

**RİSPERİDONUN REPRODÜKTİF TOKSİSİTESİNİN ERKEK
SIÇANLARDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Gözde GÖRMÜŞ

Eskişehir 2019

**RİSPERİDONUN REPRODÜKTİF TOKSİSİTESİNİN ERKEK SIÇANLARDA
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gözde GÖRMÜŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Özlem ATLI EKLIOĞLU

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ocak 2019

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Gözde GÖRMÜŞ'ün ‘‘Risperidonun Reprodüktif Toksisitesinin Erkek Sıçanlarda Değerlendirilmesi’’ başlıklı tezi 11/01/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek ‘‘Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği’’nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Toksikoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans Yeterlik Tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Doç. Dr. Özlem ATLI EKLIOĞLU	
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Volkan KILIÇ	
Üye	: Doç. Dr. Sinem ILGIN	

Prof. Dr. Nalan GUNDOĞDU-KARABURUN
Müdür

ÖZET

RİSPERİDONUN REPRODÜKTİF TOKSİSİTESİNİN ERKEK SIÇANLARDA DEĞERLENDİRİLMESİ

Gözde GÖRMÜŞ

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ocak 2019

Danışman: Doç. Dr. Özlem ATLI EKİÖÖLU

Şizofreni ve mani tedavisinde yaygın olarak tercih edilen bir ilaç olan risperidonun (RIS) erkek üreme sisteminde bir takım advers etkilerine neden olduğu bilinmekte ancak literatürde RIS'a ait olası reproduktif toksisitenin ve altında yatan mekanizmaların değerlendirildiği kapsamlı bir çalışma yer almamaktadır. Yapılan bu çalışmada erkek sıçanlara 1.25, 2.5 ve 3 mg/kg RIS 28 gün süreyle oral olarak uygulanarak ilacın reproduktif toksik etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla, sperm konsantrasyonu, motilitesi, morfolojisi ve germ hücresi DNA'sı üzerindeki potansiyel etkileri ve testis dokusundaki histolojik değişimler incelenmiştir. Ayrıca üreme fonksiyonlarının hormonal regülasyonunda başlıca rol oynayan folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH) ve testosteronun serum seviyeleri ve reproduktif patolojilerde altta yatan mekanizmalar arasında yer alan oksidatif stresin biyogöstergeleri olan glutatyon (GSH), katalaz (KAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve malondialdehit (MDA) seviyeleri testis dokusunda belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, RIS uygulanan tüm doz gruplarında kontrol grubuna göre normal sperm morfolojisinin azaldığı ve doz bağımlı olarak testis dokusunda histopatolojik değişimler meydana geldiği gözlenmiştir. RIS uygulanan gruplarda serum LH seviyelerinin değişmediği, FSH ve testosteron seviyelerinin ise en yüksek doz grubunda kontrol grubuna göre azaldığı belirlenmiştir. Ayrıca yine en yüksek dozda RIS uygulanan grupta testiküler dokuda GSH seviyelerinin azaldığı görülürken, bu seviyeye yine en yüksek doz grubunda MDA'nın azalan seviye ile eşlik etmesi oksidatif stres göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak RIS oksidatif stresi indükleyerek ve hormonal regülasyonu bozarak erkek sıçanlarda reproduktif toksik etkilere yol açmıştır.

Anahtar Sözcükler: Risperidon, Sperm, FSH, Testosteron, Oksidatif stres.

ABSTRACT

ASSESSMENT OF REPRODUCTIVE TOXICITY OF RISPERIDONE IN MALE RATS

Gözde GÖRMÜŞ

Department of Pharmaceutical Toxicology

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, January 2019

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Özlem ATLI EKLIÖĞLU

It is known that risperidone (RIS), a commonly used drug in the treatment of schizophrenia and mania, causes some adverse effects in the male reproductive system, but there is no comprehensive study evaluating possible reproductive toxicity of RIS within its mechanisms. In this study, male rats were administered orally for 1.25, 2.5 and 3 mg / kg RIS for 28 days and the sperm concentration, motility, morphology, DNA damage and the histological changes in testicular tissue were evaluated to determine the reproductive toxicity of RIS. In addition, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and serum levels of testosterone which plays the main role in the hormonal regulation of reproductive functions of and the underlying mechanisms of oxidative stress among the underlying mechanisms and oxidative stress glutathione (GSH), catalase (KAT), superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) levels were determined in testicular tissue. According to the results, it was observed that normal sperm morphology was decreased in all dose groups compared to the control group and histopathological changes occurred in testis tissue dose-dependently. Serum LH levels were not altered in the RIS groups, and FSH and testosterone levels decreased in the highest dose group compared to the control group. In addition, the highest dose of RIS group in the testicular tissue GSH levels were seen to decrease, MDA levels were increased which were evaluated as indicators of oxidative stress. As a result, RIS caused reproductive toxic effects in male rats by inducing oxidative stress and disrupting hormonal regulation.

Keywords: Risperidone, Sperm, FSH, Testosterone, Oksidatif stress.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans yolculuğum süresince her konuda bilgi ve tecrübeleriyle ışık tutan ve benim için bir danışmandan çok daha fazlası olan tez danışmanım Doç. Dr. Özlem ATLI EKLIÖĞLU'na ve hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, çok değerli bilgi birikimleriyle bizlere yol gösteren hocalarımız Doç. Dr. Bülent ERĞÜN, Doç. Dr. Sinem ILGIN ve Araş. Gör. Merve BAYSAL'a,

Tez çalışmamda hem teorik hem de pratik anlamda yardımlarını esirgemeyen dinamik ve özverili takım arkadaşlarımız Ecz. Büşra KORKUT, Arş.Gör. Burak KARADUMAN, Bio. Beril İNCİ ve Berkant KURBAN'a,

Lisans ve yüksek lisans süresince her zaman yanımda olan, düşüncelerimi, tasarılarımı paylaşmaktan; birlikte üretmekten her zaman büyük mutluluk duyduğum, yol arkadaşım Cankız Mina ARDIÇ'a,

Hayatımın her aşamasında yanımda olup, hayallerimi gerçekleştirmeme olanak sağlayan canım aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

11/01/2019

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalardan bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmamın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

Gözde GÖRMÜŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARINA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLOLAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	3
2.1. Şizofreni	3
2.1.1. Şizofreni etiyolojisi.....	4
2.1.2. Şizofreni patogenezi	4
2.1.3. Tedavi yaklaşımları	5
2.2. Risperidon	6
2.2.1. Genel bilgi	6
2.2.2. Farmakodinamik profili	6
2.2.3. Farmakokinetik profili	7
2.2.4. Risperidon ile ilişkili advers etkiler	8
2.3. Erkek Üreme Sistemi	8
2.3.1. Testisler	8
2.3.2. Testislerin hormonal kontrolü ve spermatogenez	9
2.3.3. Kanallar	10
2.3.4. Ek eşey bezleri	11
2.3.5. Penis	11
2.4. Reprodüktif Toksisitenin Değerlendirilmesi	11
2.4.1. Reprodüktif toksisitenin biyogöstergeleri	12

2.4.1.1. <i>Reproduktif organ ağırlıkları ve histopatolojik inceleme</i>	12
2.4.1.2. <i>Reproduktif hormonlar</i>	12
2.4.1.3. <i>Sperm parametreleri</i>	13
2.4.1.4. <i>Oksidatif stres parametreleri</i>	13
2.5. Antipsikotikler İle İlişkili Reprodüktif Toksik Etkiler	15
3. GEREÇLER	16
3.1. Kullanılan Maddeler	16
3.2. Kullanılan Cihazlar	18
4. YÖNTEMLER	19
4.1. Nekropsi, Hormon Seviyelerinin Ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi	20
4.2. Sperm Konsantrasyonunun Ve Motilitesinin Değerlendirilmesi	21
4.3. Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi	21
4.4. Sperm DNA Hasarının Belirlenmesi	21
4.5. İstatistiksel Analiz	22
5. BULGULAR VE TARTIŞMA	23
5.1. Bağlı Organ Ağırlıklarının Değerlendirilmesi	23
5.2. Sperm Parametrelerinin Değerlendirilmesi	24
5.3. Testis Dokusunun Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi	27
5.4. Serum Hormon Seviyelerinin Değerlendirilmesi	30
5.5. Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
KAYNAKÇA	35
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. WHO'nun fertil erkek tanımı için önerdiği alt referans değerler.....	13
Tablo 5.1. Gruplara ait bağıl testis/epididimis ağırlıkları	23
Tablo 5.2. Gruplara ait sperm parametreleri	24
Tablo 5.3. Gruplara ait serum hormon seviyeleri	31
Tablo 5.4. Gruplara ait SOD, KAT, GSH ve MDA seviyeleri	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 5.1. Gruplara ait sperm Comet testi fotoğrafları	26
Şekil 5.2. Gruplara ait % kuyruk moment	26
Şekil 5.3. Gruplara ait testis enine kesitleri.....	28
Şekil 5.4. Gruplara ait spermatojenik seri hücrelerinin yüksek büyötmeleri.....	29

KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT ₂	: 5-hidroksitriptamin ₂
9-OH-RIS	: 9-Hidroksi-Risperidon
COMT	: Kateşol-o-metil transferaz
CYP2D6	: Sitokrom P450 İzoenzim 2D6
CYP3A4	: Sitokrom P450 İzoenzim 3A4
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle's Medium
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salıverici Sormon
GSH	: Glutasyon
HHG	: Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal
ICH	: İnsanda Kullanılan İlaçların Ruhsatlandırılması için Teknik Gerekliliklerin Uyumlandırılması Uluslararası Birliği
KAT	: Katalaz
L	: Leydig Hücresi
LH	: Luteinleştirici Hormon
MDA	: Malondialdehit
OECD	: Organisation for Economic Co-operation and Development (Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü)
p	: Probability (anamlılık ifadesi)
PBS	: Phosphate Buffered Saline (Fosfat Tamponu)
RIS	: Risperidon

rpm	: Rotation per minute (dakikadaki devir sayısı)
s	: Spermatozoa
SCA	: Sperm Class Analyzer
SCGE	: Single Cell Gel Electrophoresis (Tek Hücre Jel Elektroforez Sistemi)
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SS	: Spermatojenik Seri
ST	: Seminifer Tübül
TBE	: Tris-borate-EDTA
UDP	: Üridin difosfat
UI	: International unit (uluslararası birim)
v	: Vakuolizasyon
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilitenin dünya genelinde üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %15' ini etkileyen önemli bir sağlık problemi olduğu bilinmektedir ("Mother or nothing: the agony of infertility", 2010). İnfertil vakaların %30-50'sinin erkeklerdeki faktörlere bağlı olduğu belirtilmiştir (Ghuman ve Ramalingam, 2017). Gebelik olasılığını etkileyen ana faktörler arasında da hastalık ile ilişkili infertiliteye yer verilmektedir (Borghet ve Wyns, 2018). Son yıllarda yapılan çalışmalar dünyanın birçok bölgesinde sperm konsantrasyonunun ve sperm kalitesinin düştüğünü göstermiştir. Bu düşüşün etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte akut durumlar spermatogenez üzerinde önemli etkiler yaratabilmekte ve erkek fertilitésinin değerlendirilmesi sırasında da bu etkiler tanımlanabilmektedir. Ancak kimyasallara ve besin maddelerine düşük dozda kronik maruziyetin anlaşılması daha zor olmakla birlikte son derece yaygındır. Böylesi uzun süreli maruziyetler, spermatogenezin klinik açıdan önem arz edecek derecede hasarlanmasına ve semen parametrelerinin değişmesine neden olabilmektedir (Gabrielsen ve Tanrikut, 2016).

Genetik farklılıklar, fetal maruziyetler, ilaç ve alkol suistimali, beslenme, toksik ajanlara çevresel ve mesleki maruziyetler ve ilaçlar fertilitésinin azalmasının nedenleri arasında gösterilmektedir. Erkek infertilitesinin altında yatan bu çok çeşitli faktörler nedeniyle, bu durumun ne kadarından ilaç maruziyetinin sorumlu olduğunu saptamanın zor olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte gittikçe artan sayıda hastanın kronik migren, depresyon, epilepsi gibi hastalıklar nedeniyle genç yaşlarda uzun süreli ilaç tedavisi görmek durumunda olduğu da bilinen bir gerçek olarak karşımıza çıkmaktadır (Kristensen, 2018). Toksik etki gösteren maddelerin erkek reproduktif sistem üzerine etkileri bir veya birden çok şekilde gerçekleşebilmektedir. Örneğin bu toksik etkiler hipotalamus, hipofiz, testis, efferent kanallar, epididimis ve yardımcı cinsiyet organları veya peniste görülebilmektedir. Çoğu durumda tek bölgede oluşan etkilerin diğer kısımlarda ikincil değişikliklere neden olabileceği belirtilmiştir (Creasy ve Chapin, 2018).

Şizofreni, sıklıkla uzun süreli antipsikotik tedavi gerektiren ciddi bir psikiyatrik hastalıktır. Şimdilerde atipik antipsikotikler şizofreni tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar olarak göze çarpmaktadırlar (Charan vd., 2016). Antipsikotikler, dopamin D₂ reseptör antagonisti olarak etki gösterirler. Tipik ya da birinci jenerasyon olarak adlandırılan antipsikotikler bu antagonistik etkiyi birden çok dopamin reseptör tipi için göstermektedirler. Bu dopaminerjik blokaj, hareket bozuklukları (ekstrapiramidal

semptomlar), sedasyon, kilo alımı, uzamış QT aralığı, seksüel disfonksiyon ve artmış serum prolaktin seviyesinin de arasında yer aldığı bir dizi advers reaksiyona yol açmaktadır (Drobnis ve Nangia, 2017).

Risperidon (RIS), 29 Aralık 1993'te FDA (Food and Drug Administration) onayı olarak Risperdal ticari ismi ile piyasaya sürülen ve sonrasında dünya çapında kabul gören bir atipik antipsikotiktir (Germann vd., 2012). İnsanlarda yapılan çalışmalarda reproduktif yan etkileri arasında serum prolaktin düzeylerinde artış, testosteron seviyesinde geçici olarak azalma, inhibin B seviyesinde geçici artış; Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) düzeylerinde artış ve ejakülasyon disfonksiyonunda artış yer almaktadır (Drobnis ve Nangia, 2017). Sadece hormonal parametrelerin değerlendirildiği bu çalışmalar dışında deney hayvanlarında üreme sisteminin değerlendirilmesinde önem taşıyan tüm göstergelerin değerlendirildiği detaylı bir toksisite araştırmasına rastlanmamıştır.

Yukarıda bahsedilen bilgiler ışığında bu tez çalışması kapsamında RIS'un tekrarlayan dozlarda sıçanlara uygulanması ile sperm konsantrasyonunun, motilitesinin, morfolojisinin, DNA (Deoksiribonükleik asit) hasarının belirlenmesi ve testiküler yapının histolojik olarak değerlendirilmesiyle bu ilacın erkek reproduktif sistemi üzerine olası toksik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca olası patolojide reproduktif fonksiyonların regülasyonunda rol oynayan hormonlar olarak serum testosteron, FSH ve Luteinleştirici Hormon (LH) seviyelerinin belirlenmesi; reproduktif patolojilerde rol oynayan oksidatif durumun göstergeleri olarak testis dokusunda glutatyon (GSH), katalaz (KAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve malondialdehit (MDA) seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Şizofreni

Şizofreni, yetişkin popülasyonda prevalansı yaklaşık olarak %1 gibi bir oran ile dünya çapında yaygın görülen nöropsikiyatrik bir hastalıktır (Brown ve Lau, 2016). Şizofreni en kompleks ve en az anlaşılan psikiyatrik hastalıklardan biri olarak görülmektedir. Kognitif, efektif ve sosyal alanları etkileyen ilerleyici fonksiyonel bozukluğa yol açabildiğinden kronik ve zayıf düşüren bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Kovacs vd., 2018). Şizofreni Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre maluliyetin en büyük yedinci nedeni olarak sınıflandırılmaktadır. Hastalığın görülme sıklığının dünya çapındaki oranı %0.03- 1.7 arasındadır. Morbid risk oranları ise yaklaşık %1'dir. Çoğu sanayileşmiş ülkede (Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avusturalya) ortalama görülme sıklığı %0,9 civarındadır. Şizofreninin yıllık insidansı ise dünya çapında 10.000'de 1-7' dir. Avrupa popülasyonlarında ise yıllık insidans 2-6 /10.000' dir (Frangou ve Kington, 2004). Yapılan son çalışmalar hastalığın prevalansının genellikle gelişmekte olan ülkelere nazaran gelişmiş ülkelerde daha yüksek olduğunu göstermektedir (Mendreka ve Mancini-Marie, 2016). Şizofreni beynin çoğu alanını etkileyen çok çeşitli semptomlar sergilemektedir. Bu semptomlar halüsinasyon, delüzyon, düzensiz konuşma ve davranışlardan, tekdüze duygulanım, motivasyon eksikliği ve kognitif eksikliklere değişkenlik göstermektedir. Semptomlar genel anlamda 3 veya 4 ana grupta toplanmaktadır;

- 1- Pozitif Semptomlar: Kuruntusal düşünce, bozulmuş algısal deneyimler
- 2- Negatif semptomlar: Sosyal geri çekilme, irade yitimi ve konuşma yetersizliği
- 3- Disorganizasyon: Kimi zaman pozitif semptomlar kategorisinde incelenmektedir ve tuhaf davranışlar ve tutarsız konuşma da buna dahildir.
- 4- Kognitif Semptomlar: Kongsantrasyonun zayıflaması, zaman ve mekan disoryantasyonu, düşünce ve içgörü eksikliği, soyut düşünmede zorluklar. Bunlar şizofreninin fonksiyonel çıktısıyla ilişkili olan en önemli kognitif hasarlardır (Frangou ve Kington, 2004; Mendreka ve Mancini-Marie, 2016).

Antipsikotiklerin varlığı ile şizofreni hastalarının yaklaşık %30'unda tam düzelme sağlanabildiği ve yaklaşık %20-30'luk bir kısmın ise tedaviye dirençli olduğu bilinmektedir (Kovacs vd., 2018).

2.1.1. Şizofreni etiyolojisi

Kalıtıllık etiyolojide %83 gibi bir orana sahiptir. Güncel ortak kanıya göre küçük etkilere sahip birçok gen olaya dahil olmaktadır. Daha önce kromozom 8p ile şizofreni arasındaki bağlantıyla ilişkili olan bildirimleri doğrulayan bir gen tanımlanmıştır. Kateşol-o-metil transferaz (COMT) geni ayrıca bu anlamda önemli sayılmaktadır (Frangou ve Kington, 2004). Genetik faktörlere ek olarak, nörogelişimsel tehlikeler, cannabis kullanımı, çocuklukta yaşanan sıkıntılı süreçler, göçmenlik ve etnik azınlık durumu gibi kronik psikososyal stres faktörleri şizofreni riskini arttıran faktörler olarak kabul görmektedir. Ayrıca akut stresin psikotik semptomları tetiklediği ve hasarlanmış stres toleransının hastalığın ön belirtilerinin ortaya çıkması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Howes vd., 2017).

Epidemiyolojik çalışmalar, ilerlemiş yaşta çocuk sahibi olunması, serebral hipoksi ve diğer şiddetli hamilelik ve perinatal komplikasyonlar gibi çevresel faktörlerin şizofreninin ortaya çıkmasında etkili olduğunu göstermiştir (Howes vd., 2017). Birçok çalışmada cinsiyet farklılıkları incelenmiş ve şizofreni gelişme riskinin erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar, östrojenin nöroprotektif etkilerine bağlı olarak kadınlarda erkeklere nazaran gözlenen daha ılımlı negatif semptomları, antipsikotiklerle tedaviye daha iyi yanıt verilmesini ve hastalığın daha geç yaşta ortaya çıkmasının açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir (Mendrek ve Mancini-Marie, 2016).

2.1.2. Şizofreni patogenezi

Genel olarak şizofreni semptomlarının başlıca dopaminerjik, glutamerjik, serotonerjik ve adrenerjik sistemlerde yer alan birtakım reseptörlerin ve enzimlerin dahil olduğu nörotransmisyondaki bozukluklar sonucunda ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Bu bağlamda dopaminerjik hipotez hala hastalığın ana konseptini oluşturmakta ve piyasadaki ilaçlar dopamin D₂ reseptörünü hedeflemektedir. Bu hipotezin, prefrontal yolaktaki dopamin azlığı ve striatal yolaktaki dopamin fazlalığını savunan düşünceden yola çıkılarak geliştirildiği bilinmektedir. Nörobilimdeki yeni bulgular, dopaminerjik sistemin öneminin yanı sıra hastalığın gelişiminde özellikle glutamerjik sistemin rolüne de vurgu yapmaktadır (Kondej vd., 2018; Lieberman ve First 2018).

2.1.3. Tedavi yaklaşımları

Şizofreni multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalıktır. Şizofrenide farmakoterapinin hedefleri en az advers etki ile fonksiyonel hasarı ve semptomları minimize etmek, nüks riskini ve hastaneye yatışı azaltmaktır. Antipsikotikler pozitif semptomları tedavi etmede etkilidir ancak negatif semptomların tedavisinde ise kısmen etkili görülmektedir. Ayrıca hastaların sosyal ve psikolojik olarak desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (Meyer ve MacCabe, 2016).

Antipsikotik ilaçlar psikotik semptomların şiddetini azaltan ve şizofreninin nüksetmesini önleyen ilaçlar olmakla birlikte diğer psikotik hastalıklar, mani, depresyon ve deliriumda da kullanılmaktadır. Bu ilaçlar birinci jenerasyon (tipik) antipsikotikler veya ikinci jenerasyon (atipik) antipsikotikler olarak iki ana sınıfta incelenmektedirler. Çoğu antipsikotik mezolimbik yolakta dopamin D₂ reseptör antagonizması yaratarak pozitif semptomların azalmasını sağlar. Striatum ve tuberoinfundibular yolakta ise dopamin D₂ reseptör blokajı ekstrapiramidal semptomların oluşmasına ve hiperprolaktinemiye neden olmaktadır (Vallianatou, 2016; Reynolds, 1998). Mezokortikal yolakta ise D₂ reseptör blokajının negatif semptomları kötüleştirdiği düşünülmektedir. Tipik ve atipik antipsikotikler dopamin D₂ reseptörü haricinde diğer birçok reseptörü de etkilemektedir. Bazıları serotonerjik 5HT₂ (5-hidroksitriptamin₂), alfa-1-adrenerjik reseptörleri, H₁-histamin reseptörleri ve muskarinik reseptörlerini bloke etmektedir. Çoğu ikinci jenerasyon antipsikotiğin D₂ reseptörlerine daha düşük afinite ve 5HT_{2A} reseptörlerine daha yüksek afinite göstermesi ile duyuşsal ve bilişsel etkilerde iyileşme ve ekstrapiramidal semptomlarda azalma sağladıkları düşünülmektedir (Vallianatou, 2016).

Hastalık üzerindeki etkisini genel olarak bu dopaminerjik antagonizma ile gösteren antipsikotikler ve farmakolojik olmayan diğer tedavi seçenekleri (bilişsel ve davranışsal rehabilitasyon) genellikle birlikte kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlarla yaşam kalitesi, psikiyatrik semptomlar, agresif davranışlar gibi konularda anlamlı gelişmeler ortaya çıkabilmektedir (McDonagh vd., 2017).

Birinci jenerasyon antipsikotikler kanıtlanmış etkililiğe sahiptirler ancak ekstrapiramidal sistem üzerine advers etkileri bu ilaçların uzun süreli kullanımlarını kısıtlamaktadır. İkinci jenerasyon antipsikotikler ise birinci jenerasyon antipsikotiklere eş veya daha iyi etkililik profili ile ve daha az ekstrapiramidal advers etki potansiyeli ile ilişkilendirilmişlerdir. Ancak ikinci jenerasyon antipsikotikler, özellikle kardiyovasküler

ve endokrinolojik olmak üzere ciddi advers etki potansiyeli taşımaktadırlar (McDonagh vd., 2017; Minns ve Clark, 2012).

2.2. Risperidon

2.2.1. Genel bilgi

Risperidon, bipolar bozukluğun akut manik fazı ve şizofreninin tedavisi için onaylanmış olan atipik antipsikotik olarak tanımlanan bir benzioksazol türevidir (Mauri vd. 2014; Brunelleschi vd., 2003). Geleneksel antipsikotiklere göre birçok avantajı bulunmaktadır, bunlar arasında etkinin hızlı başlaması, şizofreninin negatif semptomlarına (duygusal çekilme, hissizlik, kötü uyum, duygulanım kütlüğü) karşı olası etkililiği ve ekstrapiramidal semptomların görülme sıklığının az olması yer almaktadır (Acri ve Henretig, 1998).

2.2.2. Farmakodinamik profili

Risperidon, serotonin 5-HT_{2A} ve dopamin D₂ reseptörleri üzerine antagonistik etki gösteren eşsiz bir antipsikotik olarak görülmektedir. Alfa-1 ve alfa-2 adrenerjik reseptörleri ve histamin H₁ reseptörleri üzerinde antagonistik etki gösterdiği de gösterilmiştir, bu etkilerin antipsikotik etki ile ilişkili olmadığına ancak advers etkilerin çoğu ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (Mauri vd. 2014; Acri ve Henretig, 1998).

Muskarinik reseptörler üzerine etkisi bulunmadığı bilinen, 5-HT_{2A} reseptörüne 5HT_{2C} reseptöründen daha yüksek afinite gösteren ve klozapinin muskarinik reseptörlere ve histamin H₁ reseptörlerine olan belirgin etkisinden yoksun olan risperidon bu açılardan klozapinden ayrılmaktadır. Risperidon ile pozitron emisyon tomografisinde sağlıklı gönüllülerde ve şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda 5HT₂ reseptör tutulumunun, D₂ reseptör tutulumundan daha fazla olduğu ortaya çıkarılmıştır. Günde 6 mg olan standart klinik doz ile ortalama D₂ ve 5HT_{2A} reseptör tutulumu sırasıyla %82 ve %95'tir, 3 mg'a doz azaltımından sonra ise bu oranların sırasıyla %72 ve %83 e düştüğü gözlenmiştir (Brunelleschi vd., 2003).

2.2.3. Farmakokinetik profili

Risperidon, oral alımdan sonra hızlıca absorbe olmakta ve yaklaşık bir saat içerisinde plazma pik konsantrasyonuna erişmektedir. Yaklaşık %70-85 ile oldukça iyi bir biyoyararlanım sergilemektedir. Karaciğerde başlıca 9-hidroksilasyona uğrayarak aktif 9-hidroksi-risperidon (9-OH-RIS) metabolitine yıkılmaktadır (Paulzen vd., 2017). Bu basamak başlıca Sitokrom P450 İzoenzim 2D6 (CYP2D6) ile daha küçük ölçüde ise Sitokrom P450 İzoenzim 3A4 (CYP3A4) ile katalize edilmekte; alisiklik dehidroksilasyon ve oksidatif N-dealkilasyon ise minör metabolik yollar olarak yer almaktadır (Mauri vd., 2018; Ateşşahin vd., 2006).

9-OH-RIS ve risperidonun farmakolojik özellikleri benzerdir, ilacın şizofreni tedavisindeki tüm antipsikotik etkilerine katkı sağlamaktadır. Genetik etkiler (Örneğin; CYP2D6 polimorfizmi gibi) ilacın farmakokinetik parametrelerinin değişkenliği belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. Risperidonun ortalama yarı ömrü popülasyonun çoğunluğunu oluşturan hızlı metabolizörlerde 3 saattir, yavaş metabolizörlerde ise 22 saattir. Risperidon ve ana metaboliti olan 9-OH-RIS'in yani "aktif kısım"ın ortalama yarı ömrü ise iki grupta da yaklaşık 22 saat olarak neredeyse sabittir. Tedavinin ilk 5 günü içerisinde kararlı durum seviyesine erişilmektedir. Risperidon ve 9-OH-RIS plazma proteinlerine %89 ve %77 oranında bağlanmaktadır. Risperidonun ortalama plazma klirensi 5.4 ± 1.4 ml/dk/kg ve dağılım hacmi ise 1.1 L/kg'dır. 9-hidroksi-risperidonun çoğu renal atılım ile vücuttan uzaklaştırılmakta ve daha sonrasında hepatik metabolizmaya uğramaktadır (Mauri vd., 2018). Terapötik etki için aktif kısım konsantrasyonunun 20–60 ng/mL konsantrasyonları arasında olması önerilmiştir (Hiemke vd., 2011).

Hem risperidonun hem de 9-OH-RIS'un plazma konsantrasyonlarının bireylerarası ve birey içinde değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca risperidonun plazma konsantrasyonları ve günlük doz arasında zayıf bir ilişki saptanmış ancak 9-hidroksi-risperidon ve "aktif kısım" plazma konsantrasyonları ile günlük doz arasında yakın ilişki gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada alınan doz ve tedavi süresinin risperidonun 9-OH-RIS'a dönüşüm metabolizması üzerine etki göstermediği bulunmuştur. Sadece risperidonun plazma seviyelerinin ölçülmesinin plazma seviyelerinin monitorize edilmesiyle ilgili çalışmalarda hatalı yorumlamalara neden olabileceği düşünülmüştür (Mauri vd., 2018).

2.2.4. Risperidon ile ilişkili advers etkiler

Risperidonun yaygın advers etkileri arasında hiperprolaktinemi, iştah artışı, kilo alımı ve ekstrapiramidal etkiler yer almaktadır (Mogwitz vd., 2018). Ekstrapiramidal advers etki profilinin diğer antipsikotiklere göre daha iyi olduğu ve daha iyi tolere edildiği klinik çalışmalarda gösterilmesine rağmen yüksek dozlarda risperidon kullanan hastaların %60-70'inde doz bağımlı olarak ekstrapiramidal etkilerin gözlemlendiği belirtilmiştir. Ayrıca diğer advers etkileri arasında sedasyon, postural hipotansiyon, uzamış QT sendromu da yer almaktadır (Correia ve Vicente, 2007). Risperidon doz aşımının minimal etkilere yol açtığı ve bu etkilerin taşikardi ve distonik reaksiyonlarla karakterize olduğu bilinmektedir. Risperidon ile bildirilen doz aşımı vakaları arasında en karakteristik özelliğin distonik reaksiyonlar olduğu gözlenmiştir. Gecikmiş solunum depresyonu da doz aşımında bildirilen klinik tablolar arasında yer almaktadır (Minns ve Clark, 2012). Risperidonun prolaktin seviyelerinde artışa yol açarak ejakülasyon disfonksiyonuna neden olabileceği düşünülmektedir (Stimmel ve Gutierrez, 2006). Ayrıca antidiüretik hormonun uygunsuz salınımı sendromuna neden olarak hiponatremiye yol açtığı gösterilen bir vaka da mevcuttur (Ranga vd., 2014).

2.3. Erkek Üreme Sistemi

Erkek üreme sistemi iki testis, kanallar, ek cinsiyet bezleri ve dış üreme organlarından (penis ve skrotum) oluşmaktadır. Testislerin görevi sperm ve seks hormonu olan testosteron üretmektir. Ek cinsiyet bezleri semenin sıvı kısmının çoğunu salgılayarak, kanallar taşıma ve depolamada görev almakta, sperm olgunlaşması ile destek sağlamaktadır. Üretrayı da içerisinde barındıran penis ise semen ejakülasyonu için önem taşımaktadır (McLafferty vd., 2014).

2.3.1. Testisler

Testisler glandular dokudan oluşmaktadır ve her bir testis yoğun beyaz fibröz bir kapsül olan tunica albuginea ile çevrelenmiştir. Testisler gevşek deri, yüzeyel doku ve düz kastan oluşan bir kese olan scrotumda tutulmaktadır. Testisler abdominal boşluktan skrotal keseye doğumdan yaklaşık iki ay öncesinde inmekte ve böylece vücudun dış kısmında konumlanmaktadır. Bu konumlanma önemlidir çünkü testislerin sıcaklığı spermlerin gelişimi ve sağkalımı için vücut sıcaklığından daha düşük bir sıcaklığa gereksinim duymaktadır. Testiste yer alan glandüler doku 200-300 lobül içermekte ve her

bir lobül ise en fazla 3 adet seminifer tübül içermektedir. Sperm, seminifer tübüllerin duvarında gelişmekte ve tübüllerin boşluğuna salınmaktadır. Seminifer tübüllerde sertoli hücreleri tarafından üretilen sıvı, spermin testis kanallarına doğru taşınmasına yardımcı olur. Genç erkeklerde seminifer tübüller tarafından her gün 120 milyon civarında sperm üretilmektedir. Sperm üretimi yaş ilerledikçe yavaşlama eğilimi göstermekte bununla birlikte erkekler 80-90 yaşlarına kadar çocuk sahibi olmaya devam edebilmektedir. Lobüller arası ise erkek cinsiyet hormonu testosteronun salgılanmasını sağlayan küçük özelleşmiş hücreler olan intersitisyel Leydig hücreleri'nden oluşmaktadır (Jones ve Lopez, 2013; Ing vd., 2018).

2.3.2. Testislerin hormonal kontrolü ve spermatogenez

Ergenlik döneminin başlangıcında, hipotalamus Gonadotropin Salıverici Hormon (GnRH) salınımını arttırmaktadır. Bu hormon ön hipofiz bezini LH ve FSH salınımının artırılması için uyarmakta LH hormonu testislerde Leydig hücreleri veya intersitisyel hücrelerde testosteron üretimine neden olmaktadır (Ing vd., 2018). Testosteron, erkek cinsiyeti için ikincil seksüel karakteristiklerinin (yüz ve göğüste kıllanma, ses derinliğini arttıran larenks genişlemesi gibi) gelişmesi ve sürdürülmesinde yer almaktadır. Testosteron üretimi, GnRH inhibisyonu aracılı negatif bir feedback sistemi ile düzenlenmektedir. Bu negatif feedback sistemi daha az LH salıverilmesi ve daha az testosteron üretimi ile sonuçlanabilirken, eğer kandaki testosteron seviyesi düşük ise GnRH salınımına yol açarak, LH ve testosteron salgılanmasının stimüle edilmesi ile de sonuçlanabilmektedir. FSH ve testosteron spermatogenezde (seminifer tübülleri kaplayan hücrelerde sperm üretilme süreci) birlikte rol oynamaktadır. Hücre bölünmesinden, spermlerin seminifer tübüllerin boşluklarına salınmasına kadar geçen süre 65-75 gün olarak ifade edilmektedir. En başta üretilen germ hücreleri olgunlaşarak 46 kromozom içeren bir primer spermatosit oluşturmakta ve primer spermatosit mayoza uğrayarak her biri 23 kromozom içeren iki adet sekonder spermatosit oluşturmaktadır. Sonraki aşamada ise mitozla bölünme ile haploid spermatidler üretilmektedir. Bu haploid spermatidler ise spermiogenez sırasında uzun ince sperme dönüşmektedirler. Sperm ejakülasyona kadar epididimis ve vas deferens'te depolanmakta ve peristaltizm ile kanallar boyunca ilerledikten sonra üretradan seminal sıvı ile dışarı atılmaktadır (McLafferty vd., 2014; Feher, 2018).

Erkek üreme fonksiyonu için gereken spermatogenez seviyesine erişildiğinde, sertoli hücreleri, inhibin salgılamakta ve bu durum FSH salınımını inhibe etmektedir. Eğer spermatogenez çok yavaş ise daha az inhibin salınarak spermatogenez hızı arttırılmaktadır. Kadınlardan farklı olarak erkeklerde bu hormonlar periyodik olarak salınmamakta ve bu yüzden erkeklerde yetişkinlik dönemi boyunca sürekli olarak sperm üretimi devam etmektedir (McLafferty vd., 2014).

Sertoli hücreleri androjen bağlayıcı proteinin de arasında olduğu çeşitli proteinler ve inhibin gibi hormonlar salgılamaktadır. Bu hücreler ayrıca testosteronu östrojene ve dihidrotestosteron'a dönüştüren enzimler üretmektedir. Spermatogenezin hormonal kontrolünde de önemli rol oynamaktadır. Sperm üretiminin oranı testislerdeki sertoli hücrelerinin sayısı ile ilişkilidir. Sertoli hücrelerinin sayısı ise ergenlik döneminde belirlenmekte ve yetişkin erkeklerde sertoli hücreleri üretilmemektedir (Jones ve Lopez, 2013).

2.3.3. Kanallar

Erkek üreme sistemi kanalları epididimis, vas deferens, ejakülasyon kanalları ve üretradır. Sperm seminifer tübüllerden skrotum içinde yer alan her bir testisin üst ve arka kısmı boyunca uzanan epididimise doğru yol almaktadır. Epididimis çoğunlukla sıkı şekilde sarmalanmış biçimde olan 6 m uzunluğundaki ductus epididimis'ten meydana gelmektedir. Sperm epididimiste olgunlaşarak daha hareketli hale gelmekte ve sekonder oositi dölleme kabiliyeti artmaktadır (McLafferty vd., 2014; Feher, 2018) Sperm, cinsel uyarılma sırasında bu kanal boyunca vas deferens'e doğru güçlü peristaltik kasılmalarla ilerlemektedir. Vas deferens ise sperm için geçici bir depo görevi görmektedir. Epididimis, düzleşip genişleyerek inguinal kanaldan geçen ve mesanenin arka yüzeyini geçerek pelvik boşluğa giren vas deferensi oluşturmaktadır. Vas deferens üreteri ve mesanenin arka kısmını aşarak ejakülasyon kanalını oluşturmak için seminal vezikülden kanala katılmaktadır. Penise girdiği gibi, vas deferens'e kan ve lenfatik damarlar ve otonomik sinirler eşlik etmekte ve bu yapılar birlikte spermatik kord'u oluşturmaktadır. Ejakülasyon kanalı prostat bezinden geçerek spermilerin üretraya erişmesi için bir yolak görevi görmektedir. Üretra ise ejakülasyon kanalından gelen spermin penis boyunca geçerek vücut dışına verilmesini sağlamaktadır (McLafferty vd., 2014).

2.3.4. Ek eşey bezleri

Memelilerde seminal sıvının terkibine katkı sağlayan ek eşey bezleri bulunmaktadır. İnsanlarda bu bezler ampula, seminal veziküller, prostat ve bulboüretal bezlerdir. Rodentlerde ise bu bezlere ek olarak feromon üretiminde rolü olan ek bir bez daha bulunduğu bilinmektedir. Bu yardımcı cinsiyet bezlerinin androjen bağımlı olduğu ve seminal veziküllerde ve prostatta testosteronun dihidrotestosterona dönüştürüldüğü düşünülmektedir. Ek eşey bezlerinin ağırlıkları testosteron konsantrasyonlarının veya antiandrojenlere maruziyetin indirekt ölçüsü olarak kullanılabilir (Evans ve Ganjam, 2017; Creasy ve Chapin, 2018).

Seminal veziküller seminal sıvıya hacmin yaklaşık %60 kadarı katkı sağlamakta ve bu yoğun ve bazik salgı sperme enerji sağlayan früktoz ve dişi üreme sistemi boyunca ilerleyen spermin hareket kabiliyetini geliştirmek için prostaglandinler ve sperm sitoplazmasında metabolik reaksiyonlara dahil olan askorbik asit içermektedir. Semen pH'si hafif alkali olmakla birlikte 7,2 ve 7,7 arasındadır. Normal ejakulat 3.5- 5 ml arasında olmakla birlikte ml'de 50-150 milyon sperm içermektedir (McLafferty vd., 2014).

2.3.5. Penis

Penis, içerisinde meni ejakülasyonu ve idrar atılımı için ortak yol olan üretrayı barındırmaktadır. Anatomik olarak penis; kök, gövde kısımları ve penis başı (glans penis)'ndan oluşmaktadır. Penis gövdesi erektile dokunun 3 sütununu içermektedir, bunlar; üretrayı çevreleyen corpus spongiosum ve iki kısımda yer alan lateral corpora cavernosadır. Bu kolonlar deri ve bir subkütan tabaka ile kaplıdır ve çok iyi kan dolaşımına sahiptirler. Corpus spongiosum'un distal ucu üretranın vücut dışına açıldığı, üçgen şeklinde bir yapı olan glans penis' i oluşturmak için genişlemektedir. Glans penis, prepüs (sünnet derisi) adı verilen gevşek duruşlu çift katlı deri ile kaplı durumdadır (McLafferty vd., 2014; Ing vd., 2018).

2.4. Reprodüktif Toksisitenin Değerlendirilmesi

Reproduktif toksisite yetişkin erkek ve kadınlarda seksüel fonksiyon ve fertilité üzerindeki advers etkileri ve ayrıca yavrudaki gelişimsel toksisiteyi kapsamaktadır (UNECE, 2013). İlaçların ve endüstriyel veya çevresel kimyasalların insan üreme sistemi üzerindeki toksik etkileri önemli sağlık konularından biri haline gelmiştir. Bu toksik etkiler, cinsiyet organları, bu cinsel organların fonksiyonları, endokrin düzenleri ve

fertilizasyon üzerinde olumsuz etki oluşturabilmektedir (Barrow, 2000). Eksojen bileşenlerin tehlike ve riskinin değerlendirilmesinde hayvan modellerinin kullanımı insan sağlığı için bir standart olarak görülmektedir. Bu doğrultuda insanlar üzerinde reproduktif hasara neden olabilecek kimyasalların potansiyelini öngörmede hayvan deneylerine güvenilmektedir. Ratlar; reproduktif sikluslarının kısa olması, konjenital anomalilerinin diğer türlere göre daha az olması ve daha az maliyetli olmaları nedeniyle reproduktivite değerlendirmelerinde en yaygın kullanılan deney hayvanlarıdır (Nikolaidis, 2017).

2.4.1. Reprodüktif toksisitenin biyogöstergeleri

2.4.1.1. Reprodüktif organ ağırlıkları ve histopatolojik inceleme

Organ ağırlık değişiklikleri, toksisite çalışmaları için hassas belirteçler olarak değerlendirilmektedir. Tekrarlayan doz toksisite çalışmalarında ratlarda rutin olarak testis, epididimis ve prostat bezi ağırlıklarının ölçülmesi önerilmektedir. Testis ağırlığı değişikliklerinin seminifer tübülllerdeki değişiklikleri veya intersitisyel ödemi yansıttığı için değerli olduğu düşünülmektedir (Woldemeskel, 2017). Testis ağırlığını daha çok farklılaşmış spermatojenik hücrelerin ağırlığı oluşturduğundan, testis ağırlığındaki azalma germ hücre kaybı ile de ilişkilendirilmektedir (Aly ve Hassan, 2018).

İnsanda Kullanılan İlaçların Ruhsatlandırılması için Teknik Gerekliliklerin Uyumlandırılması Uluslararası Birliği (ICH)'ın reproduktif toksisite kılavuzuna göre cinsel açıdan olgunluğa erişmiş olan hayvanlarla yapılan tekrarlayan doz toksisite çalışmalarından elde edilen üreme organlarının histopatolojik açıdan incelenmesi fertilité üzerindeki etkilerin çoğunun belirlenmesinde hassas bir metod olarak görülmektedir. Çiftleşme olmadan yapılan tekrarlayan doz toksisite çalışmalarında ayrıntılı histopatolojik inceleme yapılması gerekliliği vurgulanmaktadır. Eğer toksisitenin maruziyet etkeninin etki şekliyle ilişkili olduğuna dair önceki çalışmalardan elde edilen bilgiler mevcut ise bu tekrarlayan doz çalışmalarında histopatolojiye ek olarak sperm toplanması gibi ek çalışmaların eklenebileceği belirtilmiştir (ICH, 2017).

2.4.1.2. Reprodüktif Hormonlar

Erkek üreme sistemi hormonları (LH, FSH, Testosteron, İnhibin B, anti-Müllerian hormon), erkek üreme fonksiyonunun başlatılması ve sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Bazı hormonların semen kalitesini ne derecede etkilediği henüz tam olarak anlaşılamayan bir konu olmakla birlikte kandaki hormon seviyelerinin semen kalitesiyle

ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların mevcut olduğu bilinmektedir (Appasamy vd., 2007). Bu hormonların yetersiz seviyeleri spermatojenez anomalileri, oligospermi ve azospermi ile ilişkilendirilmiştir. Buna ek olarak ek cinsiyet bezi fonksiyonunun periferik testosteron seviyesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Endokrin durum değerlendirmesinin infertilitenin endokrinolojik nedeninin yanı sıra infertilitenin sonucu olarak ortaya çıkabilecek hormonal değişimlerin de belirlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Sigman ve Jarow, 1997).

2.4.1.3. Sperm parametreleri

Sperm üretim oranlarına ve sperm rezervlerine ait veri edinilebilmesi için sırasıyla testis homojenatındaki ve cauda epididimis'teki sperm kafaları sayısının belirlenmesinin sıkça kullanılan ve doğruluğu yüksek bir yöntem olduğu ve sperm sayısının toksikanlar karşısında azaldığına dair birçok yayının mevcut olduğu bilinmektedir. Sperm motilitesinin de birçok toksikan tarafından etkilenebildiği bilinmektedir. Bu değişiklikler testiste oluşan germ hücrelerinin toksisiteye hedef olması sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Morfolojik olarak normal olmayan yapıya sahip spermelerin dişi reproduktif yolağında daha yavaş yol aldığı ve oositi fertilize etmede daha az etkili olduğu gösterilmiştir (Hales ve Robaire, 2010).

Günümüzde güncel olarak kullanılan standartlar WHO'ya aittir aşağıdaki tabloda bir erkeğin fertil sayılabilmesi için alt referans sınırlar tanımlanmaktadır (Cooper vd., 2009).

Tablo.2.1. WHO'nun fertil erkek tanımı için önerdiği alt referans değerler

Semen hacmi	Toplam sperm sayısı	Sperm konsantrasyonu	%Canlılık	%Progresif Motil	%Toplam Motil	%Normal morfolojili sperm
1,5 ml (1,4-1,7) ml/ejekülat	39 milyon (33-46 milyon) /ejekülat	15 milyon (12-16 milyon) / ml	%58 (%55- %63)	%32 (%31-%34)	%40 (%38-42)	%4,0 (3,0-4,0)

2.4.1.4. Oksidatif stres parametreleri

Erkek infertilitesinde patojenez, nihayetinde spermatozoa niteliğini ve niceliğini azaltan benzer süreçleri tetikleyen çeşitli etiyolojik faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Erkek

infertilitesi gelişiminde altta yatan en önemli patojenik mekanizmalardan biri oksidatif stres olarak görülmektedir (Perelomov vd., 2016). Bu patojenik mekanizma üreme sistemi için en önemli zararlı faktörlerden biri olarak ifade edilmektedir. Ayrıca gelişen germ hücreleri ve sperm fonksiyonu üzerindeki zarar verici etkisi nedeniyle erkek infertilitesine neden olan başlıca sebeplerden biri olarak değerlendirilmektedir (Aly ve Khafagy, 2014). Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri olarak adlandırılan indirgenmemiş oksijen taşıyan moleküllerin anormal olarak birikimi ile ortaya çıkmaktadır (Perelomov vd., 2016).

Testiküler doku ve sperm plazma membranı çoklu doymamış yağ asitlerince zengin yapılardır; bu çoklu doymamış yağ asitlerinin, serbest oksijen radikallerine karşı hassas olduğu ve infertil erkeklerin %25-40'ına ait semen örneklerinde yüksek serbest oksijen radikal seviyesine rastlandığı bilinmektedir (Aitken, 1997; Padron vd. 1997). Ayrıca idiyopatik erkek infertilitesi yüksek seminal serbest oksijen radikali seviyeleri ve düşük antioksidan potansiyel ile ilişkilendirilmiştir (Pasqualotto vd., 2001). Membran bütünlüğünün değişmesiyle serbest oksijen radikallerinin sperm motilitesini ve sperm canlılığını etkileyebildiği düşünülmektedir (Türk vd., 2007). Antioksidan enzim aktivitesindeki azalma, serbest radikallere karşı savaşılan primer antioksidan sistemdeki hasarın göstergesi olarak kabul edilmektedir (Aly ve Hassan, 2018).

Hücrelerin total antioksidan kapasitesi endojen olarak sentezlenen antioksidanlar (SOD, GSH, Katalaz ve peroksiredoksinler) ve askorbik asit, tokoferoller gibi düşük molekül ağırlıklı antioksidanlardan oluşmaktadır. Bu antioksidanların her biri serbest radikallerin yol açtığı hasarın önlenmesi veya onarılması mekanizmalarında rol oynamaktadır (Poprac vd., 2017). Protein yapıda olmayan bir tiyol bileşiği olan GSH, hücre içinde milimolar seviyelerde bulunan ve antioksidan sistemin önemli bir bileşeni olarak görülen bir tripeptittir. Reaktif oksijen türlerinin artması, GSH seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır (Frijhoff vd., 2015). Lipid peroksidasyonu ise bir dizi reaksiyonlarla toksik aldehitlere dönüştürülebilecek olan peroksil radikallerinin oluşmasına yol açmaktadır (Poprac vd., 2017); MDA, lipid peroksidasyonunun anlaşılması için spesifik ve hassas bir biyobelirteç olarak bilinmektedir (Hendouei vd., 2018).

2.5. Antipsikotikler İle İlişkili Reprodüktif Toksik Etkiler

Eretil ve ejakülatör disfonksiyon antipsikotik ilaçlarla gözlenen reprodüktif advers etkiler arasında yer almaktadır (Montejo vd., 2010). Antipsikotiklerle uzun süreli tedavide çok yaygın olarak gözlenen seksüel disfonksiyonun alfa-1 adrenerjik reseptör blokajı, dopamin aktivitesinde azalma ve hiperprolaktinemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hiperprolaktinemiye yol açan antipsikotiklerle seksüel disfonksiyon görülme ihtimalinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Baldwin ve Mayers, 2003). Nöroleptik ilaçlar genel olarak hiperprolaktinemi riskine neden olabilecek şekilde prolaktin artışına yol açmaktadırlar. Tipik antipsikotikler, ilaçlar ile indüklenen hiperprolaktineminin en yaygın nedeni olarak bilinmektedir (Drobnis ve Nangia, 2017). Antipsikotiklerin semen kalitesi üzerine etkilerinin değerlendirildiği çok az çalışma bulunduğu bilinmekle birlikte antipsikotik kullanımı ile azalan sperm motilitesi ve konsantrasyonunun ilaçlar bırakıldıktan sonra düzelme gözleendiği (Rocco vd., 1983) ve sertindol ile tedavi edilen hastalarda risperidon, haloperidol ve plasebo kullanan hastalara göre daha düşük semen hacminin gözleendiği çalışmalar mevcuttur (Azorin vd., 2006; Lindström ve Levander, 2006).

Ratlarda yapılan çeşitli çalışmalarda ise olanzapinin düşük testosteron seviyelerine yol açtığı, testiste histopatolojik bulguların gözlenmesine neden olduğu; rezerpinin spermatojenez defektlerine yol açtığı ve haloperidolün yüksek dozlarda azalmış testis ağırlığı, spermatojenezin bozulduğuna işaret eden histolojik bulgular ve azalmış fertilité ile ilişkilendirildiği çalışmaların mevcut olduğu bilinmektedir (Drobnis ve Nangia, 2017). Ayrıca ratlarda gerçekleştirilen bir çalışmada flufenazinin DNA denatürasyonuna ve spermde morfolojik bozulmalara yol açtığı gösterilmiştir (Gill-Sharma vd., 2003).

3.GEREÇLER

3.1. Kullanılan Maddeler

Agaroz (Normal)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Agaroz (Düşük erime dereceli)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Alkol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Boraks çözeltisi	: Sigma-Aldrich, Almanya
Borik asit	: Riedel de Haen, Almanya
Dikalsiyum Fosfat	: Carlo Erba, Amerika Birleşik Devletleri
Ditiyotreitol	: Ambresco, Amerika Birleşik Devletleri
Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM)/Ham's F-12	: Wisent Inc, Amerika Birleşik Devletleri
EDTA (Etilendiamin Tetraasetik Asit) disodyum dihidrat	: Merck, Almanya
FSH Kiti	: Sun-Red, Çin Halk Cumhuriyeti
Glutaraldehit	: Merck, Almanya
GSH Kiti	: Sun-Red, Çin Halk Cumhuriyeti
KAT Kiti	: BioVision, Amerika Birleşik Devletleri
Risperidon	: Sigma Aldrich, Almanya
LH Elisa Kiti	: Sun-Red, Çin Halk Cumhuriyeti
Lamel yapıştırıcısı	: Eukitt, İspanya
Lityum 3,5-diiodosalisilat	: Fluka, Amerika Birleşik Devletleri
Düşük Erime Noktalı Agaroz	: Invitrogen, İngiltere
LR White	: London Resin Campany, İngiltere
MDA Kiti	: BioVision, Amerika Birleşik Devletleri
Monosodyum Fosfat	: Carlo Erba, Amerika Birleşik Devletleri

Paraformaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
PBS [Phosphate Buffered Saline (Fosfat Tamponu)]	: MP Biomedicals, Fransa
SOD Kiti	: Sun-Red, Çin Halk Cumhuriyeti
Sodyum klorür (NaCl)	: Merck, Almanya
Sperm Blue dark staining	: Microptic SL, İspanya
Sperm Blue fixative solution	: Microptic SL, İspanya
Syber green	: Sigma-Aldrich, Almanya
Testosteron Kiti	: Sun-Red, Çin Halk Cumhuriyeti
Toluidin mavisi	: Sigma-Aldrich, Almanya
Triton X-100	: Merck, Almanya
Trizma baz	: Sigma-Aldrich, Amerika Birleşik Devletleri
Trizma hidroklorit	: Sigma-Aldrich, Amerika Birleşik Devletleri
Üretan	: Sigma-Aldrich, Almanya

3.2. Kullanılan Cihazlar

Basler A312fc dijital kamera	: Microptic SL, İspanya
Comet analiz programı	: BS 200 ProP, BAB Görüntüleme Sistemi, Türkiye
Elektroforez tank	: Cleaver, İngiltere
Floresan mikroskobu	: Leica DM6000 B, Almanya
Güç kaynağı	: Thermo Scientific, Amerika Birleşik Devletleri
Hassas terazi	: Ohaus, Amerika Birleşik Devletleri
Homojenizatör	: Sartorius, Almanya
Isıtıcılı manyetik karıştırıcı	: Lab Companion, Amerika Birleşik Devletleri
İnkübatör	: Lab Companion, Amerika Birleşik Devletleri
Mikroplate okuyucu	: Biotek, Amerika Birleşik Devletleri
Nikon Eclipse 50i	: IMP, Güney Afrika
Otomatik Sperm Yazılımı	: SCA, İspanya
Soğutmalı santrifüj	: Eppendorf, Amerika Birleşik Devletleri
Stereomikroskop	: Leica Em Trim, Almanya
Ultramikrotom	: Leica Em Uc6, Almanya
Ultrasonik banyo	: Bandelin, Almanya
Vorteks	: Heildolph, Almanya

4. YÖNTEMLER

Deneylerde yaklaşık 300 g ağırlığa sahip yetişkin erkek Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar 12 saat gece/12 saat gündüz siklusünde olacak şekilde %65 ortam nemine, $24 \pm 1^\circ\text{C}$ oda sıcaklığına ve serbest su erişimine sahip ortamda ve beslenme düzenleri ad libitum olacak şekilde muhafaza edilmiştir. Tez çalışması süresince gerçekleştirilen tüm deneyler, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Komisyonu'ndan alınan onay sonrasında yapılmıştır. (Dosya Kayıt No. 2013-9).

Deney grupları her grupta 8 sıçanın bulunduğu 4 deney grubu olacak şekilde tasarlanmıştır. Uygulanan RIS dozları, literatür araştırmaları sonucunda farmakolojik etki gösteren dozlar olan 1,25; 2,5 ve 3 mg/kg şeklinde belirlenmiştir (Singh ve Singh, 2017; Terry vd., 2002; Terry vd., 2007; http-1). Şizofreni tedavisinde yetişkinler için RIS'in etkili doz aralığı 1-16 mg/gün (yetişkin ve adölesanlarda) olarak belirtilmiştir (http-1). Ayrıca seçilen dozlar, insan dozlarını hayvan dozlarına uyarlayan kılavuzlara da uygun olarak hesaplanmıştır (FDA, 2005). RIS, distile su içinde çözülerek 1 mL/100 g'lık bir hacimde deney hayvanlarına uygulanmıştır. Uygulama süresi, Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (The Organisation for Economic Cooperation and Development-OECD) 407: Kemirgenlerde tekrarlanan doz oral toksisite çalışması ile uyumlu olarak 28 gün olarak belirlenmiştir (OECD, 2008). Ayrıca, 28 günlük maruziyet süresi erkek sıçanlarda ksenobiyotik kaynaklı reproduktif toksik etkilerin belirlenmesi için uygun bir süre olarak kabul edilmektedir (Pelletier, 2014).

28 gün süresince oral yol ile verilmek suretiyle (gavaj) deney grupları aşağıdaki gibi olacak şekilde uygulanmıştır;

- 1 ml/ 100 g hacminde distile su uygulanan kontrol grubu sıçanlar (8 adet); **Kontrol grubu- K**
- 1,25 mg/kg dozunda RIS uygulanan sıçanlar (8 adet)- **RIS-1,25**
- 2,5 mg/kg dozunda RIS uygulanan sıçanlar (8 adet)- **RIS-2,5**
- 3 mg/kg dozunda RIS uygulanan sıçanlar (8 adet)- **RIS-3**

Belirtilen doz grupları ve kontrol grubuna 28 günlük ilaç uygulama süresini takip eden 24 saatlik zaman zarfında gruptaki deney hayvanlarının ağırlıkları kaydedilerek takip eden deney protokolü uygulanmıştır.

4.1 Nekropsi, Hormon Seviyelerinin ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi

- Sıçanlara intraperitoneal yoldan 1,5 g/kg üretan ile anestezi uygulanmıştır (Okwari vd., 2000). Anestezi verilmiş ratlar kalbin sağ ventrikülünden yüksek hacimde kan toplanması ile öldürülmüştür.
- Kan örnekleri toplanıp 4°C'de 24 saat bekletildikten sonra 2500 x rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek, serumlar FSH, LH ve testosteron seviyelerinin tespit edilmesinde kullanılmıştır. Alınan serumlardan FSH, LH ve testosteron seviyeleri, temin edilen kitlerin deney prosedürleri ile tespit edilmiştir.
- Sakrifiye edilen sıçanlardan epididymis ve testis dokuları alınarak fosfat tamponuyla (8 g/L NaCl, 0,2 g/L KCl, 0,2 g/L KH₂PO₄, 1.14 g/L Na₂HPO₄, pH 7,4) yıkanıp kan ve kirliliklerden arındırılması sağlanmıştır.
- Sol testis ve epididymis dokularının ağırlıkları ölçülmüş ve bu ağırlıklar sıçanların bağıl testis/ bağıl epididymis ağırlıklarının belirlenmesinde kullanılmıştır.
- Ağırlıkları kaydedilen sol testisten alınan doku parçaları SOD ve KAT aktiviteleri ile GSH ve MDA seviyelerinin tespit edilmesi için kullanılmıştır. Testis SOD ve KAT aktiviteleri ile GSH ve MDA seviyeleri ilgili kitlerin üreticisi tarafından belirlenen deney prosedürüne göre belirlenmiştir.
- Sağ testis dokuları küçük parçalara (2 mm³) dilimlenmiş ve %4 paraformaldehit çözeltisi (fosfat tampon içinde pH 7,2-7,3) içinde 4°C'de 24 saat süre ile fikse edilmiştir. Fiksasyon süresi sonrasında örnekler 0,1 M'lık sodyum-fosfat tamponu (pH: 7,4) ile yıkanmış ve örnekler dehidratasyon amacıyla alkol serilerinden geçirilmiştir. Resinin hücre içerisine nüfuz etmesini sağlamak amacıyla örnekler 2:1 oranında hazırlanmış LR White/alkol karışımında 2 saat bekletilmiştir. Süre sonunda örnekler 24 saat süre ile LR White çözeltisinde bekletilmiştir. Gömme işleminin ardından oluşturulan bloklardan ultramikrotom kullanılarak 700 nm kalınlığında kesitler alınmıştır. Kesitler %1'lik toluidin mavisi/ boraks çözeltisi (pH: 8,4) ile boyanmış ve mikroskopta görüntülenmiştir (Anderson ve Dixon, 2002).
- Sağ epididymisin proksimal kauda bölgesi sperm konsantrasyonu, motilitesi, morfolojisi ve DNA hasarının tespit edilmesi için kullanılmıştır.

4.2. Sperm Konsantrasyonunun Ve Motilitesinin Değerlendirilmesi

Kauda kısımları önceden sıcaklığı 37°C'ye ayarlanmış DMEM/Ham's F-12 besiyeriyle hazırlanan saat camlarına alınmıştır. Kaudalar kirliliklerinden arındırıldıktan sonra 0,5 cm'lik parça alınarak içerisinde 1 ml aynı besiyerini içeren yeni saat camlarına aktarılmıştır. Besiyeri içerisinde sperm bulutu oluşması sağlandıktan sonra oluşturulan buluttan 5'er µl alınarak Leja lamaların kuyucuklarına doldurulmuştur. Bu şekilde hazırlanmış olan lamalar Sperm Class Analyzer (SCA®) sisteminde konsantrasyon ve motilite modülünde 4x ters faz objektifi ile her sıçan için en az 8 görüntü alınacak şekilde saniyede 50 kare çekilerek analiz edilmiştir. Motilite değerlendirilirken ise her sıçan için en az 200 sperm kullanılmıştır (Toth vd., 1989; Van der Horst ve Maree 2018).

4.3. Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi

Sperm bulutunun 5 µl'si lama (24 x 60 mm) alınarak ve diğer bir temiz lam yardımıyla 45°lik açı olacak şekilde yayılmıştır. Lamalar oda sıcaklığında kurumaya bırakılmış olup daha sonra, 15-20 dakika süresince dikey olarak SpermBlue® fiksatif solüsyonu ile fikse edilmiştir. Bu süre sonunda 15 dakika boyunca SpermBlue® ile boyanmıştır. Fazla fiksatif ve boyadan arındırılmak amacıyla lamalar 1 saniye distile su ile yıkanmıştır. Bu işlemler sonrasında hazırlanan lamalar SCA® programına ait morfoloji modülünde 100x aydınlık alan objektifi ve mavi lens kullanılarak otomatik olarak analiz edilmiştir. Sperm morfolojilerinin değerlendirilmesi aşamasında her bir sıçan için en az 200 sperm kullanılmıştır. Sperm literatür verilerine göre belirlenmiş olan sperm anomalilerine göre morfolojik olarak değerlendirilmiştir (Baysal vd., 2017; Omolaoye, 2018; Van der Horst vd., 2011).

4.4. Sperm DNA Hasarının Belirlenmesi

Spermelerde DNA hasarı tek hücre jel elektroforezi (SCGE/Comet) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Buzlu lamalar fosfat tamponu ile hazırlanan %1'lik normal erime sıcaklığına sahip agaroz jel ile kaplanmıştır. Sperm bulutunun 8 µl'si ile 72 µl %1'lik düşük erime sıcaklığına sahip agaroz jel karıştırılarak lama aktarılmış ve sornasında lamel ile kapatılmıştır. 5 dakika kurumaya bırakıldıktan sonra lamel çıkarılarak preparatlar 24 saat lizis tamponu (2,5 M NaCl, 100 mM EDTA, 10 mM Tris, pH 10; tampona %1 Triton X- 100 ve 40 mM ditiyotretiyol) içerisinde bekletilmiştir. Bu

süre sonunda lizis tamponuna 0,1 mg/ml proteinaz K ve 4 mM Lityum 3,5-diiodosalisilat eklenmiş ve lamalar 24 saat 37°C’de lizis tamponunda bekletilmiştir. Bekleme işlemi sonrasında tuz ve deterjanları uzaklaştırmak için lamalar 5’er dakika 3 kez distile su ile yıkanmıştır. Lamalar yatay elektroforez ünitesine yerleştirildikten sonra 20 dakika süresince Tris-borate-EDTA (TBE) tamponunda (10 mM Tris, 0,08 M borik asit ve 0,5 M EDTA pH 8,2) bekletilmiştir. Sonrasında ise 25 V’de 25 dakika yürütme işlemi gerçekleştirilmiştir. Elektroforez işleminin ardından lamalar distile su ile yıkanarak açık havada kurutulmuştur. Kurutulan lamalar Syber green boyası ile boyanmıştır. Lamalar floresan mikroskopunda fotoğraflanarak görüntüler analiz edilmiştir. Analiz işlemi her lamda 100 sperm kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Trivedi vd., 2010). Kuyruk momenti ise Olive vd., (1990)’nin tanımına göre Kuyruk Momenti = Kuyruk uzunluğu X [Göç bölgesinde bulunan DNA yüzdesi veya kuyrukta gözlenen floresan yoğunluğu] hesaplaması baz alınarak ölçülmüştür (Rojas vd., 1999; Olive vd., 1990).

4.5. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde ifade edilmiştir. İstatistiksel analizler, SigmaPlot v.10 programındaki çoklu karşılaştırma testleri; Tukey ve Tek Yönlü Varyans Analizi yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

5.1. Bağlı Organ Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Erkek fertilitesi üzerine advers etkilerin belirlenmesinde ek cinsiyet organları da dahil olmak üzere gonadal organ ağırlıklarının belirlenmesi kullanışlı bir parametre olarak değerlendirilmektedir (Mangelsdorf vd., 2003; Ulbrich ve Palmer, 1995). Çalışmamızda, RIS uygulanan gruplar ve kontrol grubu bağlı testis ve bağlı epididimis ağırlığı açısından değerlendirilmiş ancak gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. Gruplara ait bağlı testis ve epididimis ağırlıkları. K: Kontrol grubu; RIS-1,25: 1,25 mg/kg risperidon uygulanan sıçanlar; RIS-2,5: 2,5 mg/kg risperidon uygulanan sıçanlar; RIS-3: 3mg/kg risperidon uygulanan sıçanlar. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir.

Deney grupları	Bağlı testis ağırlığı (g/100 g vücut ağırlığı)	Bağlı epididimis ağırlığı (g/100 g vücut ağırlığı)
K	0,52 $\pm 0,06$	0,21 $\pm 0,02$
RIS-1,25	0,51 $\pm 0,06$	0,21 $\pm 0,03$
RIS-2,5	0,53 $\pm 0,07$	0,21 $\pm 0,02$
RIS-3	0,53 $\pm 0,06$	0,21 $\pm 0,02$

Bu noktada risperidon ile üreme toksisitesinin değerlendirildiği diğer parametreler açısından gerçekleşen değişimlerin organ ağırlıklarına yansımadağı düşünülebilir. Yapılan bir çalışmaya göre 2 mg/kg RIS uygulanan sıçanlarda 3 hafta süresince ilaç uygulanan doz grubunda epididimis ağırlığında azalma gözlenirken, 6 hafta süresince risperidon uygulanan grupta anlamlı azalma gözlenmemiştir ve risperidonun seksüel organ gelişimini geçici olarak inhibe etme ihtimali belirtilmiştir (Zhang vd., 2007). Bunun yanı sıra, bu tez çalışmasında histopatolojik değerlendirme sonucu risperidon ile gerçekleştiği gözlenen hafif hipertrofik görünüm, şişme ve tabanda kalınlaşma gibi sekonder etkilerin de bağlı organ ağırlıkları açısından gerçekleşebilecek değişimleri maskeleyiği düşünülebilir.

5.2. Sperm Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Erkek üreme sağlığının değerlendirilmesinde sperm konsantrasyonu, motilite ve morfoloji parametrelerini kapsayan sperm analizi en güvenilir parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir. Erkek infertilitesine neden olan çeşitli etiyolojilerde ise sperm ile ilgili bir başka gösterge olan sperm DNA hasarının önemi dikkat çekmekte ve sperm DNA bütünlüğünün, başarılı fertilizasyon, embriyogenez ve embriyo gelişimi için oldukça önem arz ettiği belirtilmektedir (Trivedi vd., 2010). Çalışmamızda bu nedenle semen analizinin yanı sıra genotoksik potansiyelin belirlenmesi için Comet testinden de yararlanılmıştır. Yürütülen çalışmada deney gruplarına ait sperm konsantrasyonu, motilite ve morfoloji verileri Tablo 5.2’de ifade edilmiştir.

Tablo 5.2. Gruplara ait sperm parametreleri. K: Kontrol grubu; RIS-1,25: 1,25 mg/kg risperidon uygulanan sıçanlar; RIS-2,5: 2,5 mg/kg risperidon uygulanan sıçanlar; RIS-3: 3 mg/kg risperidon uygulanan sıçanlar. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir. (*) Kontrolde farklı ($p \leq 0,05$); (+) RIS-1,25’den farklı ($p \leq 0,05$).

Deney grupları	Sperm konsantrasyonu (10 ⁶ /ml)	Motilite (%)	Normal sperm morfolojisi (%)
K	1,40 $\pm 0,29$	88,24 $\pm 3,65$	79,71 $\pm 3,90$
RIS-1,25	1,42 $\pm 0,19$	85,71 $\pm 7,71$	70,61 $\pm 5,89$ (*)
RIS-2,5	0,98 $\pm 0,31$ (*, +)	89,75 $\pm 3,53$	69,31 $\pm 5,64$ (*)
RIS-3	0,60 $\pm 0,28$ (*, +)	88,31 $\pm 4,55$	68,38 $\pm 2,84$ (*)

Bu verilere göre RIS-2,5 grubuna ait sperm konsantrasyonlarının kontrol grubuna ve en düşük doz uygulanan gruba (RIS-1,25) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Yine aynı şekilde RIS-3 grubuna ait sperm konsantrasyonu verileri kontrol grubuna ve en düşük doz grubuna göre anlamlı şekilde azalmıştır. Sperm motilitesi açısından veriler değerlendirildiğinde, RIS uygulanan deney grupları kendi aralarında ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Normal morfolojiye sahip sperm yüzdesinin ise RIS uygulanan tüm deney gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir.

Semen analizi parametreleri, infertil erkeklerin ve eksojen ajanların reproduktif toksisite üzerine etkisinin değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan parametrelerdir

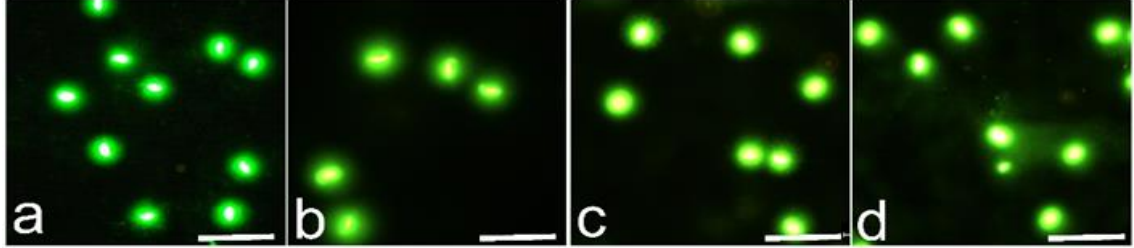
(Bonde vd., 1998) ve bu parametreler arasında sperm morfolojisi, infertil ve fertil ayrımının yapılmasında en aydınlatıcı parametre olarak görülmüştür (Guzick vd., 2001). Sperm konsantrasyonu, motilite ve normal morfoloji yüzdelerinin azalması ile infertilite ihtimali artışı arasındaki ilişkinin önemi vurgulanmıştır (Patel vd., 2018). Çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre motilite verilerinde anlamlı değişiklik gözlenmezken normal sperm morfolojisi yüzdesinde ve sperm konsantrasyonunda anlamlı azalma gözlenmiştir. Bu da RIS kullanımı ile sperm kalitesinin düştüğü ve bu durumun da olası infertilitenin etiyolojisinde rol alabileceğini göstermektedir.

Erkek infertilitesinde hipotalamus-hipofiz-gonadal (HHG) aks fonksiyonunun anlaşılmasının önemli olduğu bilinmektedir, çünkü testiküler fonksiyon hipotalamus ve hipofiz bezi tarafından düzenlenmektedir. Bu aksın işlevini değiştiren önemli bir unsur olan prolaktin ise pulsatil GnRH salınımını inhibe ederek FSH, LH ve Testosteron seviyelerinde azalmaya yol açmaktadır (Dabbous ve Atkin, 2018). Risperidonun ise atipik antipsikotikler arasında, serum prolaktin seviyesinde en önemli değişikliklere neden olan atipik ajan olduğu ve tipik antipsikotiklerle kıyaslanabilecek derecede doz-bağımlı artışlara neden olabildiği belirtilmiştir (Cutler, 2003). Risperidonun yol açtığı hiperprolaktineminin de etki mekanizması henüz net olarak bilinmemekle bulgularımızı destekler nitelikte birlikte erkeklerde sperm üretiminde bozulmalara yol açtığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Saidi vd., 1977; Segal vd., 1976; Segal vd., 1979; Soler Fernández vd., 1990; García Díez ve Gonzalez Buitrago, 1982).

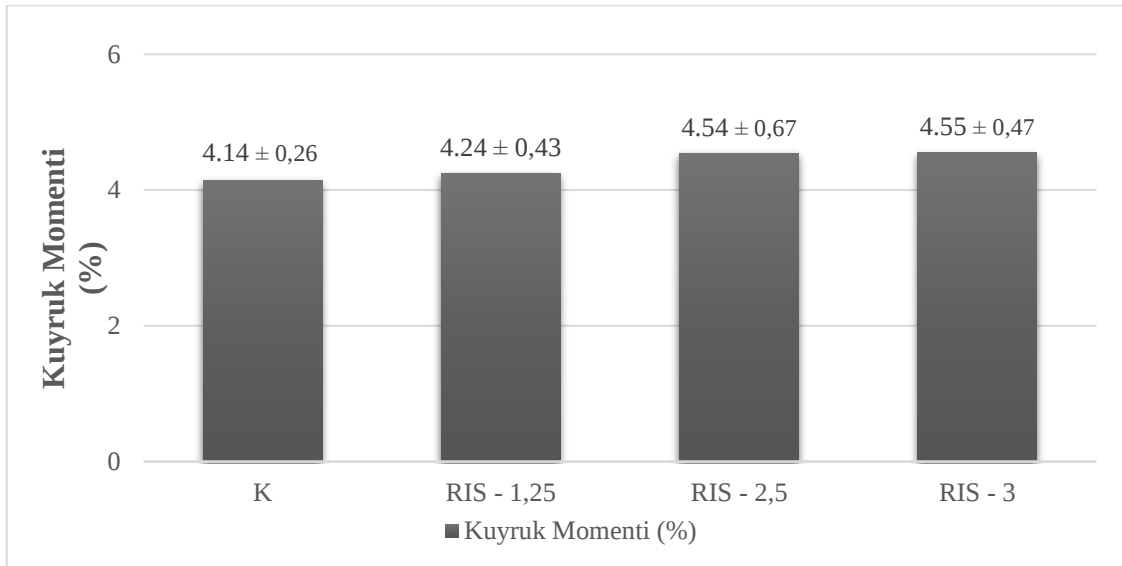
Comet testi, DNA tek ve çift zincir kırıklarının belirlenmesi için kullanılan basit ve ekonomik bir yöntemdir ve DNA kırıklarının fazla oluşu uzamış kuyruk görünümü ile gözlenmektedir (Simon vd., 2017). Lee vd., (2004)' ın yaptığı çalışmada Comet testi parametreleri arasında kuyruk momentinin DNA hasarını öngörmede en istikrarlı tahminleri sağladığı ve kuyruk momenti, % kuyruk DNA, alan kuyruk momenti ve kuyruk uzunluğu arasında tercih edilebilecek en iyi parametre olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda, Comet testinden elde edilen sonuçlar ile risperidonun sperm DNA hasarına yol açmadığı gösterilmiştir. Çalışma sonuçlarımızı destekleyen nitelikte risperidonun insan lenfositleri üzerinde genotoksik etkisinin bulunmadığını gösteren bir çalışma da mevcuttur (Togar vd., 2011). Çalışmamızda risperidonun genotoksik potansiyelinin bulunmadığı gösterilmiş ancak sperm morfolojisi ve konsantrasyonunda anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Sun vd., (1997)'nin yaptığı çalışmaya göre motilite ve morfolojisi bozulmuş olan spermelerde DNA hasarının daha düşük düzeyde

gözlenebileceğini gösteren bulgular; DNA hasarı henüz gözlenmeden de sperm kalitesinin bozulabileceğine işaret etmektedir.



Şekil 5.1. Gruplara ait sperm Comet testi fotoğrafları. a: Kontrol grubuna ait sperm comet testi fotoğrafı; b; 1,25 mg/kg risperidon uygulanan gruba ait sperm comet testi fotoğrafı c: 2,5 mg/kg risperidon uygulanan gruba ait sperm comet testi fotoğrafı; d: 3 mg/kg risperidon uygulanan gruba ait sperm comet testi fotoğrafı. (Büyütme ölçeği: 20 μ m.)



Şekil 5.2. Gruplara ait % kuyruk momenti. K: Kontrol grubu; RIS-1.25: 1.25 mg/kg Risperidon uygulanan sıçanlar; RIS-2.5: 2.5 mg/kg Risperidon uygulanan sıçanlar; RIS-3: 3 mg/kg Risperidon uygulanan sıçanlar.

5.3. Testis Dokusunun Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi

Testiküler histopatolojik değerlendirmenin, spermatojenik bozuklukların anlaşılması için hassas ve erken bir belirteç olması açısından reproduktif toksisite için önemli parametrelerden biri olduğu bililmektedir (Creasy, 1997). Kontrol grubuna ait testis doku kesitlerinin histolojik analizleri sonucunda elde edilen verilerden seminifer tübül yapılarının normal olduğu anlaşılmıştır. İnterstisyel alandaki Leydig hücrelerinin normal histolojik görünümüne sahip olduğu ve düzenini koruduğu gözlenmiştir. Tübül içerisindeki spermatojenik serilerin ve Sertoli hücrelerinin organizasyonun normal olduğu tespit edilmiştir. Seminifer tübüllerde lümen içerisinde spermier izlenmiştir (Şekil 5.3-A ve Şekil 5.4-A).

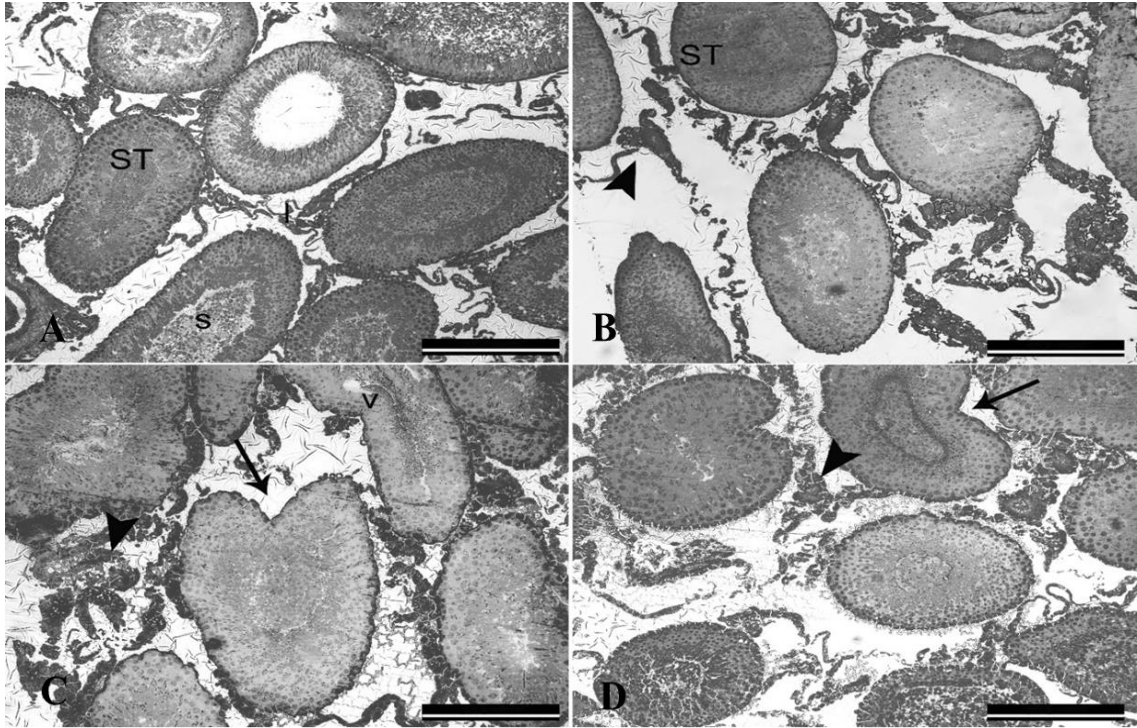
RIS-1.25 grubuna ait testis dokusu kesitlerinin histolojik analizlerine göre seminifer tübüllerde patoloji gözlenmemiştir, Leydig hücreleri görünümüne göre ise hiperplazi gözlenmemiş olup hafif hipertrofik bir görüntü elde edilmiştir. Tübül içerisindeki spermatogenik seri hücrelerinde ise hafif derecede şişme ve taban membranda kalınlaşma gözlenmiştir (Şekil 5.3-B ve Şekil 5.4-B).

RIS-2.5 grubuna ait testis dokusu kesitlerinin histolojik analizlerinde ise seminifer tübüllerde distorsiyon, Leydig hücrelerinde hafif vakuolizasyon ve hiperplazi dikkat çekmiştir. Ayrıca RIS-1.25 grubunda olduğu gibi bu doz grubunda da spermatojenik seri hücrelerinde hafif şişme ve taban membranında kalınlaşma gözlenmiştir. (Şekil 5.3-C ve Şekil 5.4-C)

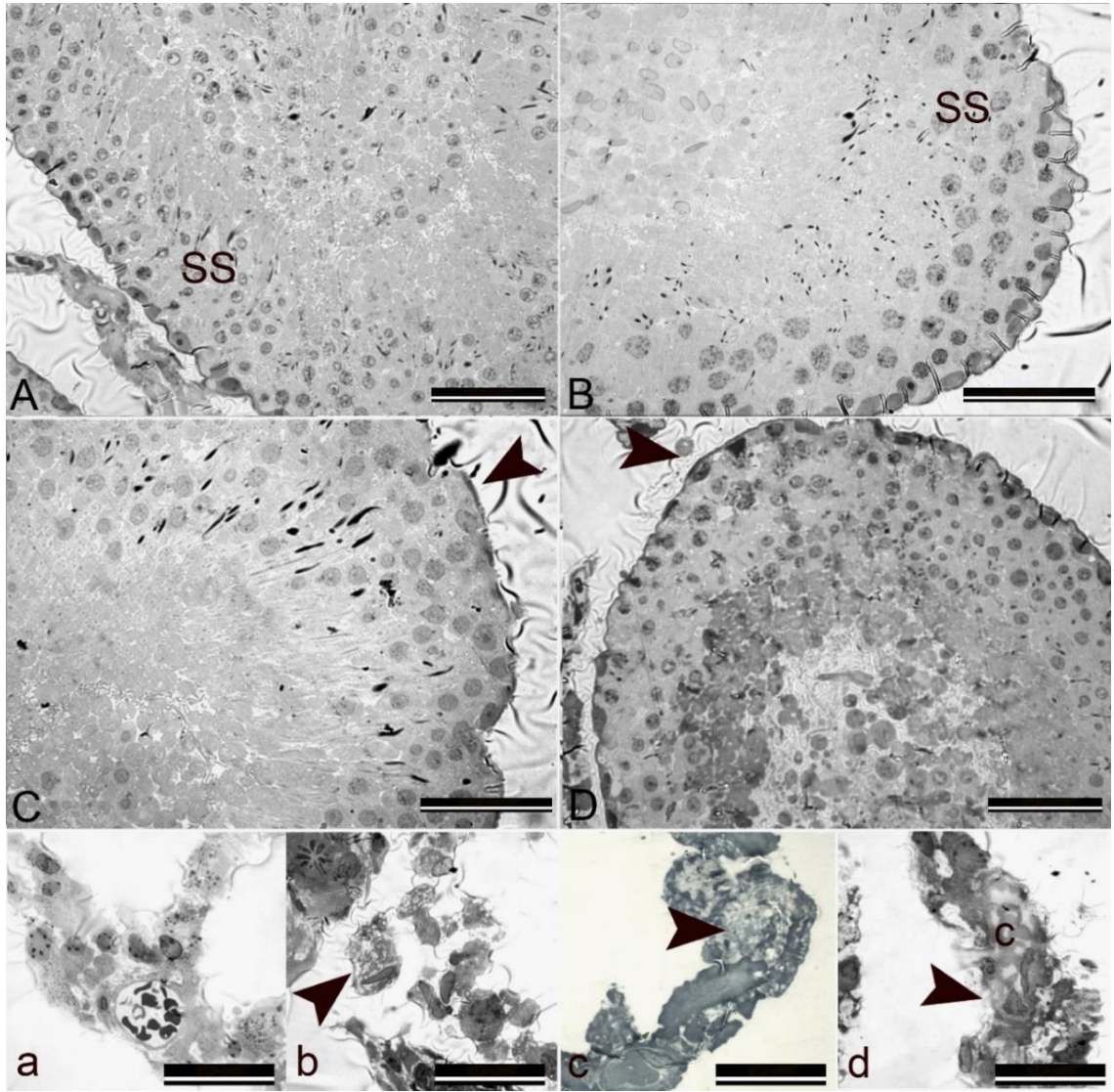
RIS-3 grubuna ait testis dokusu kesitleri histolojik açıdan değerlendirildiğinde ise RIS-2.5 grubunda gözlenen seminifer tübüllerde distorsiyon, Leydig hücrelerinde hafif vakuolizasyon ve hiperplazi bu grupta da gözlenlenmiş olup aynı zamanda hafif interselüler ve intraselüler vakuolizasyon ve spermatojenik serilerde düzensizlik görünümü elde edilmiştir. (Şekil 5.3-D ve Şekil 5.4-D).

Bu sonuçlara göre risperidon uygulanan gruplarda doz ile artan spermatojenik serilerde bozulma, leydig hücrelerinde vakuolizasyon ve seminifer tübüllerdeki bozulma ve hipertrofi gibi bulgular risperidonun testis dokusundaki toksisitesinin bir göstergesi olup sperm parametre değerlendirmemizin bulguları olan azalmış sperm sayısı ve bozulan morfoloji ile korelasyon göstermektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda hiperprolaktineminin seminifer epitelyal düzensizlik, germ hücrelerinde ekfoliasyon, tübül kalınlığında artış ve Leydig hücrelerinde gözlenen anormal yağ içeriği ile kendisini gösteren çeşitli testiküler değişimleri indüklediği gösterilmiştir (Cameron vd., 1984; Whitney, 2012). Risperidonun sebep olduğunu belirttiğimiz hiperprolaktineminin de sonuçlarımıza paralel olarak spermde yapısal bozukluklar ve testiküler değişimlere (seminifer epitelyal düzensizlik, germ hücrelerinin zarar görmesi, tübül duvarı kalınlığında artma, Leydig hücrelerinde anormal yağ içeriği, sertoli-germ hücresi bağlantı kısımlarında yapısal bozukluk, apikal sertoli hücre sitoplazmik dejenerasyonu, kıvrılmış tübül yüzdesinde artış) yol açarak fertilitayı olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (Aleem vd., 2005).



Şekil 5.3. Gruplara ait testis enine kesitleri A: Kontrol grubu; Normal görünümlü seminifer tübüller (ST), spermatozoa (s) ve Leydig hücreleri (l)'nde normal histoloji. B: RIS-1.25 grubu: Seminifer tübüllerde gözlenen patoloji yok ancak Leydig hücrelerinde hiperplazisiz hafif hipertrofi (►) gözlenmiştir. C: RIS-2.5 grubu ve D: RIS-3 grubu; seminifer tübüllerde distorsiyon (↗), Leydig hücrelerinde hafif vakuolizasyon (v) ve hiperplazi (►). (Büyütme ölçeği: 200 µm).



Şekil 5.4. Gruplara ait spermatogenik seri hücrelerinin yüksek büyütmeleriA) Kontrol: Spermatogenik serilerde (SS) düzgün hücreler barındıran seminifer tübüllerin normal görünümü. B) ve C) RIS-1.25 ve RIS-2.5 doz grupları: Spermatogenik seri (SS) hücrelerinde hafif şişme ve taban membranında kalınlaşma (►). D) RIS-3: Hafif interselüler (►) ve intraselüler vakuolizasyon (v) ve spermatogenik serilerde (SS) düzensizlik. Büyütme ölçeği: 50 μ m. (a-d) Kontrol ve Risperidon doz gruplarına ait seminifer tübüllerin ve intersitisyel hücrelerin yüksek ölçekte büyütülmüş fotoğrafları. a) Leydig hücrelerinin normal görünümü b) RIS-1.25 doz grubu; Hafif hipertrofi ve vakuolizasyon (►) c) RIS-2.5 doz grubu; Leydig hücrelerinde yoğun vakuolizasyon (►), deformasyon ve hiperplazi. d) RIS 3 doz grubu; Leydig hücreleri ve kapillerde hiperplazi ve liziz (►) Büyütme ölçeği: 20 μ m

5.4. Serum Hormon Seviyelerinin Değerlendirilmesi

FSH, LH ve Testosteron fertilite açısından anahtar hormonlar olarak görülmektedir. Gonadotropinler (LH ve FSH), GnRH etkisine göre adenohipofizde sentezlenirler ve üretimleri testosteron, estradiol ve inhibin B tarafından kontrol edilmektedir. FSH ve LH seviyelerinde azalma, testiküler fonksiyonda azalma ve infertilite ile ilişkilendirilmiş olup, FSH ve inhibin B'nin spermatogenez ve sertoli hücre fonksiyonu açısından belirteç olabileceği belirtilmiştir (Keskin vd., 2015).

Çalışmamızda gruplara ait elde edilen serum hormon seviyeleri Tablo 5.3'te gösterilmiştir. Bu verilere göre LH seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Serum FSH seviyeleri açısından gruplar değerlendirildiğinde ise RIS-3 grubunda kontrol grubuna göre FSH seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir. Gruplar serum testosteron seviyeleri açısından değerlendirildiğinde ise RIS-3 grubuna ait testosteron seviyelerinin kontrol grubuna göre ve en düşük doz grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük seviyelerde olduğu gözlenmiştir.

Risperidonun hipotalamik regülasyon üzerinde etki yaratarak, kilo alımına, glukoz metabolizmasında düzensizliğe ve dislipidemiye neden olduğu ve hiperprolaktinemiye indükleyerek bu mekanizma ile galaktore, jinekomasti, menstrüel anomaliteler, seksüel disfonksiyon, infertilite ve uzun vadede osteoporoza neden olabileceği belirtilmiştir (Bishop vd., 2012; Cookson vd., 2012; Correia ve Vicente, 2007; Ronsley vd., 2015). Hiperprolaktineminin fertilite üzerine olumsuz etkilerini birincil olarak testosteron supresyonu aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Prolaktinin ayrıca testosteron seviyelerindeki kompensatuar artış ile ilişkili bulunması, FSH'nin bu etkiler üzerindeki belirgin rolü üzerindeki odağı arttırmış, orta derecede hiperprolaktineminin neden olduğu infertil etkiler ise FSH eksiklikleriyle ilişkilendirilmiştir (Gill-Sharma vd., 2003). En yüksek doz grubu olan RIS-3 grubunda anlamlı olarak azalan FSH ve testosteron seviyelerine risperidonun aracılık ettiği belirtilen prolaktin seviyelerindeki artış ve HHG aksındaki bozulmanın sebep olduğu söylenebilir. Çalışmamızda risperidon uygulaması sonucu oluşan Leydig hücrelerinde oluşan vakuolizasyon, deformasyon ve hipertrofiyi de azalan testosteron ile ilişkilendirmek mümkündür. Roke vd., (2012)'nin yaptığı çalışmada antipsikotikler ile indüklenen hiperprolaktinemili erkek çocuklarda testosteron seviyesinde anlamlı azalma gözlenmiştir. Bazı çalışmalar ise testiküler testosteron üretiminin akut olarak azalmasını ayrıca oksidatif stres ve testiste apoptoz artışı ile

ilişkilendirilmiştir (Turner ve Lysiak, 2008). Bu tez çalışmasında da azalan testosteron seviyelerine artan oksidatif stres eşlik etmektedir.

Leydig hücreleri süregelen LH uyarımına karşılık testosteron üretimini stimüle etmektedir fakat testosteron seviyeleri yalnızca Leydig hücre fonksiyonuna değil bu hücrelerin bulunduğu mikroçevredeki iletişimine de bağlıdır. Yine LH seviyelerinin de testosteron seviyelerinin azalmasına eşlik etmediği çalışmalarla gösterilmiş ve bu durumun Leydig hücrelerinin disfonksiyonu ve HHG aksının fonksiyonel bozulmalarına bağlı olarak oluşabildiği belirtilmiştir (Karkoulas vd., 2008; Ribeiro ve Abucham, 2011; Midzak vd., 2009). Ayrıca testosteron azalmasının LH seviyelerine yansımamasının, LH'nin pulsatilitesinin veya testosteron androjen sentezinin uygulanan ilaçlar tarafından inhibe edilmesine bağlanabileceği gösterilmiştir (Ribeiro ve Abucham, 2011). Ayrıca LH ve testosteron arasında tam bir korelasyon saptanamayışının gün içindeki salım paternlerinden kaynaklı ölçüm sapmalarından da kaynaklanmış olabileceği düşünülebilir (Bergendahl vd., 1996). Bizim çalışmamızda da Leydig hücre dejenerasyonu ve HHG aksının bozulması gibi bulgulara testosteron ve FSH seviyelerinin azalması gibi önemli göstergeler eşlik etmektedir. Sonuç olarak, risperidon ile indüklenen reproduktif toksisitenin reproduktif sistem hormonlarının regülasyonunun bozulması ile de karakterize olduğunu söylemek mümkündür.

Tablo 5.3. Gruplara ait serum hormon seviyeleri. K: Kontrol grubu; RIS-1,25: 1,25 mg/kg risperidon uygulanan sıçanlar; RIS-2,5: 2,5 mg/kg risperidon uygulanan sıçanlar; RIS-3: 3 mg/kg risperidon uygulanan sıçanlar. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir. (*) Kontrolten farklı ($p \leq 0.05$); (+) RIS-1,25'den farklı ($p \leq 0.05$).

Deney grupları	FSH (IU/L)	LH (mIU/ml)	Testosteron (pg/ml)
K	25,56 $\pm 1,25$	16,39 $\pm 0,84$	656,51 $\pm 91,20$
RIS-1,25	24,39 $\pm 1,24$	15,43 $\pm 1,79$	645,43 $\pm 149,52$
RIS-2,5	23,17 $\pm 2,79$	14,99 $\pm 1,83$	518,29 $\pm 115,28$
RIS-3	22,20 $\pm 1,73$ (*)	14,57 $\pm 1,35$	462,89 $\pm 49,38$ (*,+)

5.5. Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Reaktif oksijen türlerinin, zayıf sperm fonksiyonunun etiyolojisinde önemli bir role sahip olabileceği düşünülmüştür (Dobrakowski vd., 2016).

Çalışmamızda testis dokusundan elde edilen SOD, KAT, GSH ve MDA değerleri Tablo 5.4'te gösterilmiştir. Elde edilen verilere göre deney grupları Katalaz ve SOD seviyeleri açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Veriler MDA seviyeleri açısından değerlendirildiğinde ise RIS-3 grubuna ait MDA seviyesinin kontrol grubuna göre ve en düşük doz grubuna (RIS-1.25) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir. GSH seviyeleri açısından gruplar karşılaştırıldığında ise RIS-3 grubuna ait veriler, GSH düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldığını göstermiştir.

Tablo 5.4. Gruplara ait SOD, KAT, GSH ve MDA seviyeleri. K: Kontrol grubu; RIS-1,25: 1,25 mg/kg risperidon uygulanan sıçanlar; RIS-2,5: 2,5 mg/kg risperidon uygulanan sıçanlar; RIS-3: 3 mg/kg risperidon uygulanan sıçanlar. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir. (*) Kontrolten farklı ($p \leq 0.05$); (+) RIS-1,25'den farklı ($p \leq 0.05$).

Deney grupları	KAT (ng/ml)	GSH (μ M)	MDA (mcg/ml)	SOD (ng/ml)
K	123,64 $\pm$ 9,64	476,26 $\pm$ 63,52	8,28 $\pm$ 0,70	31,80 $\pm$ 1,56
RIS-1,25	112,08 $\pm$ 15,71	462,74 $\pm$ 69,15	8,31 $\pm$ 1,76	30,88 $\pm$ 6,35
RIS-2,5	117,62 $\pm$ 10,74	427,19 $\pm$ 66,74	11,20 $\pm$ 1,89	30,39 $\pm$ 2,51
RIS-3	109,46 $\pm$ 25,23	401,01 $\pm$ 12,51 (*)	10,88 $\pm$ 0,6 (*, +)	31,62 $\pm$ 4,27

Reaktif oksijen türlerinin spermatozoa hasarını indüklediği ve sperm membran lipidlerine oksidatif saldırıda bulunduğu gösterilmiştir. İnsan spermatozoası çoklu doymamış yağ asitlerince zengindir ve az sayıda sitoplazmik savunma enzimi içerdiği bilinmektedir. Bu yüzden de oksidatif lipid hasarına oldukça hassastır. Lipid peroksidasyonunun, membran fonksiyon ve bütünlüğünde azalma, hasarlı sperm motilitesi ve sperm apoptozunun indüksiyonu ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur (Atig vd., 2012; Bansal ve Bilaspuri, 2011). Seminal plasma örnekleri ile yapılan bir çalışmada ise MDA seviyeleriyle sperm sayısı ve konsantrasyonu arasında negatif korelasyon gözlenmiştir (Zelen vd., 2010).

Glutasyon düzeylerinde azalma ilaç detoksifikasyonu, hücreiçi peroksitlerin veya serbest radikallerin yıkımı gibi birçok önemli biyolojik süreçte kritik rol oynamakta ve hücrel oksidasyon-redüksiyon durumunun düzenlenmesi için önemli sayılmaktadır. Bu yüzden hücrel seviyelerindeki azalma oksidatif stres belirteci olarak değerlendirilmektedir (Ateşşahin vd., 2006). Yapılan çeşitli çalışmalarda da çeşitli ajanların testosteronun azalmasına eşlik eden histopatolojik bulgular ile GSH seviyelerinde azalma ve MDA seviyelerinde artışın karakterize ettiği erkek kaynaklı reproduktif toksisiteden söz edilmiştir (Rungsung vd., 2016; Nasr, 2017). Çalışmamızdan elde edilen verilere göre risperidon GSH seviyelerinin azalmasına ve MDA seviyelerinin artmasına yol açarak oksidatif stresi testis dokusunda indüklemiştir. Bu noktadan hareketle risperidon ile gözlenen semen kalitesindeki azalmayı ve histopatolojik değişimleri oksidatif stres ile ilişkilendirmek mümkündür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Eksojen bileşenlerin erkek fertilitesi üzerine etkileri son zamanlarda dikkat çeken bir konu haline gelmiştir. İlaçların da aralarında bulunduğu bu eksojen ajanlar, seksüel disfonksiyona, endokrin sistem dengesinde bozulmalara, semen kalitesinin kötüleşmesine ve spermde DNA hasarına yol açabilmektedir. Risperidon gibi, şizofreni, bipolar bozukluk, epilepsi gibi hastalıkların tedavisinde uzun süreli kullanım gerektiren ve kullanım süresi boyunca nöroendokrin yan etkiler de dahil olmak üzere birçok yan etkinin farmakolojik etkilere eşlik ettiği ilaçların bu anlamda ayrı bir öneme sahip olduğu söylenebilir. Çalışmamızda risperidonun erkek üreme sistemi üzerindeki olumsuz etkilerini araştırmak amacıyla önemli parametreler olan testisteki histopatolojik özellikler, spermatojenezde önemli rol oynayan hormonların seviyeleri, semen kalitesine ait parametreler ve oksidatif stres parametrelerine ait bulgular elde edilmiş ve elde edilen sonuçlar arasındaki ilişkiler yorumlanmıştır. Çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre risperidonun FSH ve Testosteron seviyelerinde azalmaya, testis dokusunda histopatolojik bozulmalara, sperm morfolojisinde ve konsantrasyonunda kötüleşmeye yol açtığını ve bu patolojik sonuçların ortaya çıkmasına oksidatif stres mekanizmalarını ve HHG ekseninde bozulmaları indükleyerek neden olabileceğini söylemek mümkündür. Ancak şizofreni tedavisinin uzun süreli ilaç kullanımı gerektiren bir hastalık olması; özellikle hormonal etkilerin ortaya çıkmasında geri besleme mekanizmalarının önem arz etmesi ve bireylerarası genetik risk faktörlerinin değişkenlik göstermesi gibi diğer faktörlerin değerlendirilmesi ve çalışmamızdan elde edilen bulguların bireylerin fertilitelerini klinik anlamda nasıl etkileyebileceğini görebilmek açısından insanların dahil olduğu çalışmalardan veriler elde edilmesi ilerleyen dönemde önem taşımaktadır. Ayrıca risperidon ile tedavi edilen çocuk sahibi olmaya çalışan bireylerin oluşabilecek potansiyel riskler hakkında bilgilendirilmesi, reproduktif advers etkilerin başlıca prolaktin artışı ile ilişkilendiriliyor olması nedeniyle başta prolaktin olmak üzere hormon seviyelerinin belirli aralıklarla ölçülmesi önerilebilir.

KAYNAKÇA

- Acri, A. A., Henretig, F.M. (1998). Effects of Risperidone in Overdose. *The American Journal of Emergency Medicine*, 16 (5), 498-501.
- Aitken, J. (1997). The cell biology of fertilization, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 424, 291-299.
- Aleem, M., Choudhari, J., Padwal, V., Balasinor, N., Parte, P., Gill-Sharma, M.K. (2005). Hyperprolactinemia affects spermiogenesis in adult male rats. *Journal of Endocrinological Investigation*, 28(1), 39-48.
- Aly, H. A. A. ve Hassan, M. H. (2018). Potential testicular toxicity of gentamicin in adult rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 497(1), 362–367.
- Aly, H. A. A. ve Khafagy, R. M. (2014). Taurine reverses endosulfan-induced oxidative stress and apoptosis in adult rat testis. *Food and Chemical Toxicology*, 64, 1–9.
- Anderson, M.J. ve Dixon, A.F. (2002). Sperm competition: motility and the midpiece in primates. *Nature*, 416 (6880), 496.
- Appasamy, M., Muttukrishna, S., Pizzey, A., Ozturk, O., Groome, N., Serhal, P., Jauniaux, E. (2007). Relationship between male reproductive hormones, sperm DNA damage and markers of oxidative stress in infertility. *Reproductive BioMedicine Online*, 14(2), 159–165. [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)60783-3/pdf](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)60783-3/pdf) (13.12.2006).
- Ateşşahin, A., Türk, G., Karahan, İ., Yılmaz, S., Çeribaşı A.O., Bulmuş, Ö. (2006). Lycopene prevents adriamycin-induced testicular toxicity in rats. *Fertility and Sterility*, 85(1), 1216-1222.
- Atig, F., Raffa, M., Ali, H. B., Abdelhamid, K., Saad, A., Ajina, M. (2012). Altered Antioxidant Status and Increased Lipid Per-Oxidation in Seminal Plasma of Tunisian Infertile Men. *International Journal of Biological Sciences*, 8(1), 139-149.
- Azorin, J.-M., Strub, N. ve Loft, H. (2006). A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 21(1), 49–56.
- Baldwin, D. ve Mayers, A. (2003). Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. *Advances in Psychiatric Treatment*, 9(3), 202–210.

- Bansal, A. K. ve Bilaspuri, G. S. (2011). Impacts of Oxidative Stress and Antioxidants on Semen Functions. *Veterinary Medicine International*, 1–7.
- Barrow, P. (2000). Reproductive and Developmental Toxicology Safety Studies. G.R. Bullock, T. Bunton (Editörler). *The Laboratory Rat* içinde (199–225). San Diego. Elsevier.
- Baysal, M., Ilgin, S., Kilic, G., Kilic, V., Ucarcan, S., Atli, O. (2017). Reproductive toxicity after levetiracetam administration in male rats: Evidence for role of hormonal status and oxidative stress. *PLos One*, 12, 4.
- Bergendahl, M. (1996). Current concepts on ultradian rhythms of luteinizing hormone secretion in the human. *Human Reproduction Update*, 2(6), 507–518.
- Bishop, J. R., Rubin, L. H., Reilly, J. L., Pavuluri, M. N., Sweeney, J. A. (2012). Risperidone- associated prolactin elevation and markers of bone turnover during acute treatment. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2(3), 95–102.
- Bonde, J. P. E., Ernst, E., Jensen, T. K., Hjollund, N. H. I., Kolstad, H., Scheike, T., Giwercman, A., Skakkebaek N.E., Olsen, J. (1998). Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *The Lancet*, 352(9135), 1172–1177.
- Borghet, M.V. ve Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, 62, 2-10.
- Brown, A.S. ve Lau, F.S. (2016). A Review of the Epidemiology of Schizophrenia. M.V. Pletnikov, J.L. Waddington (Editörler), *Modeling the Psychopathological Dimensions of Schizophrenia* içinde (s.17-30). London: Academic Press.
- Brunelleschi, S., Zeppego, P., Risso, F., Cattaneo, C. I., Torre, E. (2003). Risperidone-associated hyperprolactinemia: evaluation in twenty psychiatric outpatients. *Pharmacological Research*, 48, 405–409.
- Cameron, D.F., Murray, F.T. ve Drylie, D.D. (1984). Ultrastructural lesions in testes from hyperprolactinemic men. *Journal of andrology American Society of Andrology*, 5(4), 283-93.
- Charan, A., Shewade, D.G., Rajkumar R.P., Chandrasekaran, A. (2016). Relation between serum prolactin levels and antipsychotic response to risperidone in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 240, 209–213.

- Cookson, J., Hodgson, R. ve Wildgust, H. J. (2012). Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *Journal of Psychopharmacology*, 26(5), 42–51.
- Cooper, T. G., Noonan, E., von Eckardstein, S., Auger, J., Baker, H. W. G., Behre, H. M., Haugen, T.B., Kruger, T., Wang, Mbizvo, M.T., Vogelsong, K. M. (2009). World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Human Reproduction Update*, 16(3), 231–245.
- Correia, C. ve Vicente A.M. (2007). Pharmacogenetics of risperidone response and induced side effects. *Personalized Medicine*, 4(3), 271-293.
- Creasy, D.M. (1997). Evaluation of testicular toxicity in safety evaluation studies: the appropriate use of spermatogenic staging. *Journal of Toxicologic Pathology*, 25(2), 119-31.
- Creasy, D.M. ve Chapin, R.E. (2018). Male Reproductive System. M. Wallig, W.M. Haschek, C.G. Rousseaux ve B. Bolon (Editörler), in *Fundamentals of Toxicologic Pathology (Third Edition)* (s.459-516). San Diego: Academic Press.
- Cutler, A. J. (2003). Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 69–82.
- Dabbous, Z. ve Atkin, S. L. (2018). Hyperprolactinaemia in male infertility: Clinical case scenarios. *Arab Journal of Urology*, 16(1), 44–52.
- Dobrakowski, M., Kasperczyk, S., Horak, S., Chyra-Jach, D., Birkner, E., Kasperczyk, A. (2017). Oxidative stress and motility impairment in the semen of fertile males. *Andrologia*, 49(10), 1-8.
- Drobnis, E.Z. ve Nangia, A.K. (2017). *Impacts of Medications on Male Fertility*. Cham: Springer.
- Evans, T. J., ve Ganjam, V. K. (2017). Reproductive Anatomy and Physiology. R.C. Gupta (Ed.). *Reproductive and Developmental Toxicology* içinde (7–37). San Diego: Elsevier.
- Feher, J. (2018). *Quantitative Human Physiology: An Introduction*. (2). San Diego: Elsevier.
- Frangou, S. ve Kington, J. (2004). Schizophrenia. *Medicine*, 32(7), 21-25.
- Frijhoff, J., Winyard, P. G., Zarkovic, N., Davies, S. S., Stocker, R., Cheng, D., Knight, A., Taylor, E.L., Oettrich, J., Ruskovska, T., Gasparovic, A.C., Cuadrado, A., Weber, D., Poulsen, H.E., Grune, T., Schmidt, H.H.H.W., Ghezzi, P. (2015).

- Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 23(14), 1144–1170.
- Gabrielsen, J.S. ve Tanrikut, C. (2016). Chronic exposures and malefertility: the impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis. *Andrology*, 4(4), 648-661.
- García Díez, L. C. ve Gonzalez Buitrago, J. M. (1982). Semen Characteristics and Serum and Seminal Plasma Hormones in Drug-Induced Hyperprolactinaemia. *Archives of Andrology*, 9(4), 311–317.
- Germann, D., Kurylo, N. ve Han, F. (2012). Risperidone. H.G. Brittain (Ed.), *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology Volume 37* içinde (s.313-361). London: Academic Press.
- Ghuman, N. ve Ramalingam, M. (2017). Male infertility. *Obstetrics, Gynaecology And Reproductive Medicine*, 28 (1), 7-14.
- Gill-Sharma, M. K., Aleem, M., Sethi, G., Choudhary, J., Padwal, V., D’Souza, S., Balasinor, N., Parte, P., Juneja, H. S. (2003). Antifertility effects of fluphenazine in adult male rats. *Journal of Endocrinological Investigation*, 26(4), 316–326.
- Guzick, D. S., Overstreet, J. W., Factor-Litvak, P., Brazil, C. K., Nakajima, S. T., Coutifaris, C., Carson, S.A., Cisneros, P., Steinkampf, M.P., Hill J.A., Xu, D., Vogel, D. L. (2001). Sperm Morphology, Motility, and Concentration in Fertile and Infertile Men. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1388–1393.
- Hales, B.F. ve Robaire, B. (2010). The Male Germ Cell as a Target for Toxicants. C. A. McQueen (Ed.). *Comprehensive Toxicology* içinde (115-126). Oxford: Elsevier.
- Hendouei, N., Farnia, S., Mohseni, F., Salehi, A., Bagheri, M., Shadfar, F., Barzegard F., Hoseinib, S.D., Charatib, J.Y., Shaki, F. (2018). Alterations in oxidative stress markers and its correlation with clinical findings in schizophrenic patients consuming perphenazine, clozapine and risperidone. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 965–972.
- Hiemke, C., Baumann, P., Bergemann, N., Conca, A., Dietmaier, O., Egberts, K., Fric, M., Gerlach, M., Greiner, C., Gründer, G., Haen, E., Havemann-Reinecke, U., Jaquenoud, S.E., Kirchherr, H., Laux, G., Lutz, U.C., Messer, T., Müller, M.J., Pfuhlmann, B., Rambeck, B., Riederer, P., Schoppek, B., Stingl, J., Uhr, M., Ulrich, S., Waschgler, R., Zernig, G. (2011). AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry*, 44(6), 195-235.

- Howes, O.D., McCutcheon, R., Owen, M.J., Murray R.M. (2017). The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 81, 9–20.
- Ing, N. H., Curley, K. O., Welsh, T. H., Johnson, L., Staub, C. (2018). Anatomy and Physiology of the Male Reproductive System and Potential Targets of Toxicants. C. A. McQueen (Ed.). *Comprehensive Toxicology* içinde (2–63). Oxford: Elsevier.
- Jones, R., Lopez, K.H. (2013). *Human Reproductive Biology*. (4). San Diego: Academic Press.
- Karkoulias, K., Habeos, I., Charokopos, N., Tsiamita, M., Mazarakis, A., Pouli, A., Spiropoulos, K. (2008). Hormonal responses to marathon running in non-elite athletes. *European Journal of Internal Medicine*, 19(8), 598–601.
- Keskin, M. Z., Budak, S., Zeyrek, T., Çelik, O., Mertoglu, O., Yoldas, M., Ilbey, Y. Ö. (2015). The relationship between serum hormone levels (follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, total testosterone) and semen parameters. *Archivio Italiano Di Urologia e Andrologia*, 87(3), 194.
- Kondej, M., Stepnicki, P. ve Kaczor A.A., (2018). Multi-Target Approach for Drug Discovery against Schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), 1-30.
- Kovacs, G., Almasi, T., Millier, A., Toumi, M., Horvath, M., Koczian, K., Götze, A. Kalo, Z., Zemplyeni, A.T. (2018). Direct healthcare cost of schizophrenia – European overview. *European Psychiatry*, 48, 79–92.
- Kristensen, D.M. (2018). Pharmaceutical Drugs. M.Skinner (Ed.), in *Encyclopedia of Reproduction, 2nd edition, Volume 1* (s.649-653). San Diego: Academic Press.
- Lee, E., Oh. E., Lee, J., Sul, D., Lee, J. (2004). Use of the Tail Moment of the Lymphocytes to Evaluate DNA Damage in Human Biomonitoring Studies. *Toxicological Sciences*, 81(1), 121–132.
- Lieberman, J.A. ve First, M.B. (2018). Psychotic Disorders. *The New England Journal of Medicine*, 379 (3), 270- 280.
- Lindström, E. ve Levander, S. (2006). Sertindole: efficacy and safety in schizophrenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 7(13), 1825–1834.

- Mangelsdorf, I., Buschmann, J. ve Orthen, B. (2003). Some aspects relating to the evaluation of the effects of chemicals on male fertility. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 37(3), 356–369.
- Mauri, M.C., Paletta, S., Maffini, M., Colasanti, A., Dragogna, F., Di Pace, C., Altamura, A.C. (2014). Clinical Pharmacology Of Atypical Antipsychotics: An Update. *Experimental and Clinical Sciences, International Online Journal for Advances in Sciences*, 13, 1163-1191.
- Mauri, M.C., Paletta, S., Di Pace, C., Reggiori, A., Cirnigliaro, G., Valli, I., Altamura A.C. (2018). Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics: An Update. *Clinical Pharmacokinetics*, <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0664-3>. (Erişim tarihi:19.06.2018).
- McDonagh, M.S., Dana, T., Selph, S., Devine, E.B., Cantor, A., Bougatsos, C., Blazina, I., Grusing, S., Fu, R., Kopelovich, S.L., Monroe-DeVita, M., Haupt D.W. (2017). *Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review*. Rockville; Agency for Healthcare Research and Quality Publication.
- McLafferty, E., Johnstone, C., Hendry, C., Farley, A. (2014). Male and female reproductive systems and associated conditions. *Nursing Standard*, 28(36), 37–44.
- Mendreka, A. ve Mancini-Marie, A., (2016). Sex/gender differences in the brain and cognition in schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 67, 57–78.
- Meyer, N. ve MacCabe, J.H. (2016). Schizophrenia. *Medicine*, 44(11), 649-653.
- Midzak, A. S., Chen, H., Papadopoulos, V. ve Zirkin, B. R. (2009). Leydig cell aging and the mechanisms of reduced testosterone synthesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 299(1), 23–31.
- Minns, A.B. ve Clark, R.F. (2012). Toxicology And Overdose Of Atypical Antipsychotics. *The Journal of Emergency Medicine*, 43(5), 906–913.
- Mogwitz, S., Buse, J., Wolff, N., Roessner, V. (2018). Update on the Pharmacological Treatment of Tics with Dopamine-Modulating Agents. *American Chemical Society chemical neuroscience*, 9, 651–672.
- Montejo, Á. L., Majadas, S., Rico-Villademoros, F., LLorca, G., De La Gándara, J., Franco, M., Martín-Carrasco, M., Aguera, L., Prieto, N. (2010). Frequency of Sexual Dysfunction in Patients with a Psychotic Disorder Receiving Antipsychotics. *The Journal of Sexual Medicine*, 7(10), 3404–3413.

- (2010). Mother or nothing: the agony of infertility. *Bulletin World Health Organization*, 88, 881-882.
- Nasr, A. Y. (2017). The impact of aged garlic extract on adriamycin-induced testicular changes in adult male Wistar rats. *Acta Histochemica*, 119(6), 648–662.
- Nikolaidis, E. (2017). Relevance of Animal Testing and Sensitivity of End Points in Reproductive and Developmental Toxicity. R.C. Gupta (Ed.). *Reproductive and Developmental Toxicology* içinde (211-224). San Diego: Elsevier.
- OECD. (2008). *Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Paris: OECD Publishing.
- Okwari, O., Ettarh, R., Akpogomeh, B., Eteng, M. (2000). Gastric anti-secretory and anti-ulcerogenic effects of *Dombeya buettneri* in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 71(1-2), 315–319.
- Olive, P. L., Banáth, J. P., Durand, R. E. ve Banath, J. P. (1990). Heterogeneity in Radiation-Induced DNA Damage and Repair in Tumor and Normal Cells Measured Using the “Comet” Assay. *Radiation Research*, 122(1), 86.
- Omolaoye, T.S., Skosana, B.T. ve Plessis, S.S. (2018). Diabetes mellitus- induction: Effect of different streptozotocin doses on male reproductive parameters. *Acta Histochemica*, 120 (2), 103-109.
- Padron, O. F., Brackett, N. L., Sharma, R. K., Lynne, C. M., Thomas, A. J., Agarwal, A. (1997). Seminal reactive oxygen species and sperm motility and morphology in men with spinal cord injury. *Fertility and Sterility*, 67(6), 1115–1120.
- Pasqualotto, F.F., Sharma, R.K., Kobayashi, H., Nelson, D.R., Thomas, A.J., Agarwal, A. (2001). Oxidative stress in normospermic men undergoing infertility evaluation. *Journal of Andrology*, 22(2), 316-22.
- Patel, A. S., Leong, J. Y. ve Ramasamy, R. (2018). Prediction of male infertility by the World Health Organization laboratory manual for assessment of semen analysis: A systematic review. *Arab Journal of Urology*, 16(1), 96–102.
- Paulzen, M., Schoretsanitis, G., Stegmann, B., Hiemke, C., Gründer, G., Schruers, K.R.J., Walther, S., Lammertz, S.E., Haenc, E. (2017). Pharmacokinetic considerations in antipsychotic augmentation strategies: How to combine risperidone with low-potency antipsychotics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 76, 101–106.

- Pelletier, G., Valli, V.E., Rigden, M., Poon, R. (2014). Effects of a 28-day oral exposure to a 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one and 2-methyl-4- isothiazolin-3-one biocide formulation in Sprague-Dawley rats. *Drug and Chemical Toxicology.*, 37 (2), 149- 155.
- Perelomov, L. V., Perelomova, I. V. ve Venevtseva, U. L. (2016). The toxic effects of trace elements on male reproductive health. *Human Physiology*, 42(4), 454–462.
- Poprac, P., Jomova, K., Simunkova, M., Kollar, V., Rhodes, C. J., Valko, M. (2017). Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(7), 592–607.
- Ranga, G.S., Tomar, L.R., Narang, S., Tripathi, P., Jirwal, O.P. (2014). Risperidone causing hyponatremia. *Journal of Acute Medicine*, 4(3), 133-134.
- Reynolds, G.P., (1998). Receptor mechanisms of antipsychotic drug atypicality. *European Psychiatry* 13(1), 5s-8s.
- Ribeiro, R. S. ve Abucham, J. (2011). Clomiphene fails to revert hypogonadism in most male patients with conventionally treated nonfunctioning pituitary adenomas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 55(4), 266–271.
- Rocco, A., Falaschi, P., Pompei, P., D'Urso, R., Frajese, G. (1983). Reproductive parameters in prolactinaemic men. *Archives of Andrology*, 10(2):179-83.
- Rojas, E., Lopez, M. ve Valverde, M. (1999). Single cell gel electrophoresis assay: methodology and applications. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 722(1-2), 225–254.
- Roke, Y., van Harten, P. N., Buitelaar, J. K., Tenback, D. E., de Rijke, Y. B., Boot, A. M. (2012). Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia and Testosterone Levels in Boys. *Hormone Research in Paediatrics*, 77(4), 235–240.
- Ronsley, R., Nguyen, D., Davidson, J., Panagiotopoulos, C. (2015). Increased Risk of Obesity and Metabolic Dysregulation following 12 Months of Second-Generation Antipsychotic Treatment in Children: A Prospective Cohort Study. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 60(10), 441–450.
- Rungsung, S., Khan, A. M., Sood, N. K., Rampal, S., Singh Saini, S. P. (2016). Evaluation of ameliorative potential of supranutritional selenium on enrofloxacin-induced testicular toxicity. *Chemico-Biological Interactions*, 252, 87–92.
- Saidi, K., Wenn, R. V. ve Sharif, F. (1977). Bromocriptine For Male Infertility. *The Lancet*, 309(8005), 250–251.

- Segal, S., Polishuk, W. Z. ve Ben-David, M. (1976). Hyperprolactinemic Male Infertility. *Fertility and Sterility*, 27(12), 1425–1427.
- Segal, S., Yaffe, H., Laufer, N. ve Ben-David, M. (1979). Male Hyperprolactinemia: Effects on Fertility. *Fertility and Sterility*, 32(5), 556–561.
- Sigman, M. ve Jarow, J. P. (1997). Endocrine evaluation of infertile men. *Urology*, 50(5), 659–664.
- Simon, L., Emery, B. R. ve Carrell, D. T. (2017). Review: Diagnosis and impact of sperm DNA alterations in assisted reproduction. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 44, 38–56.
- Singh, K. P. ve Singh, M. K. (2017). In utero exposure to atypical antipsychotic drug, risperidone: Effects on fetal neurotoxicity in hippocampal region and cognitive impairment in rat offspring. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 75, 35–44.
- Soler Fernández, J.M., Caravaca Magariños, F., Domínguez Bravo, C., Murillo Mirat, J., Aparicio Palomino, A., Herrera Puerto, J. (1990). [Correlation of serum prolactin, sperm count and motility. Prevalence of hyperprolactinemia in the infertile male]. *Archivos Españoles de Urología.*, 43(8), 891-5.
- Stimmel, G. L. ve Gutierrez, M. A. (2006). Sexual Dysfunction and Psychotropic Medications. *CNS Spectrums*, 11(S9), 24–30.
- Sun, J.-G., Jurisicova, A. ve Casper, R. F. (1997). Detection of Deoxyribonucleic Acid Fragmentation in Human Sperm: Correlation with Fertilization in Vitro. *Biology of Reproduction*, 56(3), 602–607.
- Terry, A. V., Hill, W. D., Parikh, V., Waller, J. L., Evans, D. R., & Mahadik, S. P. (2002). Differential Effects of Haloperidol, Risperidone and Clozapine Exposure on Cholinergic Markers and Spatial Learning Performance in Rats. *Neuropsychopharmacology*, 28(2), 300–309.
- Terry, A. V., Gearhart, D. A., Warner, S. E., Zhang, G., Bartlett, M. G., Middlemore, M.-L., Beck, W.D., Mahadik, J.S.P., Waller, J. L. (2007). Oral haloperidol or risperidone treatment in rats: Temporal effects on nerve growth factor receptors, cholinergic neurons, and memory performance. *Neuroscience*, 146(3), 1316–1332.
- The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (2017). *ICH S5 (R3) guideline on*

reproductive toxicology: 5 detection of toxicity to reproduction for human6 pharmaceuticals.

https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S5/S5-R3EWG_Step2_Guideline_2017_0705.pdf.

- The United Nations Economic Commission for Europe (UNECE). (2017). *Globally Harmonized System Of Classification And Labelling Of Chemicals* (7). United Nations.
- Togar, B., Turkez, H., Tatar, A., Kırkpınar, I., Hacimuftuoglu, A., Geyikoglu, F., Keles, M.S., Dirican, E. (2011). The genotoxic potentials of some atypical antipsychotic drugs on human lymphocytes. *Toxicology and Industrial Health*, 28(4), 327–333.
- Toth, G.P., Stober, J.A., Read, E.J., Zenick, H., Smith, M.K. (1989). The automated analysis of rat sperm motility following subchronic epichlorohydrin administration: methodologic and statistical considerations. *Journal of Andrology*, 10 (5), 401-415.
- Trivedi, P.P., Kushwaha, S., Tripathi, D.N., Jena, G.B. (2010). Evaluation of male germ cell toxicity in rats: correlation between sperm head morphology and sperm Comet assay. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.*, 703 (2), 115-121.
- Turner, T. T. ve Lysiak, J. J. (2008). Oxidative Stress: A Common Factor in Testicular Dysfunction. *Journal of Andrology*, 29(5), 488–498.
- Türk, G., Ateşşahin, A., Sönmez, M., Yüce, A., Çeribaşı, A. O. (2007). Lycopene protects against cyclosporine A-induced testicular toxicity in rats. *Theriogenology*, 67(4), 778–785.
- Ulbrich, B. ve Palmer, A. K. (1995). Detection of Effects on Male Reproduction—A Literature Survey. *Journal of the American College of Toxicology*, 14(4), 293–327.
- US Food and Drug Administration. (2005). *Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Adult Healthy Volunteer*. Rockville, MD: Food and Drug Administration.
- Vallianatou, K. (2016). Antipsychotics. *Medicine*, 44(12), 748-752.
- Van der Horst, G., Maree, L., Kotze, S.H., O’Riain, M.J. (2011). Sperm structure and motility in the eusocial naked mole-rat, *Heterocephalus glaber*: a case of

- degenerative orthogenesis in the absence of sperm competition?. *BMC Evolutionary Biology*, 5 (11), 351.
- Van der Horst, G. ve Maree, L. (2018). Current perspectives of CASA applications in diverse mammalian spermatozoa. *Reproduction, Fertility and Development.*, 10, 1071.
- Whitney, K. M. (2012). Testicular histopathology in juvenile rat toxicity studies. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 58(1), 51–56.
- Woldemeskel, M. (2017). Toxicologic Pathology of the Reproductive System. R.C. Gupta (Ed.). *Reproductive and Developmental Toxicology* içinde (1209–1241). San Diego: Elsevier.
- Zelen, I., Mitrovic, M., Jurisic-Skevin, A., Arsenijevic, S. (2010). Activity of superoxide dismutase and catalase and content of malondialdehyde in seminal plasma of infertile patients. *Medicinski Pregled*, 63(9-10), 624–629.
- Zhang, X., Zhang, Z., Cheng, W., Mou, X. ve Reynolds, G. P. (2007). The effect of chronic antipsychotic treatment on sexual behaviour, hormones and organ size in the male rat. *Journal of Psychopharmacology*, 21(4), 428–434.
- http-1:** https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020272s080,-020588s068,021444s054lbl.pdf (Erişim Tarihi: 27.07.2018).