



**T.C.**

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**ANTİBİYOTİKLERİN TESTİKÜLER FONKSİYON VE  
SPERMATOGENEZ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sefa Burak PORGALI  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Sadık GÖRÜR**

**HATAY-2023**

**T.C.**  
**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**ANTİBİYOTİKLERİN TESTİKÜLER FONKSİYON VE**  
**SPERMATOGENEZ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sefa Burak PORGALI**  
**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Sadık GÖRÜR**

## TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

### ANTİBİYOTİKLERİN TESTİKÜLER FONKSİYON VE SPERMATOGENEZ ÜZERİNE ETKİSİ

**Dr. Sefa Burak PORGALI**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı  
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Sadık GÖRÜR

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Sadık GÖRÜR

Tez Danışmanı

#### TEZ JÜRİSİ:

1. ....(İsim ve imza).....
2. ....(İsim ve imza).....
3. ....(İsim ve imza).....

### III. İÇİNDEKİLER

|                                                          |     |
|----------------------------------------------------------|-----|
| III. İÇİNDEKİLER .....                                   | iii |
| IV. TABLOLAR LİSTESİ.....                                | v   |
| V. ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                | vi  |
| VI. RESİMLER LİSTESİ .....                               | vii |
| VI. SİMGELER VE KISALTMALAR .....                        | ix  |
| VII. TEŞEKKÜR .....                                      | x   |
| VIII. ÖZET.....                                          | xi  |
| IX. ABSTRACT.....                                        | xii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                   | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                  | 2   |
| 2.1. Testisin Anatomisi.....                             | 2   |
| 2.2. Testisin Histolojisi:.....                          | 4   |
| 2.3. Seminifer Tübüller .....                            | 5   |
| 2.4. Sertoli Hücreleri (Destek Hücreleri) .....          | 5   |
| 2.5. Spermatogenezis.....                                | 7   |
| 2.6. Spermatogenezisin Aşamaları .....                   | 9   |
| 2.6.1. Mitoz .....                                       | 10  |
| 2.6.2. Mayoz.....                                        | 10  |
| 2.6.3. Spermiyogenez .....                               | 11  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                 | 12  |
| 3.1. Deneyin Sonlandırılması ve Anestezi .....           | 13  |
| 3.2. Histolojik Teknikler ve Analizler .....             | 15  |
| 3.2.1. Biyokimyasal Ölçümlerde Kullanılan Cihazlar ..... | 17  |
| 3.2.2. Kan örneklerinin alınması .....                   | 17  |

|        |                                                                  |    |
|--------|------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.3. | Testis Dokusunun Ultrasonik Homojenizatörde Homojenizasyon ..... | 17 |
| 3.2.4. | Biyokimyasal Parametreler .....                                  | 18 |
| 4.     | BULGULAR:.....                                                   | 22 |
| 5.     | TARTIŞMA .....                                                   | 35 |
| 6.     | SONUÇ .....                                                      | 37 |
| 7.     | KAYNAKLAR .....                                                  | 38 |
| 8.     | EKLER.....                                                       | 41 |
| 9.     | ÖZGEÇMİŞ .....                                                   | 42 |



#### IV. TABLOLAR LİSTESİ

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1.Gruplar arası hormon parametrelerinin karşılaştırılması .....                                         | 22 |
| Tablo 2.Gruplar arası oksidatif stres,Jhonson skoru,Epitel kalınlığı ve Tubül çapı<br>Karşılaştırılması ..... | 24 |



## V. ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                    |   |
|----------------------------------------------------|---|
| Şekil 1. Testisin Katmanları.....                  | 2 |
| Şekil 2. Testis, Epididim ve Duktus Deferens ..... | 3 |
| Şekil 3. Sertoli Hücreleri (Destek Hücreleri)..... | 6 |
| Şekil 4. Spermatojenik Hücreler .....              | 9 |



## VI. RESİMLER LİSTESİ

|                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Resim 1.</b> Anestezi Uygulanması.....                                                                                                                                                                                                                   | 14 |
| <b>Resim 2.</b> Laparotomi Operasyonu .....                                                                                                                                                                                                                 | 14 |
| <b>Resim 3.</b> Testislerin bilateral total eksizyonu.....                                                                                                                                                                                                  | 15 |
| <b>Resim 4.</b> Seftriakson grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız), seminifer epitelde ayrılma bölgesi(ok), seminifer tübül epiteli bozunumu (+). H&E, 10X.....                                                                                             | 25 |
| <b>Resim 5.</b> Seftriakson grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız), Seminifer epitel (iki yönlü ok), Seminifer tübül bozunumu (+). H&E, 20X. ....                                                                                                           | 25 |
| <b>Resim 6.</b> Seftriakson grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız), tübüller arası alanda artma ve ödemli değişimler (+), Leydig hücresi (iki uçlu ok), Sertoli hücresi (ok), spermatogonyum (ok başı), Seminifer epitelde Vakuolizasyon (V). H&E, 40X..... | 26 |
| <b>Resim 7.</b> Kontrol grubu: Seminifer tubulus lümeni (siyah yıldız). H&E, X10. ....                                                                                                                                                                      | 27 |
| <b>Resim 8.</b> Kontrol grubu: Seminifer epitel (iki yönlü ok), Seminifer tubulus lümeni (yıldız), spermatogonyum (ok ucu ). H&E, 20X. ....                                                                                                                 | 27 |
| <b>Resim 9.</b> Kontrol grubu: Seminifer tubul lümeni (yıldız), Sertoli hücresi (ok), spermatogonyum (ok ucu), Leydig hücresi (iki uçlu ok). H&E, 40X. ....                                                                                                 | 28 |
| <b>Resim 10.</b> Trimetoprim/ Sulfametaksazol: Seminifer tubul lümeni (yıldız). H&E, X10. ....                                                                                                                                                              | 28 |
| <b>Resim 11.</b> Trimetoprim/ Sulfametaksazol grubu: Seminifer epitel (iki yönlü ok), Seminifer tübül lümeni (yıldız), spermatogonyum (ok ucu). H&E, 20X. ....                                                                                              | 29 |
| <b>Resim 12.</b> Trimetoprim/ Sulfametaksazol: Seminifer tübül lümeni (yıldız), Sertoli hücresi (ok), spermatogonyum (ok ucu), Leydig hücresi (iki uçlu ok). H&E, 40X.....                                                                                  | 29 |
| <b>Resim 13.</b> Sham grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız). H&E, X10. ....                                                                                                                                                                                | 30 |
| <b>Resim 14.</b> Sham grubu: Seminifer epitel (iki yönlü ok), Seminifer tübül lümeni (yıldız), spermatogonyum (ok ucu). H&E, 20X. ....                                                                                                                      | 30 |
| <b>Resim 15.</b> Sham grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız), Sertoli hücresi (ok), spermatogonyum (ok ucu), Leydig hücresi (çift başlı ok). H&E, 40X.....                                                                                                  | 31 |
| <b>Resim 16.</b> Ertapenem grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız). H&E, X10. ....                                                                                                                                                                           | 31 |

|                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Resim 17.</b> Ertapenem grubu: Seminifer epitel (iki yönlü ok), Seminifer tübül lümeni (yıldız), spermatogonyum (ok ucu). H&E, 20X. ....                     | 32 |
| <b>Resim 18.</b> Ertapenem grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız), Sertoli hücresi (ok), spermatogonyum (ok ucu), Leydig hücresi (iki uçlu ok). H&E, 40X. ....  | 32 |
| <b>Resim 19.</b> Vankomisin grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız). H&E, X10. ....                                                                              | 33 |
| <b>Resim 20.</b> Vankomisin grubu: Seminifer epitel (iki yönlü ok), Seminifer tübül lümeni (yıldız), spermatogonyum (ok ucu). H&E, 20X. ....                    | 33 |
| <b>Resim 21.</b> Vankomisin grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız), Sertoli hücresi (ok), spermatogonyum (ok ucu), Leydig hücresi (iki uçlu ok). H&E, 40X. .... | 34 |



## VI. SİMGELER VE KISALTMALAR

**AMH** :Antimüllerian Hormon

**ATP** :Adenozin trifosfat

**BSA** :Sığır Serum Albumini

**DNA** :Deoksiribonükleik asit

**E2** :Östradiol

**FSH** :Folikül Uyarıcı Hormon

**GSH** :Redükte Glutasyon

**H&E** :Hematoksilen Eozin

**LH** :Luteinize Hormon

**MDA** :Malondialdehid

**TCA** :Trikloroasetik

**UV** :Ultraviole

## VII. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim döneminde bana her türlü desteğini veren, bilgi ve tecrübesiyle bu yolda rehberlik eden, bunun yanında hayata bakış açısı ve felsefesi ile bana tıp dışında da mentorlük yapan, uzmanlık tezimle ilgili çalışmamda da destek ve yardımlarını esirgemeyen tez hocam ve bölüm başkanım Prof. Dr. Sadık GÖRÜR' e,

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince teorik, pratik bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin hazırlanmasında da çok büyük destekleri olan Dr. Öğretim üyesi Fatih GÖKALP'e,

Uzmanlık eğitimimin ilk yıllarında başasistanlığımı yapan merhum Dr. Mesut FIRINCIOĞULLARI' na,

Asistanlık sürecimde her daim yanımda olan tecrübelerini aktaran, deneyimlerini benimle paylaşan Uzman Dr.Ekrem YILDIRAK'a ve Uzm. Dr. Hakan ŞİĞVA'ya

Eğitime beraber başladığım, bu yolda beraber yürüdüğüm,eş kıdemlim Dr. Nezih TAMKAÇ'a

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım; beş yıllık uzmanlık eğitim sürecimi ve tüm zorlukları birlikte aştığım bütün asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm değerli hemşire, personel ve sekreterlerine,

Bana her türlü desteği sağlayan ve bugünlere ulaşmamda büyük paya sahip aileme,

Beni iyi bir hekim olma yolunda cesaretlendiren,asistanlığımın en zor zamanlarında yanımda olan,bana dünyanın en şanslı adamı olduğumu hissettiren, değerli eşim Dr.Özge PORGALI'ya, varlıklarına şükrettiğim, canım oğullarım Adnan Pars ve Yaman PORGALI'ya,

Tüm kalbimle teşekkürü borç bilirim.

**Dr. Sefa Burak PORGALI**

## VIII. ÖZET

### ANTİBİYOTİKLERİN TESTİKÜLER FONKSİYON VE SPERMATOGENEZ ÜZERİNE ETKİSİ

**Amaç:** Çalışmamızda antibiyotiklerin testiste oluşturduğu histopatolojik hasar,erkek üreme sisteminde etkili olan hormonlar ve oksidatif stres parametrelerinde oluşturduğu etkilerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:**60 adet wistar cinsi rat ile yapılan çalışmamız 6 farklı gruba ayrıldı.21 gün devam eden hayvan deneyi sonucunda alınan dokular patoloji tarafından H&E ile boyama yapıldı.

**Bulgular:** Seftriakson grubunda Johnsen's testiküler histolojik hasar skoru, seminifer tübül çapı ve seminifer epitel kalınlığı ve Testosteron değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu görüldü(sırasıyla  $p=0.001$ , $p=0.001$ , $p=0.001$ ). Biyokimyasal olarak Seftriakson, Ertapenem ve Vankomisin gruplarında GSH'da düşüş ve MDA da artış olduğu gözlemlendi(sırasıyla  $p=0.014$ , $p=0.207$ ). Hormonal olarak ise LH, FSH düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi(sırasıyla  $p=0.251$ , $p=0.196$ ). Testosteronun ise sadece Seftriakson grubunda düşük olduğu incelendi( $p=0.004$ )

**Sonuç:** çalışmada Seftriakson tedavisinin testis dokusuna hasar verdiği ve üreyebilmeyi düşürdüğü, testis dokusunda oksidatif stresi artırdığını ve Testosteron hormonu üzerine olumsuz etkisi olduğunu tespit ettik.

**Anahtar kelimeler:** Testis, Seftriakson,ertapenem,vankomisin, Trimetoprim/Sulfametaksazol

## IX. ABSTRACT

### EFFECT OF ANTIBIOTICS ON TESTICULAR FUNCTION AND SPERMATOGENESIS

**Purpose:** In this study we aimed to comparatively examine the effects of antibiotics on the histopathological damage of the testis, hormones that are effective in the male reproductive system and oxidative stress parameters.

**Method:** 60 wistar rats were included the study and were divided into 6 different groups. As a result of the animal experiment, which lasted for 21 days, the tissues were stained with H&E by pathology.

**Results:** In the ceftriaxone group, Johnsen's testicular histological damage score, seminiferous tubule diameter and seminiferous epithelial thickness, and Testosterone values were found to be significantly lower (in order of  $p=0.001, p=0.001, p=0.001$ ). Biochemically, a decrease in GSH and an increase in MDA were observed in Ceftriaxone, Ertapenem and Vancomycin groups (in order of  $p=0.014, p=0.207$ ). Hormonally, there was no significant difference in LH and FSH levels (in order of  $p=0.014, p=0.207$ ). Testosterone was found to be low only in the Ceftriaxone group ( $p=0.004$ ).

**Conclusion:** As a result, we determined that Ceftriaxone treatment damaged the testicular tissue and decreased reproducibility, increased oxidative stress in the testicular tissue and had a negative effect on the testosterone hormone.

**Keywords:** Testis, Ceftriaxone, ertapenem, vancomycin, Trimethoprim/Sulfamethoxazole

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

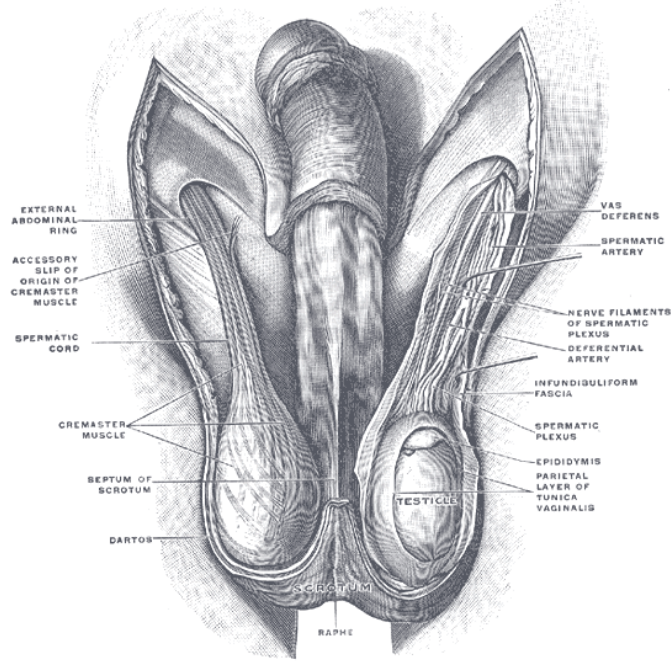
Antimikrobiyal profilaksi, enfeksiyonların gelişimini engellemek amacıyla etkenle karşılaşmadan önce veya karşılaştıktan hemen sonra antimikrobiyal ilaç uygulanmasıdır. Cerrahi antibiyotik profilaksisi, doğru uygulandığında operasyon uygulanan hastalarda muhtemel cerrahi alan enfeksiyonlarını ve infektif komplikasyonları önleyerek morbidite ve mortaliteyi azaltmakta ve hastanede kalış süresini kısaltmaktadır (1). Bununla beraber doğru antibiyotik seçimi de önem kazanmaktadır

Özellikle ülkemizde gerek poliklinik hizmetlerinde gerekse cerrahi sonrası hasta reçetelendirilmesinde en çok yeri tutan antibiyotiklerin birçok organa olan etkisi çalışmalarca gösterilmiş (1,2). Özellikle bakterisidal antibiyotiklerin testis üzerine etkileri önceki çalışmalarda tek antibiyotik karşılaştırılması şeklinde yapılmış ve spermatogenezde azalma ve oksidatif stress moleküllerinde artma saptanmış (3). Biz çalışmamızda farklı antibiyotiklerin testis üzerine etkilerine ve bu etkilerin kendi içindeki değişimleri ve oksidatif stress moleküllerin miktarındaki değişimin antibiyotikler arasındaki farkını ortaya koymaktır. Böylece bu antibiyotiklerin hangisinin testiküler fonksiyonların korunması önem arz eden olan cerrahiler sonrası tercih edilmesi gerektiği konusunda literatüre katkıda bulunması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Testisin Anatomisi.

Testisin, ortalama uzunluk olarak 4-5 cm, genişlik olarak 3 cm ve derinlik olarak 2,5 cm olup hacim olarak ise ortalama 30 ml olarak boyutları tanımlanmaktadır. Sert bir kapsül ile sarılı olan testislerin bu kapsülü, viseral tunika vaginalis, kollajen ve düz kas elemanlarıyla tunika albuginea ve tunika vaskülozadan oluşur (Şekil 1).

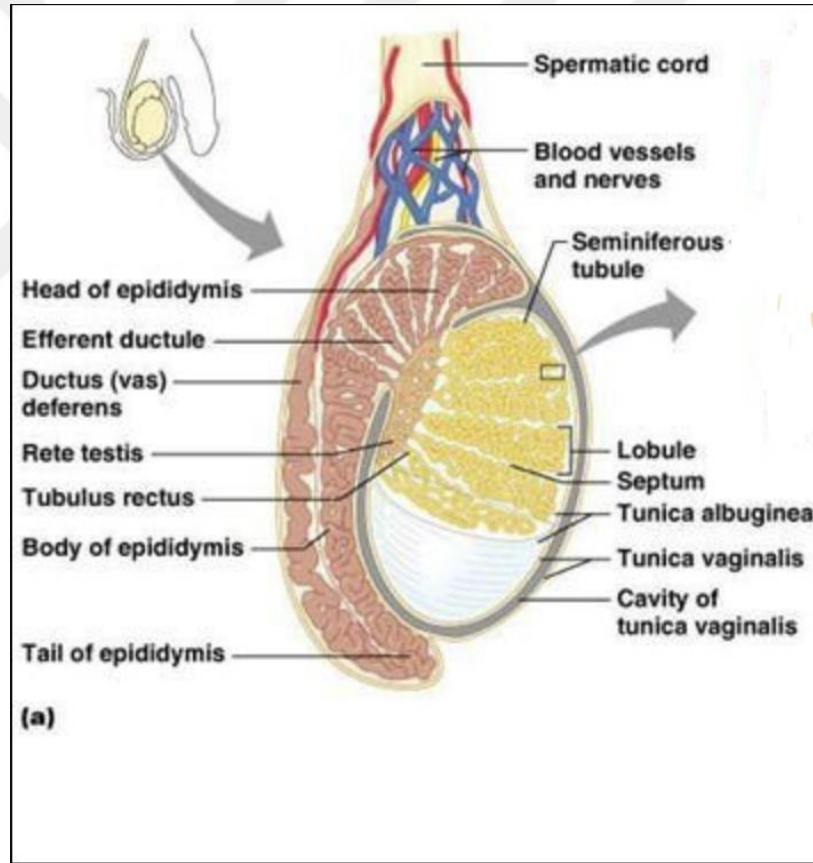


Şekil 1. Testisin Katmanları

Epididimis Testisin arka-yan kısmına yapışır. Epididimisin alt kısmında, tunika albuginea vasküler ve duktal yapıların kapsülün iç kısmına geçtiği yerden medianum testisi meydana getirmek için iç kısımlara doğru uzanır. Septa radiata testisin mediasteninden tunika albugineanın internal yüzeyine ortalama 200 ile 300 arasında değişen konik lobülleri (her biri bir yada birden daha fazla konvüle seminifer tübül yada

tübüllerden oluşmaktadır) oluşturmak için birleşir. Her bir tübül “V” harfi şeklinde olup gerildiklerinde ortalama yaklaşık 1 metreye uzamaktadır. Tübülleri saran gevşek doku içerisinde testosteronun üretimini sağlayan interstisyel (Leydig) hücreler bulunmaktadır. Lobüllerin apeksine doğru, seminifer tübüller kıvrımlar düzleşmeye başlar (tübülü rekti) ve mediastende rete testisi meydana getirirler. Rete testisten çıkan 12 ile 20 adet arasında duktuli eferentes ,kaput epididime invaze olurlar.

Epididim başında duktuli eferentesler enine büyüyerek, kıvrımını daha da artırarak konik şekilli lobülleri oluşturmaktadır. Her lobülden çıkan duktus tek bir epididimal duktusa boşalır. Yaklaşık olarak Altı metre boyunda olan bu duktal kanalın ,sonuna doğru gittikçe kalınlığı ve çapı büyüyerek duktus deferensi oluşturur. (şekil 2).



Şekil 2. Testis, Epididim ve Duktus Deferens

Vaz deferens, testiküler arterler,venler ve fasya spermaticaspermatic kordu oluşturur.arteria testicularis, aortadan ayrılır ve retroperitoneal kısımda seyrederek internalinguinal ringe ulaşır. internal inguinal ringin dış yan kısmındaki aradaki katman

yapışıklıkları fasya spermatica lateralis oluşturur. Halkanın iç kısmında vasküler yapılar, Nervus genitofemoralisin genital dalı, nervus ilioinguinalis, arteria kremasterik ve vas deferens ile birlikte bulunurlar(4)

## 2.2. Testisin Histolojisi:

Testis, tübüler yapıda olup hem ekzokrin hem de endokrin birleşik bez özelliğindedir. Leydig hücreleri tarafından Androjenik hormon salgılaması endokrin bez özelliğiyle gerçekleşmektedir. Holokrin olarak Spermium sentezi yapması ise Ekzokrin bez özelliğiyle gerçekleşmektedir.(5)

Testisler, yapısal olarak fibromusküler olup vücut boşluğu dışında yer alır, spermatik kordon ile asılı bir şekilde skrotum içerisinde 2 adet bulunan organdır. Fetus gelişimi devam ederken testisler karın boşluğundan skrotuma doğru göçü sırasında kendileriyle beraber vasküler, lenfatikler, otonomik nervuslar ve testisin anterolateral yüzünü saran peritondan gelişen tunica vaginalis de getirir. Testislerin skrotum içerisinde bulunmasının sebebi: Spermatogenez için gerekli olan sıcaklığın, vücut sıcaklığından 2-3 derece daha düşük olması gerekliliğindendir. Bu sebep hayati bir öneme sahiptir. Fakat bu durum Steroidogenez için şart değildir.(6)

Testisler, kalın ve sıkı bir bağ dokusu kapsülüne sahip olan tunika albuginea tarafından sarılmıştır. Kapsülün iç kısmında bulunan tunika vasküloza, gevşek bağ dokusundan oluşmuş olup vasküler yapılara sahiptir. Tunika albuginea, testisin posterior yüzeyinde kalınlaşarak, iç kısımda mediastinum testisi meydana getirir. Her bir testis, kapsülden iç kısma doğru uzanan ince bağ dokusundaki fibröz septumlar ile yaklaşık 250 ile 300 adet arasında lobüle ayrılır. Her lobülde, gevşek bağ dokusu Leydig hücrelerini de içermektedir. Bu bağ dokusu, spermatozoonların üretim yeri olan 1 ile 4 adet arasında seminifer tübüllerin etrafında bulunur. Uzun, kıvrımlı tübüller kanallar meydana getirerek lobül içerisinde kendi üzerlerinde katlanırlar. Testisin mediastinumuna yaklaştıkça bu kanalların uç kısımları kısalıp düzleşerek kısa segmentler haline geçerler. Bu bölüm düz tübül adı verilen (tubulus rektus) olarak

isimlendirilmektedir.. Testis mediastinumunda labirent şeklinde birbiriyle ilişkiliolan ve kanalın içinin epitel hücreleriyle döşenmiş olduğu rete testis ile devam eder(7)

### **2.3. Seminifer Tübüller**

Seminifer tübüller,bölünmüş gelişmiş spermatooonların,spermatojenik germ hücrelerinden oluştuğu yerdir. ortalama 150-250 µm çapında, 30 ile 70 cm arasında olan tübüllerin epitelini, çok katlı epitel ile döşemektedir. Bu epitelde Sertoli hücresi olarak bilinen destek hücreleri ve olgun spermi oluşmasını sağlayacak olan spermatojenik hücreler yer almaktadır. Sertoli hücreleri, puberteye kadar üreyen ve spermatojenik seri hücrelerini çevreleyen uzamış pirimidal hücrelerdir. Bu hücrelerin tabanları, seminifer tübülün bazal laminasına otururken, tepe uçları ise lümeneye doğru uzanır. Spermatojenik hücreler ise bazal lamina ile lümen arasında yerleşen 4 - 8 katlı hücre serileridir. Spermatogonyumlar olgunlaşmamış (immatür) hücreler olup bazal laminada bulunurlar.Olgun Spermatidler ise lümenin tepe kısmında bulunurlar.

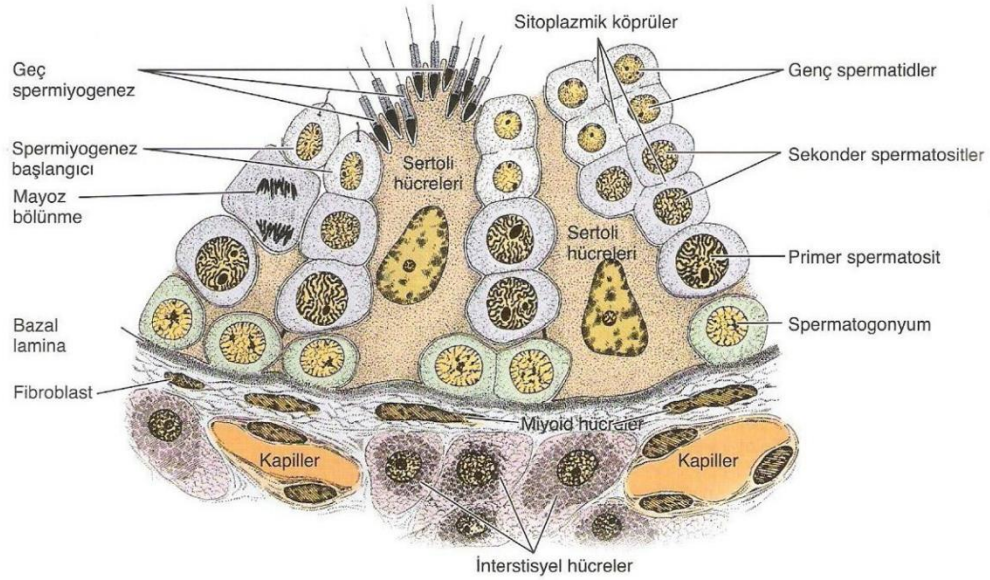
Seminifer tübülü saran çok katmanlı olan fibröz tunika propriya,fibroblast hücreleri içermez. Tunika propriyanın bazal laminasının yanında olan içteki katmanda, yoğun miktarda aktin filamentleri içerdiğinden dolayı düz kas fonksiyonuna sahip olan miyoid hücre bulunur. Bu hücreler tarafından yapılan peristaltik kasılmalar, seminifer tübüllerdeki spermatozooların ve testis sıvısının boşaltım kanallarına drenajı sağlanır(7).

### **2.4. Sertoli Hücreleri (Destek Hücreleri)**

Sertoli hücreleri, testisler için birçok önemli fonksyonu bulunmaktadır., Bu fonksiyonlar;

- Gelişen spermatozoonların desteklenmesi, korunması ve beslenmesi.
- Bitişik olan Sertoli hücreleri, birbirleriyle zonula okludens (sıkı bağlantı) şeklindeki önleyici bağlantılar yaparak kan-testis bariyerini meydana getirmesi.
- Gelişmiş Lizozomlarının yardımıyla Spermatidlerin spermiyogenez evresinde fazla sitoplazmalarını ve bunun haricinde mutasyona uğramış germ hücrelerini fagosit etmesi.

- Seminifer tübüllerden spermatozoonların, boşaltım kanallarınadoğru hareketini kolaylaştıran sıvıyı salgılayarak sekresyon yapması
- Früktozdan zengin testiküler sıvı salgılayarak Spermatozoonların ihtiyacı olan beslenmesininsağlanması
- Testosteron ve follikül uyarıcı hormonun (FSH) kontrolü altında Sertoli hücreleri, Androjen bağlayıcı protein salgılayarak spermatogenez için gerek duyulan testosteronu, seminifer tübüllerde yoğunlaştırması
- Düşük miktarda da olsa Testosteronu östrojene dönüştürerek salgılanmasını sağlaması.
- İnhibin Hormonu salgılayarak anterior hipofiz bezinden FSH üretimi ve salınımını baskılaması
- Fetal gelişim esnasında AMH salgılayarak erkekte, Müller kanallarının gelişmemesine neden olması ve dişi üreme organlarının gelişimini engellemesi



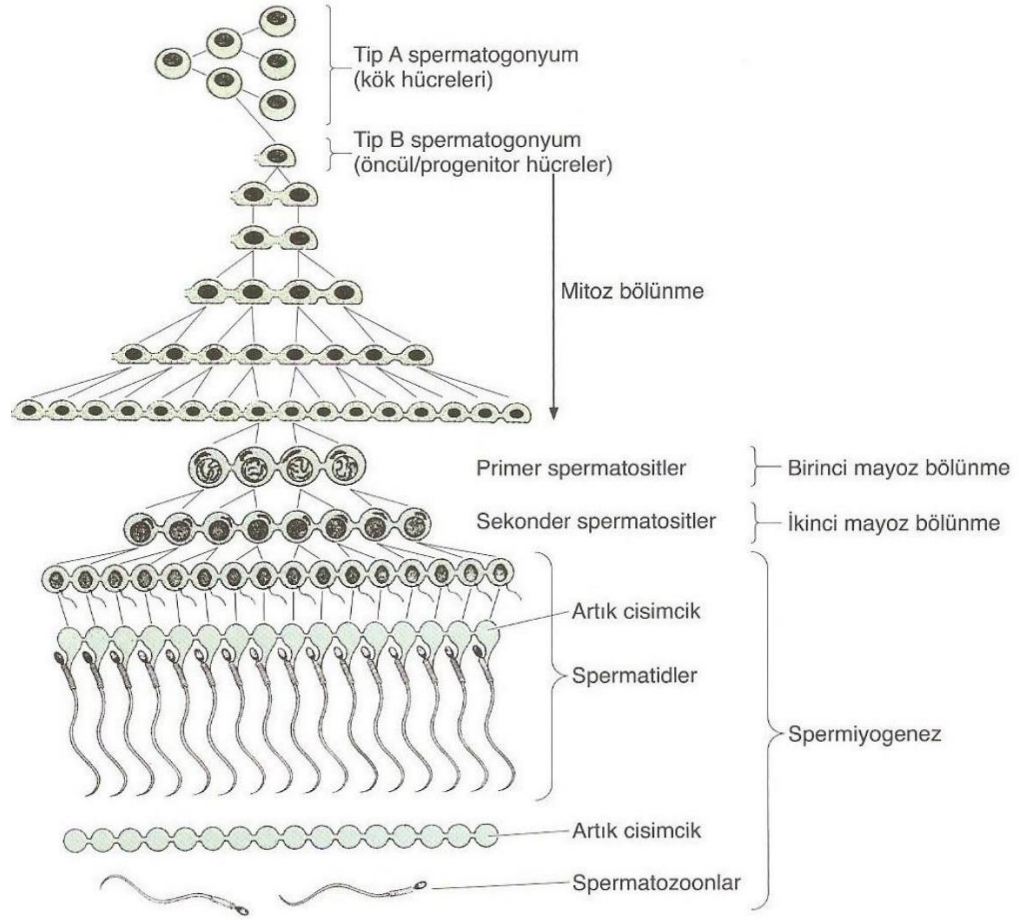
**Şekil 3. Sertoli Hücreleri (Destek Hücreleri)**

## 2.5. Spermatogenezis

Spermatogenezis spermatogonyal kök hücrelerden fonksiyonel olgun sperm hücresi üretimi olmakla beraber olgun sperm hücresi genetik materyale sahip olup, genetik bilgiyi nesilden nesile aktarır. Bu nedenle olgun ve sağlıklı sperm üretimi türlerin devamı açısından oldukça önemlidir(9). Sperm üretimi hormonal ve otokrin/parakrin faktörlerle düzenlenen, diploid haldekispermatozoonların haploid sperm hücresine doğru olgunlaşıp farklılaştığı karmaşık ve aşamalı olaylar dizisinden oluşmaktadır. Hareketli sperm hücresinin meydana geldiği spermiyogenez evresi ise spermatogenezisin nihai basamağıdır. Gonadotropinler, testosteron, östrojen ve büyüme hormonunun spermatogenezise önemli katkıları olmakla birlikte bu hormonların seviyelerindeki azalmaların spermatogenetik faaliyetlerde aksaklıklara neden olduğu bilinmektedir (10). Spermatogenezisin endokrin uyarımı hem folikül uyarıcı hormon (FSH) hem de testisteki Leydig hücreleri tarafından üretilen testosteron aracılığıyla, LH tarafından gerçekleştirilmektedir. Spermatogenezis için hormonal uyarım anahtar rolü üstlenebilecek hormon dışı sinyallerin de spermatogenezisi etkilediğine, yerel kontrol mekanizmaları tarafından da düzenlendiğine yönelik artan kanıtlar bulunmaktadır(11). Sitokinler ve büyüme faktörleri gibi otokrin/parakrin uyarımların da spermatogenezisin hormonal olmayan düzenlenmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu faktörler arasında yer alan proinflatuvar sitokinler de spermatogenezisi olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle erkek infertilitesine yönelik terapötik stratejilerde testiküler otokrin/parakrin etkinin öneminden bahsedilebilmektedir(12). Erkek ve dişi gamet hücrelerinin bir araya gelmesi sonucu fertilizasyon şekillenir. Erkek üreme sisteminin birincil organı skrotum içinde bulunan testislerdir. Testislerin asli görevi erkek gamet hücresinin üretilmesi olup, testosteron üretimi gibi ek işlevleri de yürütür. Erkek gamet hücresinin üretimi testiküler germ hücrelerinden köken alırken, testosteron üretimi ise seminifer tubulleri çevreleyen Leydig hücreleri tarafından gerçekleştirilmektedir. Spermiler seminifer tubullerde üretildikten sonra epididimise taşınarak burada depo edilir(13). Spermatogenezisin başlatılması, sertoli ve Leydig hücrelerinden üretilen sinyaller ile düzenlenir. Leydig ve sertoli hücrelerine ek olarak peritubuler hücreler, makrofajlar ve vasküler dokular gibi diğer testiküler hücreler spermatogenezise katkı sunmaktadır. Örneğin, peritubuler ve sertoli hücreleri germinal epitelin yapısal iskeletini oluşturur, intratubuler basınca karşı

koruma ve spermilerin taşınmasını sağlar, kan testis bariyeri oluşumuna katılır ve seminifer tubullerin fonksiyonlarını düzenler(14).

Fertilizasyonun sağlıklı şekilde gerçekleşebilmesi için sperm hücresinin normal morfolojide olması gerekmektedir. Sağlıklı bir sperm hücresi morfolojik olarak baş, boyun, orta parça ve kuyruk bölümlerinden oluşur ayrıca plazma zarı sperm hücresini baş kısmından kuyruk kısmına kadar sarar. Spermin baş kısmının büyük bölümünü yoğun ve kompakt yapıda, içerisinde paternal DNA bulunan çekirdek oluşturmakla birlikte çekirdeği çevreleyen akrozom yapısı da mevcuttur. Spermin boyun kısmını, çekirdek altında yer alan bağlantı parçası ile dokuz adet üçlü mikrotubulden oluşan proksimal sentriol oluşturur. Spermin orta parçası ise, ilerletici gücü oluşturur ve proksimal sentriolden kuyruğun ucuna 9+2 (ortada iki ve periferde dokuz mikrotubul) şeklinde organize mikrotubuler yapı içererek devam eden santral aksonemden oluşmaktadır. Bu mikrotubuler yapının dışında, protein fosforilasyonu aracılığı ile spermin hareketinden sorumlu olan 9 adet kalın fibriler yapı mevcuttur. Bu yapı, mitokondrilerden meydana gelmiş bir kılıf ile sarılıdır. Sperm ihtiyacı olan enerjiyi mitokondriyal ATP'den elde eder ve orta parça annulus olarak adlandırılan plazmalemma kalınlaşması ile sonlanır. Spermin hareketini sağlayan kuyruk kısmı ise 45 mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) uzunluğunda 0.4-0.5  $\mu\text{m}$  çapında, bir ana parça ve bir terminal parçadan meydana gelmektedir. Sperm kuyruğunda hareketin oluşumunu sağlayan temel yapı olan aksonem, etrafında yoğun dış fibriler yapıyla sperm kuyruğunun %60'nı meydana getiren ve flagellum hareketinin şeklini etkileyen fibröz kılıf yer almaktadır(15). Akrozomal yapıda yer alan hyaluronidaz ve proakrozin gibi hidrolitik enzimler fertilizasyonda önemli işlevler üstlenir. 200-300 milyon spermden sadece 300-500'ü dişi genital kanalına girerek fertilizasyon kısmına gidebilmektedir. Kendi hareket yeteneğini kullanarak dişi genital kanalı içerisinde ilerleyen sperm kapasitasyon ve akrozom reaksiyonu olmak üzere önemli iki reaksiyon oluşturmaktadır. Kapasitasyon ve akrozom reaksiyonu oosit fertilizasyonu için gereklidir(16)



**Şekil 4. Spermatojenik Hücreler**

## 2.6. Spermatogenezisin Aşamaları

Sağlıklı olgun sperm hücresi türün devamından sorumludur. Sperm hücresinin üretilmesi spermatogonyumların çoğalması ve farklılaşması ile başlar, spermatozitlerin ve spermatidlerin oluşumu ile devam eder, son olarak da spermatidlerin fertil olgun sperme dönüşümü ile tamamlanır(10). Spermatogenezis genel olarak 3 evreye ayrılmaktadır. Bu evrelerden ilki spermatogonyumların çoğaldığı mitoz evresidir. İkinci olarak mayoz evresinde diploid haldeki spermatozitler kromozom sayılarını yarıya düşürerek haploid hale gelir. Üçüncü olarak spermiyogenez evresinde ise spermatidlerin olgunlaşması ve farklılaşması gerçekleşerek spermatidlerden olgun sperm hücresi üretilmektedir. Spermatogenezis aşamalarının herhangi birinde meydana gelen

aksamalar, kusurlu sperm hücresi veya azalmış sperm üretimi gibi fizyopatolojik değişikliklere neden olabilmektedir (13). Spermatogenezisin bu aşamalarının tamamlanması için belirli bir süre gereklidir. Bu süre türlere göre farklılık göstermekle birlikte insanlarda 74 gün sürmektedir(17).

### **2.6.1. Mitoz**

Spermatogonyumlar olgun sperm hücrelerinin öncüleri olup, seminifer tubul bazal membran üzerinde bulunan diploid germ hücreleridir. Spermatogonyumlar 6 sperm hücresi üretmek amacıyla bu evrede çoğalma gösterirler. Mikroskop altında incelendiğinde A ve B olmak üzere iki farklı tipi bulunmaktadır. A tipi spermatogonyumlar rezerv hücreleri olup koyu ve soluk çekirdekli olmak üzere iki formdadır. A tipi spermatogonyumların koyu çekirdekli formu mitoz aşamasını geçirmezken, soluk çekirdekli A tip spermatogonyumlar mitozu uğramaktadır. Spermatogonyal kök hücreler olarak adlandırılan soluk çekirdekli A tipi spermatogonyumlar spermatogenezisin devamlılığı açısından oldukça önemlidir. B tipi spermatogonyumlar ise soluk çekirdekli A tipi spermatogonyumlardan üretilmektedir. B tipi spermatogonyumların bazıları mayoz evresi sonrası birincil spermatozitlere farklılaşırken, bazıları lize olmaktadır(18, 19)

### **2.6.2. Mayoz**

Mitoz evresi sonrası oluşan birincil spermatozitler mayoz bölünme hücreleri olup mayoz 1 ve mayoz 2 aşamalarından geçerler. Bu evrede ilk olarak primer spermatozitlerden birinci mayoz bölünme ile ikincil spermatozitler oluşur. Hemen arkasından ikinci mayoz bölünme gerçekleşerek haploid sayıda kromozom içeren spermatidler oluşur. Spermatozitlerin farklı tipleri (pre-leptoten, leptoten, zigoten gibi) bulunmaktadır. B tipi spermatogonyumlardan pre-leptoten spermatozitler oluşmaktadır. Preleptotenler bazal membran üzerinde sabit halde bulunurken leptoten ve zigotenler hareketli yapıdadırlar. Mayoz evresi günlerce sürer ve bu durum spermatozitlerin gelişim ve büyüklüklerinin farklı olmasına neden olur(20).

### 2.6.3. Spermiyogenez

Spermiyogenez spermatidlerin olgun ve hareketli sperm hücresine olgunlaştığı spermatogenezin son aşamasıdır. Spermatidler çekirdek, golgi aygıtı, sentriol ve mitokondriye sahip dairesel bir hücredir. Mayoz sonrası yuvarlak spermatidler spermiyogenez evresine girerler(10). Bu evrede spermatidlerin çekirdek, akrozom ve flagellumunda bazı değişiklikler şekillenir(11). Spermatogenezin geç aşaması olarak adlandırılan spermiyogenez evresinde nükleer bazik proteinlerde morfolojik değişiklikler ve kromatin ağının yeniden şekillenmesi gerçekleşir(21). Kromatinlerin yeniden şekillenmesinde histonlar, histon varyantları ile değiştirilir. Ayrıca, kromatin ağı üzerindeki nükleozomlar çoğunlukla histon bazlı bir yapıdan protamin bazlı bir yapıya dönüşür(9). Ayrıca, bu evrede enzimatik vezikül ve granüllerin sentezi artmaktadır. Spermiyogenez başlangıcında golgi aygıtı küçük ve tek haldeyken granül senteziyle birlikte golgi sayı ve büyüklüğü de artmaktadır. Akrozom ve kuyruk gibi yapıların gelişimi de spermiyogenez evresinde gerçekleşmektedir(20). Spermiyogenez dört evreye ayrılmaktadır. Bunlar golgi, akrozom, flagellum (kuyruk) ve olgunlaşma aşamalarıdır(22). Golgi fazında küçük veziküller içerisinde bulunan granüller birleşerek akrozomu oluştururlar. Bu aşamada radyal simetrik yapıda olan spermatidler polarize olmaya başlar. Bir uçta akrozomu oluşturacak enzimleri salgılayan golgi aygıtı bulunurken diğer uçta mitokondri ile DNA'nın yoğunlaştığı orta parça gelişir(23). Akrozom aşamasında golgi aygıtı çekirdeğin diğer kutbuna doğru hareket ederek yoğunlaşmış çekirdeği çevreler ve akrozomal şapka halini alır. Akrozomal yapıda hyaluronidaz, asit fosfataz, nöraminidaz ve akrozin gibi hidrolitik enzimler bulunmaktadır (24). Kuyruk oluşum aşaması ise bir sentriyolün flagellumu oluşturmasıyla başlar. Aslında bu aşamada oluşan kuyruk hareketli bir silyumdur. Olgunlaşma aşamasında ise rezidüel cisimcikler olarak bilinen fazla stoplazma ise testiküler dokunun makrofajları olarak da görev yapan sertoli hücreleri tarafından ortamdan kaldırılmaktadır(10).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) kararına göre gerçekleştirilmiştir. Çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 28.01.2021 tarihinde etik kurul onayı almıştır. Çalışmada 8-9 aylık Wistar albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. 60 adet erkek rat rastgele 6 gruba ayrıldı (n=10). Deney sonuna kadar 5'li kafeslerde tutulmak üzere planlandı. Çalışma grupları; Kontrol Grubu (K), Sham Grubu, (SH), Seftriakson Grubu (S), Ertapenem Grubu (E) Trimetoprim/ Sulfametaksazol Grubu (B) ve Vankomisin Grubu (V) şeklinde oluşturuldu. Çalışma süresi sekiz hafta olarak belirlendi. Sıçanlar standart laboratuvar koşullarında, 12 saat aydınlıkta 12 saat karanlıkta, 21 derece sıcaklıkta, Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde tutulacaktır, hayvanların beslenmesinde standart pellet yemi ve şehir çeşme suyu kullanılacaktır Sıçanların ortama adaptasyonu için ilk hafta herhangi bir uygulama gerçekleştirilmedi.

Çalışmamızda Antibiyotikler 24 saatte bir olacak şekilde IM(intramuskuler) olarak uygulandı.

Kontrol grubuna insülin enjektörü kullanılarak intraperitoneal 10mg/kg dozunda salin enjeksiyonu yapılacaktır. Grup III-XVIII'deki ratlara antibiyotikler doz ayarlanmış şekilde (Seftriakson 30 mg/gün, Ertapenem 60mg/kg/gün, Vankomisin 100 mg/kg/gün, ve Trimetoprim/ Sulfametaksazol 4/20 mg/kg/gün intramuskuler olarak) uygulandı.

Sekiz haftalık deneysel çalışmanın sonunda sıçanlara ksilazin ketamin anestezi uygulandı. Anestezi altındaki hayvanlardan intrakardiyak yöntemle kan örnekleri toplanarak hayvanların yaşamı sonlandırıldı.

Ratlara intraperitoneal olarak ketamin (90 mg / kg) ve xylazine (10 mg / kg) ile anestezi uygulanacak ve bilateral inguinal orşiektomi yapılacaktır. Testisler Bovin Solüsyonu (7.5 ml sature picric asit, 2.65 ml glacial asetik asit ve 2.5 ml %7'lik

formaldehit) ile tespit edilecek, fiksasyonun ardından %70'lik alkole konulacak ve her bir testisin bir kesit yüzü örneklendirilerek parafine gömüldü. Parafine gömülü dokulardan 3-5 mikron kalınlığında kesitler alınacak ve Hematoksilen&Eozin ile boyanan preparatlar ışık mikroskobu altında incelendi.

Sağ testis Patoloji amaçlı patoloji anabilim dalına ve sol testis ise biyokimyasal analiz amaçlı biyokimya anabilim dalına verildi.

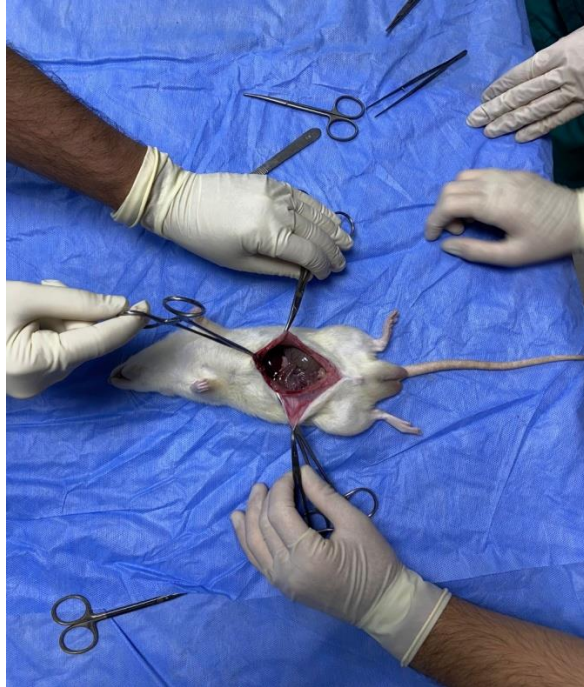
Intrakardiyak olarak heparin sürülmüş tüplere kan örnekleri alındı.

### **3.1. Deneyin Sonlandırılması ve Anestezi**

21gün devam eden çalışmadan sonra 22. Gün ratların total olarak ağırlığı ölçüldükten sonra intraperitoneal yolla 50 mg/kg ketamin hidroklorür ve 10 mg/kg xylazine hidrokloritinin antiseptik koşullarda uygulanarak anestezi sağlandı. Anestezi baskısındaki ratların povidon iyot kullanılarak cilt hijyeni tamamlandıktan sonra, ameliyat masasına alındı tüm bacakların tesbiti yapıldı. Ratlara laparotomi operasyonu uygulandıktan sonra bilateral testisleri bütün olarak çıkarıldı, kan numuneleri alındıktan sonra yüksek miktar anestezi madde eklenerek ötenazi uygulandı. Bu ratlardan alınan sağ testis histomorfometrik irdelenmesi için %10'luk formaldehite bırakılırken; sol testis dokusu da biyokimyasal irdelenmesi yapılması için -80°C de korumaya alındı.



**Resim 1.**Anestezi Uygulanması



**Resim 2.** Laparotomi Operasyonu



**Resim 3.** Testislerin bilateral total eksizyonu

### **3.2. Histolojik Teknikler ve Analizler**

Deneydeki tüm hayvanlara ötenazi ardından nekroskopileri yapıldı. Testisdokuları Histopatolojik incelenmesi açısından değerlendirilmesi amacıyla %10 luk tamponize formaldehit (pH 7.2 -7.4 arasında) içersine bırakılarak tespit edildi.12 saat şehir içme suyunda yıkanan tespit edilen dokular 4 mm olacak şekilde inceltildi.Parafin bloklamadan önce %50 lik %80 lik %96 lık ve %100 lük alkol derecesi,ksilol ve parafin serileri uygulamaları yapıldı.Bu işlemlerden sonra mikrotom kullanılarak 4 mikron inceliğindeki parafin doku blokları kesitleri iki aşamalı şeklinde önce 37 °C lik su banyosuna sokulup açılması sağlandı.ikinci aşama olarak kurutma işlemi öncesi lamlara koyulup 54 °C lik etüv için hazır hale getirildi.Kurutma sonrasında deparafinize etmek için ksilol kullanıldı.Bir daha 100, 96, 80 ve 70 °C'lik alkol serilerinden de geçirildikten sonra Hematoksilen Eozin (H&E) ile boyandı. Son olarak dereceli alkol (%80, %96, %100) ve ksilolden geçirilip yapıştırıcı (Entellan) yardımıyla lamel ile kapatıldı. Nikon

Eclipse Ni-U ışık mikroskobu, Nikon DS-Fi2 kamera ve Nikon NIS-Elements Documentation görüntü değerlendirme programı ile analiz edilerek histopatolojik değerlendirmeler tamamlanıp fotoğraflar kaydedildi.

Seminifer Tübül epitel kalınlığı ve tübül çapı ölçümü Johnsen's testiküler histolojik dejenerasyon puanlaması nedeniyle bakılan preperatlar Hematoksilen Eozin ile boyanarak incelendi.

Johnsen's testiküler histolojik dejenerasyon puanlaması:

10. Çok katmanlı, bol miktarda spermatozoa ve standart çaplı lümen içeren tübuluslar<sup>[1][SEP]</sup>
9. Germinal epitelde çok katmanlı, ancak disorganize epitelyal görünüm<sup>[1][SEP]</sup>
8. Germinal epitel çok katmanlı, ancak lümen kesitlerinde 10 dan düşük sayıda spermatozoa
7. Bol spermatid mevcut, ancak spermatozoa bulunmuyor<sup>[1][SEP]</sup>
6. Spermatozoa bulunmuyor , 10' dan düşük sayıda spermatid mevcut<sup>[1][SEP]</sup>
5. Spermatozoa veya spermatid bulunmuyor ancak spermatositler var
- <sup>[1][SEP]</sup>4. Spermatozoa veya spermatid bulunmuyor, 5' ten düşük sayıda spermatosit var<sup>[1][SEP]</sup>
3. Görülmüş olan tek germ hücreleri spermatogonyumlar<sup>[1][SEP]</sup>
2. Germ hücreleri bulunmuyor, yalnızca Sertoli hücreleri görülüyor
- <sup>[1][SEP]</sup>1. Seminifer tübuluslarda hücre bulunmuyor.

Seminifer Tübulusların ölçümlerinde gruptaki tüm ratlara ait preperatlara ve her preperat için 100 adet tübül ölçümü yapıldı. 10 luk büyütme kullanılarak bir testisin her iki yarı kesitinden testis çevresinin iki sıra medialinde bulunan kesit 4'e bölünüp ölçüm yapıldı. Kesitlerdeki tübulusların uzunlamasına ve enlemesine olarak en uzun ve

en kısa çapları ölçölüp, epitelin en kalın ve en ince kısımları da ölçölerek ortalamaları hesaplandı.

### **3.2.1. Biyokimyasal Ölçümlerde Kullanılan Cihazlar**

Numunelerin saklanması için derin dondurucu (New Brunswick Scientific U570), Soğutmalı Santrifüj (Thermo Scientific SL 16 R, UK) ve numunelerin porsiyonlanması için kalibre edilmiş pipet (Thermo Scientific, FINNIPETTE F2 Finland) kullanıldı. Alınan dokuların homojenizasyonu için ultrasonik homojenizatör (Comecta CY-500) kullanıldı.

MDA, GSH, ve ELISA ölçümleri için Thermo Fisher Scientific Multiscan Go (Finland) cihazı kullanıldı.

### **3.2.2. Kan örneklerinin alınması**

Çalışmada kullanılan tüm ratlardan jelli sarı kapaklı biyokimya tüplerine (BD Vacutainer SST II Advance) 5 mL kan örneği alındı. Alınan kanlar 20 dakika bekletildikten sonra 1500 x g'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri ependorflara porsiyonlanarak analizler için çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı.

### **3.2.3. Testis Dokusunun Ultrasonik Homojenizatörde Homojenizasyon**

Testis dokusu çıkarıldıktan sonra oksidatif stres parametrelerine bakmak üzere önce sıvı nitrojende bekletildikten sonra -80 °C'de saklandı.

Homojenizasyon için yeterli miktarda Fosfat Tampon Tuz Çözeltisi [(PBS); (pH:7.00)] hazırlandı. Dokuların ağırlıkları tartılıp ölçüldü not alındı. Doku Ağırlığının 9 katı kadar Tampon miktarı hesaplaması yapıldı. (Doku ağırlığı x 9). Soğuk zincirde (buzlarla doldurulmuş kap içinde) Homojenizasyon işlemi için dokular tüplere konulup tampon çözeltinin %50 lik kısmı eklenerek başlandı, 6 saniye homojenizasyon sonrasında tampon çözeltinin kalan %50 lik kısmı da eklendi. Homojenizasyon tamamlanana kadar beklendi. Oluşan homojen örnekler MDA ve GSH seviyesi

belirlenmesi ve Protein miktar tayini hesaplanması için -80 °C’de ependorflara porsiyonlanarak saklandı.

### **3.2.4. Biyokimyasal Parametreler**

#### **3.2.4.1. Protein Tayini**

Tarihte ilk olarak 1976 senesinde,Bradforda ait olan, boyanın proteine bağlanması olayına dayanan yöntem kullanılarak protein miktar tayini yapılmıştır.Coomassie Brilliant Blue G–250 boyası kullanılır. Özet olarakfosfatlı ortamda Coomassie Brilliant Blue G-250 boyası ile birleşerekfarklı renkli yapı oluşturmasıdır.Pozitif yükü olan proteinlerle ile negatif yükü olan Coomassie Brilliant Blue G–250 boyası birleşek kırmızı rengin maviye değişmesine neden olurlar.1 mg/ml yoğunluğunda olmak üzere sığır serum albümin (BSA) standart stok çözelti olarak kullanılmak üzere hazırlandı.farklı konsantrasyonlarda stok çözeltiden standart çözeltiler oluşturuldu.farklı çözelti konsantrasyonları ve farklı absorbans değerleri kullanılarak kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.bu şekilde kalibrasyon eğrisindeki formül yardımıyla protein miktarı (mg/ml) hesaplandı.Hesaplanan sonuç gram dokuya oranlanarak gram dokudaki protein miktarı bulundu.

#### **3.2.4.2. Malondialdehit (MDA) Düzeyi Ölçümü**

Testis dokusunda Malondialdehid (MDA) miktarı tayini, UV Spektrofotometre aracılığı ile Hammode ve Arkadaşları’nın modifiye ettiği, çift kaynatma esasına dayalı yöntem ile çalışıldı. MDA ana stok çözeltisi distile su ve 1,1,3,3 tetramethoksiopropan ile 0,01 uL/mL olacak şekilde hazırlandı, farklı konsantrasyonlarda dilue edilerek standart eğrisi oluşturuldu. Çift kaynatma esasının ilk kaynatma aşamasında örneklerle trikloroasetik (TCA) asit eklendi, proteinlere bağlı olan MDA’nın serbestleşmesi için proteinler çöktürüldü, sonrasında santrifüj edilip süpernatanı ayrılarak total MDA’nın, TBA eklenerek sıcak ve asidik ortamda reaksiyona girmesi sağlanarak ikinci kaynatma ile renkli kompleks oluşturması sağlandı. TBA-MDA’nın oluşturduğu renkli kompleks,

532 nm dalga boyunda MDA konsantrasyonu doğru orantılı olarak ölçüldü. Sonuçlar dokuda ölçülen protein miktarına oranlanarak nmol/g protein şeklinde verilmiştir.

#### **3.2.4.3. Glutasyon (GSH) (Redükte glutasyon) Düzeyi Ölçümü**

Testis dokusunda GSH düzeyi ölçümü için yarışmalı inhibisyon ELISA yöntemi ile çalışan (ELK Biotechnology Rat LH ELISA Kit, Cat. No: ELK8577) ticari kit kullanıldı. Sonuçlar 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P- logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/mL olarak ifade edildi. Kitin analiz aralığı 1.57-100 ng/mL ve hassasiyet 0.48 ng/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV <%10 ve inter-assay olarak CV<%10 şeklindedir. Sonuçlar dokuda ölçülen protein miktarına oranlanarak nmol/mg protein şeklinde verilmiştir.

#### **3.2.4.4. LH Düzeyi Ölçümü**

Serum LH düzeyi ölçümü için yarışmalı inhibisyon ELISA yöntemi ile çalışan (ELK Biotechnology Rat LH ELISA Kit, Cat. No: ELK2367) ticari kit kullanıldı. Sonuçlar 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P- logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/mL olarak ifade edildi. Kitin analiz aralığı 125-8000 pg/mL ve hassasiyet 37.59 pg/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV <%10 ve inter-assay olarak CV<%10 şeklindedir.

#### **3.2.4.5. FSH Düzeyi Ölçümü**

Serum FSH düzeyi ölçümü için yarışmalı inhibisyon ELISA yöntemi ile çalışan (ELK Biotechnology Rat FSH ELISA Kit, Cat. No: ELK1315) ticari kit kullanıldı. Sonuçlar 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P- logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/mL olarak ifade edildi. Kitin analiz aralığı 3.13-200 ng/mL ve hassasiyet 0.91 ng/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV <%10 ve inter-assay olarak CV<%10 şeklindedir.

#### **3.2.4.6. Östradiol Düzeyi Ölçümü**

Serum östradiol düzeyi ölçümü için yarışmalı inhibisyon ELISA yöntemi ile çalışan (ELK Biotechnology Rat E2 ELISA Kit, Cat. No: ELK8714) ticari kit kullanıldı. Sonuçlar 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P- logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/mL olarak ifade edildi. Kitin analiz aralığı 15.63-1000 pg/mL ve hassasiyet 4.45 pg/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV <%10 ve inter-assay olarak CV<%10 şeklindedir.

#### **3.2.4.7. Testosteron Düzeyi Ölçümü**

Serum testosteron düzeyi ölçümü için yarışmalı inhibisyon ELISA yöntemi ile çalışan (ELK Biotechnology Rat Testosteron ELISA Kit, Cat. No: ELK8314) ticari kit kullanıldı. Sonuçlar 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P- logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/mL olarak ifade edildi. Kitin analiz aralığı 156.25-10000 pg/mL ve hassasiyet 6.49 pg/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV <%10 ve inter-assay olarak CV<%10 şeklindedir.

#### **3.2.4.8 İstatistiksel Analiz**

Elde edilen bulguların verileri istatistiksel analizi SPSS (V23 Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak istatistik analizi yapıldı. Kategorik değişiklikler sayı ve frekans olarak verildi. Sürekli değişkenler ise Median ve Çeyrekler Arası Aralık(ÇAD) şeklinde verildi. Normal dağılımı değerlendirmek için Shapiro-Wilk Testi kullanıldı. Kategorik değişiklikler için Ki-Kare Testi, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak istatistik analizi yapıldı.  $p < 0.005$  istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 60 wistar rat dahil edildi. Dört grup antibiyotik verilip iki grup ise kontrol ve sham grubu idi. Ratların hormonal parametreleri ve inflamatuvar parametreleri değerlendirildi.

Ortanca testosteron seviyesi kontrol grubunda 254.70 (250.90-264.60), Sham grubunda 246.60 (242.60-265.10), Trimetaprim sulfametaksazon grubunda 253.30 (236.60-262.50), Seftriakson grubunda 192.80 (200.40-248.40), Ertapenem grubunda 245.60 (240.40-252.50) ve Vankomisin grubunda 258.40 (229.00-262.30) idi. Seftriakson grubu diğer gruplara ve kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. ( $p=0.004$ ).

LH seviyeleri değerlendirildiğinde, kontrol grubunda 162.40 (158.60-186.50), Sham grubunda 176.20 (175.70-190.60), Trimetaprim sulfametaksazon grubunda 171.10 (165.10-190.20), Seftriakson grubunda 155.00 (140.20-174.00), Ertapenem grubunda 170.10 (167.20-184.10) ve Vankomisin grubunda 174.00 (158.60-193.40). Gruplar arasında ise anlamlı fark yoktu ( $p=0.251$ ).

FSH seviyeleri değerlendirildiğinde ise kontrol grubunda 31.00 (27.80-32.70), Sham grubunda 34.00 (33.70-35.80), Trimetaprim sulfametaksazon grubunda 31.00 (28.60-34.10), Seftriakson grubunda 31.30 (30.00-35.20), Ertapenem grubunda 30.70 (28.80-32.10) ve Vankomisin grubunda 33.10 (31.50-34.20) idi. Gruplar arasında ise yine anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.196$ ). (Tablo 1)

**Tablo 1.**Gruplar arası hormon parametrelerinin karşılaştırılması

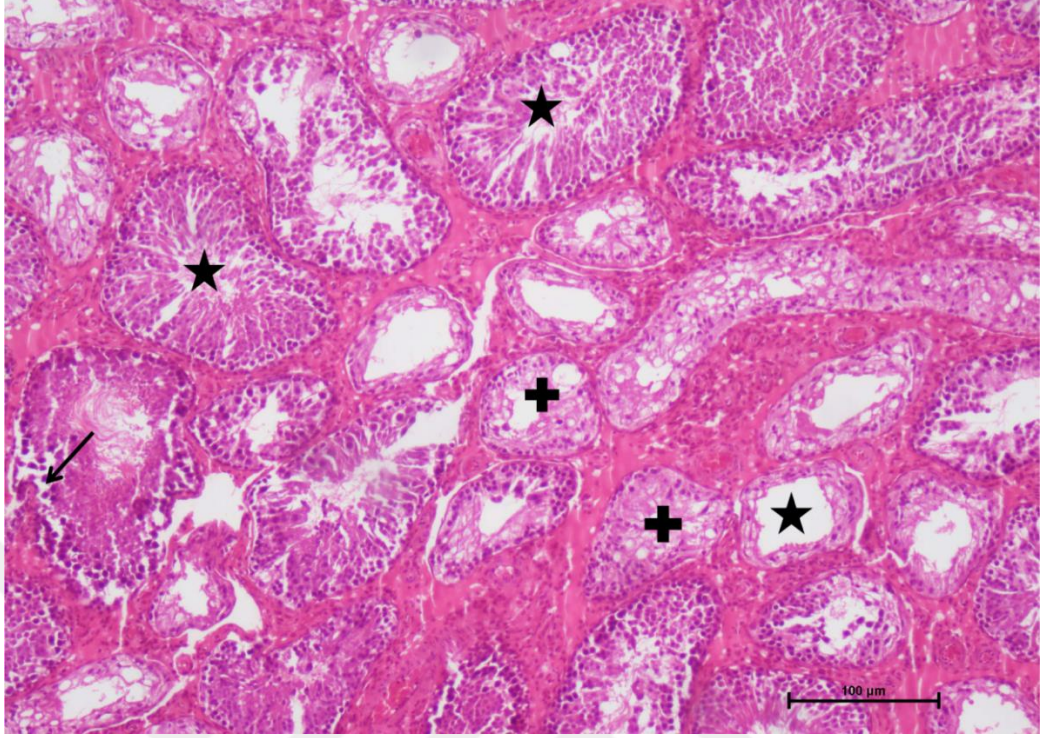
|             | Kontrol Grubu |               | Sham    |               | Trimet+Sulfa |               | Seftriakson |               | Ertapenem |               | Vankomisin |               | p değeri |
|-------------|---------------|---------------|---------|---------------|--------------|---------------|-------------|---------------|-----------|---------------|------------|---------------|----------|
|             | Ortanca       | ÇAD           | Ortanca | ÇAD           | Ortanca      | ÇAD           | Ortanca     | ÇAD           | Ortanca   | ÇAD           | Ortanca    | ÇAD           |          |
| Testosteron | 254.70        | 250.90-264.60 | 246.60  | 242.60-253.30 | 253.30       | 236.60-262.50 | 192.80      | 200.40-248.40 | 245.60    | 240.40-252.50 | 258.40     | 229.00-262.30 | 0.004    |
| LH          | 162.40        | 158.60-186.50 | 176.20  | 175.70-190.60 | 171.10       | 165.10-190.20 | 155.00      | 140.20-174.0  | 170.10    | 167.20-184.10 | 174.00     | 158.60-193.40 | 0.251    |
| FSH         | 31.00         | 27.80-32.70   | 34.00   | 33.70-35.80   | 31.00        | 28.60-34.10   | 31.30       | 30.00-35.20   | 30.70     | 28.80-32.10   | 33.10      | 31.50-34.20   | 0.196    |
| E2          | 31.61         | 29.21-37.52   | 40.20   | 34.21-43.90   | 36.65        | 29.18-38.95   | 32.59       | 18.11-40.89   | 33.80     | 29.73-35.79   | 30.18      | 26.52-33.78   | 0.251    |

Deney hayvanlarının inflamatuvar parametreleri değerlendirildiğinde ise MDA kontrol grubunda 1.71 (1.45-1.78), Sham grubunda 1.63 (1.50-2.12), Trimetaprim sulfametaksazon grubunda 1.66 (1.49-1.94), Seftriakson grubunda 1.94 (1.61-2.01), Ertapenem grubunda 2.27 (1.94-2.62) ve Vankomisin grubunda 2.31 (1.79-3.77) idi.

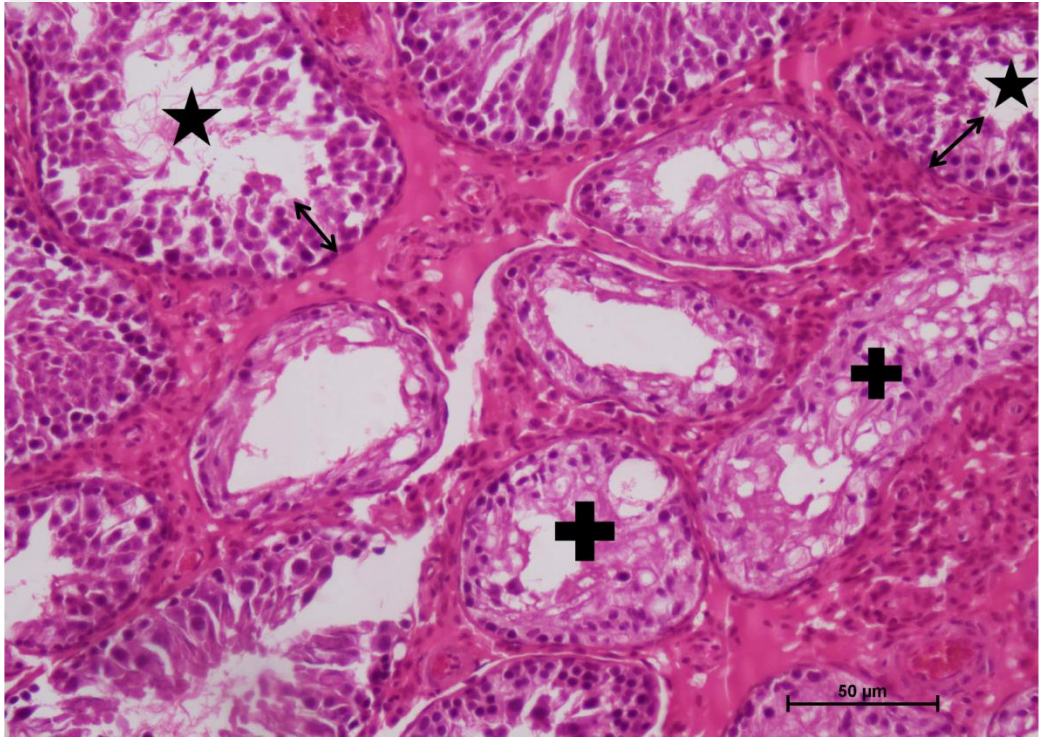
GSH seviyeleri değerlendirildiğinde ise kontrol grubunda 1.42 (1.33-1.49), Sham grubunda 1.21 (1.05-1.56), Trimetaprim sulfametaksazon grubunda 1.22 (1.05-1.38), Seftriakson grubunda 0.98 (0.88-1.06), Ertapenem grubunda 1.14 (1.00-1.26) ve Vankomisin grubunda 1.10 (1.04-1.24) idi. Gruplar arasında istatistiki anlamlı fark vardı ( $p=0.014$ ). Alt grup analizi yapıldığında ise Kontrol grubuna kıyasla Seftriakson, Ertapenem ve Vankomisin grubunda GSH değerleri istatistiki olarak anlamlı daha düşüktü ( $p<0.001$ ,  $p=0.004$  ve  $p=0.024$ , sırasıyla). Jhonson skorları değerlendirildiğinde ise seftriakson kolunda kontrol ve Sham grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşüktü. Epitel kalınlığı ve Tübül çapı ise yine kontrol ve Sham grubuyla karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı daha düşüktü ( $p=0.001$  ve  $p=0.001$  sırasıyla). Ek olarak alt gruplar değerlendirildiğinde ise yine seftriakson grubunda diğer antibiyotik gruplarına (Trimetoprim + sulfametaksazon, Ertapenem ve Vankomisin) göre hem Jhonson skorları hem Epitel kalınlığı hem de Tübül çapı istatistiki anlamlı daha düşüktü (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ) (Tablo 2)

**Tablo 2.**Gruplar arası oksidatif stres,Jhonson skoru,Epitel kalınlığı ve Tubül çapı Karşılaştırılması

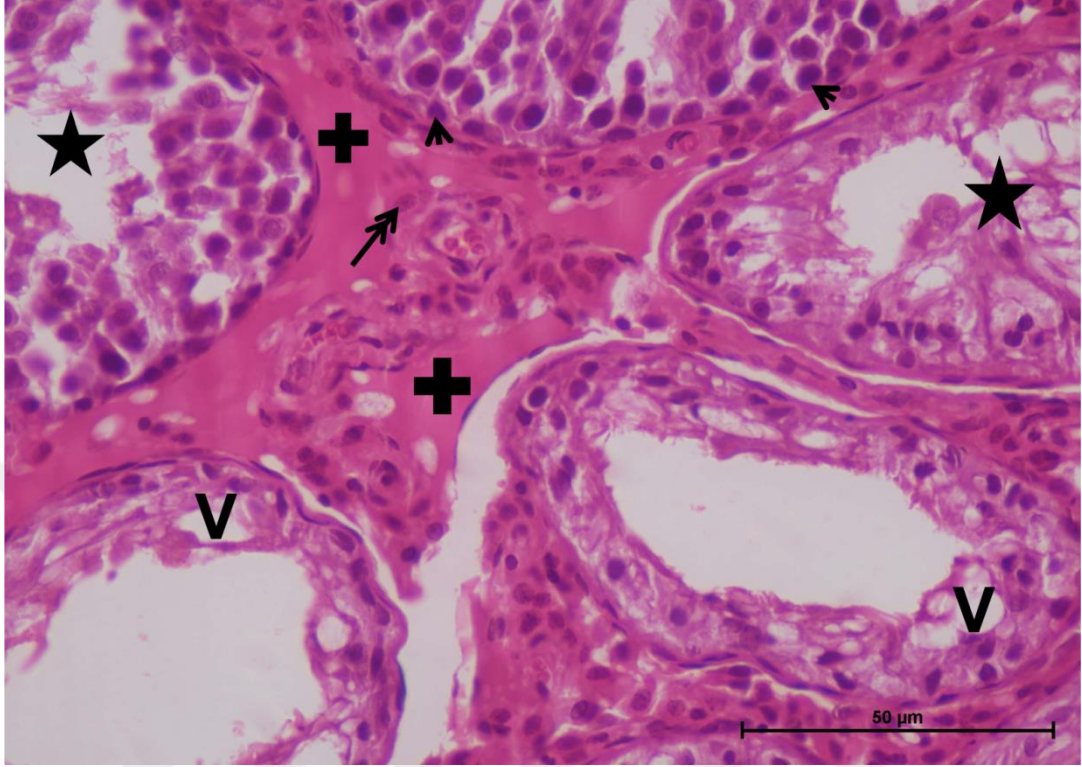
|                     | Kontrol<br>Grubu |                   | Sham    |                   | Trimet+Sulfa |                   | Seftriakson |                   | Ertapenem |                   | Vankomisin |                   |             |
|---------------------|------------------|-------------------|---------|-------------------|--------------|-------------------|-------------|-------------------|-----------|-------------------|------------|-------------------|-------------|
|                     | Ortanca          | ÇAD               | Ortanca | ÇAD               | Ortanca      | ÇAD               | Ortanca     | ÇAD               | Ortanca   | ÇAD               | Ortanca    | ÇAD               | p<br>değeri |
| MDA                 | 1.71             | 1.45-1.78         | 1.63    | 1.50-2.12         | 1.66         | 1.49-1.94         | 1.94        | 1.61-2.01         | 2.27      | 1.94-2.62         | 2.31       | 1.79-3.77         | 0.207       |
| GSH                 | 1.42             | 1.33-1.49         | 1.21    | 1.05-1.56         | 1.22         | 1.05-1.38         | 0.98        | 0.88-1.06         | 1.14      | 1.00-1.26         | 1.10       | 1.04-1.24         | 0.014       |
| Jhonson             | 933.50           | 925.00-<br>948.00 | 890.00  | 875.00-<br>903.00 | 872.50       | 827.00-<br>912.00 | 654.00      | 409.00-<br>748.00 | 908.50    | 889.00-<br>938.00 | 895.00     | 896.00-<br>958.00 | 0.001       |
| Epitel<br>kalınlığı | 31.00            | 29.33-<br>34.76   | 29.95   | 27.01-30.76       | 26.99        | 26.38-<br>28.43   | 16.76       | 13.75-171-<br>.12 | 29.69     | 28.07-<br>30.67   | 28.54      | 26.78-<br>29.59   | 0.001       |
| Tübül<br>çapı       | 152.41           | 152.12-<br>155.86 | 163.91  | 147.97-<br>166.74 | 148.99       | 143.25-<br>155.44 | 119.13      | 102.90-<br>124.80 | 155.97    | 153.25-<br>157.98 | 148.63     | 134.83-<br>152.25 | 0.001       |



**Resim 4.** Seftriakson grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız), seminifer epitelde ayrılma bölgesi(ok), seminifer tübül epiteli bozunumu (+). H&E, 10X.

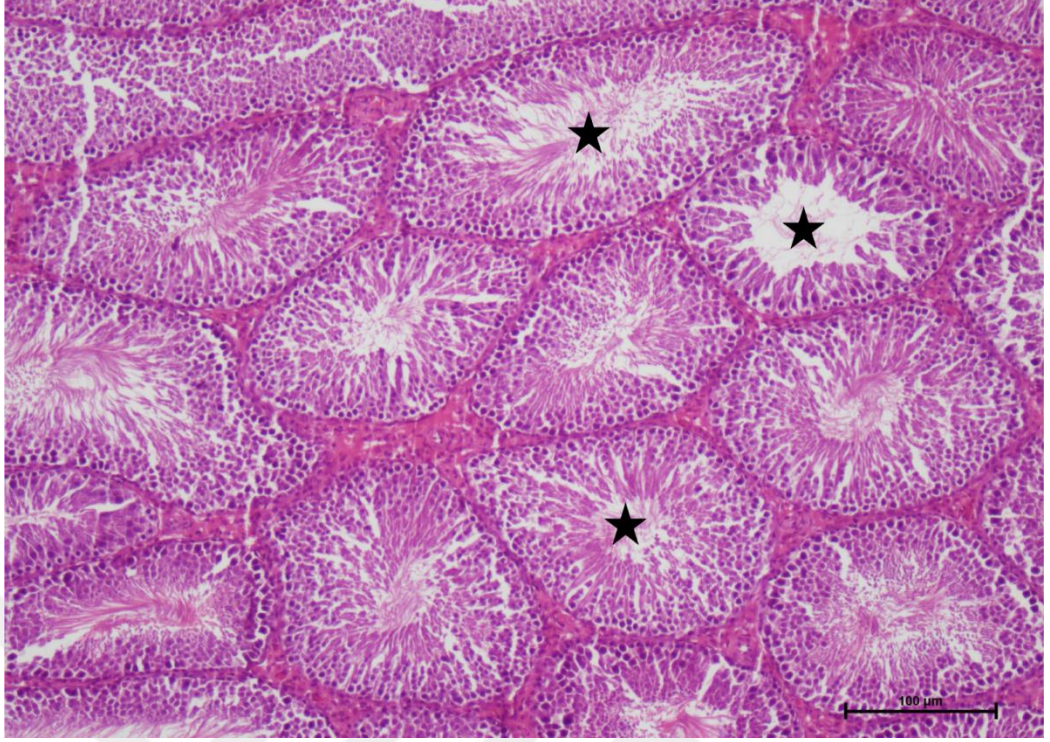


**Resim 5.** Seftriakson grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız), Seminifer epitel (iki yönlü ok), Seminifer tübül bozunumu (+). H&E, 20X.

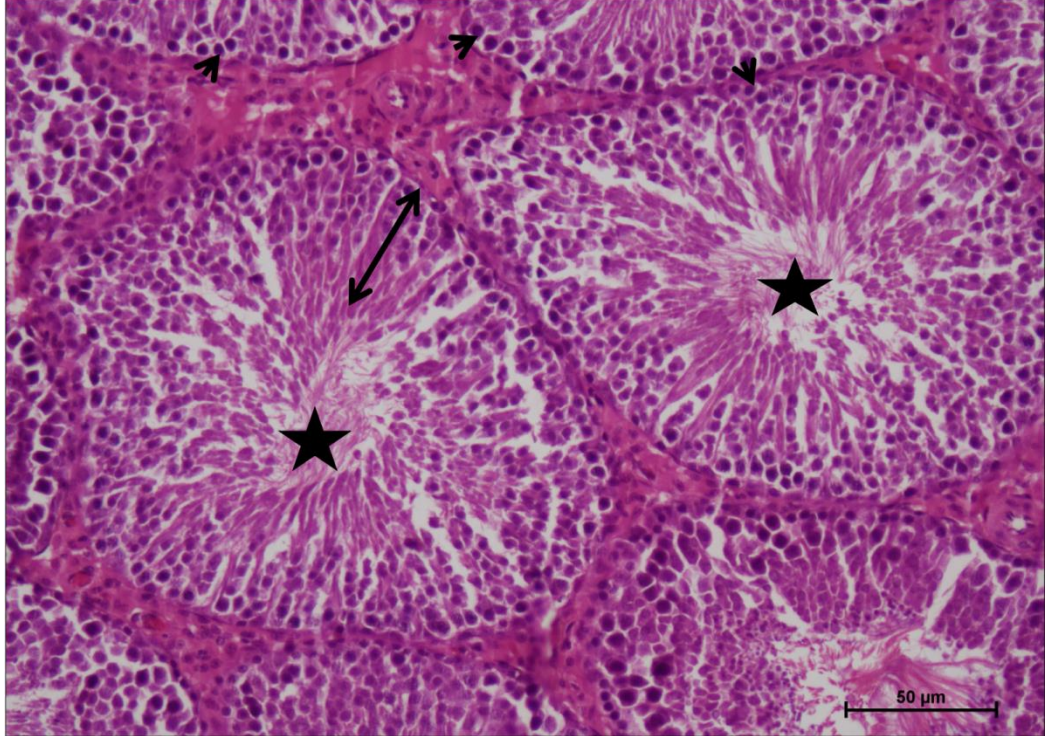


**Resim 6.** Seftriakson grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız), tübüller arası alanda artma ve ödemli değişimler (+), Leydig hücresi (iki uçlu ok), Sertoli hücresi (ok), spermatogonyum (ok başı), Seminifer epitelde Vakuolizasyon (V). H&E, 40X.

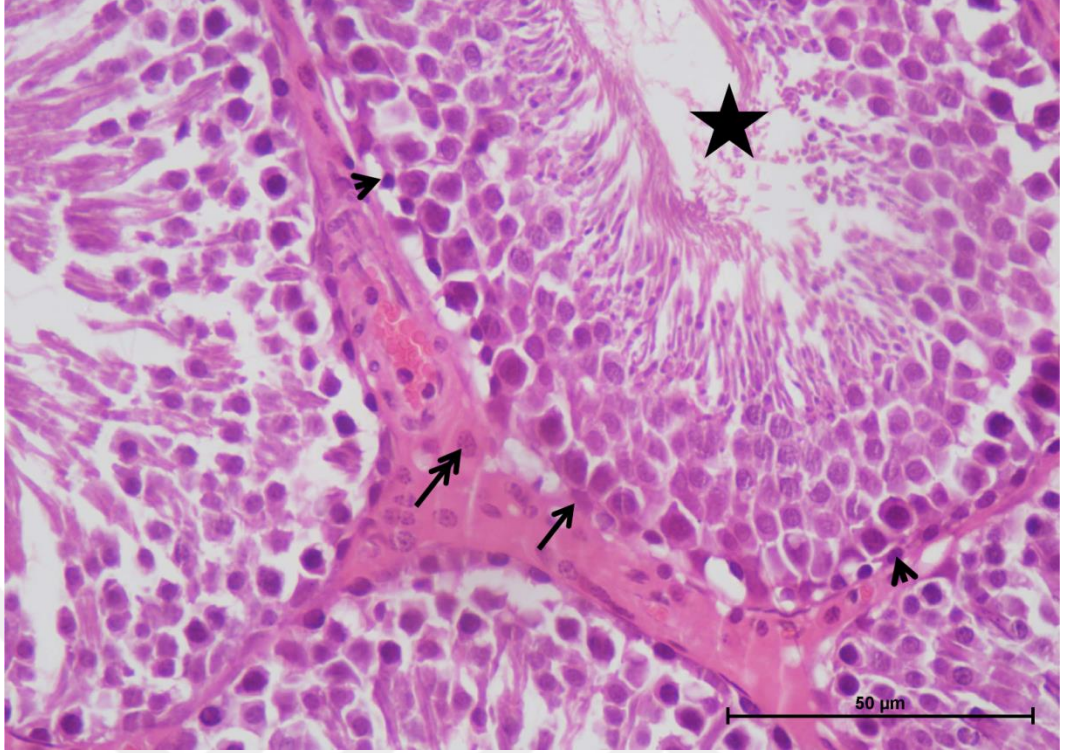
Seftriakson grubunda, Hematoksilen eozin ile boyanan kesitlerde, seminifer epitellerde vakuolizasyon,, dejenerasyon ve organize hücre tabakalarında bozulma, seminifer tübül lümenlerinde dejenere hücre artıkları izlendi. . İnterstisyel alanda Leydig hücrelerinde hidropik dejenerasyon ve düzensiz hücre çekirdekleri görüldü. (Resim 4,5 ve 6)



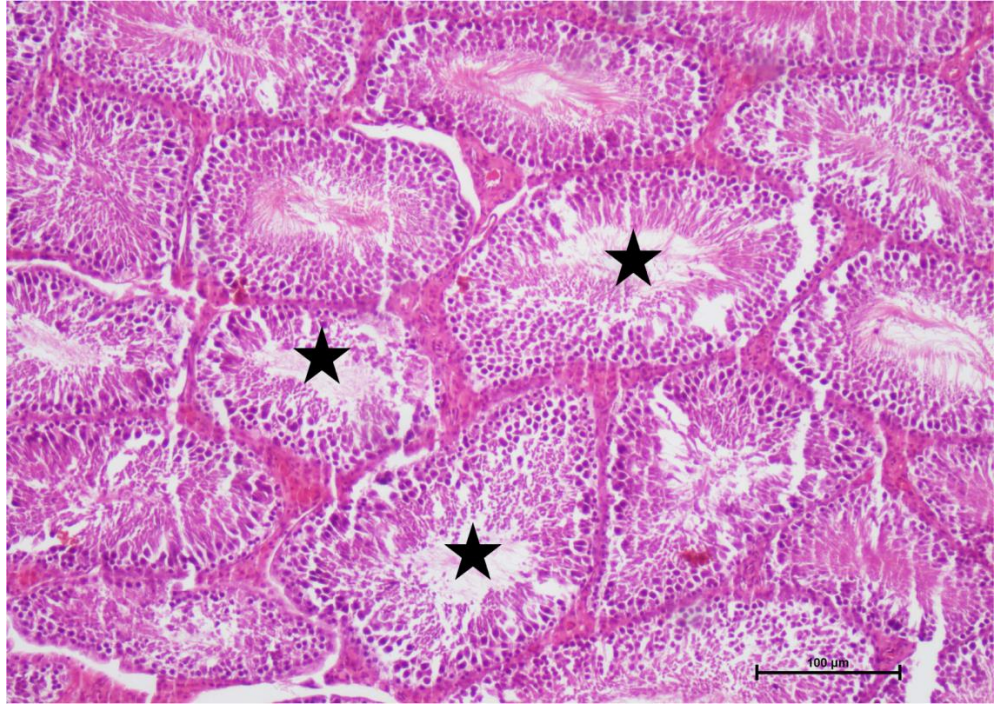
**Resim 7.** Kontrol grubu: Seminifer tubulus lümeni (siyah yıldız). H&E, X10.



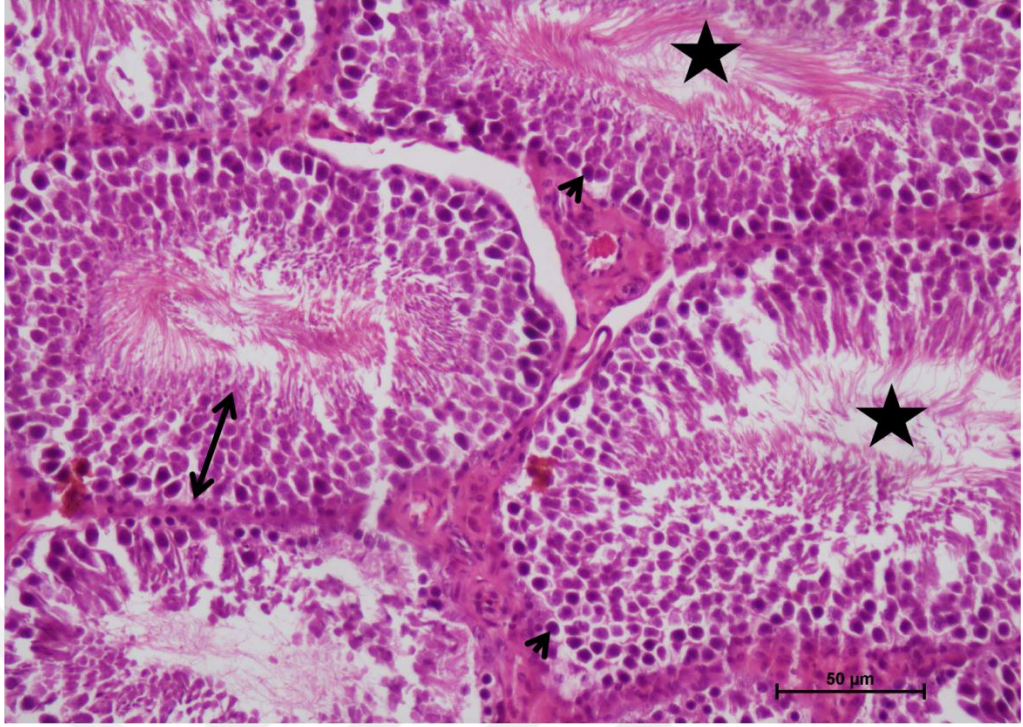
**Resim 8.**Kontrol grubu: Seminifer epitel (iki yönlü ok), Seminifer tubulus lümeni (yıldız), spermatogonyum (ok ucu ). H&E, 20X.



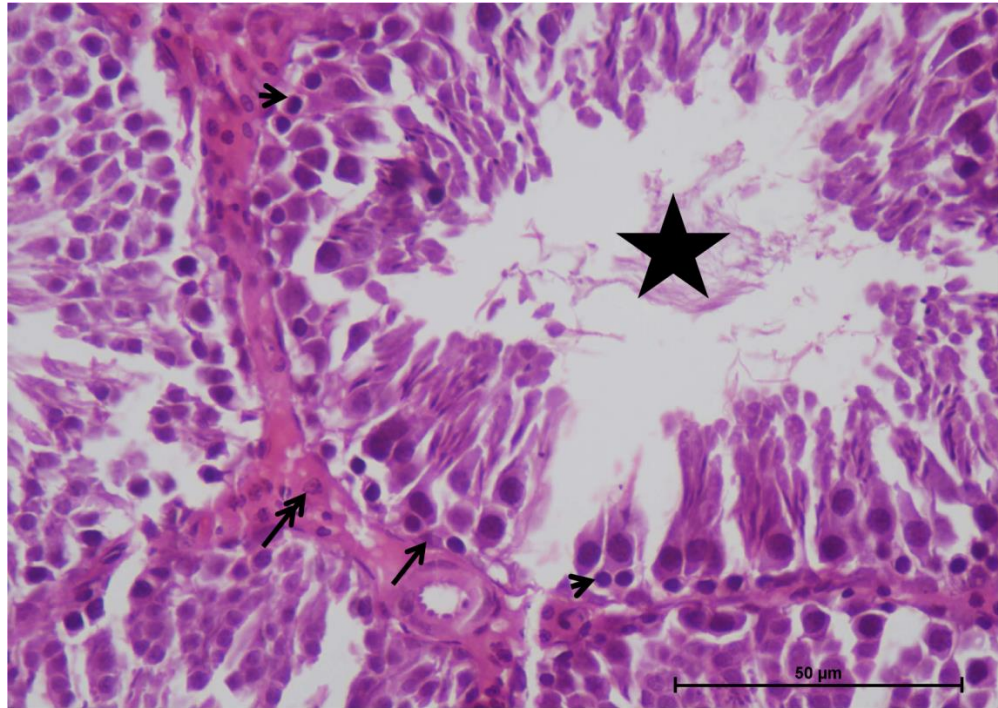
**Resim 9.**Kontrol grubu: Seminifer tubul lümeni (yıldız), Sertoli hücresi (ok), spermatogonyum (ok ucu), Leydig hücresi (iki uçlu ok). H&E, 40X.



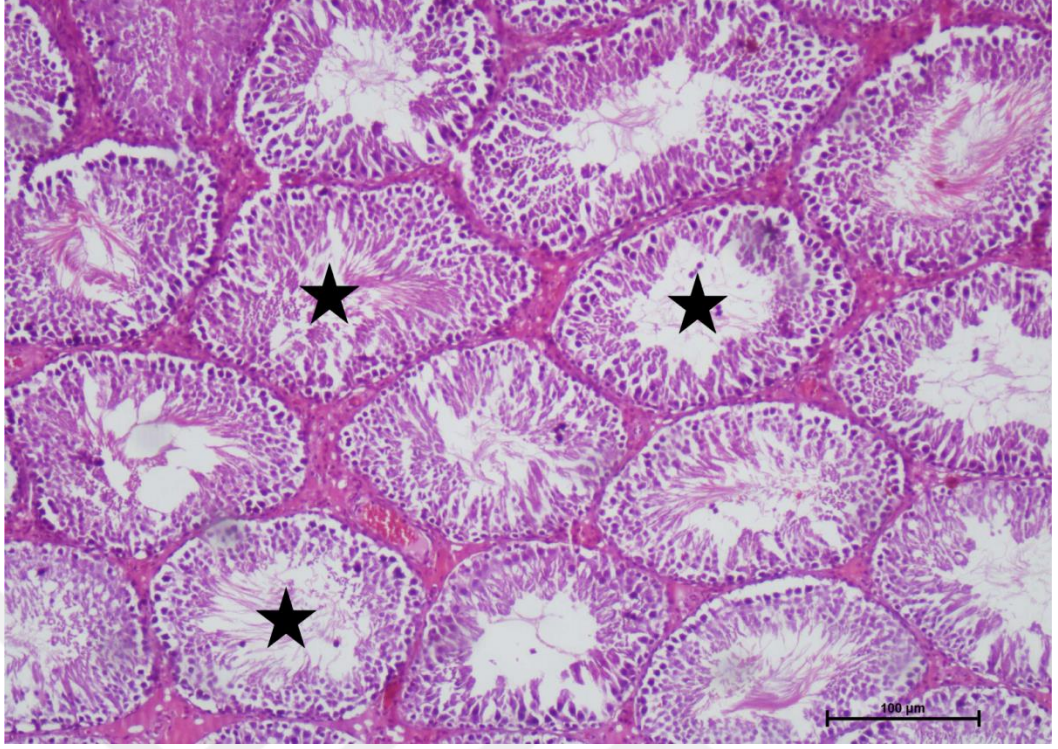
**Resim 10.** Trimetoprim/ Sulfametaksazol: Seminifer tubul lümeni (yıldız). H&E, X10.



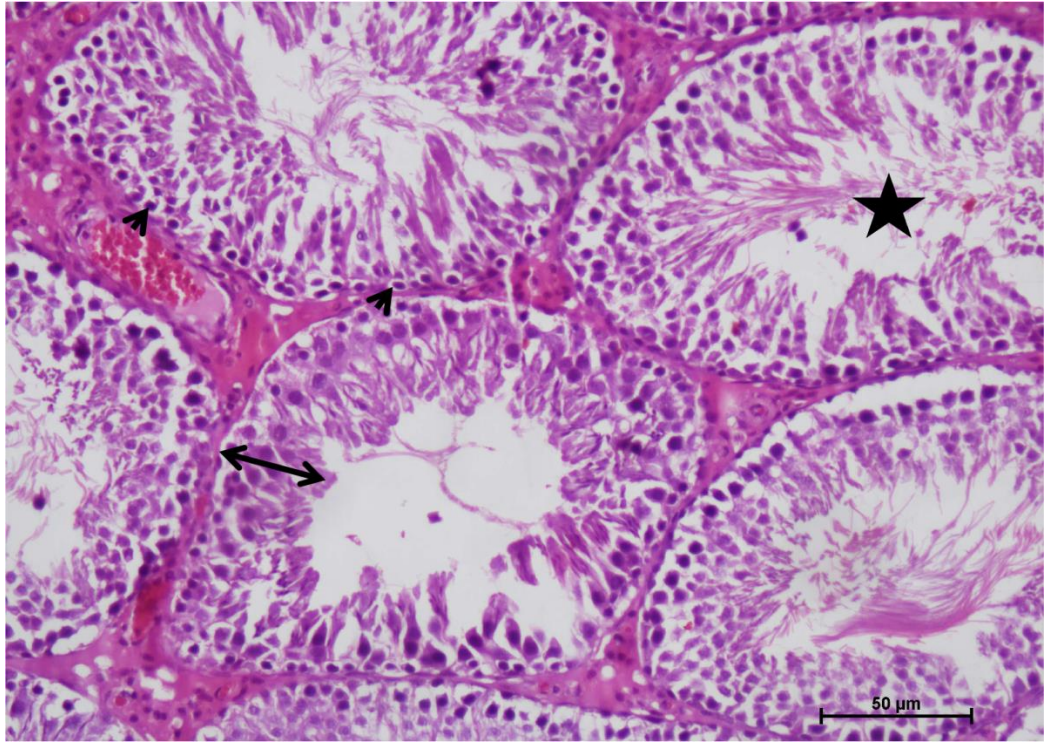
**Resim 11.** Trimetoprim/ Sulfametaksazol grubu: Seminifer epitel (iki yönlü ok), Seminifer tübül lümeni (yıldız), spermatogonyum (ok ucu). H&E, 20X.



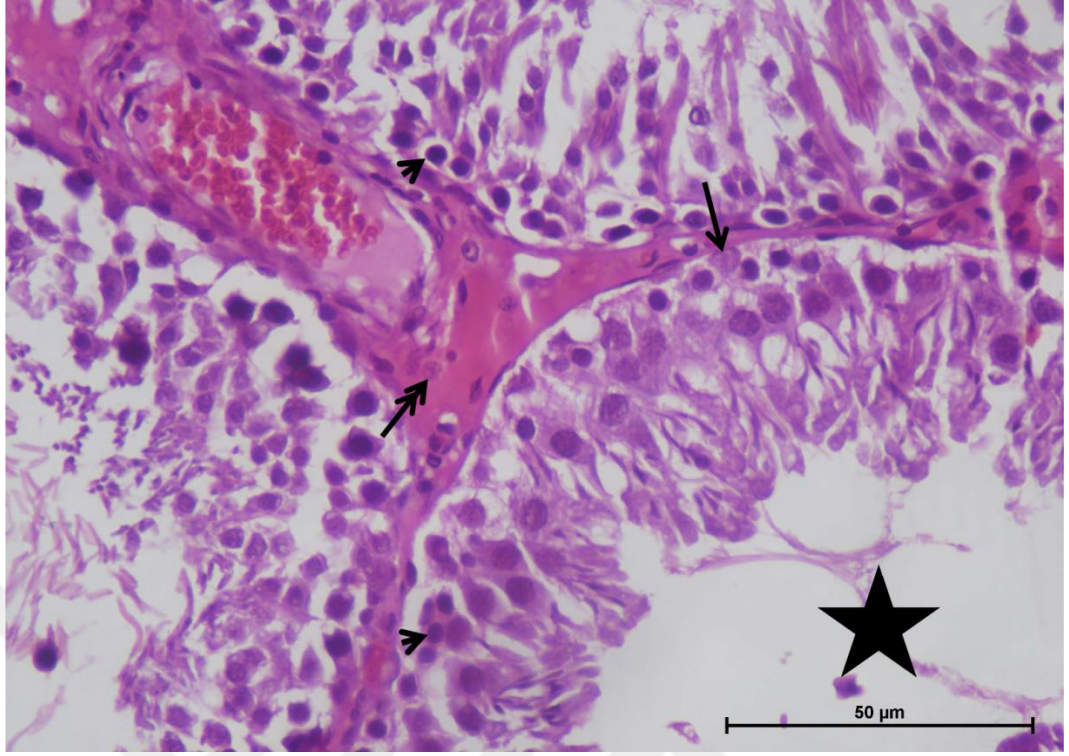
**Resim 12.** Trimetoprim/ Sulfametaksazol: Seminifer tübül lümeni (yıldız), Sertoli hücresi (ok), spermatogonyum (ok ucu), Leydig hücresi (iki uçlu ok). H&E, 40X.



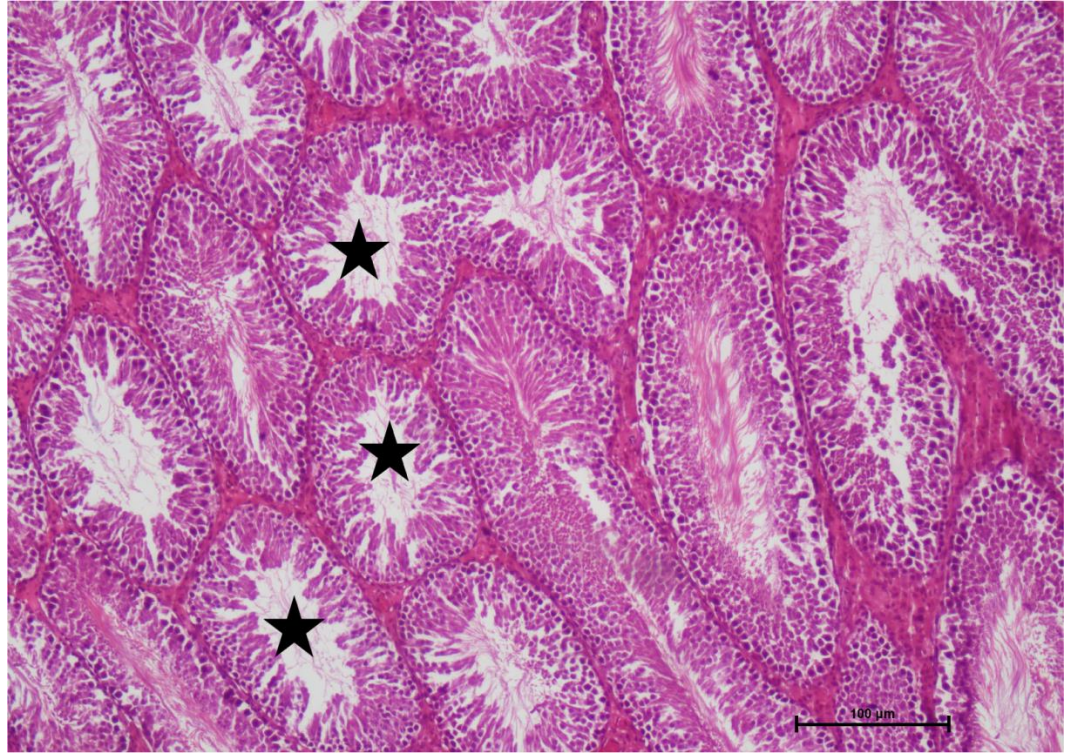
**Resim 13.**Sham grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız). H&E, X10.



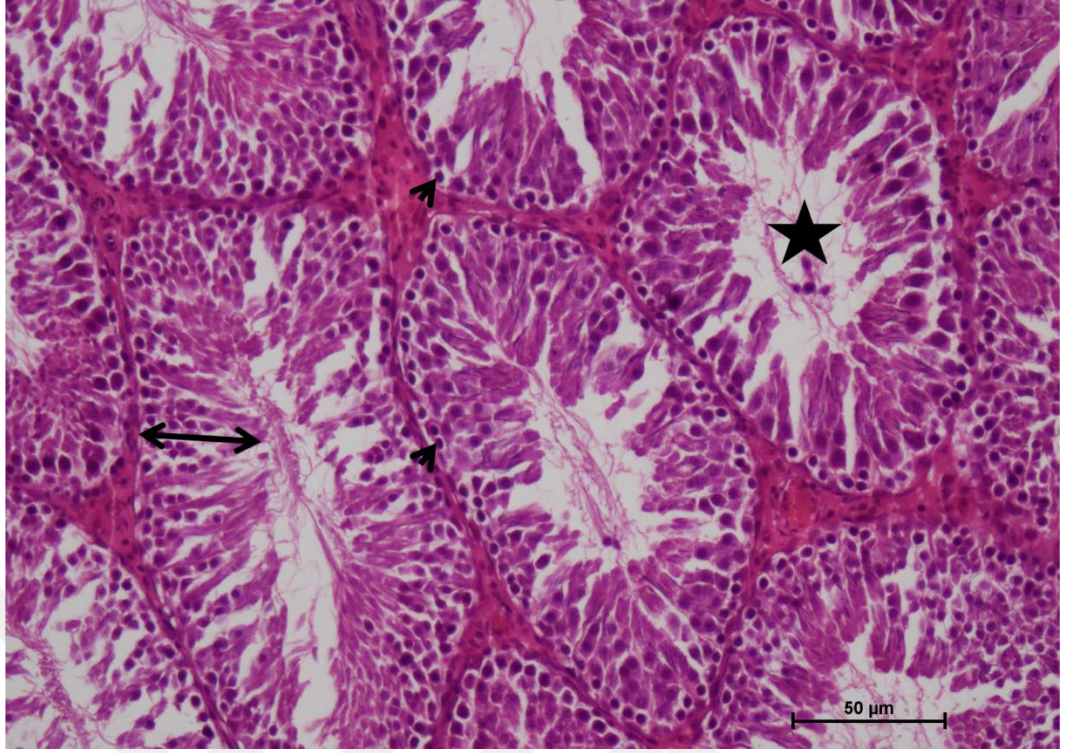
**Resim 14.**Sham grubu: Seminifer epitel (iki yönlü ok), Seminifer tübül lümeni (yıldız), spermatogonyum (ok ucu). H&E, 20X.



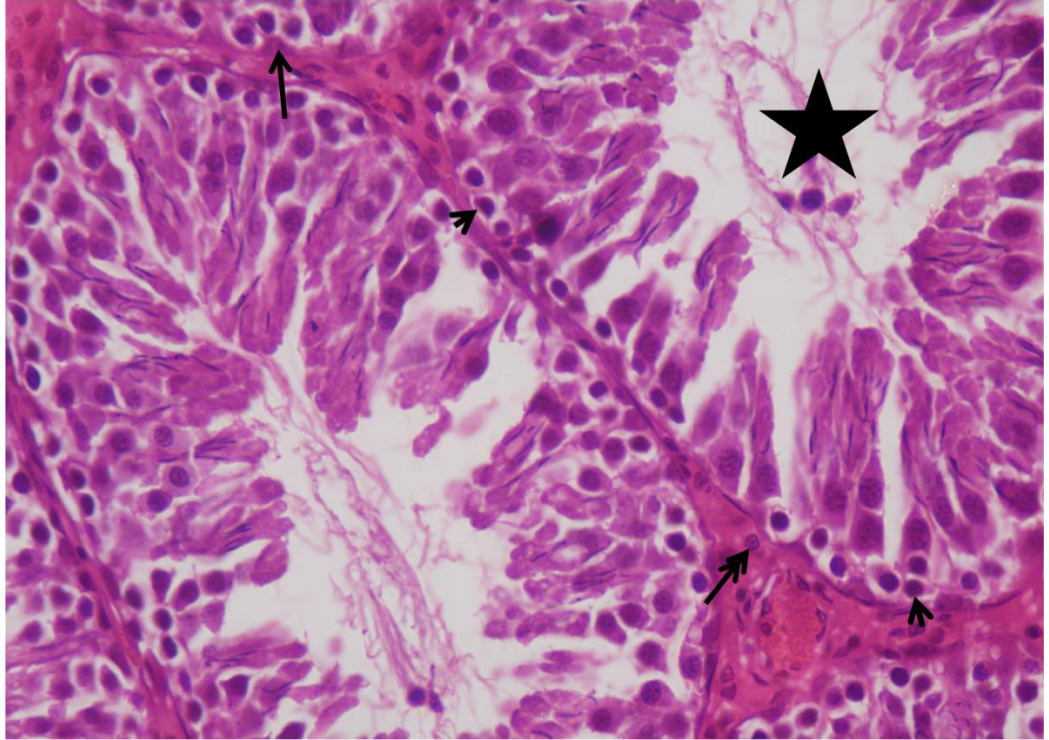
**Resim 15.** Sham grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız), Sertoli hücresi (ok), spermatogonyum (ok ucu), Leydig hücresi (çift başlı ok). H&E, 40X.



**Resim 16.** Ertapenem grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız). H&E, X10.



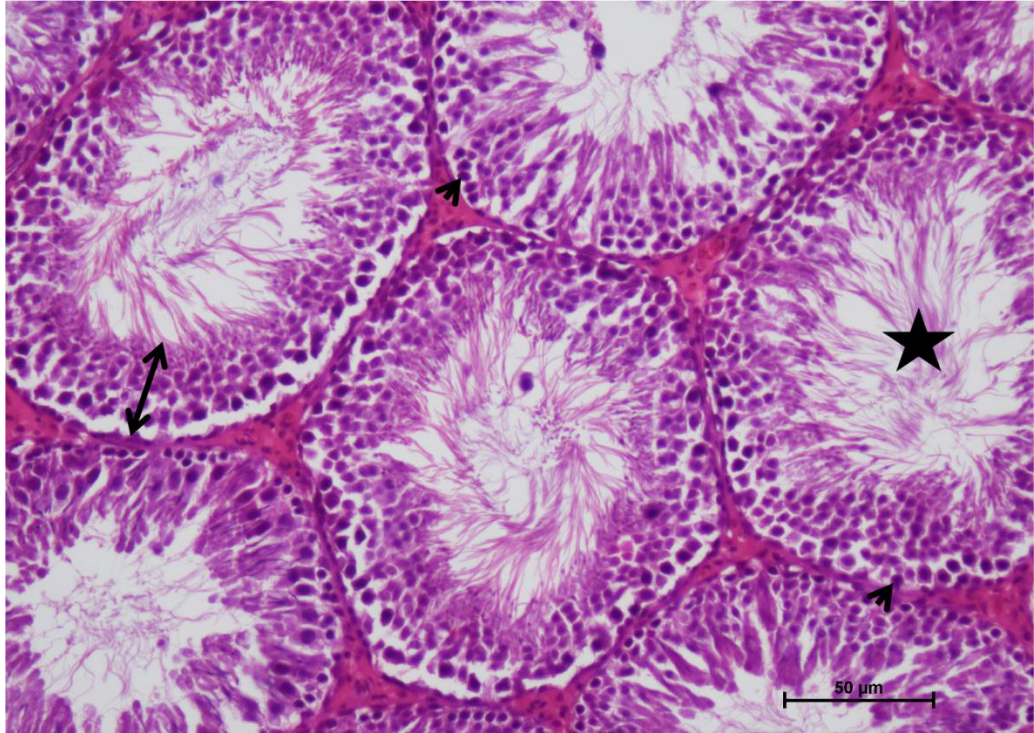
**Resim 17.** Ertapenem grubu: Seminifer epitel (iki yönlü ok), Seminifer tübül lümeni (yıldız), spermatogonyum (ok ucu). H&E, 20X.



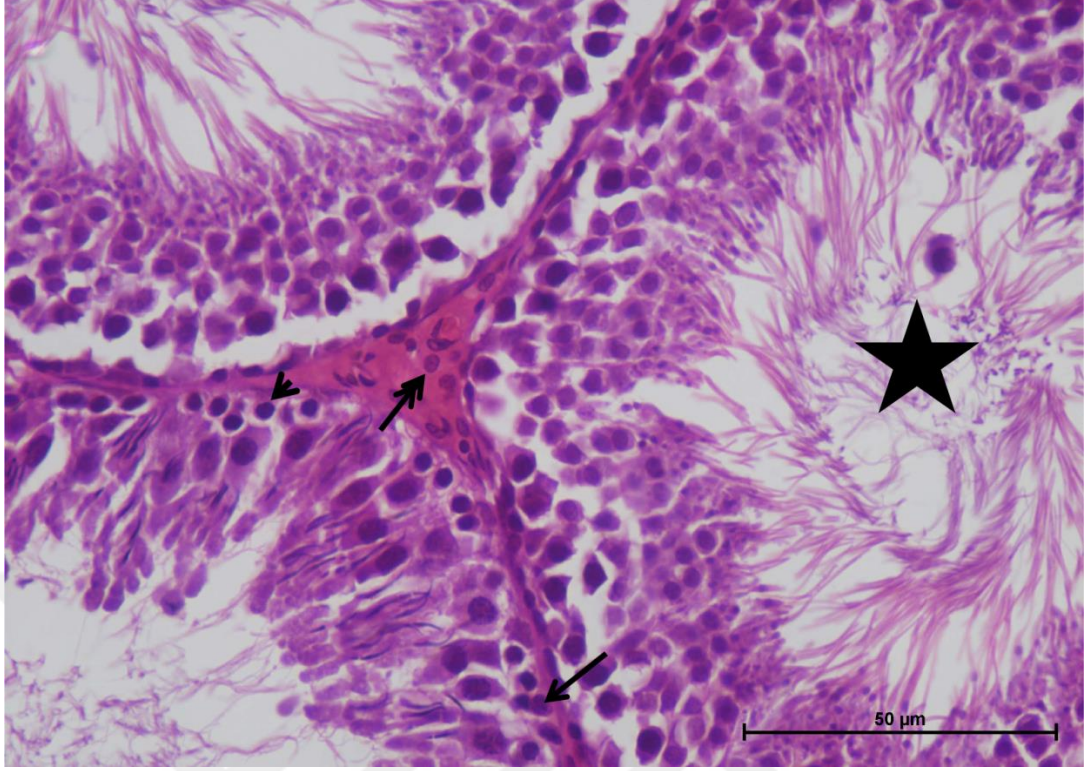
**Resim 18.** Ertapenem grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız), Sertoli hücresi (ok), spermatogonyum (ok ucu), Leydig hücresi (iki uçlu ok). H&E, 40X.



**Resim 19.** Vankomisin grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız). H&E, X10.



**Resim 20.** Vankomisin grubu: Seminifer epitel (iki yönlü ok), Seminifer tübül lümeni (yıldız), spermatogonyum (ok ucu). H&E, 20X.



**Resim 21.** Vankomisin grubu: Seminifer tübül lümeni (yıldız), Sertoli hücresi (ok), spermatogonyum (ok ucu), Leydig hücresi (iki uçlu ok). H&E, 40X.

Seftriakson grubu haricinde diğer tüm gruplarda histolojik olarak benzerlikler görülmüş olup, hematoxilen eozin ile boyanan kesitlerde düzgün sınırlı seminifer tübüller ve seminifer tübuluslar arasında ince interstisyel bağ dokusu izlendi. (Resim 7 ile 21 arası)

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamız göstermiştir ki farklı antibiyotiklerin testis fonksiyonları üzerine farklı etkileri olduğu ortaya çıkmıştır. Testiküler fonksiyonu etkileyen antibiyotik, Seftriakson grubu olarak tespit edilmiştir.

Yaşamın sürdürülebilirliği için testiküler fonksiyon çok önemlidir ve hastalar tarafında sıkça kullanılan antibiyotiklerin testiküler fonksiyonlar üzerine etkisi önem kazanmıştır. Erken dönem çalışmalar antimikrobiyal tedavinin, özellikle nitrofurantoin ve sulfasalazinin, insan ve hayvan modellerinde semen parametrelerini önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir (25), Sülfä ilaç grubunun bir türevidir ve bu sınıftaki diğer üyelerin sperm sayısında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Diğer birçok antibiyotiğin de fertilité azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Penisilin grubu, özellikle penisilin-G, ampisilin ve dikloksasilin, spermatogenik arreste neden olmakla ilişkilendirilmiştir (26). Tetrasiklin türevlerinin, özellikle tetrasiklin hidroklorür ve diğerlerinin, spermatogenik indekste bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (27).

Crotty ve arkadaşlarının yaptığı erken dönem çalışması göstermiştir ki nitrofurantoin, sülfametoksazol ve tetrasiklinin (doksisisiklin) toksik etkilerini doğrulamış ve miktarını belirlemiştir. Bu değişiklikler, diploid hücre yüzdesindeki eşlik eden artışla birlikte haploid olan aspire edilen hücrelerin yüzdesindeki azalmayla belgelenmiştir. Bu bulgular, spermatogenez süreci üzerinde olumsuz bir etki olduğunu düşündürmektedir (28). Ek olarak Tanyıldızı ve Türkün yaptığı çalışmada seftiaksonun koyunlarda sperm motilité, konsantrasyon ve volümde kontrol grubuna göre azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (29). Bunlara ek olarak Tahri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sefuroksim verilen ratlarda kontrol grubuna göre sperm konsantrasyon, motilité ve canlı sperm oranlarında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (30). Bizim çalışmamızda da literatürde benzer olarak seftiakson grubunda Johnsen's testiküler histolojik hasar skoru, seminifer tübül çapı ve seminifer epitel kalınlığı, Testosteron değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Antibiyotiklerin testisler ve fonksiyonlar üzerine çok farklı etkileri olabileceği gösterilmiştir. Farabi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tetrasiklin antibiyotiğin erkek ratlarda kilo değişikliğine neden olmadan

testis, epididim ve seminal vezikül ağırlıklarında kontrol grubuna göre anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (31)..Bu çalışma aynı zamanda Tetrasiklin uygulamasının, epididimal sperm hareketliliğinde, canlı spermatozoa yüzdesinde, sperm sayısında azalmaya ve anormal sperm morfolojisinde artışa ve ayrıca testislerde olumsuz histopatolojik değişikliklerin indüklenmesine neden olduğunu göstermiştir. Yine Abdallah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Florokinolon grubu antibiyotiklerden ciprofloksasin, perfloksasin ve ofloksasin değerlendirilmiş ve 15 günlük kullanım sonrası her üç grupta da kontrol grubuna kıyasla sperm sayısı ve sperm motilitesinde anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (3).



## 6. SONUÇ

Çalışmada Antibiyotiklerin uygulanması sonrası yapılan incelemelerde Seftriaksonun testis dokusunda ışık mikroskopik olarak seminifer tübül çapı ve seminifer epitel kalınlığında düşüş, tübül epitelinde dejenerasyon, spermatogenik hücrelerde dökülme, lümende düşük miktarda spermatozoonlar, interstisyel alanda ödem ve Leydig hücrelerinde hidropik dejenerasyon oluşturduğu görüldü. Biyokimyasal olarak Seftriakson, Ertapenem ve Vankomisin gruplarında GSH'da düşüş ve MDA da artış olduğu gözlemlendi. Hormonal olarak ise LH ve FSH düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi. Testosteronun ise sadece Seftriakson grubunda düşük olduğu incelendi.

Sonuç olarak bu çalışmamızda Seftriakson tedavisinin testis dokusuna hasar verdiği ve üreyebilmeyi düşürdüğü, testis dokusunda oksidatif stresi artırdığını, Testosteron hormonu üzerine olumsuz etkisi olduğunu tespit ettik. Testiste oluşan hasarın, Leydig Hücrelerindeki mitokondri hasarına bağlı olarak steroid sentezini bozduğu farklı çalışmalarda raporlanmıştı. Fakat düşük olan Testosteron seviyesinin LH ve FSH salınımına negatif feed-back etkisi görülmedi. Seftriaksonun yaptığı hasarın nedenleri ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Westphal JF, Vetter D, Brogard JM. Hepatic side-effects of antibiotics. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 1994;33(3):387-401.
2. Cunha BA. Antibiotic side effects. The Medical clinics of North America. 2001;85(1):149-85.
3. Abd-Allah AR, Aly HA, Moustafa AM, Abdel-Aziz AA, Hamada FM. Adverse testicular effects of some quinolone members in rats. Pharmacological research. 2000;41(2):211-9.
4. McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology 11th Edition Review E-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.
5. Ş. P. Histoloji. 2 ed. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi 1993.
6. Ross MH, Pawlina W. Histology: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
7. Gartner LP, Hiatt JL. Color atlas and text of histology: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
8. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's Histology Flash Cards Updated Edition E-Book: Elsevier Health Sciences; 2013.
9. Hao SL, Ni FD, Yang WX. The dynamics and regulation of chromatin remodeling during spermiogenesis. Gene. 2019;706:201-10.
10. Kızılay F, Altay BJAB. Spermatogenez, spermiyogenezis ve klinik yansımaları. 2019;21(4):177-84.
11. de Kretser DM, Loveland KL, Meinhardt A, Simorangkir D, Wreford N. Spermatogenesis. Human reproduction (Oxford, England). 1998;13 Suppl 1:1-8.
12. Huleihel M, Lunenfeld E. Regulation of spermatogenesis by paracrine/autocrine testicular factors. Asian journal of andrology. 2004;6(3):259-68.

13. Suede SH, Malik A, Sapra A. Histology, Spermatogenesis. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Ahmad Malik declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Amit Sapra declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
14. Konrad L, Weber MA, Groos S, Albrecht M, Aumüller G. Paracrine interaction in testicular somatic cells. Italian journal of anatomy and embryology = Archivio italiano di anatomia ed embriologia. 1998;103(4 Suppl 1):139-52.
15. Bulduk O, Cengiz NJMSKÜTD. İnfertiliteye Morfolojik Bakış: Sperm Baş Defektleri Ve Fertilizasyon. 2015;2(2):78-87.
16. Zaneveld LJ, De Jonge CJ, Anderson RA, Mack SR. Human sperm capacitation and the acrosome reaction. Human reproduction (Oxford, England). 1991;6(9):1265-74.
17. Neto FT, Bach PV, Najari BB, Li PS, Goldstein M. Spermatogenesis in humans and its affecting factors. Seminars in cell & developmental biology. 2016;59:10-26.
18. de Rooij DG, Russell LD. All you wanted to know about spermatogonia but were afraid to ask. Journal of andrology. 2000;21(6):776-98.
19. Lie PP, Mruk DD, Lee WM, Cheng CY. Cytoskeletal dynamics and spermatogenesis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2010;365(1546):1581-92.
20. Hess RA, Renato de Franca L. Spermatogenesis and cycle of the seminiferous epithelium. Advances in experimental medicine and biology. 2008;636:1-15.
21. Wouters-Tyrou D, Martinage A, Chevaillier P, Sautière P. Nuclear basic proteins in spermiogenesis. Biochimie. 1998;80(2):117-28.
22. Jégou B. The Sertoli cell in vivo and in vitro. Cell biology and toxicology. 1992;8(3):49-54.
23. Kimura M, Takagi S, Nakashima S. Aurora A regulates the architecture of the Golgi apparatus. Experimental cell research. 2018;367(1):73-80.

24. Muciaccia B, Boitani C, Berloco BP, Nudo F, Spadetta G, Stefanini M, et al. Novel stage classification of human spermatogenesis based on acrosome development. *Biology of reproduction*. 2013;89(3):60.
25. Schlegel PN, Chang TS, Marshall FF. Antibiotics: potential hazards to male fertility. *Fertility and sterility*. 1991;55(2):235-42.
26. Timmermans LJJU. Influence of antibiotics on spermatogenesis. 1974;112:348-9.
27. Kushniruk, II. [Effect of several antibacterial preparations on the concentration of nucleic acids in spermatogenic epithelial cells]. *TSitologiya i genetika*. 1976;10(4):342-4.
28. Crotty KL, May R, Kulvicki A, Kumar D, Neal DE, Jr. The effect of antimicrobial therapy on testicular aspirate flow cytometry. *The Journal of urology*. 1995;153(3 Pt 1):835-8.
29. Tanyildizi S, Türk G. The effects of diminazene aceturate and ceftriaxone on ram sperm. *Theriogenology*. 2004;61(2-3):529-35.
30. Tahri A, Daoud S, Kallel R, Ksouda K, Boudawara T, Sahnoun Z. Safety assessment of cefuroxime on male reproductive system: Subacute toxicity and potential reversibility after a complete cycle of spermatogenesis and epididymal maturation in Wistar rats. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2019;85:75-82.
31. Farombi EO, Ugwuezunmba MC, Ezenwadu TT, Oyeyemi MO, Ekor M. Tetracycline-induced reproductive toxicity in male rats: effects of vitamin C and N-acetylcysteine. *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft für Toxikologische Pathologie*. 2008;60(1):77-85.

## 8. EKLER



T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : E-40595970-050.99-9624  
Konu : Prof. Dr. Sadık GÖRÜR

SAYIN PROF.DR. SADIK GÖRÜR  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI ÖĞRETİM ÜYESİ

İlgi :

Kurulumuzun 28/01/2021 tarihli toplantısında almış olduğu 2021/01-02 numaralı karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

**KARAR 2021/01-02** Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sadık GÖRÜR'ün (Üroloji AD) yürütücüsü olduğu, Arş. Gör. Dr. Sefa Burak PORGALI (Üroloji AD), Dr. Öğretim Üyesi Fatih GÖKALP (Üroloji AD), Dr. Öğretim Üyesi Ömer KORAŞ (Üroloji AD), Arş. Gör. Dr. Nezih TAMKAÇ (Üroloji AD), Dr. Öğretim Üyesi Didar GÜRSOY (Patoloji AD) ve Dr. Öğretim Üyesi Serdar DOĞAN'ın (Biyokimya AD) ortak çalışmaları "*Üroloji Pratiğinde Sık Kullanılan Antibiyotiklerin Testis Histolojisi, Spermatogenez ve Hormonal Fonksiyonlar Üzerine Olan ve Vitamin E'nin Testiküler Hasarı Düzeltmedeki Rolü*" adlı proje Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına oybirliğiyle karar verilmiştir.

Prof.Dr. İlker YAVAŞ  
Kurul Başkanı

Belg

## 9. ÖZGEÇMİŞ

■■■■■yılı nisan ayında ■■■■■ de doğdum.1996 yılında Malatya Hasan Varol İlköğretim okulunda eğitim ve öğretim hayatına başladım.2004 yılında Erzincan Nevzat Ayaz Fen Lisesi'ne başladım.2008 yılında Malatya İnönü Üniversitesi Tıp fakültesine başlayıp 2016 yılında mezun oldum. Doktorluğuma ilk olarak Malatya Pütürge Devlet Hastanesi'nde başladım.2018 yılında haziran ayında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Üroloji Kliniğinde Araştırma Görevlisi Doktor olarak tıpta uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu klinikte araştırma görevlisi doktor olarak görevime devam ediyorum.