; 82(1), 47–95.
30. Dupuy C, Virion A, Ohayon R, Kaniewski J, Deme D, Pommier J. Mechanism of hydrogen peroxide formation catalyzed by NADPH oxidase in thyroid plasma membrane. *Journal of Biological Chemistry*, 1991; 266(6), 3739–3743.
31. Dursun, N. *Veteriner Anatomi 2*. Medisan, Ankara, 2005.
32. Eid AH, Abdelkader NF, Abd El-Raouf OM, Fawzy HM, El-Denshary ES, Carvedilol alleviates testicular and spermatological damage induced by cisplatin in rats via modulation of oxidative stress and inflammation, *Archives of Pharmacal Research*, 2016; 39:1693–1702.
33. Ercan N, Fidancı UR. Oksidatif DNA Hasar Ürünleri ve Hastalıklar. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2012; (2)2: 40-57.
34. Erer H, Kiran MM. *Veteriner Onkolji* (3 nd ed). Damla Ofset A.Ş, Konya, Damla Ofset A.Ş. 2005.
35. Evan GI, Vousden KH. Proliferation Cell Cycle and Apoptosis in Cancer, *Insight Progress*, 2001; 411(6835): 342-348.

36. Fernández J, Lagos P, Rivera P, Zamorano-Ponce, E. Effect of boldo (*Peumus boldus* Molina) infusion on lipoperoxidation induced by cisplatin in mice liver. *Phytotherapy Research*, 2009; 23: 1024–1027.
37. Gelir E, Koz M, Ersöz G. *Fizyoloji Ders Kitabı* (7 nd ed), Nobel, Ankara, 2016.
38. Gerhardt D, Bertola G, Bernardi A, Pires ENS, Frozza RL, Edelweiss MIA, Battastini AMO, Salbego C. Boldine Attenuates Cancer Cell Growth in an Experimental Model of Glioma In Vivo; *Journal of Cancer Science & Therapy*, 2013; 5(5): 194-199.
39. Ghosh, S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug; 88. *Bioorganic Chemistry*, 2019.
40. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *The American Journal of Physiology*, 1988; 255(6 Pt 2): H1269–H1275.
41. Guraya SS. *Biology of Spermatogenesis and Spermatozoa in Mammals*, SpringerVerlag, Berlin, 1987.
42. Halliwell, B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases, *Drugs & Aging*, 2001; 18(9): 685–716.
44. <https://dergipark.org.tr/download/article-file/25434>, Erişim Tarihi: (25. 08.2019).
45. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Boldine>, Erişim tarihi. (21.10.2019).
46. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexpanthenol>, Erişim Tarihi: (26.01.2020)
47. İlbey YO, Ozbek E, Simsek A, Otunctemur A, Cekmen M, Somay A. Potential Chemoprotective Effect of Melatonin in Cyclophosphamide and Cisplatin Induced Testicular Damage in Rats, *Fertility and Sterility*, 2009; 92(3): 1124-1132.
48. Jang YY, Song JH, Shm YK, Han ES Lee CS. Protective effect of boldine on oxidative mitochondrial damage in streptozotocin-induced diabetic rats, *Pharmacological Research*, 2000; 42(4): 361-371.
49. Mondal J, Patra M, Panigrahi AK, Khuda-Bukhsh AR. Boldine-loaded PLGA nanoparticles have improved efficiency of drug carriage and protective potential against Cisplatin-induced toxicity, *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 2018: 1-13.
50. Kandeila MA, Mahmoud MO, Abdel-Razik AH, Gomaa SB. Thymoquinone and geraniol alleviate cisplatin-induced neurotoxicity in rats through downregulating

- the p38 MAPK/STAT-1 pathway and oxidative stress, *Life Sciences*, 2019; 228: 145–151.
51. Kara H, Cevik A, Konar V, Dayangac A, Yilmaz M. Protective Effects of Antioxidants Against Cadmium-induced Oxidative Damage in Rat Testes, *Biological Trace Element Research*, 2007; 120: 205–211.
  52. Karadag A, Ozdemir R, Kurt A, Parlakpınar H, Polat A, Vardi N, Taslidere E, Karaman A. Protective effects of dexpanthenol in an experimental model of necrotizing enterocolitis, *Journal of Pediatric Surgery*, 2015; 50: 1119–1124.
  53. Kart A, Cigremis Y, Karaman M, Ozen, H. Caffeic Acid Phenethyl Ester(CAPE) Ameliorates Cisplatin-Induced Hepatotoxicity in Rabbit, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2010; 62: 45–52.
  54. Kaya S, Pirinçci İ, Ünsal A, Karaer Z, Traş B, Bilgili A, Akar F. *Veteriner Farmakoloji*, Medisan, Ankara, 2007.
  55. Kısaçam, MA, Temizer Ozan, PS. Kanser Hücrelerinin Metabolik İhtiyaçları ve Bağımlılıkları, *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 2017; 31 (1): 67 - 72.
  56. Kızıltan, HŞ. *Kanser, Belirtiler, Korunma ve Tedavi Yolları*, Türdav Yayın Grubu, İstanbul, 2010.
  57. Koçyiğit A, Selek Ş. Exogenous antioxidants are double edged swords, 2016; 2: 70-75.
  58. Köküslü C. *Genel Patoloji*, Medisan Yayınevi, Ankara, 1996.
  59. Krohmer RW. *The Reproductive System*, Chelsea House, New York, 2004
  60. Langley RR, Fidle IJ. The seed and soil hypothesis revisited-The role of tumor stroma interactions in metastasis to different organs, *International Journal of Cancer*, 2011; 128: 2527–2535.
  61. Lau YS, Tian XY, Huang Y, Murugan D, Achike FI, Mustafa, MR. Boldine Protects Endothelial Function in Hyperglycemia-Induced Oxidative Stress Through an Antioxidant Mechanism, *Biochemical Pharmacology*, 2013; 85: 367–375.
  62. Lednicer D. *Antineoplastic Drugs: Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 2015.
  63. Linder RE, Strader LF, McElroy WK. Measurement of Epididymal Sperm Motility as a Test; *Bull, Environmental Contamination and Toxicology*, 1986; 36: 317-324.
  64. Luckey M. *Membrane Structural Biology with Biomedical and Biophysical Foundations* (2 ne ed). Cambridge University Pres, New York, 2014.

65. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2003; 17(1): 24–38.
66. Mercantepe T, Ünal D, Tümkaya L, Yazıcı ZA, Protective effects of amifostine, curcumin and caffeic acid phenethyl ester against cisplatin-induced testis tissue damage in rats, *Experimental And Therapeutic Medicine*, 2018; 15: 3404-3412.
67. Noureini SK, Tanavar F. Boldine, a Natural Aporphine Alkaloid, Inhibits Telomerase at Non-Toxic, *Chemico-Biological Interactions*, 2015; 231: 27–34.
68. Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji (10 nd ed), Meteksan, Ankara,1998.
69. O'Brien P, Carrasco-Pozo C, Speisky H. Boldine and Its Antioxidant or HealthPromoting Properties; *Chemico-Biological Interactions*, 2006; 159: 1–17.
70. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K, Assay For Lipid Peroxides İn Animal Tissues By Thiobarbituric Acid Reaction, *Analytical Biochemistry* 1979; 95: 35-358.
71. Owoeye O, Adedara IA, Farombi EO. Pretreatment with taurine prevented brain injury and exploratory behaviour associated with administration of anticancer drug cisplatin in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018; 102: 375-384.
72. Paydar M, Kamalidehghan B, Wong YL, Wong WF, Looi CY, Mustafa MR. Evaluation of Cytotoxic and Chemotherapeutic Properties of Boldine in Breast Cancer Using in Vitro and in Vivo Models. *Drug Design, Development and Therapy*, 2014: 719-733.
73. Pazarbaşı A, Kasap M. Kanser Genetiği. [dergipark.org.tr: https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/25434](https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/25434) adresinden alındı, (23.08.2019).
75. Pecorino, L. *Molecular Biology of Cancer Mechanisms, Targets, and Therapeutics* (3 nd ed). Oxford University Press, Oxford, 2012.
76. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science* □: *IJBS*, 2008; 4(2): 89–96.
77. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomédecine & Pharmacothérapie*, 2005; 59(7): 365–73.
78. Reid RA, Leech RM. *Biochemistry and Structure of Cell Organelles*. Furnival House, London, 1980.
79. Rhim JS, Dritschilo A. *Neoplastic Transformation in Human Cell Culture*. Springer Science+Business Media, New York, 1991.

80. Rodnina MV, Wintermeyer W, Green R. Ribosomes Structure, Function, and Dynamics, Springer-Verlag, Wien, 2011.
81. Sabuncuoğlu S, Özgüneş H. Sisplatin Toksikitesi: Oksidatif Stresin Önemi ve Antioksidanların Etkisi, İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, 2011; 74 (1): 18-25.
82. Sağlam M, Aştı RN, Özer A. Genel Histoloji (6 nd ed). Yorum Matbaacılık, Ankara, 2001.
83. Sakallı H, Çalikuşu Z, Çanataroğlu A, Sariakçalı B, Polat A. Urinary N-AcetylBeta-D-Glucosaminidase Levels in Cancer Patients Treated with Cisplatin, Nobel Medicus, 2013; 9(1): 56-60.
84. Schieber, M., ve Chandel, N. S. (2014). ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Current Biology*, 24(10), R453–R462.
85. Schiessel H. Biophysics for Beginners a Journey Through the Cell Nucleus. Boca Raton, Taylor & Francis Group, 2013.
86. Seidlitz A., Combs SE, Debus J, Baumann M. Practice Points for Radiation Oncology. In: Boelens PG, van den Broek C, van de Velde CJ. (eds), Oxford Textbook of Oncology, Oxford University Press, Oxford, 2016: 173
87. Silici S, Ekmekcioglu O, Eraslan G, Demirtas A, Antioxidative Effect of Royal Jelly in Cisplatin-induced Testes Damage, *Urology*, 2009; 74(3):545-51.
88. Silici S, Ekmekcioglu O, Kanbur M, Deniz K, The Protective Effect of Royal Jelly Against Cisplatin-Induced Renal Oxidative Stres in Rats, 2011,
89. Simsek N, Koc A, Karadeniz A, Yildirim ME, Celik HT, Sari E, Kara A, Ameliorative Effect of Selenium in Cisplatin Induced Testicular Damage in Rats, *Acta Histochemica*, 216; 118: 263-270.
90. Smith RP, Turek PJ. The Netter Collection of Medical Illustrations Reproductive System (2 nd ed). Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011.
91. Sohn SI, Rim HK, Kim YH, Choi JH., Park JH, Park HJ, Choi LW, Kim SD, Jeong SY, Lee KT. The Ameliorative Effect of 23-Hydroxytormentonic Acid Isolated from *Rubus Coreanus* on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rats; *Biol Pharm Bull*, 2011; 34(9): 1508-1513.
92. Sönmez M, Türk G, Yüce A. The Effect of Ascorbic Acid Supplementation on Sperm Quality, Lipid Peroxidation and Testosterone Tevels of Male Wistar Rats; *Theriogenology*, 2005; 63: 2063–2072.

93. Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, Kurywchak P, Levchenko A, Kalluri R, Kshitiz. Systems Biology of Cancer Metastasis. Cell Systems, 2019: 109.
94. Sznarkowska A, Kostecka A, Meller K, Bielawski K. Inhibition of Cancer Antioxidant Defense by Natural Compounds; Impact Journals, 2017; 8(9): 1599616016.
95. Tahilian A, Beinlich C. Pantothenic Acid in Health and Disease; Vitamins and Hormones, 1991; 46: 165-228.
96. Tanyolaç A. Özel Histoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 1999.
97. Tekin N. Spermanın muayenesi ve değerlendirilmesi. E. Alaçam içinde, Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon Suni Tohumlama Doğum ve İnfertilite, Dizgievi, Konya, 1994: 69-79.
98. Temel MK. Sitotoksik Kemoterapötiklerin Yirminci Yüzyıldaki Gelişimi, Türk Onkoloji Dergisi, 2015; 30(2): 96-108.
99. Thomas L. The Lives of a Cell Notes of a Biology Watcher, Penguin Books, New York, 1978.
100. Tok OE. Cep Telefonlarının Yayıdığı Elektro Manyetik Dalgaların Sıçan Testis Gelişimi, Hücre Ölümü ve Kan-Testis Bariyeri Üzerine Etkileri: İnfertilite Açısından Değerlendirme. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013: 6.
101. Topçu Tarladaçalışır Y, Uygun M, Akpolat M, Uz Y. E ve C Vitaminlerinin Cisplatin Hepatotoksisitesini Önlemedeki Etkilerinin Histolojik Olarak İncelenmesi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2005; 22(3): 124-131.
102. Toplu Y, Sapmaz E, Parlakpınar H, Kelles M, Kalcioglu MT, Tanbek K, Kizilay A. The Effect of Dexpanthenol on Ototoxicity Induced by Cisplatin, Clinical and Experimental Otorhinolaryngology, 2016; 9(1): 14-20.
103. Tsang RY, Al-Fayea T, Au HJ. Cisplatin Overdose, Drug Safety, 2009: 1111.
104. Turgut NH, Kara H, Arslanbaş E, Mert DG, Tepe B, Güngör H. Effect of Capparis Spinosa L. on Cognitive İmpairment İnduced by D-galactose in Mice Via İnhibition of Oxidative Stress; Turkish Journal of Medical Sciences, 2015; 45: 1127-1136.
105. Turgut NH, Kara H, Elagoz S, Deveci K, Gungor H, Arslanbas E. The Protective Effect of Naringin against Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Wistar Rats. Pulmonary Medicine, 2016: 1-12.












106. Türk G, Ateşşahin A, Sönmez M, Yüce A, Çeribaşı AO. Lycopene Protects Against Cyclosporine A-induced Testicular Toxicity in Rats; *Theriogenology*, 2007; 67: 778–785.
107. Türker A, Kayaalp SO. Kanser Kemoterapisinin Esasları ve Antineoplastik İlaçlar. S. O. Kayaalp içinde, *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe Taş*, 2002: 380-404.
108. Ucar M, Aydoğan MS, Vardı N, Parlakpınar H. Protective Effect of Dexpanthenol on Ischemia-Reperfusion-Induced; *Transplantation Proceedings*, 2018; 50: 31353143.
109. Uchida, K. (2003). 4-Hydroxy-2-nonenal: A product and mediator of oxidative stress. *Progress in Lipid Research*, 42(4), 318–343.
110. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2007; 39(1): 44–84.
111. van Duijnhoven FJB, Kampman, E. Aetiology and progression of cancer Role of body fatness, physical activity, diet, and other lifestyle factors, In :Kerr DJ, Haller DG, Van de Velde CJH, Baumann M (eds). *Oxford Textbook of Oncology (4 nd ed)* Oxford University Press, Oxford, 2016: 155.
112. Vertuani S, Angusti A, Manfredini S. The Antioxidants and Pro-Antioxidants Network: An Overview. *Current Pharmaceutical Design*, 2004; 10: 1677–1694.
113. Weinberg RA. *The Biology of Cancer (2 nd ed)*. Abingdon, Garland Science, 2014.
114. Wilding J, Bodmer W. Genetic instability. In: Kerr DJ, Haller DG, Van de Velde CJH, Baumann M (eds). *Oxford Textbook of Oncology*, Oxford University Press, 72.
115. Yadav YC. Effect of Cisplatin on Pancreas and Testies in Wistar Rats: *Biochemical Parameters and Histology*, *Heliyon*, 2019; 5(8): 1-5.
116. Yalçın MH. Deneysel Diyabetik Sıçan Testis Dokusunda İrisin ve Apoptozis Üzerine Vitamin D'nin Etkilerinin İncelenmesi. *Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, 2018: 5.
117. Yılmaz, B. *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*. Ankara: Feryal Matbaacılık, 1999.

118. Yılmaz HR, Söğüt S, Özyurt H, Iraz M, Yıldırım Z, Akyol Ö. Sıçanlarda Sisplatinle Oluşturulan Nefrotoksisitede Metabolik Enzim Aktivitelerine Kafeik Asit Fenetil Ester'in Etkisi; Van Tıp Dergisi, 2004; 11 (1): 1-6.
119. Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: Mechanisms and analysis. *Chemical Reviews*, 2011; 111(10): 5944–5972.
120. Yokuş B, Çakır D. Kanser Biyokimyası. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2012; 1(2): 7-18.
121. Yucel C, Arslan FD, Ekmekci S, Ulker V, Kisa E, Yucel EE, Ucar M, Ilbey YO, Celik O, Basok BI, Kozacioglu Z, Protective Effect of All-Trans Retinoic Acid in Cisplatin-Induced Testicular Damage in Rats, *The World Journal of Men's Health*, 2019; 37(2): 249-256.
122. Zhu H, Zhang L, Amin AR, Li Y. Coordinated upregulation of a series of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes as a novel strategy for protecting renal tubular cells from oxidative and electrophilic stress. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.), 2008; 233(6): 753–65.

5%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

	<a href="http://adudspace.adu.edu.tr:8080">adudspace.adu.edu.tr:8080</a> Internet	60 words — 1%
	<a href="http://sbe.nny.edu.tr">sbe.nny.edu.tr</a> Internet	46 words — < 1%
	<a href="http://pharmacy.erciyes.edu.tr">pharmacy.erciyes.edu.tr</a> Internet	41 words — < 1%
	<a href="http://burkonturizm.com">burkonturizm.com</a> Internet	29 words — < 1%
	<a href="http://www.europeanreview.org">www.europeanreview.org</a> Internet	24 words — < 1%
	<a href="http://readgur.com">readgur.com</a> Internet	21 words — < 1%
	<a href="http://es.scribd.com">es.scribd.com</a> Internet	21 words — < 1%
	<a href="http://manasbis.manas.edu.kg">manasbis.manas.edu.kg</a> Internet	20 words — < 1%
	<a href="http://acikerisim.aku.edu.tr">acikerisim.aku.edu.tr</a> Internet	19 words — < 1%
	<a href="http://dergipark.org.tr">dergipark.org.tr</a> Internet	18 words — < 1%
	Leipnitz, G.. "Induction of oxidative stress by the metabolites accumulating in 3-methylglutaconic	14 words — < 1%

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Zeynep TUNA

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 17 Temmuz 1986, Ankara

Medeni Durumu: Bekâr

Telefon: +90 545 824 21 33

Email:

vetzeynep0510@gmail.com

Yazışma Adresi: Gayret Şht. Cem Ersever Cd 11B 06170 Ankara Gıda Kontrol  
Müd. Yenimahalle/Ankara

### EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	AÜ Veteriner Fakültesi	2010
Lise	Kaya Bayazıtöğlu Lisesi, Ankara	2003

### İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2013-Halen	T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı	Kadro lu Veteriner Hekim
2011-2012	Ankara Büyükşehir Belediyesi	Klinisyen Veteriner Hekim
	Evcil Hayvan Sağlık Merkezi	

### YABANCI DİL

İngilizce