

**KETİAPİNİN REPRODÜKTİF TOKSİSİTESİNİN ERKEK
SIÇANLARDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Büşra KORKUT

Eskişehir 2018

**KETİAPİNİN REPRODÜKTİF TOKSİSİTESİNİN ERKEK SIÇANLARDA
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Büşra KORKUT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Sinem ILGIN

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağustos 2018

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Büşra KORKUT'un "KETİAPİNİN REPRODÜKTİF TOKSİSİTESİNİN ERKEK SIÇANLARDA DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tezi 09/08/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Yüksek Lisans Yeterlik Tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Doç. Dr. Sinem ILGIN.....	
Üye	: Doç. Dr. Bülent ERGÜN.....	
Üye	: Doç. Dr. Gözde GİRGİN.....	



Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN
Enstitü Müdürü

ÖZET

KETİAPİNİN REPRODÜKTİF TOKSİSİTESİNİN ERKEK SIÇANLARDA DEĞERLENDİRİLMESİ

Büşra KORKUT

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağustos, 2018

Danışman: Doç. Dr. Sinem ILGIN

Atipik antipsikotik bir ilaç olan ketiapinin (KET) erkeklerde seksüel fonksiyon bozukluklarına neden olduğu rapor edilmekle birlikte erkek reproduktif sistem üzerine toksik etkilerinin değerlendirildiği herhangi bir çalışmanın bulunmadığı dikkat çekmektedir. Bu tez çalışması kapsamında erkek sıçanlara 10, 20 ve 40 mg/kg KET'in tekrarlayan dozlarda 28 gün süreyle oral olarak uygulanmasıyla ajanın reproduktif toksik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda sıçanlarda sperm konsantrasyonu, motilitesi, morfolojisi ve DNA hasarı belirlenmiş ve testis dokusu histolojik olarak incelenmiştir. Ayrıca reproduktif fonksiyonların regülasyonunda rol oynayan hormonlar olarak serum folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH) ve testosteron seviyeleri ile reproduktif patolojilerde rol oynayan oksidatif stresin biyogöstergeleri olarak testis dokusunda glutatyon (GSH), katalaz (KAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve malondialdehit (MDA) seviyeleri belirlenmiştir.

Sonuçlara göre, KET uygulanan gruplarda sperm konsantrasyonunun ve normal sperm morfolojisinin azaldığı ve yüksek doz KET uygulanan grupta belirgin olmak üzere testiküler yapıda patolojik bulguların indüklendiği tespit edilmiştir. 20 ve 40 mg/kg KET uygulanan gruplarda serum LH ve testosteron seviyelerinin azaldığı belirlenmiştir. Ayrıca KET uygulanan gruplarda testiküler dokuda KAT ve SOD seviyeleri azalırken MDA seviyelerinin artması KET ile indüklenen oksidatif stresin göstergeleri olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, KET uygulaması ile sıçanlarda reproduktif toksik etkilerin indüklendiği ve gözlenen bu patolojiye hormon seviyesindeki değişikliklerin ve testiküler oksidatif stresin eşlik ettiği tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Ketiapin, Sperm parametreleri, Testiküler histoloji, Reprodüktif hormonal durum, Oksidatif stres

ABSTRACT

ASSESSMENT OF REPRODUCTIVE TOXICITY OF QUETIAPINE IN MALE RATS

Büşra KORKUT

Department of Pharmaceutical Toxicology

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, August 2018

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Sinem ILGIN

Although it is reported that quetiapine (KET), which is an atypical antipsychotic drug, causes sexual dysfunction in men, it is noteworthy that there is not any study evaluating the toxic effects of KET on male reproductive system. In the scope of this thesis, it was aimed to evaluate the reproductive toxic effects of KET by oral administration of 10, 20 or 40 mg/kg of it to male rats for 28 days. In accordance with this purpose, sperm concentration, motility and morphology and DNA damage were determined and histopathological examination of testis tissue was carried out in rats. Also, the levels of serum follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and testosterone, which play roles in the regulation of reproductive functions, and the levels of glutathione (GSH), catalase (KAT), superoxide dismutase (SOD) and MDA which play roles in reproductive pathologies as oxidative stress biomarkers, were determined.

Sperm concentration and normal sperm morphology were decreased in KET- administered groups and pathological findings were evident in the testicular structure of the high-dose KET-administered group. It was determined that serum LH and testosterone levels were decreased in the 20 and 40 mg/kg KET-administered group. In addition, decreases of KAT and SOD levels in testis tissue and increases of MDA levels in the KET-administered groups were determined and evaluated as the markers of the oxidative stress induced by KET in the testis. In conclusion, it was determined that reproductive toxic effects were induced in rats by KET administration and this pathology was accompanied by the alterations of the hormone levels and testicular oxidative stress.

Keywords: Quetiapine, Sperm parameters, Testicular histology, Reproductive hormonal status, Oxidative stress

TEŞEKKÜR

Tamamlamış olduğum yüksek lisans tezimin her aşamasında hiçbir emeğini, bilgisini, desteğini ve sevgisini esirgemeyen, benim için bir danışmandan çok daha fazla anlamı olan kıymetli Hocam Doç. Dr. Sinem ILGIN'a; çalışmalarım süresince desteğini ve güvenini hep hissettiren, çıkmaz zamanlarımda yol gösteren, çok değerli Hocam Doç. Dr. Özlem ATLI EKLİOĞLU'na, güleryüzüyle ve samimiyetiyle daima bizleri hoş karşılayan, hep arkamızda duracağına inandığım anabilimdalı başkanımız çok değerli büyüğüm, Hocam Doç. Dr. Bülent ERĞÜN'a, bir hocadan çok ablam gibi olan, beni hiçbir konuda kendinden ayırmayan, deneylerimiz sırasında tüm bilgisini sunan çok sevgili Hocam Arş. Gör. Merve BAYSAL'a; tüm bu süreçte çoğu duyguyu benimle birlikte yaşayan, ortak birçok sıkıntıyı paylaşan, yol arkadaşlığı boyunca her konuda destek olan dostum Arş. Gör. A. Burak KARADUMAN'a; çalışmalarım sırasında çok büyük yardımları dokunan, büyük özveri gösterip yardımına koşan, ekip arkadaşlarım Biyolog Beril İNCİ'ye, Berkant KURBAN'a ve Fatma ATMALIOĞLU'na; sadece bu çalışmamda değil, hayatımın her anında benimle olan, desteğini hep bildiğim arkadaştan çok öte can dostum Arş. Gör. Derya OSMANİYE'ye; teknik bilgi ve birikimini paylaşmaktan yorulmayan, her ihtiyacım olduğunda yardımına koşan çok sevgili arkadaşım Ecz. Asaf Evrim EVREN'e; çalışmama katkılarını ve emeklerini sunan değerli Hocalarım Doç. Dr. Volkan KILIÇ, Doç. Dr. Gözde KILIÇ ve ekibine, Öğr. Gör. Serkan LEVENT'e, Arş. Gör. İnci BARUT'a; tüm bu süreçte en başından sonuna kadar benimle olan, maddi manevi her türlü yardımına koşan, stresli ve üzgün anlarımda beni rahatlatan canım ailem, babam Mehmet KORKUT'a, annem Günnur KORKUT'a ve biricik kardeşim Barış KORKUT'a teşekkür ederim.

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 çalışmanın 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.

Büşra KORKUT

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARINA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	3
2.1. Şizofreni ile İlgili Genel Bilgiler	3
2.2. Şizofreni Tedavisi	4
2.3. Ketiapin ile İlgili Genel Bilgiler	6
2.3.1. Farmakokinetik özellikleri	6
2.3.2. Farmakodinamik özellikleri	7
2.3.3. Advers etkileri	7
2.4. Erkek Reprodüktif Sistemi	7
2.4.1. Spermatogenez	9
2.4.2. Spermatogenezin hormonal regülasyonu.....	9
2.4.3. Kan-testis bariyeri	10
2.5. Reprodüktif Toksisite	10
2.5.1. Reprodüktif toksisitenin biyogöstergeleri	11
2.5.1.1. Semen analizi	11
2.5.1.2. Oksidatif stres, antioksidan savunma ve erkek üreme sisteminde oksidatif stres	11
2.6. Antipsikotik İlaçlar ile İndüklenen Reprodüktif Toksik Etkiler	12
3. GEREÇLER	14
3.1. Kullanılan Maddeler	14

	<u>Sayfa</u>
3.2. Kullanılan Cihazlar	15
4. YÖNTEM	17
4.1. Sperm Konsantrasyonunun ve Motilitesinin Değerlendirilmesi	18
4.2. Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi	19
4.3. Sperm DNA Hasarının Belirlenmesi	19
5. BULGULAR VE TARTIŞMA	20
5.1. Bağlı Organ Ağırlıklarının Değerlendirilmesi	20
5.2. Sperm Parametrelerinin Değerlendirilmesi	21
5.3. Testis Dokusunun Histolojik Olarak İncelenmesi	25
5.4. Serum Hormon Seviyelerinin Değerlendirilmesi	27
5.5. Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi	28
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	31
KAYNAKÇA	32
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 5.1. Gruplara ait bağıl testis/epididimis ağırlıkları.....	23
Çizelge 5.2. Gruplara ait sperm parametreleri.....	24
Çizelge 5.3. Gruplara ait serum hormon seviyeleri	30
Çizelge 5.4. Gruplara ait SOD, KAT, GSH ve MDA seviyeleri	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 5.1. Gruplara ait sperm Comet testi fotoğrafları.....	26
Şekil 5.2. Gruplara ait % kuyruk moment sperm	26
Şekil 5.3. Gruplara ait testis enine kesitleri	28
Şekil 5.4. Gruplara ait spermatogenik seri hücrelerinin yüksek büyötmeleri.....	29

KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT1	: 5-hidroksitriptofan1 Reseptörü
5-HT2	: 5-hidroksitriptofan2 Reseptörü
ABP	: Androjen Bağlayıcı Protein
ATP	: Adenozin Trifosfat
CYP3A4	: Sitokrom P450 İzoenzim 3A4
D2	: Dopamin2 Reseptörü
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EPS	: Ekstrapiramidal Semptomlar
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GABA	: Gama Aminobutirik Asit
GnRH	: Gonadotropin Salıverici Hormon
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Glutasyon
KAT	: Katalaz
KET	: Ketiapin
LH	: Luteinize Edici Hormon
LSD	: Liserjik Asit Dietilamid
MDA	: Malondialdehit
NORKET	: Norketiapin
OECD	: Organisation for Economic Co-operation and Development (Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü)
PBS	: Phosphate Buffered Saline (Fosfat Tamponu)
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SCGE	: Single Cell Gel Electrophoresis (Tek Hücre Jel Elektroforez Sistemi)
SOD	: Süperoksit Dismutaz

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşam boyu maruz kalınan ilaçlar dâhil pek çok kimyasal madde, sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi gibi sperm parametrelerinde değişikliklere neden olarak ve/veya bu parametrelerin regülasyonunda rol oynayan hormon seviyelerine etki ederek ve/veya sperm deoksiribonükleik asitinde (DNA) anomalilere yol açarak erkeklerde infertilite dâhil seksüel/reprodüktif toksik etkilere neden olmaktadır [1, 2]. İlaçlar arasında da özellikle tekrarlayan dozlarda kullanılan antidepresan, antiepileptik, antipsikotik ilaçlar gibi psikoaktif ilaçlar ile hem kadın hem erkek cinsiyette reprodüktif toksisite raporları bulunmaktadır [3, 4].

Antipsikotik ilaçlar özellikle şizofreni ve bipolar hastalıklarda (manik-depresif) psikoz semptomlarının (delüzyonlar, halüsinasyonlar veya gerçek dışı düşünceler) kontrolü için uzun süreli ve yaygın olarak kullanılan ilaç sınıfı olarak bilinmektedir [5, 6]. Ayrıca psikozun eşlik etmediği psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de kullanımı giderek artmaktadır. Özellikle anksiyete ve majör depresyon gibi duygu durum bozukluklarının bu ilaçlar ile tedavisinde olumlu sonuçlar elde edilmektedir [7, 8]. Tipik ve atipik antipsikotik ilaçlar olarak sınıflandırılan bu ilaçlar santral sinir sisteminde esas olarak dopamin D2 reseptörlerini bloke ederek tedavide etkinlik göstermekle birlikte atipik antipsikotik ilaçlar bu reseptörlere ek olarak serotonin 5-HT₂ reseptörlerini de bloke ederek aktivite göstermektedir [5, 8]. Atipik antipsikotik ilaçların negatif semptomlar ve kognitif bozuklukların tedavisinde daha iyi etki profiline sahip olmaları ve başta ekstrapiramidal sistem semptomları (EPS) olmak üzere tipik antipsikotik ilaçlara oranla advers etki potansiyellerinin daha az olması tedavide tercih edilmelerinin temelini oluşturmaktadır [5, 9]. Ancak hastalar tarafından tolere edilmelerinin yanında atipik antipsikotik ilaçlar ile tedavide de bir kısmı şiddetli seyredebilen advers etkiler meydana gelebilmektedir. Atipik antipsikotik ilaçlar ile tedavide vücut ağırlığında artış, libidonun azalması, orgazm disfonksiyonu ve ejakülasyon bozuklukları gibi seksüel fonksiyon bozuklukları, hematolojik advers etkiler, hepatik advers etkiler ve kardiyak advers etkiler rapor edilmiştir [10, 11]. Ayrıca tüm antipsikotik ilaçlar dopamin salıverilmesini inhibe ederek hiperprolaktinemiye neden olma potansiyeline sahiptir [12, 13]. Artmış serum prolaktin seviyeleri hipogonadizm, düşük sperm sayısı ve infertilite gibi etkilere neden olarak erkeklerde reprodüktif sağlığı olumsuz etkileyebilmektedir [14].

Ketiapin (KET) yetişkinlerde şizofreni ve bipolar hastalıklar ile ilişkili akut manik epizodların tedavisinde kullanılan atipik antipsikotik bir ilaçtır [15]. 2009 yılı istatistiklerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık reçete edilen psikiyatrik ilaçlar arasında KET 15.814.000 adet ile 8. sırada yer almaktadır [16]. Tedavide sıklıkla kullanılan bu ilacın insan ve deney hayvanlarında spermatogenez üzerine etkilerinin değerlendirildiği herhangi bir yayımlanmış çalışmanın bulunmuyor olması dikkat çeken önemli bir noktadır [17]. Bu doğrultuda tez kapsamında ketiapinin tekrarlayan dozlarda sıçanlara uygulanması ile sperm sayısı, motilitesi, morfolojisi ve DNA hatalarının belirlenmesiyle ve testiküler yapının histolojik olarak değerlendirilmesiyle ilacın erkek reproduktif sistemi üzerine olası toksik etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır. Ayrıca olası patolojide reproduktif fonksiyonların regülasyonunda rol oynayan hormonlar olarak serumda testosteron, serum folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH) seviyelerinin belirlenmesi ve reproduktif patolojilerde rol oynayan oksidatif durumun göstergeleri olarak testis dokusunda glutatyon (GSH), Katalaz (KAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve malondialdehit (MDA) seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Şizofreni ile İlgili Genel Bilgiler

Şizofreni, insanın nasıl düşündüğünü, hissettiğini ve davrandığını etkileyen kronik ve ciddi mental bir bozukluktur. Şizofreni hastaları gerçekte temaslarını yitirmiş gibi görünebilmektedir. Halüsinasyonlar, delüsyonlar, düşünce bozuklukları, hareket bozuklukları gibi pozitif semptomlar; duyguların yüz veya ses tonuyla azalmış ifadesi, günlük aktivitelerde memnuniyet duygusunun azalması, aktivitelere başlama ve sürdürmede zorluk, azalmış konuşma gibi negatif semptomlar; bilgiyi anlayabilme ve karar almak için bilgiyi kullanabilme yeteneğinin zayıflaması, odaklanma bozukluğu, bilgiyi öğrendikten sonra kullanma yeteneğinde problemler gibi kognitif semptomlar şizofreninin semptomları arasında sayılmaktadır [18]. Şizofreni, diğer mental hastalıklar gibi yaygın görülen bir hastalık olarak kabul edilmese de hastaların yaşamsal aktivitelerini kısıtlamaktadır. Bilimsel kanıtlar, genetik faktörlerin şizofreni için risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Çalışmalar hastalık riskinin birinci derece akraba için

%10 ve ikinci derece akraba için %3 olduğunu göstermiştir. Her iki ebeveynin şizofreni hastası olduğu durumlarda şizofreni hastası çocuk doğurma riski %40 olarak ifade edilmektedir. Ancak aile öyküsünde şizofreni olmayan hastalar olabildiği gibi ailesinde şizofreni öyküsü olan ancak hastalığın görülmediği durumlar da söz konusudur. Ayrıca çalışmalar, şizofreninin gelişmesi için genetik faktörler ile virüs maruziyeti, doğumdan önceki malnütrisyon, doğum sırasındaki problemler ve psikososyal faktörler gibi çevresel faktörlerin etkileşimlerinin gerekli olduğunu öne sürmektedir. Şizofreni hastalarında semptomlar erkeklerde 20'li yaşlarda başlarken, semptomlar kadınlarda 30'lu yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak hastalığın insidansı ve seyri açısından cinsiyetler arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir [19-23].

Şizofreni etiyopatogenezinde genişlemiş ventriküller ve azalan serebral (kortikal ve hipokampal) volüm gibi beyinde yapısal anomalilerin varlığını işaret eden kanıtlar bulunmaktadır. Ancak, şizofreninin patogenezinde beyindeki yapısal değişikliklerin yanı sıra nörokimyasal değişikliklerin de rol oynadığı ileri sürülmektedir [24]. Bilimsel kanıtlar, beyindeki nörotransmitterleri içeren karmaşık, birbiriyle ilişkili transmisyonadaki homeostazın bozulmasının şizofreni patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Dolayısıyla nörotransmisyonadaki anomalilerin şizofreni patofizyolojisinin temelini oluşturduğu kabul edilmektedir. Nörotransmisyon düzeyindeki anomaliler esas olarak dopamin, serotonin ve glutamat eksikliği veya fazlalığını ifade etmektedir. Bu

nörotransmitterlere ek olarak aspartat, glisin ve gama aminobutirik asit (GABA) şizofrenideki nörokimyasal bozukluğun bir parçası olarak kabul edilmektedir [25].

Şizofreni patofizyolojisinin dopaminerjik temeli, şizofreninin pozitif semptomları ile ilişkilendirilen mezolimbik yolaktaki dopaminerjik transmisyonundaki artışı ve şizofreninin negatif ve kognitif semptomları ile ilişkilendirilen mezokortikal yolaktaki dopaminerjik transmisyonundaki azalışı kapsamaktadır [24, 26-28]. Bu doğrultuda şizofreni tedavisinde dopaminerjik transmisyon önemli bir hedef olarak kabul edilmiştir [29]. Halen şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçların dopamin reseptörlerini bloke ederek hastalarda dopaminerjik transmisyonu regüle ettiği bilinmektedir [30].

Şizofreni patofizyolojisinin serotonerjik temeli ise liserjik asit dietilamidin (LSD) beyinde serotonerjik aktivitesinin keşfinin bir sonucu olarak ileri sürülmüştür. Ancak serotonerjik aktivitede anomali olduğu ifade edilse de, anomaliliğin odağı henüz açıklık kazanmamıştır. Bundan sonraki süreçlerde şizofreni patofizyolojisi için serotonin- dopamin hipotezi öne sürülmüştür [29, 31-32]. Mezolimbik alanda dopaminerjik transmisyonun serotonin 5-HT_{2C} reseptör agonistleri ile azaltılması, hastalığın pozitif semptomlarını hafifletmektedir [24, 33]. Bilindiği gibi, mezokortikal yolakta dopaminerjik transmisyonun azalması ise şizofreninin negatif semptomlarından sorumludur. Diğer taraftan, serotonin mezokortikal yolakta dopaminerjik transmisyonu inhibe etmektedir. Serotonin 5-HT₂ reseptörlerinin bloke edilmesi bu yolakta dopaminerjik transmisyon üzerindeki inhibitör etkinliği kaldırarak dopaminerjik aktivitenin artmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla bu yolaktaki dopaminerjik transmisyonun güçlenmesi şizofreninin negatif belirtilerini hafifletmektedir [24, 34]. Şizofreninin kognitif semptomlarındaki iyileşme ise, serotonin 5-HT_{1A} reseptörleri aracılığı ile mezokortikal alanda dopaminerjik transmisyonun artmasıyla sağlanmaktadır [24, 35].

2.2. Şizofreni Tedavisi

Şizofreni tedavisinde hastalarda meydana gelen semptomların ortadan kaldırılması hedeflenmektedir. Tipik ve atipik olarak sınıflandırılan antipsikotik ilaçlar ile farmakolojik tedavinin yanı sıra hastalara psikososyal tedaviler de uygulanmaktadır [36]. Tipik antipsikotik ilaçlar şizofreninin dopamin teorisini hedef alarak dopaminin D₂ reseptörlerini bloke ederken, atipik antipsikotik ilaçlar ise dopamin-serotonin teorisini hedef alarak farklı düzeylerde D₂ reseptörleri ile serotonin 5-HT₂ reseptörlerini bloke ederek antipsikotik etkinlik göstermektedir [37-41]. Atipik antipsikotik ilaçlar, şizofreni tedavisinin yanı sıra bipolar bozuklukların, şizoafektif bozuklukların, depresyonun ve maninin tedavisinde

kullanılmak üzere onaylanmıştır [41].

Antipsikotik ilaçlar, şizofreninin pozitif semptomlarından sorumlu mezolimbik yolaktaki aşırı dopaminerjik aktiviteyi, bu yolaktaki dopaminin D2 reseptörlerini bloke ederek hafifletmektedir [31]. Ancak, bu yolak normal ödül davranışında da rol oynadığından bu yolaktaki dopaminin azalması, şizofreninin negatif semptomlarını taklit eden anhedoniye neden olabilmektedir [42]. Ayrıca, şizofreni hastalarında mezokortikal yolakta dopaminerjik aktivitede varolan azalma antipsikotik ilaçlar tarafından daha da azatılmaktadır. Sadece dopamin D2 antagonizması ile hareket eden antipsikotik ilaçlarla meydana gelen bu durum da şizofreninin negatif semptomlarını taklit eden anhedoniye neden olabilmektedir [31]. Şizofreninin fizyopatogenezinde dopaminerjik nigrostriatal yolakta herhangi bir aktivite değişikliği olmadığı ileri sürülmektedir. Antipsikotik ilaçlar bu yolaktaki dopaminerjik aktiviteyi azaltarak asetilkolin seviyelerinde nispi bir artışa neden olmaktadır. Bu durum antipsikotik ilaçlar ile indüklenen EPS adı verilen çeşitli hareket bozukluklarının temelini oluşturmaktadır. Benzer şekilde şizofreninin fizyopatogenezinde rol oynamayan hipotalamusta dopaminerjik tuberoinfundibular yolaktaki dopaminerjik aktivitenin azalması prolaktin salıverilmesinin artması ile sonuçlanmaktadır [29, 31, 32]. Hiperprolaktinemi, hastalarda seksüel disfonksiyona, menstural siklus bozukluklarına, hem kadın hem erkeklerde galaktoreye, jinekomastiye ve infertiliteye neden olabilmektedir [36, 43].

Atipik antipsikotik ilaçlar ise tipik antipsikotik ilaçlardan farklı olarak serotonin 5-HT₂ reseptörlerini de bloke ederek şizofreninin hem pozitif hem de negatif semptomlarını hafifletmektedir. Nigrostriatal yolakta serotonerjik aktivitenin bu ilaçlar ile azalması bu yolaktaki dopaminerjik aktivitede artışa yol açarak, EPS gelişim riskini azaltmaktadır. Ayrıca, dopaminerjik tuberoinfundibular yolaktaki serotonerjik aktivitenin bu ilaçlar ile azalması bu yolaktaki dopaminerjik aktivitede artışa yol açarak, hiperprolaktinemi gelişim riskini azaltmaktadır [31, 44].

Sonuç olarak, atipik antipsikotik ilaçların, tipik antipsikotik ilaçlara göre şizofreninin negatif semptomları üzerinde daha etkili olması ve buna bağlı olarak hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak iyileştirmesi tedavide üstünlük olarak kabul edilmektedir [41]. Bundan başka, advers etki profili açısından atipik antipsikotik ilaçların hastalar tarafından daha iyi tolere edilmesi bu ilaçların şizofreni tedavisindeki diğer bir üstünlüğü olarak ifade edilmektedir. Bilindiği gibi antipsikotik ilaçlar ile tedavide hastalarda EPS, hiperprolaktinemi ve metabolik sendrom dikkat çekmektedir. Ancak atipik antipsikotik ilaçlar ile tedavide hastalarda kilo alımı belirginken, tipik antipsikotik ilaçlar ile tedavide hastalarda hareket bozukluklarının ve hiperprolaktineminin belirgin olduğu

vurgulanmaktadır [36, 43].

2.3. Ketiapin ile İlgili Genel Bilgiler

KET, hem yetişkin hem de adolesan şizofreni hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından 1997 yılında onaylanan atipik antipsikotik bir ilaçtır. Şizofreni tedavisine ek olarak, 2003 yılında manik epizodların, 2006 yılında bipolar depresyonun tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Ayrıca, 2009 yılında FDA onayı olmaksızın antidepresan ilaçlarla kombine majör depresif bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Tüm bu endikasyonlara ek olarak, yaygın anksiyete bozuklukları, unipolar depresyon monoterapisi, deliryum, demans ile ilişkili psikotik semptomlar ve obsesif kompulsif bozukluk gibi diğer mental hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır [45, 46].

2.3.1. Farmakokinetik özellikleri

KET, hem anında salınımlı hem de uzatılmış salınımlı formülasyonlar olarak kullanılabilen bir dibenzotiazepin türevidir. Oral uygulamadan sonra hızlıca absorbe edilmekte ve maksimum plazma konsantrasyonuna 1-2 saat içinde ulaşmaktadır. Oral absorpsiyonu besinlerden etkilenmemektedir. KET yaklaşık 10 L/kg dağılım hacmi ile vücuda dağılmaktadır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %83 olarak ifade edilmektedir. Biyotransformasyonu esas olarak karaciğerde gerçekleşmektedir. Sitokrom P450 İzoenzim 3A4 (CYP3A4) ile majör aktif metaboliti olan norketiapine (NORKET) biyotransforme edilmektedir. Bu aktif metabolitten başka 10 metaboliti daha tanımlanmıştır. Eliminasyon yarılanma ömrü 7 saattir ve lineer kinetik göstermektedir. Eliminasyonu esas olarak böbreklerde gerçekleşmekle birlikte safra yoluyla eliminasyonu da bulunmaktadır. Ayrıca, KET'in az bir kısmı idrarla değişmeden atılmaktadır [47-49].

Ayrıca, KET'in aktif metaboliti NORKET'e biyotransformasyonunu arttıran CYP3A4 enzim indükleyicileri (karbamazepin, fenitoin) ve biyotransformasyonunu azaltan CYP3A4 enzim inhibitörleri (ketokonazol, itakonazol, eritromisin ve fluvoksamin) ile etkileşimi bulunmaktadır [50]. Daha yaşlı yetişkinler ve eşzamanlı ilaç kullanan hastalarda KET, NORKET'e göre daha fazla farmakokinetik değişkenlik göstermektedir. Bu durum, NORKET seviyelerinin daha kararlı olduğu şeklinde yorumlanmaktadır [45, 51].

2.3.2. Farmakodinamik özellikleri

KET, dopaminerjik D2 reseptörleri ve serotonerjik 5-HT2A reseptörlerini bloke ederek şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarının tedavisinde etkinlik göstermektedir [30]. İlacın, serotonerjik 5-HT2A reseptörlerine affinitesi dopaminerjik D2 reseptörlerine oranla daha yüksektir [52-54].

Antipsikotik aktivitesi mezolimbik yolaktaki D2 reseptörlerini ve mezokortikal yolaktaki 5-HT2A reseptörlerini bloke etmesiyle ilişkilidir. D2 reseptör blokör etkisi şizofreninin pozitif semptomlarını ve 5-HT2A reseptör blokör etkisi şizofreninin negatif semptomlarını hafifletmektedir [55, 56]. Nigrostriatal yolakta serotonerjik aktivitenin bu ilaç ile azalması bu yolaktaki dopaminerjik aktivitede artışa yol açarak, EPS gelişim riskini azaltmaktadır [31, 44]. Ayrıca, KET'in EPS etkilerinin hafif olması, ilacın nigrostriatal yolaktaki inhibitör aktivitesinin mezolimbik yolaktaki aktivitesine oranla daha zayıf olması ile ilişkilendirilmektedir [55, 56].

2.3.3. Advers etkileri

KET tedavisi ile hastalarda meydana gelen ortostatik hipotansiyon ve taşikardi, ilacın alfa-adrenerjik reseptörler ve muskarinik reseptörler üzerindeki antagonist etkisi ile açıklanmıştır. Sersemlik ve uyku hali gibi advers etkiler ise histamin reseptörleri üzerindeki blokör etkisi ile ilişkilendirilmektedir. Bilindiği gibi atipik antipsikotik ilaçların EPS advers etki insidansı tipik antipsikotiklere oranla daha düşüktür. Ancak bu ilaçlar da özellikle yüksek dozlarda hastalarda hareket bozukluklarına neden olabilmektedir. Ayrıca KET ile tedavide metabolik bozukluklar ve hastalarda diyabet gelişebildiği gözlenmektedir. Bu advers etki, pankreatik hücrelerden insülin salıverilmesi ile ilişkili regülayonu bozmasıyla ilişkilendirilmektedir [57-59].

Diğer taraftan kolinerjik ve alfa-adrenerjik antagonist etkisi hastalarda orgazm disfonksiyonu ve ejakülasyon bozukluklarıyla ilişkilendirilmektedir [60, 61]. Kalsiyum kanal inhibitör etkisi de bu advers etkilerin gelişimine katkı sağlamaktadır [60].

2.4. Erkek Reprodüktif Sistemi

Erkek üreme sistemi testis, epididimis, vas deferens, yardımcı cinsiyet bezleri (ampulla, seminal vezikül, prostat ve balboüretal bezler), skrotum ve penisten oluşmaktadır [62, 63].

Testis, erkek üreme sisteminin temel organıdır. Spermatogenez sürecinde

spermatogonyumdan spermi üretmekle birlikte androjen hormonları sentezlemekte ve salıvermektedir [63, 64]. Testisin ana fonksiyonlarından biri olan sperm üretimi, seminifer tübüllerde gerçekleşmektedir. Her seminifer tübül bir bazal membran ile sınırlanmaktadır. Her tübülün merkezinde spermatozoon içeren sıvı ile dolu bir lümen bulunmaktadır. Tübüler duvar, gelişen germ hücreleri ve Sertoli hücrelerinden oluşmaktadır [65, 66]. Tübüller arasında küçük bağ dokusu boşluklarında bulunan Leydig hücreleri testosteron üretiminden ve salıverilmesinden sorumludur. Böylelikle, testislerin sperm üreten ve testosteron üreten fonksiyonları, farklı birimler tarafından gerçekleşmektedir [65, 67].

Erkek reproduktif sisteminin diğer bir bileşeni olarak epididimis spermin hayatta kalmasını ve olgunlaşmasını sağlayan maddeleri salıvererek spermin hareket ve fertilizasyon kabiliyeti kazanmasına ve olgun spermilerin depolanmasına katkı sağlamaktadır [68]. Ayrıca, epididimiste depolanan sperm eksojen ve endojen kaynaklı hasardan korunmaktadır [63, 69].

Vas deferens ise epididimisten üretraya spermi taşıyan ve depolayan kaslı bir kanaldır. Hasar görmüş sperm, vas deferenste fagosite edilmektedir [62, 63, 70].

Erkek reproduktif sisteminin diğer bir parçası olan yardımcı cinsiyet bezleri ampulla, seminal veziküller, prostat bezi ve bulboüretral bezlerden oluşmaktadır [63, 70]. Epididimiste olgunlaşan sperm, vas deferensin terminal bölümünün genişlemesiyle oluşan ampullada depolanmaktadır. Ampulladan ergotiyonein, fruktoz, şeker ve besin maddelerini de içeren bir sıvı salıverilmektedir. Bu sekresyonlar spermi nemlendirmekte ve canlı kalmasını sağlamaktadır [71, 72]. Seminal veziküller basit şekerler, fruktoz, amino asitler, askorbik asit gibi spermin metabolik aktivitesi için gerekli substratların salıverilmesinin yanında prostaglandinleri de salıvererek spermin fertilizasyon yeteneğine katkı sağlamaktadır [63, 70]. Prostat bezinden, semen hacminin %30'unu oluşturan, sperm canlılığının devamlılığını sağlayan ve vajinal alanın asiditesini nötralize etmeye yardımcı olan alkali bir sıvı salıverilmektedir. Ejekülasyon esnasında prostat bezi kasları istemsiz olarak kasılıp spermi üretraya boşaltırken idrarın da üretraya geçişini engellemektedir [73, 74]. Bulboüretral bezler ise mukus benzeri, seminal sıvının %2-5'ini oluşturan ve bol miktarda galaktoz içeren bir salgı üretmektedir. Seksüel stimülasyonla birlikte kayganlaştırıcı fonksiyona da sahip sekresyon erkek üretrasındaki rezidüe idrarı ve asidik vaginal alanı nötralize etmektedir. Seminal veziküller, prostat bezi ve bulboüretral bezlerin fonksiyonları androjenler tarafından düzenlenmektedir. Testosteron yokluğunda bu bezlerin atrofiye aldığı tespit edilmiştir [75].

Skrotum kesesi ise testisleri saran subkütanoz cep yapısı olarak ortam sıcaklığına göre şekil değiştirerek sperm canlılığının regülasyonunu sağlamaktadır [63].

Dış genital organ olan penis, üretra ile semen ve idrarın vücut dışına aktarılmasını

sağlamaktadır [76].

2.4.1. Spermatogenez

Spermatogenez, primordial germ hücrelerinden sperm üretilmesi sürecini ifade etmekte ve testislerde bulunan seminifer tübüllerde gerçekleşmektedir. Yetişkin bir erkeğin seminifer tübüllerinde, günde 100 milyon sperm üretilmektedir. Bu kadar çok sayıda sperm üretebilmek için tübüllerde aktif bir bölünme yeteneğine sahip germ hücreleri bulunmaktadır. Germ hücreleri spermatogonyum olarak adlandırılmaktadır. Her gün, 25 milyon civarında spermatogonyum mitoz ve mayoz bölünmelere uğramaktadır. Spermatogenez süreci, diploid spermatogonyumun mitozu ile başlamaktadır. Gelişen ve mayoz bölünmeye hazır (2n) kromozomlu (diploid) spermatogonyumlar birincil spermatosit hücreleri olarak da ifade edilmektedir. Bu hücrelerin mayoz bölünmesinden sonra hücre sayısı iki katına çıkmakta ve oluşan (n) kromozomlu (haploid) hücreler, ikincil spermatosit hücreleri olarak adlandırılmaktadır. Bu hücrelerin mayoz geçirmesinden sonra oluşan hücreler spermatid olarak ifade edilmektedir. Spermatidler işlevsel gametler olarak doğru sayıda kromozoma sahiptirler, ancak oositleri fertilize etme yetenekleri bulunmamaktadır. Spermatidler lümen içerisine salıverilmekte ve testis içindeki kanallar boyunca olgunlaşmasının bir sonraki aşaması için epididimise taşınmaktadır. Epididimis boyunca spermatidler olgunlaşmakta ve hareket yeteneği kazanarak sperm hücrelerine farklılaşmaktadır. Spermatogenez süreci insanlarda yaklaşık olarak 74 gün ve sıçanlarda ise yaklaşık olarak 54 gün sürmektedir [77-80].

Sperm hücresi akrozom reaksiyonuna aracılık eden baş bölgesi, sahip olduğu fazla sayıdaki mitokondrileriyle adenozin trifosfat (ATP) üretimini sağlayan boyun bölgesi ve hareket yeteneğinden sorumlu kuyruk bölgesinden oluşmaktadır [81-83].

2.4.2. Spermatogenezin hormonal regülasyonu

Spermatogenez, hipotalamik-hipofizeal-gonadal aks tarafından salıverilen hormonlarla regüle edilmektedir. Hipotalamustan salıverilen GnRH (gonadotropin salıverici hormon), ön hipofizden FSH ve LH sentezini ve salıverilmesini uyarmaktadır. LH, testiküler Leydig hücrelerinden testosteron üretimini ve salıverilmesini uyarırken, FSH ise spermatogenez için önemli olan Sertoli hücrelerinin gelişimine aracılık etmektedir. FSH kontrolü altındaki Sertoli hücreleri androjen bağlayıcı protein (ABP), inhibin ve plazminojen aktivatörü üretmekte ve salıvermektedir. ABP seminifer tübüllerde androjenlerin yüksek

seviyelerinin devamlılığını sağlamaktadır. Plazminojen aktivatörü spermilerin seminifer tübül boyunca ilerlemesine katkı sağlarken, inhibin ise ön hipofizden FSH üretimi ve salıverilmesi üzerine negatif bir feedback etkiye aracılık etmektedir [76, 84]. LH kontrolü altında Leydig hücrelerinden salıverilen testosteron ise erkeklerde reproduktif organların farklılaşması, gelişimi ve olgunlaşmasına, spermatogenezin indüksiyonuna, yardımcı cinsiyet bezi fonksiyonlarının regülasyonuna, ikincil cinsiyet karakterlerinin oluşmasına, negatif feedback etkisi ile hipotalamik gonadotropin salıverilmesinin regülasyonuna katkı sağlamaktadır [85].

2.4.3. Kan-testis bariyeri

Kan-testis bariyeri, kan damarları ve testislerin seminifer tübülleri arasında fiziksel bir bariyer fonksiyonunu ifade etmektedir [86]. Spermatogenez için gerekli olan kan- testis bariyeri, seminifer tübüllerin germ hücreleri ile dōşeli duvarını bazal kompartman ve luminal kompartman olarak ikiye ayırmaktadır. Bazal kompartman içinde spermatogonyumlar ve genç spermatositler, luminal kompartmanda ise olgun spermatositler, spermatidler ve spermier bulunmaktadır. Kan-testis bariyeri pubertede spermatogenez başladığında oluşmaktadır [87, 88]. Bu bariyer, dış etkenlere duyarlı germ hücrelerine mayoz bölünme esnasında daha düzenli ve spesifik bir ortam sağlamaktadır. Ayrıca, testisin bağışıklık statüsüne de katkıda bulunmaktadır, böylece spermatogenez sırasında geçici olarak eksprese edilen antijenlere karşı anti-sperm antikorları gelişmemektedir ve mayozdan sonra haploid germ hücreleri vücut immün sisteminden korunmaktadır. Diğer taraftan, bu bariyer sayesinde bazı ilaçlar dâhil ksenobiyotiklerin germ hücrelerine ulaşmaları da önlenmektedir. Sertoli hücreleri kan-testis bariyeri sayesinde luminal kompartmanda bulunan hücreler için dış ortamdan izole, özel bir mikroçevre oluşturmaktadır [65].

2.5. Reprodüktif Toksisite

Reproduktif toksisite, fiziksel veya kimyasal ajanların yetişkin kadın ve erkeklerin reproduktif fonksiyonları ve fertilizasyon kapasitesi üzerinde neden olabilecekleri advers olayları tanımlamaktadır [89]. Bundan başka reproduktif toksisite tanımı gestasyon süresince maruz kalınan fiziksel veya kimyasal ajanların teratojenik ve gelişimsel toksik etkilerini de kapsamaktadır [90, 91]. Yetişkin bireylerde reproduktif toksikantlar ile indüklenen advers etkiler arasında libidonun azalması, anorgazm, ejakülasyon anomalileri ve infertilite sayılmaktadır [92]. İnfertilite klinik olarak korunmasız ve düzenli ilişki ile 1 yıl veya daha

uzun süre gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanmaktadır. Dünya genelinde çiftlerin %9-25'ini etkileyen yaygın bir sağlık problemi olarak kabul edilmektedir. İnfertilite kadın ve erkek kaynaklı faktörlerle ilişkili olabilmektedir. Erkek kaynaklı faktörlerin, infertilite vakalarının yaklaşık yarısını oluşturduğu ifade edilmektedir [93].

Erkek infertilitesi hormonal bozukluklarla, genetik faktörlerle, konjenital anomalilerle ve çevresel maruziyetler ile ilişkili olabilmektedir. Madde ve alkol bağımlılığı, stres, egzersiz eksikliği, vitamin eksikliği, sigara, radyasyon, pestisit ve ilaçlar gibi etkenler erkeklerde infertiliteye neden olabilmektedir [94]. İlaçlar, hormonal regülasyonu bozarak, libidoyu azaltarak ve sperm kalitesini etkileyerek infertiliteye neden olabilmektedir [95-98].

2.5.1. Reprodüktif toksisitenin biyogöstergeleri

2.5.1.1. Semen analizi

Semen analizi, erkek fertilite potansiyelini değerlendirmek için kullanılan en önemli gösterge olarak kabul edilmektedir. Semen kalitesini değerlendirmek için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından referans değerler belirlenmiştir [99].

Sperm konsantrasyonu, semenin birim hacmi başına düşen sperm sayısını ifade etmektedir. Erkeklerde fertilizasyon kapasitesini belirlemek için kullanılan diğer önemli bir parametre ise semendeki hareketli ve progresif motiliteye sahip sperm sayısıdır [100]. Ayrıca, sperm morfolojisindeki anomaliler de reprodüktif toksisite için gösterge olarak kabul edilmektedir [101]. DSÖ tarafından yayımlanan 2010 kılavuzuna göre sperm morfoloji anomalileri; baş anomalileri (konik, piriform, yuvarlak, amorf, vakuollü, dar akrozom alanlı veya bunların kombinasyonu), boyun ve orta kısım anomalileri (bükük, asimetrik, kalın, ince olması veya bunların kombinasyonu), kuyruk anomalileri (kısa, bükük, kıvrımlı veya bunların kombinasyonları) ve aşırı rezidüel sitoplazma olarak sınıflandırılmıştır [102].

2.5.5.2. Oksidatif stres, antioksidan savunma ve erkek üreme sistemi

Günümüzde oksidatif stresin idiyopatik erkek infertilitesinin önemli bir nedeni olduğu ifade edilmektedir [103]. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) varlığı ve biyolojik sistemin bu ara ürünleri detoksifiye etme veya meydana gelen hasarı onarabilme yeteneği arasındaki dengesizliği ifade eden durumdur [104]. Testislerde var olan antioksidan savunma mekanizmaları gonadal hücreleri ve spermleri oksidatif hasara karşı korumaktadır. Ancak, patolojik koşullar altında, kontrolsüz ROS üretimi seminal plazmanın antioksidan kapasitesini tüketmektedir [105]. Testiküler dokuda var olan antioksidan savunma sisteminin

reaktif metabolitlere ve ROS'a karşı mücadelede yetersiz geldiği durumlarda farklı testiküler patolojiler gözlenmektedir [105-107]. Bu noktada indüklenen oksidatif stres, infertilite dâhil reproduktif toksik etkilerin patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır [76, 109, 110]. Testiküler yapıyı oluşturan hücreler düzeyinde meydana gelen hasar ve/veya testiküler yapıdaki yapısal değişiklikler semen kalitesini etkileyerek reproduktif fonksiyon bozukluklarına zemin hazırlamaktadır [111-113]. Ayrıca sperm hücre membranının sahip olduğu zengin çoklu doymamış yağ asit içeriği onu oksidatif hasara duyarlı kılmaktadır [113, 114]. Oksidatif stres ile ilişkili olarak sperm hücre membranı hasarı, sperm kayıplarına, spermde morfolojik değişimlere, sperm motilitesinin azalmasına, akrozom reaksiyonunun ve spermoosit füzyonunun gerçekleşmemesine neden olmaktadır [109, 110, 115].

SOD, süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştüren metalloproteindir. Hücre zarını kolaylıkla geçebilen hidrojen peroksit, peroksizomlarda ve iç mitokondriyal membranda yer alan bir hem proteini olan KAT ve sitozolik selenoenzimler olan glutatyon peroksidaz (GPx) ile suya dönüştürülmektedir [116]. GSH ise sahip olduğu sülfidril grubu sayesinde elektrofilik ürünleri katalize eden bir proteindir. Bu aktivite, peroksidize lipidlerin detoksifikasyonunda olduğu gibi ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda da kritik öneme sahiptir [117]. KAT'a göre testislerde daha çok aktiviteye sahip GSH mitokondri, nukleus ve diferansiye spermlerin akrozomal bölgesinde yoğunlaşmıştır [118]. GPx, testiküler spermatogenik ve Leydig hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilmektedir [119]. Sıçan epididimis ve testis dokusunda SOD tespit edilmiş ve bu enzimin Sertoli ve germ hücreleri tarafından üretildiği gösterilmiştir [117, 120].

Elektrofil ara ürünler membran doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girmekte ve lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. MDA, çoklu doymamış yağ asitlerinin parçalanmasından oluşan stabil bir ürün olarak lipid peroksidasyonunun bir ölçüsü olarak kullanılmaktadır [121]. İnfertil erkeklerin semen analizinde MDA seviyelerinin sağlıklı bireylere oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [122]. Bu doğrultuda semende MDA ve antioksidan seviyelerinin belirlenmesinin sperm kalitesinin değerlendirilmesinde önemli biyogöstergeler olduğu belirtilmektedir [113].

2.6. Antipsikotik İlaçlar ile İndüklenen Reprodüktif Toksik Etkiler

Santral sinir sistemini etkileyen birçok ilacın erkek reproduktif fonksiyonları ve fertilizasyon kapasitesi üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu bilinmektedir [123]. Şizofreni gibi her iki cinsiyet için de reproduktif yaşlarda gözlenen mental hastalıklarda hem

hastalık ile ilişkili hem de tedavide kullanılan ilaçlar ile ilişkili olarak reproduktif fonksiyon bozukluklarının akla getirilmesi gerekmektedir [124]. Antipsikotik ilaç tedavisi altındaki erkek hastaların %60'ında gözlenen seksüel fonksiyon bozuklukları da hem hastalık sürecindeki fizyopatolojik değişiklikler ile hem de ilaç tedavisi ile ilişkilendirilmektedir. Antipsikotik ilaçlar ile ilişkili libidonun azalması, orgazm disfonksiyonu ve ejakülasyon bozuklukları hastalarda sıklıkla meydana gelmektedir [125-127]. Hastalarda tedavi uyuncunu etkileyen önemli faktörlerden biri olarak kabul edilen seksüel disfonksiyon atipik antipsikotik ilaçlara oranla tipik antipsikotik ilaçlar ile daha sıklıkla meydana gelmektedir [124, 127-129]. Antipsikotik ilaçlar ile indüklenen hiperprolaktinemi de erkeklerde seksüel disfonksiyonun nedeni olarak gösterilmektedir [125, 130-131]. Diğer taraftan santral sinir sisteminde, serotonerjik aktivitenin atipik antipsikotik ilaçlar ile azalması da seksüel disfonksiyonun diğer bir nedeni olarak gösterilmektedir [125, 132].

Antipsikotik ilaçların, santral sinir sisteminde dopaminerjik aktiviteyi azaltarak hipotalamik-hipofizeal-gonadal aksı baskılayarak spermatogenezin hormonal regülasyonunu etkilediği vurgulanmaktadır [133]. Bu ilaçlar ile indüklenen hiperprolaktineminin de testosteron seviyelerini azalttığı ifade edilmektedir [134,135]. Artmış prolaktin seviyelerinin, sperm sayısını azalttığı ve erkeklerde infertiliteye neden olabileceği ifade edilmiştir [136]. Ayrıca, antipsikotik ilaçlar androjenlerin östrojenlere dönüşümünü artırarak erkeklerde reproduktif fonksiyonları etkileyebilmektedir [123, 137].

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
Ditiyotritol	: Ambresco, Amerika Birleşik Devletleri
DMEM/Ham's F-12	: Wisent Inc, Amerika Birleşik Devletleri
EDTA disodyum dihidrat	: Merck, Almanya
FSH Kiti	: Sun-Red, Çin Halk Cumhuriyeti
Glutaraldehit	: Merck, Almanya
GSH Kiti	: BioVision, Amerika Birleşik Devletleri
KAT Kiti	: BioVision, Amerika Birleşik Devletleri
Ketiapin fumarat	: Sigma-Aldrich, Almanya
LH Elisa Kiti	: Sun-Red, Çin Halk Cumhuriyeti
Lamel yapıştırıcısı	: Eukitt, İspanya
Lityum 3,5-diiodosalisilat	: Fluka, Amerika Birleşik Devletleri
LMP Agaroz	: Invitrogen, İngiltere
LR White	: London Resin Company, İngiltere
MDA Kiti	: BioVision, Amerika Birleşik Devletleri
Monosodyum Fosfat	: Carlo Erba, Amerika Birleşik Devletleri

Paraformaldehit	Sigma-Aldrich, Almanya
PBS	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
Isıticılı 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 300-350 g ağırlığında yetişkin erkek Sprague-Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar 12 saat gece/12 saat gündüz döngüsünde, %65 ortam nemi ve $24 \pm 1^\circ\text{C}$ oda sıcaklığında, adlibitum ve serbest su erişimi olacak şekilde beslenerek muhafaza edilmiştir. Tez çalışması süresince gerçekleştirilen tüm deneyler, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Komisyonu'ndan onay alındıktan sonra yapılmıştır (Dosya Kayıt No. 2013-9).

Sıçanlar her grupta 10 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. Deney hayvanlarına uygulanan KET dozları literatür araştırmaları sonucunda antipsikotik aktivite gösterdiği 10, 20 ve 40 mg/kg olarak belirlenmiştir [138-140]. Şizofreni tedavisinde yetişkinler için KET'in klinik dozları anında salınımlı formülasyon için 150- 750 mg/gündür [141]. Seçilen dozlar, insan dozlarını hayvan dozlarına uyarlayan kılavuzlara uygun bulunmuştur [142]. KET, 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 Co-operation and Development-OECD) 407: Kemirgenlerde tekrarlanan doz oral toksisite çalışması ile uyumlu olarak 28 gün olarak belirlenmiştir [143]. Ayrıca, 28 günlük maruziyet süresi erkek sıçanlarda ksenobiyotik kaynaklı reproduktif toksik etkilerin belirlenmesi için uygun bir süre olarak kabul edilmektedir [144].

Kontrol grubu: 28 gün süre ile oral olarak 1 ml/100 g hacimde distile su uygulanan kontrol grubu sıçanlar (10 adet)-K

10 mg/kg KET uygulanan grup: 28 gün süre ile oral olarak 10 mg/kg dozda KET uygulanan sıçanlar (10 adet)-KET-10

20 mg/kg KET uygulanan grup: 28 gün süre ile oral olarak 20 mg/kg dozda KET uygulanan sıçanlar (10 adet)-KET-20

40 mg/kg KET uygulanan grup: 28 gün süre ile oral olarak 40 mg/kg dozda KET uygulanan sıçanlar (10 adet)-KET-40

28 günlük uygulama süresini takip eden 24 saatlik sürede deney gruplarında deney hayvanlarının ağırlıkları kayıt edilmiştir ve aşağıda belirtilen deney protokolü uygulanmıştır.

1. Sıçanlara intraperitoneal olarak 1,5 g/kg ürean anestezisi uygulanmıştır [145].
2. Anestezi altındaki sıçanlar kalp sağ ventrikül yapısından yüksek miktarda kan toplanması ile öldürülmüştür. Toplanan kan örnekleri 4°C 'de 24 saat bekletildikten sonra 2500 x rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiş ve serum kısımları FSH, LH ve testosteron seviyelerinin belirlenmesinde kullanılmıştır. Gruplarda serum FSH, LH ve testosteron

seviyeleri ilgili kitlerin üreticisi tarafından belirlenen deney prosedürüne göre belirlenmiştir.

3. Sıçan testis ve epididimis dokuları çıkarılmış ve fosfat tamponuyla (8 g/L NaCl, 0,2 g/L KCl, 0,2 g/L KH_2PO_4 , 1.14 g/L Na_2HPO_4 , pH 7,4) yıkanıp kan ve kirlilikten arındırılmıştır.

4. Sol testis ve epididimis dokularının ağırlıkları kaydedilmiş ve bu değerler sıçanların bağıl testis/epididimis ağırlıklarının hesaplanmasında kullanılmıştır.

5. Sol testis dokuları SOD ve KAT aktiviteleri ile GSH ve MDA seviyelerinin belirlenmesinde kullanılmıştır. Gruplarda testis SOD ve KAT aktiviteleri ile GSH ve MDA seviyeleri ilgili kitlerin üreticisi tarafından belirlenen deney prosedürüne göre belirlenmiştir.

6. 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 [146].

7. Sağ epididimisin proksimal kauda kısımları sperm konsantrasyonu, motilitesi, morfolojisi ve DNA hasarının belirlenmesinde kullanılmıştır.

4.1. Sperm Konsantrasyonunun ve Motilitesinin Değerlendirilmesi

Kauda kısımları önceden sıcaklığı 37°C’ye ayarlanmış DMEM/Ham’s F-12 besiyerini içeren saat camlarına alınmıştır. Kirliliklerinden arındırılan kaudaların 0,5 cm’lik parçası içerisinde 1 ml aynı besiyerini içeren yeni saat camlarına aktarılmıştır. Besiyeri içerisinde sperm bulutu oluşması sağlanmış ve bu buluttan 5’er µl alınarak Leja lamaların kuyucuklarına doldurulmuştur. Hazırlanan lamalar Sperm Class Analyzer (SCA®) sisteminde konsantrasyon ve motilite modülünde 4x ters faz objektifi ile her sıçan için en az 8 görüntü olacak şekilde saniyede 50 kare çekilerek analiz edilmiştir. Motilitenin değerlendirilmesinde her sıçan için en az 200 sperm kullanılmıştır [147, 148].

4.2. Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi

Sperm bulutunun 5 µl'si lama (24 x 60 mm) alınmış ve temiz başka bir lam yardımıyla 45°lik açı olacak şekilde yayılmıştır. Lamlar oda sıcaklığında kuruduktan sonra, 15-20 dakika boyunca dikey olarak SpermBlue® fiksatif solüsyon içerisinde fikse edilmiştir. Süre sonunda 15 dakika boyunca SpermBlue® ile boyanmıştır. Lamlar fazla fiksatif ve boyadan arındırılmak için 1 saniye distile su ile yıkanmıştır. Hazırlanan lamlar SCA® sistemine ait morfoloji modülünde 100x aydınlık alan objektifi ile mavi lens kullanılarak otomatik olarak analiz edilmiştir. Sıçanlara ait sperm morfolojilerinin değerlendirilmesinde her sıçan için en az 200 sperm kullanılmıştır. Sperm literatür verilerine göre belirlenen sperm anomalileri esas alınarak morfolojik olarak değerlendirilmiştir [149-151].

4.3. Sperm DNA Hasarının Belirlenmesi

Spermelerde DNA hasarı tek hücre jel elektroforezi (SCGE/Comet) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Buzlu lamlar fosfat tamponu ile hazırlanmış %1'lik normal erime sıcaklığına sahip agaroz jel ile kaplanmıştır. Sperm bulutunun 8 µl'si 72 µl %1'lik düşük erime sıcaklığına sahip agaroz jel ile karıştırıldıktan sonra lama aktarılmış ve lamel ile kapatılmıştır. 5 dakika kuruma süresi sonrasında lamel çıkarılıp 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. Süre sonunda lizis tamponuna 0,1 mg/ml proteinaz K ve 4 mM Lityum 3,5-diiodosalisilat eklenmiş ve lamlar 24 saat 37°C'de lizis tamponunda bekletilmiştir. Süre sonunda tuz ve deterjanları uzaklaştırmak için lamlar 5'er dakika 3 kez distile su ile yıkanmıştır. Lamlar yatay elektroforez ünitesine yerleştirildikten sonra 20 dakika TBE tamponunda (10 mM Tris, 0.08 M borik asit ve 0,5 M EDTA pH 8,2) bekletilmiştir. Süre sonunda 25 V'de 25 dakika yürütme işlemi gerçekleştirilmiştir. Elektroforez işleminin ardından lamlar distile su ile yıkanmış ve açık havada kurutulmuştur. Kurutulan lamlar Syber green boyası ile boyanmıştır. Lamlar floresan mikroskopunda fotoğraflanmış ve görüntüler analiz edilmiştir. Analiz işlemi her lamdan 100 sperm kullanılarak gerçekleştirilmiştir [152].

8. İstatistiksel Analiz: Tüm veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel analizler, SigmaPlot v.10 programında çoklu karşılaştırma testleri olan Tukey ve Tek Yönlü Varyans Analizi ile gerçekleştirilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR ve TARTIŞMA

5.1. Bağlı Organ Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Reprodüktif sistem organ ağırlıklarının belirlenmesi reprodüktif toksik etkilerin biyogöstergesi olarak kabul edilmektedir. Testis, epididimis, hipofiz bezi, seminal vezikül ve prostat bezi ağırlıklarının belirlenmesi testiküler fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Çalışmalarda organ ağırlıklarının organ ağırlığı/vücut ağırlığı şeklinde bağlı ağırlıklar halinde sunulması mutlak ağırlık şeklinde sunulmasına göre daha fazla kabul görmektedir [153-155]. Bu çalışmada, KET uygulanan gruplarda bağlı testis ağırlıkları açısından kontrol grubundan farksız değerler elde edilmiştir. Ancak bağlı epididimis ağırlıkları 20 ve 40 mg/kg KET uygulanan gruplarda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır. KET uygulanan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise, 20 ve 40 mg/kg KET uygulanan gruplarda bağlı epididimis ağırlıkları 10 mg/kg KET uygulanan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır (Çizelge 5.1).

Atipik antipsikotik ilaçların kullanımına bağlı gelişen hiperprolaktinemi, tuberoinfundibular yolakta D2 reseptör blokajının neden olduğu yaygın bir advers etki olarak kabul edilmektedir [156]. Sıçanlarda hiperprolaktineminin deneysel olarak indüklenmesi testosteron seviyelerinde ve sekonder epididimis ağırlığında azalmaya neden olmuştur [157]. Ayrıca androjenlere bağımlı bir organ olarak epididimisin normal yapısının ve fonksiyonlarının devamlılığında 5 α -redüktaz metabolitlerinin sorumlu olduğu gösterilmiştir [158]. Aynı zamanda testosteron seviyeleri testislerin yapısının korunmasına da katkı sağlamaktadır. Testosteron konsantrasyonu ile testis ağırlığı arasında doğru bir orantı olduğu gösterilmiştir [159]. Bu noktada çalışmada yüksek doz KET uygulanan gruplarda azalmış testosteron seviyeleri ile ilişkili olarak bu gruplarda bağlı epididimis ağırlıklarının azaldığı söylenebilir. Ancak testosteron seviyelerindeki değişimler bağlı testis ağırlıklarına yansımamıştır.

Çizelge 5.1. Gruplara ait bağıl testis ve epididimis ağırlıkları

Deney grupları	Bağıl testis ağırlığı (g/100 g vücut ağırlığı)	Bağıl epididimis ağırlığı (g/100 g vücut ağırlığı)
K	0.42 ±0.015	0.18 ±0.007
KET-10	0.42 ±0.015	0.17 ±0.007
KET-20	0.42 ±0.011	0.15 ±0.003 (* , +)
KET-40	0.42 ±0.011	0.14 ±0.003 (* , +)

K: Kontrol grubu; KET-10: 10 mg/kg ketiapin uygulanan sıçanlar; KET-20: 20 mg/kg ketiapin uygulanan sıçanlar; KET-40: 40 mg/kg ketiapin uygulanan sıçanlar.

Sonuçlar ortalama ±standart hata olarak verilmiştir.

(*) Kontrolde farklı ($p \leq 0.05$); (+) KET-10'dan farklı ($p \leq 0.05$).

5.2. Sperm Parametrelerinin Değerlendirilmesi

DSÖ kılavuzunda yer alan sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfoloji, semen viskozitesi gibi semen analizinde değerlendirilen parametreler için belirlenen referans değerler fertil popülasyolara ait çalışmalardan elde edilmiş ve bu değerlerin altında değerlere sahip erkeklerin infertil olarak kabul edilebileceği ifade edilmiştir [160].

Yapılan çalışmada gruplara ait sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi Çizelge 5.2'de sunulmuştur. Buna göre KET uygulanan tüm gruplarda sperm konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı tespit edilmiştir. Sperm motilitesi açısından gruplar karşılaştırıldığında ise, KET uygulanan gruplarda kontrol grubundan farksız değerler elde edilmiştir. KET uygulanan tüm gruplarda normal morfolojili sperm konsantrasyonu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır. Sperm morfolojisi açısından KET grupları karşılaştırıldığında ise 40 mg/kg KET uygulanan grupta 20 mg/kg KET uygulanan gruba göre normal sperm morfolojisinin azaldığı tespit edilmiştir.

Atipik antipsikotik ilaç kullanımıyla gözlenen artmış prolaktin seviyeleri, endokrin regülasyonu bozarak spermatogenezi ve dolayısıyla sperm konsantrasyonu gibi semen kalitesinin göstergesi olarak kabul edilen parametreleri olumsuz etkilemektedir [161]. Ayrıca sıçanlarda, dopamin reseptörlerinin, seminifer tübüllerin germ hücrelerinde de bulunduğu gösterilmiştir [162, 163]. Dopamin, spermatogenezin farklı aşamalarında olan bu spermatogenik hücrelerin canlılığına katkı sağlamaktadır [164]. Dolayısıyla, KET'in buradaki reseptörlere bağlanarak spermatogenez sürecini direkt olarak etkilemesi de mümkündür. Diğer taraftan atipik antipsikotik ilaç olan KET santral sinir sisteminde

serotonin seviyeleri ile birlikte periferik düzeyde de serotonin seviyelerinde değişikliğe neden olmaktadır [165]. Leydig hücresinde, serotonin reseptörleri LH reseptörleri ile birlikte bulunmakta ve LH'ın hücrelere bağlanmasını kolaylaştırarak testosteron sentezini indüklemektedir. Ayrıca Sertoli hücrelerinde lokalize olmuş serotonin reseptörlerinin de spermatogenezin regülasyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir [166]. Serotonerjik transmisyonun inhibisyonu seminifer tübüldeki germ hücre kaybı ile de ilişkilendirilmiştir [167]. Ayrıca azalmış serotonerjik aktivitenin sperm morfolojisinde de değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir [168-171]. Dolayısıyla bu çalışmada KET'in neden olduğu sperm parametrelerindeki anomaliliği bu ilacın dopaminerjik ve serotonerjik transmisyon üzerindeki inhibitör etkinliği ile ilişkilendirmek mümkündür. Ayrıca oksidatif stresin de sperm konsantrasyonu ve morfolojisi gibi çeşitli sperm parametrelerini etkilediği gösterilmiştir [172, 173]. Çalışma sonuçlarına göre KET uygulaması ile indüklenen oksidatif stres de sperm konsantrasyonu ve morfolojisindeki anomaliliğin bir nedeni olabilir.

Çizelge 5.2. Gruplara ait sperm parametreleri

Deney grupları	Sperm konsantrasyonu (10 ⁶ /ml)	Motilite (%)	Normal sperm morfolojisi (%)
K	1.91 ±0.15	87.33 ±1.61	79.88 ±0.79
KET-10	1.46 ±0.11 (*)	88.79 ±2.33	67.14 ±0.55 (*)
KET-20	1.23 ±0.07 (*)	87.95 ±2.09	70.75 ± 1.37 (*)
KET-40	1.30 ±0.02 (*)	86.89 ±1.63	66.63 ±1.18 (*, !)

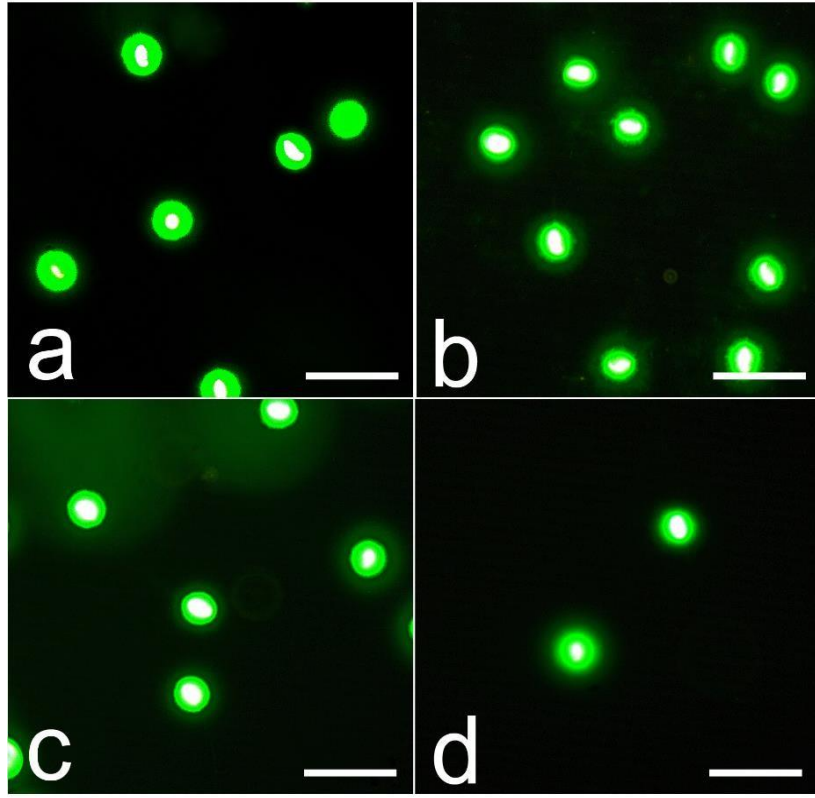
K: Kontrol grubu; KET-10: 10 mg/kg ketiapin uygulanan sıçanlar; KET-20: 20 mg/kg ketiapin uygulanan sıçanlar; KET-40: 40 mg/kg ketiapin uygulanan sıçanlar.

Sonuçlar ortalama ±standart hata olarak verilmiştir.

(*) Kontrolde farklı ($p \leq 0.05$); (!) KET-20'den farklı ($p \leq 0.05$).

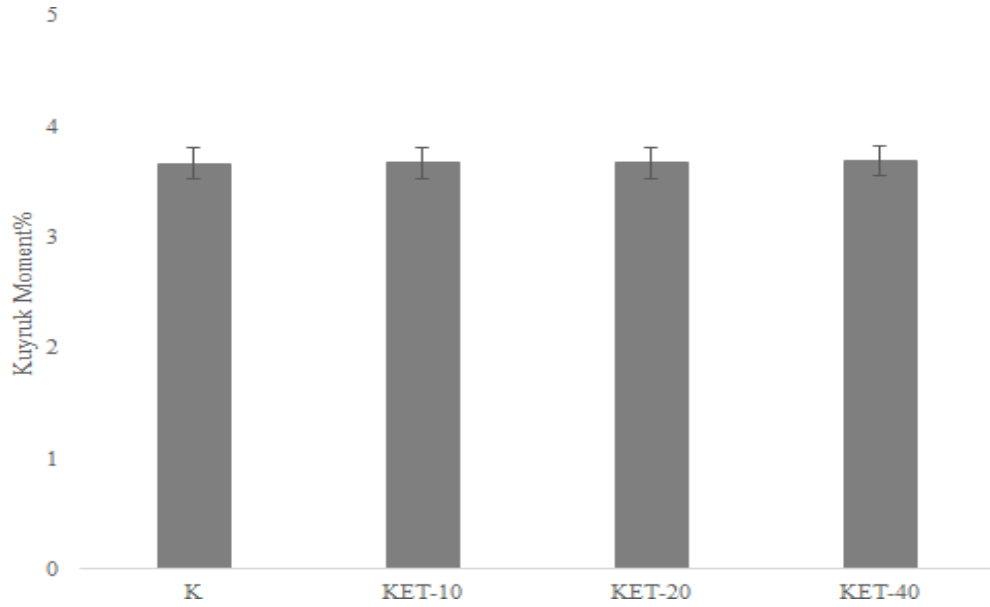
DNA hasarı, sperm kalitesini etkileyen, genetik ve epigenetik anomalilik riskini artıran önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir [174]. İnfertil erkeklerde fertil erkeklere oranla daha fazla sperm DNA hasarının var olduğu gösterilmiş ve bu durum DNA hasarının erkeklerde fertilizasyon potansiyelini azalttığının göstergesi olarak kabul

edilmiştir [175-177]. Sperm DNA'sında hasarın meydana gelebilmesi için son derece düzenli, yoğunlaşmış ve kompakt yapının geçilmesi gerekmektedir [178]. Comet testinin, ökaryotik hücrelerde tek ve çift DNA zincir kırıklarının ölçülmesinde kullanılan basit, hassas ve hızlı bir yöntem olduğu ifade edilmektedir [179]. Comet yöntemi ile DNA hasarının kantitatif belirlenmesinde pek çok parametre kullanılmakla birlikte kuyruk uzunluğu, kuyruktaki DNA yüzdesi ve kuyruk momenti en çok kullanılan parametrelerdir [180]. Çalışma gruplarına ait sperm Comet testi fotoğrafları Şekil 5.1'de gösterilmiştir. Ayrıca gruplara ait % kuyruk momenti değerleri de Şekil 5.2'de sunulmuştur. Spermilere uygulanan Comet testi sonuçlarına göre gruplar arasında % kuyruk momenti parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Buna göre bu maruziyet koşullarında KET uygulamasının spermelerde DNA hasarını indüklediği söylenebilir. Bilindiği gibi, sıçanlarda spermatogenez sürecinin tamamlanması 54 gün sürmektedir [181]. Dolayısıyla bu çalışmada KET'in maruziyet süresi seminifer tübüllerde mitotik ve mayotik bölünmelerin ve farklılaşmaların yoğun olduğu süreyi kapsamamaktadır. Uzun süreli maruziyet periyodlarında DNA düzeyinde KET uygulaması ile farklı sonuçlar elde edilebilir. DNA dâhil hücresel biyomoleküllerde hasara neden oksidatif stres KET uygulamasıyla testiküler yapıda indüklenmiş, fakat oksidatif hasar DNA seviyesinde tespit edilmemiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda sperm DNA hasarının oksidatif stresin geç bir sonucu olduğu vurgulanmaktadır [178, 182, 183].



Şekil 5.1. Gruplara ait sperm Comet testi fotoğrafları

A: Kontrol grubuna ait Comet testi fotoğrafı; B:10 mg/kg grubuna ait Comet testi fotoğrafı, C:20 mg/kg grubuna ait Comet testi fotoğrafı; D:40 mg/kg grubuna ait Comet testi fotoğrafı. (Büyütme ölçeği: 20 μ m).



Şekil 5.2. Gruplara ait % kuyruk moment

K: Kontrol grubu; KET-10: 10 mg/kg ketiapin uygulanan sıçanlar; KET-20: 20 mg/kg ketiapin uygulanan sıçanlar; KET-40: 40 mg/kg ketiapin uygulanan sıçanlar.

5.3. Testis Dokusunun Histolojik Olarak İncelenmesi

Reprodüktif sistemi oluşturan dokuların histolojik olarak değerlendirilmesi reprodüktif toksik etkilerin önemli göstergesi olarak kabul edilmektedir. Özellikle testiküler dokuda izlenen patolojik bulgular reprodüktif fonksiyonlardaki bozuklukların habercisi olarak kabul edilmektedir [185].

Kontrol grubuna ait testis doku kesitlerinin histolojik analizleri, seminifer tübül yapılarının normal olduğunu göstermiştir. İnterstisyel alandaki Leydig hücrelerinin normal histolojik görünümüne sahip olduğu ve düzenini koruduğu gözlenmiştir. Tübül içerisindeki spermatogenik serilerin ve Sertoli hücrelerinin organizasyonun normal olduğu tespit edilmiştir. Seminifer tübüllerde lümen içerisinde spermier izlenmiştir (Şekil 5.3-A ve Şekil 5.4-A).

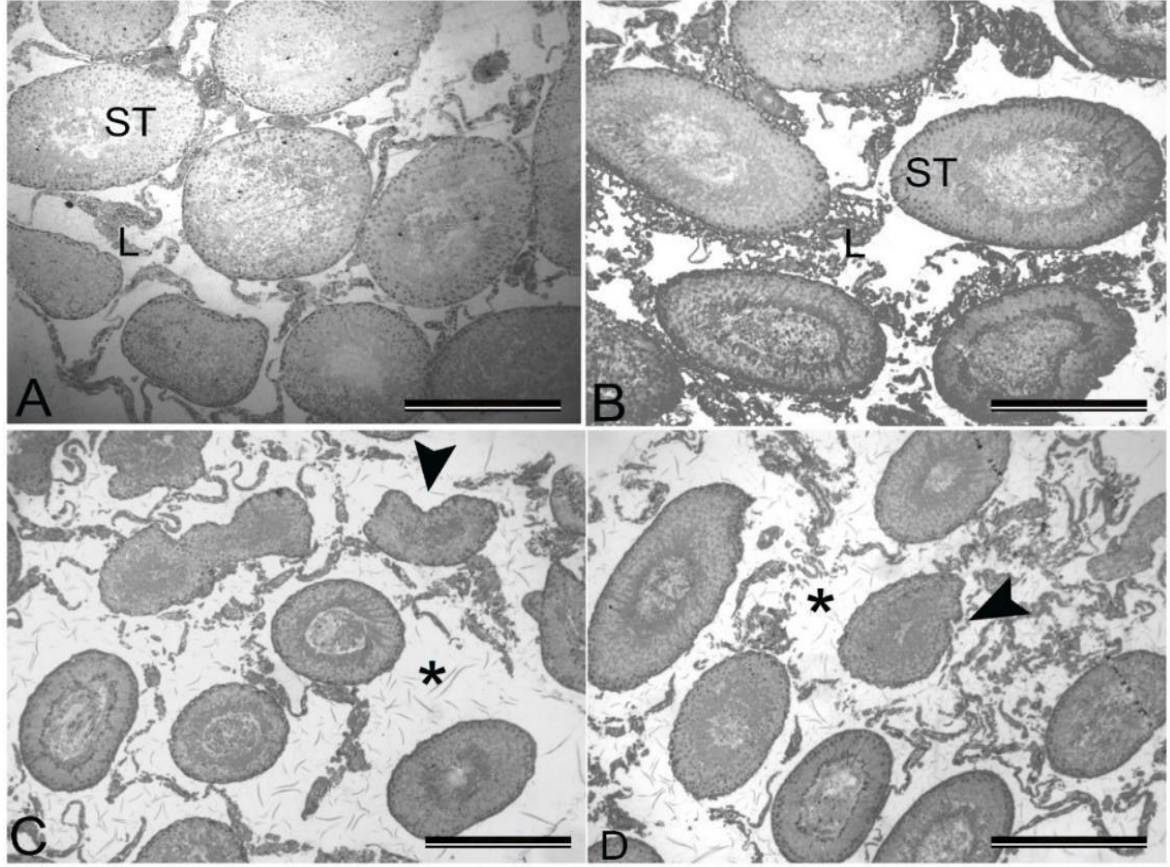
KET-10 grubuna ait testis dokusu kesitlerinin histolojik analizleri, kontrol grubuna benzer şekilde seminifer tübül yapılarının normal olduğunu göstermiştir. İnterstisyel alandaki Leydig hücrelerinin normal histolojik görünümüne sahip olduğu ve düzenini koruduğu gözlenmiştir. Tübül içerisindeki spermatogenik serilerde ve Sertoli hücrelerinde hafif intraselüler vakuolizasyonlar izlenmiştir (Şekil 5.3-B ve Şekil 5.4-B).

KET-20 grubuna ait testis dokusu kesitlerinin histolojik analizlerinde, seminifer tübül sınırlarında düzensizlik ve organizasyon bozuklukları ile seminifer tübüllerde şekil bozuklukları izlenmiştir. Ayrıca seminifer tübüller arasındaki boşlukların arttığı dikkat çekmiştir. Tübül içerisinde spermatogenik serilerde düzensizlikler ve intraselüler vakuolizasyon izlenmiştir (Şekil 5.3-C ve Şekil 5.4-C).

KET-40 grubuna ait testis dokusu kesitlerinin histolojik analizlerinde, seminifer tübül sınırlarında düzensizlik ve organizasyon bozuklukları ile seminifer tübüllerde şekil bozuklukları belirginleşmiştir. Seminifer tübüller arasındaki boşluklar dikkat çekmiştir. Tübül içerisinde spermatogenik serilerde düzensizlikler ve intraselüler vakuolizasyon belirginleşmiştir (Şekil 5.3-D ve Şekil 5.4-D).

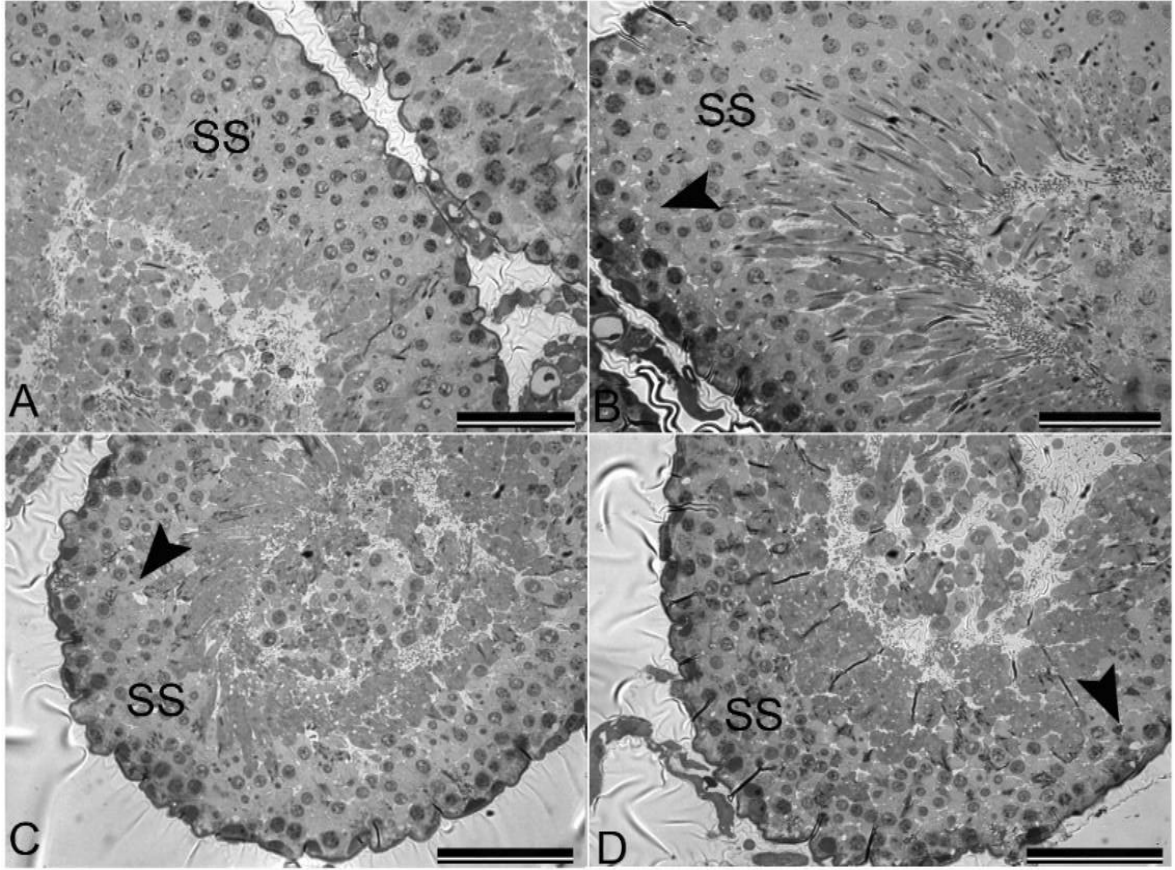
Atipik antipsikotik ilaç kullanımıyla meydana gelen artmış prolaktin seviyelerinin, hormonal homeostazı etkileyerek testiste morfolojik değişikliklere de neden olabileceği gösterilmiştir [162]. Ayrıca, testosteronun testis dokusunun yapısal bütünlüğünün devamlılığı için önemli olduğu bilinmektedir [186]. Bu nedenle, serum veya intratestiküler testosteron seviyelerinin azalması testislerdeki dejenerasyonun başlangıç bulgularına yol açmış olabilir. Ayrıca testislerde meydana gelen oksidatif stres de dokunun hücresel bileşenlerinin yapısını bozarak testislerde yapısal değişikliklere sebep olmaktadır [173, 187].

Dolayısıyla KET uygulaması ile testiküler dokuda indüklenen oksidatif stres de testisteki başlangıç patolojik bulguların bir nedeni olarak yorumlanabilir.



Şekil 5.3. Gruplara ait testis enine kesitleri

A: Kontrol grubu; Normal görünümlü seminifer tübüller (ST) ve Leydig hücreleri; B: KET-10 grubu: Seminifer tübüllerde (ST) ve Leydig hücrelerinde (L) normal histoloji. C: KET-20 grubu: Seminifer tübüllerde distorsiyon (►), intertübüler boşluklarda genişleme (*). D: KET-40 grubu Seminifer tübüllerde distorsiyon (►), intertübüler boşluklarda genişleme (*). (Büyütme ölçeği: 200 µm).



Şekil 5.4. Gruplara ait spermatogenik seri hücrelerinin yüksek büyütmeleri

A: Kontrol grubu: Tamamlanmış spermatogenez süreci (ss) ve normal seminifer tübül görünümü. B: KET-10 grubu: Spermatogenik serilerde hücrelerde hafif vakuolleşme (►). C: KET-20 grubu: Hafif intertselüler vakuolleşme (►) ve spermatogenik serilerde (SS) düzensizlik. D: KET-40 grubu: Hafif intertselüler vakuolleşme (►) ve spermatogenik serilerde (SS) düzensizlik. (Büyütme ölçeği: 20 µm)

5.4. Serum Hormon Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Serum hormon seviyelerinin belirlenmesi testiküler fonksiyonun değerlendirilmesi için kullanılan önemli parametrelerdir. Hormonal regülasyona bağlı olarak gerçekleşen spermatogenezin değerlendirilmesi olası patolojilerin açıklanmasında önemlidir. Hormonal disfonksiyonlar infertilitenin nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir [188, 189]. Yapılan çalışmada gruplara ait serum hormon seviyeleri Çizelge 5.3'te sunulmuştur. Buna göre KET uygulanan gruplarda serum FSH seviyeleri açısından kontrol grubundan farksız değerler elde edilmiştir. Serum LH seviyeleri açısından gruplar karşılaştırıldığında ise 20 ve 40 mg/kg KET uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre LH seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı azaldığı tespit edilmiştir. KET grupları karşılaştırıldığında ise 40 mg/kg KET uygulanan grupta 10 mg/kg KET uygulanan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış serum LH değerleri elde edilmiştir. Serum testosteron seviyeleri gruplar arasında

karşılaştırıldığında, KET uygulanan gruplarda azalan testosteron seviyeleri sadece 20 ve 40 mg/kg KET uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir. Devam eden yüksek prolaktin seviyeleri hipotalamik-hipofizal-gonadal aksın baskılanmasına neden olabilmekte, bu durum GnRH salıverilmesi azalmakta ve buna sekonder serum LH ve testosteron seviyelerinde azalmalar gözlenebilmektedir [190]. Dolayısıyla yüksek doz KET uygulanan grupta belirgin olmak üzere meydana gelen LH ve testosteron seviyelerindeki azalmaları bu ilaç ile indüklenen hiperprolaktineminin bir sonucu olarak yorumlamak mümkündür.

Çizelge 5.3. Gruplara ait serum hormon seviyeleri

Deney grupları	FSH (IU/L)	LH (mIU/mL)	Testosteron (pg/ml)
K	23.26 ±0.53	17.63 ±0.27	1141.06 ±24.33
KET-10	22.68 ±0.62	17.13 ±0.61	1063.80 ±24.11
KET-20	21.71 ±0.49	15.73 ±0.46 (*)	1044.56 ±27.95 (*)
KET-40	22.16 ±0.55	14.34 ±0.32 (*, +)	1005.61 ±27.05 (*)

K: Kontrol grubu; KET-10: 10 mg/kg ketiapin uygulanan sıçanlar; KET-20: 20 mg/kg ketiapin uygulanan sıçanlar; KET-40: 40 mg/kg ketiapin uygulanan sıçanlar.

Sonuçlar ortalama ±standart hata olarak verilmiştir.

(*) Kontrollden farklı ($p \leq 0.05$); (+) KET-10'dan farklı ($p \leq 0.05$).

5.5. Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Oksidatif stres, testis dokusunda hücre bölünmesi ve mitokondriyal oksijen tüketiminin yüksek olması ile birlikte bu dokunun ve sperm hücre membranının yüksek oranda doymamış yağ asit içeriği nedeniyle erkek infertilitesi için önemli bir etken olarak kabul edilmektedir [173]. Hücrel hasar ya da strese bağlı olarak meydana gelen lipid peroksidasyonu ilaç ile indüklenen testiküler toksisite mekanizmalarından biri olarak ifade edilmektedir [191, 192]. Diğer taraftan, normal testiküler fonksiyonun devamlılığının KAT ve SOD gibi enzimatik ve GSH gibi enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından düzenlenen fonksiyonel redoks homeostazına bağlı olduğu bilinmektedir [118]. Testiküler dokuda antioksidan seviyeleri redoks homeostazı, spermatogenik hücrelerin oksidatif hasardan korunması ve dolayısıyla erkeklerde fertilizasyonun devamlılığı için önem taşımaktadır [193]. Gruplara ait testis dokusu SOD, KAT, GSH ve MDA değerleri Çizelge 5.4'te sunulmuştur. Buna göre 10 ve 20 mg/kg uygulanan gruplarda testis SOD aktiviteleri kontrol

grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır. Testis KAT seviyeleri gruplar arasında karşılaştırıldığında ise KET uygulanan gruplarda testis KAT seviyelerinin de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı belirlenmiştir. Ancak, testiküler dokuda KET uygulanan gruplarda GSH seviyelerinde kontrol grubundan farksız değerler elde edilmiştir. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA seviyeleri ise 40 mg/kg KET uygulanan grupta kontrol grubuna oranla anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda tekrarlayan dozlarda KET uygulaması ile testiküler dokuda oksidatif stresin indüklendiği söylenebilir. Yapılan çalışmayı destekler nitelikte, KET'in aktif metaboliti NORKET'e biyotransformasyonu ile meydana gelen reaktif kinon iminlerin toksisiteye neden olduğu gösterilmiştir [194]. Dolayısıyla KET'in reaktif metaboliti testiküler dokudaki oksidatif stresin nedeni olabilir. Diğer taraftan, oksidatif stresin rol oynadığı patolojilerde KET'in antioksidan etkinliği de çalışmalarda gösterilmiştir [195-197]. Ancak KET uygulaması öncesinde herhangi bir patolojinin indüklenmediği çalışmamızda salt olarak ajana ait etkilerin tanımlanıyor olması bu farklılığın nedeni olarak yorumlanabilir. Ayrıca testiküler dokuda testosteron seviyesinin azalmasının nitrik oksit seviyesinin artmasına ve SOD, KAT ve GPx gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonunun azalmasına neden olarak oksidatif stresi indüklediği gösterilmiştir [198-201]. Dolayısıyla, KET uygulaması ile testiküler dokuda meydana gelen oksidatif stres testosteron seviyesindeki azalmalarla da ilişkili olabilir.

Çizelge 5.4. Gruplara ait SOD, KAT, GSH ve MDA seviyeleri

Deney grupları	KAT (ng/m)	GSH (μM)	MDA (mcg/ml)	SOD (ng/ml)
K	108.47 ±6.92	8.02 ±0.27	7.48 ±0.44	36.64 ±0.92
KET-10	76.56 ±3.16 (*)	8.08 ±0.57	8.31 ±0.45	30.03 ±0.45 (*)
KET-20	75.49 ±1.52 (*)	8.97 ±0.31	8.73 ±0.44	31.90 ±0.89 (*)
KET-40	74.21 ±2.57 (*)	7.91 ±0.16	10.72 ±0.82 (*, +)	31.05 ±0.47 (*)

K: Kontrol grubu; KET-10: 10 mg/kg ketiapin uygulanan sıçanlar; KET-20: 20 mg/kg ketiapin uygulanan sıçanlar; KET-40: 40 mg/kg ketiapin uygulanan sıçanlar.

Sonuçlar ortalama ±standart hata olarak verilmiştir.

(*) Kontrolde farklı ($p \leq 0.05$); (+) KET-10'dan farklı ($p \leq 0.05$).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Reprodüktif toksisite ile ilişkili diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak gerçekleştirilen bu çalışmanın sonuçlarına göre, sıçanlarda tekrarlayan dozlarda KET uygulamasını takiben sperm konsantrasyonunun ve normal sperm morfolojisinin azaldığı ve testis dokusunda yapısal toksisiteyi işaret eden hücresel bozuklukların meydana geldiği tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmada KET uygulaması ile azalmış serum LH ve testosteron seviyelerinin işaret ettiği hormonal bozukluklar ve azalmış testis dokusu SOD ve KAT aktiviteleri ile artmış testis dokusu MDA seviyelerinin işaret ettiği oksidatif stress, sperm kalitesindeki ve testiküler morfolojideki anomalilerin nedenleri olarak değerlendirilmiştir. Özetle yapılan çalışmada şizofreni tedavisine ek olarak manik epizodların ve bipolar bozuklukların tedavisinde sıklıkla kullanılan KET'in erkek sıçanlarda reprodüktif parametreler açısından toksik etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Bu noktada KET tedavisi uygulanan hastalarda reprodüktif fonksiyonların ve olası fertilite düzeylerinin klinik olarak tanımlanmasının gerekliliği vurgulanabilir. Çalışmalarla hastalarda KET tedavisine başlamadan önce ve KET tedavisini takip eden süreçte sperm parametrelerinin belirlenmesi ile ajanın sperm kalitesi üzerine etkileri aydınlatılmalıdır. Ayrıca bu süreçlerde hastalarda hormon seviyeleri de belirlenerek hormonal regülasyon da değerlendirilmelidir. Bu noktada, sağlık hizmeti sunan özellikle hekim ve eczacıların reprodüktif yaştaki hastaları ilacın potansiyel reprodüktif toksik etkileri konusunda bilgilendirmesinin gerekliliği vurgulanmalıdır. Tüm bunlara ek olarak, dopaminerjik ve serotonerjik sistemin seksüel fonksiyonlar yanında spermatogenez sürecinde de etkilerinin tanımlanması önem taşımaktadır. Dopaminerjik ve serotonerjik transmisyonu etkileyen ilaçların erkeklerde fertilizasyon potansiyeli ve reprodüktif parametreler üzerine etkilerinin değerlendirildiği daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- [1] Singh, P., Gupta, R., Patidar, D., Singh, R.K. (2014). Male Infertility: Causes and Contributors: A Review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 5 (6), 2095-2112.
- [2] Kumar, N. ve Singh, A.K. (2015). Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *J. Hum. Reprod. Sci.*, 8 (4), 191-196.
- [3] Ayala, M.E. (2009). Brain Serotonin, Psychoactive Drugs, and Effects on Reproduction. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*, 9, 258-276.
- [4] Wright, P. ve O'Neill, M.F. (2011). Psychopharmacology. P. Wright, M. Phelan ve J. Stern (Eds.), in *Core Psychiatry* (s. 585-615). Nottingham: Elsevier.
- [5] Muench, J. ve Hamer, A.M. (2010). Adverse effects of antipsychotic medications. *Am. Fam. Physician.*, 81 (5), 617-622.
- [6] Tiwari, P., Panik, R., Bhattacharya, A., Ahirwar, D., Chandy, A. (2012). Evidences of possible side effects of neuroleptic drugs: A systematic review. *Asian Pac. J. Reprod.*, 1 (4), 330-336.
- [7] Culpepper, L. (2003). Evidence for Using Atypical Antipsychotics in Mood and Anxiety. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry.*, 5 (3), 27-32.
- [8] Kayaalp, S. O. (2005). Nöroleptik İlaçlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* içinde (s. 751-769). Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık.
- [9] Park, S.W., Lee, C.H., Lee, J.G., Kim, L. W., Shin, B.S., Lee, B J., Kim, Y.H. (2011). Protective effects of atypical antipsychotic drugs against MPP (+) induced oxidative stress in PC12 cells. *Neurosci. Res.*, 69 (4), 283-290.
- [10] De Berardis, D., Rapini, G., Olivieri, L., Di Nicola, D., Tomasetti, C., Valchera, A., Fornaro, M., Di Fabio, F., Perna, G., Di Nicola, M., Serafini, G., Carano, A., Pompili, M., Vellante, F., Orsolini, L., Martinotti, G., Di Giannantonio, M. (2018). Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. *Ther. Adv. Drug. Saf.*, 9 (5), 237-256.
- [11] Togar, B., Turkez, H., Tatar, A., Kirkpınar, I., Hacimuftuoglu, A., Geyikoglu, F., Keles, M. S., Dirican, E. (2012). The genotoxic potentials of some atypical antipsychotic drugs on human lymphocytes. *Toxicol. Ind. Health.*, 28 (4), 327-333.
- [12] Hanssens, L., L'Italien, G., Loze, J.Y., Marcus, R.N., Pans, M., Kerselaers, W. (2008). The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study. *BMC. Psychiatry*, 22 (8), 95.

- [13] Rosenbloom, A.L. (2010). Hyperprolactinemia with Antipsychotic Drugs Children and Adolescents. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, 159402.
- [14] Kaiser, U.B. (2012). Hyperprolactinemia and infertility: new insights. *J. Invest.*, 122 (10), 3467-3468.
- [15] Li, X. ve Cameron, M.D. (2012). Potential role of a quetiapine metabolit quetiapine-induced neutropenia and agranulocytosis. *Chem. Res. Toxicol.*, (5), 1004-1011.
- [16] IMS Institute for Healthcare Informatics. (2012). *The use of medicines in the United States: review of 2011*.
- [17] Ding, J., Shang, X., Zhang, Z., Jing, H., Shao, J., Fei, Q., Rayburn, E.R., Li, H. (2017). FDA-approved medications that impair human spermatogenesis. *Oncotarget*, 8 (6), 10714-10725.
- [18] U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Mental Health. (2015). *Schizophrenia*. Publication No. 15-3517. Bethesda: U.S. Government Printing Office.
- [19] Patel, K.R., Cherian, J., Gohil, K., Atkinson, D. (2004). Schizophrenia: overview and treatment options. *PT.*, 39 (9), 638-645.
- [20] Crismon, L., Argo, T.R. ve Buckley, P.F. (2014). Schizophrenia. J.T. DiP, R.L. Talbert ve G.C. Yee (Eds.), in *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (s. 1019-1046). New York: McGraw-Hill.
- [21] Siever, L.J. ve Davis, K.L. (2004). The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *Am. J. Psychiatry.*, 161 (3), 398- 413.
- [22] McDonald, C. ve Murphy, K.C. (2003). The new genetics of schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 26 (1), 41-63.
- [23] Beck, A.T., Rector, N.A., Stolar, N., Grant, P. (2009). Biological Contributions. in *Schizophrenia: Cognitive Theory, Research and Therapy* (s. 30-61). New York: Guilford Press.
- [24] Quednow, B.B., Geyer, M.A. ve Halberstadt, A.L. (2010). Serotonin and schizophrenia. C.P. Müller ve B.L. Jacobs (Eds.), in *Handbook of the behavioral neurobiology of serotonin* (s. 585-620). London: Academic Press.
- [25] Jagadeesh, S. ve Natarajan S. (2013). Schizophrenia: Interaction between Dopamine, Serotonin, Glutamate, GABA and Norepinephrine. *RJPBCS.*, 4 (4), 1267.
- [26] Tost, H., Alam, T ve Meyer-Lindenberg, A. (2010). Dopamine and psychosis: theory, pathomechanisms and intermediate phenotypes. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 34 (5), 689-700.

- [27] Kirkpatrick, B., Miller, B., Garcia Rizo, C. Fernandez Egea, E. (2014). Schizophrenia: a systemic disorder. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*, 8 (2), 73-79.
- [28] Andrade, C. (2013). Low-dose amisulpride and elevation in serum prolactin. *J. Clin. Psychiatry*, 74 (6), e558-560.
- [29] Avinash, A., Kunder S.K., Pathak A., Patil N., Nayak V. (2016). Understanding Existing Antipsychotics and Newer Drug Targets in Schizophrenia. *RJPBCS.*, 7 (1), 1507.
- [30] Stahl, S.M. (2013). Antipsychotic Agents. N. Muntner (Ed.), in *Stahl's Essential Psychopharmacology* (s. 129-236). Cambridge: Cambridge University.
- [31] Meltzer, H.Y. (2012). Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*, 6 (3), 134-144.
- [32] Tripathi, K.D. (2013). Drugs used in mental illness: Antipsychotic and antimanic drugs. in *Essentials of Medical Pharmacology* (s. 435-447). New Delhi: Jaypee Publishers.
- [33] Pogorelov, V.M., Rodriguiz, R.M., Cheng, J., Huang, M., Schmerberg, C.M., Meltzer, H.Y., Roth, B.L., Kozikowski, A.P., Wetsel, W.C. (2017). 5-HT_{2C} Agonists Modulate Schizophrenia-Like Behaviors in Mice. *Neuropsychopharmacology*, 42 (11), 2163-2177.
- [34] Yavaşçı, E.Ö. ve Akkaya, C. (2012). Şizofrenide serotoninin rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 4 (2), 237-259.
- [35] Baumeister, A. ve Hawkins, M. (2004). The serotonin hypothesis of schizophrenia: a historical case study on the heuristic value of theory in clinical neuroscience. *J. History Neurosci.*, 13, 277-291.
- [36] Vallianatou, K. (2016). Treatment strategies and psychopharmacology, Antipsychotics. *Medicine*, 44 (12), 748-752.
- [37] Maric, N.P., Jovicic, M.J., Mihaljevic, M., Miljevic, C. (2016). Improving Current Treatments for Schizophrenia. *Drug Dev. Res.*, 77 (7), 357-367.
- [38] Miyamoto, S., Duncan, G.E., Marx, C.E., Lieberman, J.A. (2005). *Mol. Psychiatry*, 10 (1), 79-104.
- [39] Gardner, D.M., Baldessarini, R.J. ve Waraich, P. (2005). Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ.*, 172 (13), 1703-1711.
- [40] Gohil, K. ve Carramusa, B. (2014). Schizophrenia Therapy Options Increasing. *PT.*, 39 (9), 646-647.
- [41] Sangani, A. ve Saadabadi, A. (2017). Neuroleptic Medications. in *Stat Pearls*.

Treasure Island: StatPearls.

- [42] Bedard, A.M., Maheux, J., Levesque, D., Samaha, A.N. (2011). Continuous, but not intermittent, antipsychotic drug delivery intensifies the pursuit of reward cues. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1248-1259.
- [43] Patel, K.R., Cherian, J., Gohil, K., Atkinson, D. (2014). Schizophrenia: Overview and Treatment Options. *PT.*, 39 (9), 638- 645.
- [44] Andrade, E.H.S., Pan, P.M., Ramalho da Silva, P.F., Gadelha, A. (2010). New Insights in the Management of Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia in a Patient with Prolactinoma: A Case Report and Review of the Literature. *JCRM.*, 573252.
- [45] Mauri, M.C., Rovera, C., Ciappolino, V., Di Pace, C., Paletta, S., Reggiori, A., Altamura, A.C. (2016). Antidepressant Efficacy of the Antipsychotic Quetiapine: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Data. *Dual Diagn.*, Open Acc., 1, 21.
- [46] Hawkins, S.B., Bucklin, M. ve Muzyk, A.J. (2013). Quetiapine for the treatment of delirium. *J. Hosp. Med.*, 8, 215-220.
- [47] Bakken, G.V., Rudberg, I., Molden, E., Refsum. H., Hermann. M. (2011). Pharmacokinetic variability of quetiapine and the active metabolite N-desalkylquetiapine in psychiatric patients. *Ther. Drug. Monit.*, 33 (2), 222-226.
- [48] DeVane, C.L. ve Nemeroff, C.B. (2001). Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clin. Pharmacokinet.*, 40 (7), 509-522.
- [49] DeVane, C.L. ve Nemeroff, C.B. (2000) Psychotropic drug interactions. *Prim. Psychiatr.*, 7 (10), 66.
- [50] Prieto, E., Mico, J.A., Meana, J.J., Majadas, S. (2010). Neurobiological bases of quetiapine antidepressant effect in the bipolar disorder. *Actas. Esp. Psiquiatr.*, 38, 22-32.
- [51] Lopez Munoz, F. ve Alamo, C. (2013). Active metabolites as antidepressant drugs: the role of norquetiapine in the mechanism of action of quetiapine in the treatment of mood disorders. *Front. Psychiatry*, 12, 102.
- [52] 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. *EXCLI Journal*, 13, 1163-1191.
- [53] Jones, H.M., Travis, M.J., Mulligan, R., Bressan, R.A., Visvikis, D., Gacinovic, S., Ell, P.J., Pilowsky, L.S. (2001). In vivo 5-HT_{2A} receptor blockade by quetiapine: an

- R91150 single photon emission tomography study. *Psychopharmacology*, 157 (1), 60-66.
- [54] Gefvert, O., Lundberg, T., Wieselgren, I.M., Bergström, M., Langström, B., Wiesel, F., Lindström, L. (2001). D (2) and 5HT (2A) receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: a PET study. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 11 (2), 105-110.
- [55] Li, P., Snyder, G.L. ve Vanover, K.E. (2016). Dopamine Targeting Drugs for the Treatment of Schizophrenia: Past, Present and Future. *Curr. Top Med. Chem.*, 16 (29), 3385-3403.
- [56] Bakken, G.V., Molden, E., Knutsen, K., Lunder, N., Hermann, M. (2012). Metabolism of the active metabolite of quetiapine, N-desalkylquetiapine in vitro. *Drug Metab. Dispos.*, 40 (9), 1778-1784.
- [57] Müller, C., Reuter, H. ve Dohmen, C. (2009). Intoxication after Extreme Oral Overdose of Quetiapine to Attempt Suicide: Pharmacological Concerns of Side Effects. *Case Rep. Med.*, 371698.
- [58] Nasrallah, H.A. (2007). Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol. Psychiatry*, 13 (1), 27- 35.
- [59] Silvestre, J.S. ve Prous, J. (2005). Research on adverse drug events. I. Muscarinic M3 receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type 2 diabetes. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 27 (5), 289-304.
- [60] Pollack, M.H. ve Rosenbaum, J.F. (1987). Management of antidepressant- induced side effects: A practical guide for the clinician. *J. Clin. Psychiatry*, 48, 3-8.
- [61] Tamminga, C.A. ve Kane, M. (1997). Olanzapine (Zyprexa): characteristics of a new antipsychotic. *Expert. Opin. Invest. Drugs*, 6, 1743-1752.
- [62] Creasy, D.M. ve Foster, P.M.D. (2002). Male reproductive system. W.M. Haschek, C.G. Rousseaux, ve M.A. Wallig (Eds.). in *Handbook of Toxicologic Pathology* (s. 785-846). Academic Press: San Diego.
- [63] Cameron D., (2007). Structure and Function of the Male Reproductive System, in *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* (s. 1-9). Amsterdam: Elsevier.
- [64] O'Donnell, L., Stanton, P. ve de Kretser, D.M. (2017). *Endocrinology of the Male Reproductive System and Spermatogenesis*. De Groot, L.J., Chrousos, G. ve Dungan, K. (Eds.), South Dartmouth (MA): MDText.com.
- [65] Vander, A., Sherman, J. ve Luciano, D. (2001). Male Reproductive Physiology. in

- Human physiology: The mechanisms of body function* (s. 639-647). Boston: McGraw-Hill.
- [66] Lejeune, H., Skalli, M., Chatelain, P.G., Avallet, O., Saez, J.M. (1992). The paracrine role of Sertoli cells on Leydig cell function. *Cell Biol. Toxicol.*, 8 (3), 73-83.
 - [67] Ramaswamy, S. ve Weinbauer, G.F. (2014). Endocrine control of spermatogenesis: Role of FSH and LH/ testosterone. *Spermatogenesis*, 4 (2), e996025.
 - [68] Jones, R.E. ve Lopez, K.H. (2014). Human Reproductive Biology, in *The Male Reproductive System* (s. 67-83). Oxford: Elsevier.
 - [69] Robaire, B., Hinton, B.T. ve Orgebin Crist, M.C. (2006). The Epididymis. J.D. Neill, (Ed.), in *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction* (s. 1071- 1120). Pittsburgh: University of Pittsburgh.
 - [70] Koslov, D.S. ve Andersson, K.E. (2013). Physiological and pharmacological aspects of the vas deferens-an update. *Front. Pharmacol.*, 22 (4), 101.
 - [71] Creasy, D.M. ve Chapin, R.E. (2013). Male Reproductive System. W.M. Haschek, C.G. Rousseaux ve M.A. Wallig (Eds.). in *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology* (s. 2493-2598). Academic Press: San Diego.
 - [72] Clement, P. ve Giuliano, F. (2015). Anatomy and physiology of genital organs-men. in *Handbook of Clinical Neurology* (s. 19-37). Cambridge: Elsevier.
 - [73] Flint, M., du Plessis, S.S. ve Menkveld, R. (2015). Revisiting the assessment of semen viscosity and its relationship to leucocytospermia. *Andrologia*, 46, 837-841.
 - [74] Juyena, N.S. ve Stelletta, C. (2012). Seminal plasma: an essential attribute to spermatozoa. *J. Androl.*, 33 (4), 536-551.
 - [75] Samanta, L., Parida, R., Dias, T.R., Agarwal, A. (2018). The enigmatic seminal plasma: a proteomics insight from ejaculation to fertilization. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 16, 41.
 - [76] Agarwal, A. Singh, A., Hamada, A., Kesari, K. (2011). Cell phones and male infertility: a review of recent innovations in technology and consequences. *Int. Braz. J. Urol.*, 37, 4.
 - [77] Ghuman, N. ve Ramalingam, M. (2017). Male infertility. *Obstet. Gynaecol. Reprod. Med.*, 28 (1), 7-14.
 - [78] Costabile, R. (2013). Anatomy and physiology of the male reproductive system. in *Surgical and Medical Management of Male Infertility* (s. 1-10). Cambridge: Cambridge University.
 - [79] Perrard, M.H., Sereni, N., Schluth-Bolard, C., Blondet, A.D., Estaing, S.G., Plotton,

- I., Morel Journal, N., Lejeune, H., David, L., Durand, P. (2016). Complete Human and Rat Ex Vivo Spermatogenesis from Fresh or Frozen Testicular Tissue. *Biol. Reprod.*, 95 (4), 89.
- [80] Reis, M.M., Moreira, A.C., Sousa, M., Mathur, P.P., Oliveira, P.F., Alves, M. G. (2015). Sertoli cell as a model in male reproductive toxicology: advantages and disadvantages. *J. Appl. Toxicol.*, 35, 870-883.
- [81] Boitrelle, F., Guthauser, B., Alter, L., Bailly, M., Wainer, R., Vialard, F., Albert, M., Selva, J. (2013). The nature of human sperm head vacuoles: a systematic literature review. *Basic Clin. Androl.*, 29 (23), 3.
- [82] Fishman E.L., Jo, K., Nguyen, Q.P.H., Kong, D., Royfman, R., Cekic, A.R., Khanal, S., Miller, A.L., Simerly, C., Schatten, G., Loncarek, J., Mennella, V., Avidor Reiss, T. (2018). A novel atypical sperm centriole is functional during human fertilization. *Nat. Commun.*, 9, 2210.
- [83] Blachon, S., Cai, X., Roberts, K.A., Yang, K., Polyanovsky, A., Church, A., Avidor Reiss, T. (2009). A Proximal Centriole-Like Structure is Present in Drosophila Spermatids and Can Serve as a Model to Study Centriole Duplication. *Genetics*, 182 (1), 133-144.
- [84] Wu, X., Wan, S. ve Lee, M.M. (2007). Key Factors in the Regulation of Fetal and Postnatal Leydig Cell Development. *J. Cell. Physiol.*, 213 (2), 429-433.
- [85] Sharma, R. ve Agarwal, A. (2011). Spermatogenesis: An Overview. A. Zini ve A. Agarwal (Eds.). in *Sperm Chromatin* (s. 19-44). Springer: New York.
- [86] Cheng, C.Y. ve Mruk, D.D. (2012). The blood-testis barrier and its implications for male contraception. *Pharmacol. Rev.*, 64 (1), 16-64.
- [87] Mruk, D.D. ve Cheng, C.Y. (2015). The Mammalian Blood-Testis Barrier: Its Biology and Regulation. *Endocr. Rev.*, 36 (5), 564-591.
- [88] Su, L., Mruk, D.D. ve Cheng, C.Y. (2011). Drug transporters, the blood- testis barrier, and spermatogenesis. *J. Endocrinol.*, 208 (3), 207-223.
- [89] Dixon, R.L. (1980). Toxic responses of the reproductive system. J. Doull, C.D. Klaassen ve M.O. Amdur (Eds.), in *Casarett and Doull's Toxicology* (s. 332-334). Macmillan Publishing Co: New York.
- [90] NRC (National Research Council). 2000. *Scientific Frontiers in Developmental Toxicology and Risk Assessment*. Washington: National Academy Press.
- [91] EPA. (1996). *Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment*, Federal Register, 61 (212), 56274-56322.

- [92] Vulimiri S.V., Pratt, M.M., Kulkarni, S., Beedanagari, S., Mahadevan, B. (2017). Reproductive and Developmental Toxicity of Solvents and Gases. R. C. Gupta (Ed.), in *Reproductive and Developmental Toxicology* (s. 379- 396). Hopkinsville: Elsevier.
- [93] Dabbous, Z. ve Atkin, S.L. (2017). Hyperprolactinaemia in male infertility: Clinical case scenarios. *Arab. J. Urol.* , 16 (1), 44-52.
- [94] Sreenivasan, L. (2015). Nutrition and Hormones: Role in Male Infertility. R. R. Watson (Ed.), in *Handbook of Fertility* (s. 237-239). Cambridge: Elsevier.
- [95] Sousa M., Ferreira, C., Rabaça, A., Sa, R. (2017). Assessing Male Reproductive Toxicity during Drug Development. *Andrology*, 6 (2), 185.
- [96] D'Andrea, M.R., Lawrence, D., Nagele, R.G., Wang, C.Y., Damiano, B.P. (2008). PCNA indexing as a preclinical immunohistochemical biomarker for testicular toxicity. *Biotech. Histochem.*, 83 (5), 211-220.
- [97] Wang, H., Zhou, Z., Xu, M., Li, J., Xiao, J., Xu, Z.Y., Sha, J. (2004). A spermatogenesis-related gene expression profile in human spermatozoa and its potential clinical applications. *J. Mol. Med.*, 82 (5), 317-324.
- [98] Houshdaran, S., Cortessis, V.K., Siegmund, K., Yang, A., Laird, P.W., Sokol, R.Z. (2007). Widespread epigenetic abnormalities suggest a broad DNA methylation erasure defect in abnormal human sperm. *PLoS One.*, 2 (12), e1289.
- [99] Franken, D.R. ve Oehninger, S. (2012). Semen analysis and sperm function testing. *Asian J. Androl.*, 14 (1), 6-13.
- [100] Duran, H.E., Morshedi, M., Kruger, T., Oehninger S. (2002). Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum. Reprod. Update.*, 8, 373-384.
- [101] Morrissey, R.E., Lamb IV J.C., Schwetz, B.A., Teague, J.L., Morris, R. W. (1988). Association of sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data with results of continuous breeding reproduction studies in Swiss CD-1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 11, 359-371.
- [102] WHO. (2010). *Laboratory manual for the examination and processing of human semen*. 56-63.
- [103] Agarwal, A., Virk, G., Ong, C., du Plessis, S.S. (2014). Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J. Mens Health.*, 32 (1), 1-17.
- [104] Hampl, R., Drabkova, P., Kand'ar. R., Stepan, J. (2012). Impact of oxidative stress on male infertility. *Ceska Gynekol.*, 77 (3), 241-245.
- [105] Trussell, J.C. (2013). Optimal diagnosis and medical treatment of male infertility.

Semin. Reprod. Med., 31, 235-236.

- [106] Kao, S.H., Chao, H.T., Chen, H.W., Hwang, T.I., Liao, T.L., Wei, Y.H., (2008). Increase of oxidative stress in human sperm with lower motility. *Fertil. Steril.*, 89, 1183-1190.
- [107] Khosrowbeygi, A. ve Zarghami, N. (2007). Levels of oxidative stress biomarkers in seminal plasma and their relationship with seminal parameters. *BMC. Clin. Pathol.* 7, 6.
- [108] Lavranos, G., Balla, M., Tzortzopoulou, A., Syriou, V., Angelopoulou, R. (2012). Investigating ROS sources in male infertility: a common end for numerous pathways. *Reprod. Toxicol.*, 34 (3), 298-307.
- [109] Patel, S., Panda, S., Nanda, R., Mangaraj, M., Mohapatra, P.C. (2009). Influence of oxidants and anti-oxidants on semen parameters in infertile males. *J. Indian. Med. Assoc.*, 107, 78-80.
- [110] Shiva, M., Gautam, A.K., Verma, Y., Shivgotra, V., Doshi, H., Kumar, S. (2011). Association between sperm quality, oxidative stress, and seminal antioxidant activity. *Clin. Biochem.*, 44, 319-324.
- [111] Ford, W.C., Whittington, K. ve Williams, A.C. (1997). Reactive oxygen species in human sperm suspensions: production by leukocytes and the generation of NADPH to protect sperm against their effects. *Int. J. Androl.*, 3: 44-49.
- [112] Aitken, R.J. ve Curry, B.J. (2011). Redox regulation of human sperm function: from the physiological control of sperm capacitation to the etiology of infertility and DNA damage in the germ line. *Antioxid. Redox. Signal.*, 14 (3), 367-381.
- [113] Benedetti, S., Tagliamonte, M.C., Catalani, S., Primiterra, M., Canestrari, F., De Stefani, S., Palini, S., Bulletti, C. (2012). Differences in blood and semen oxidative status in fertile and infertile men, and their relationship with sperm quality. *Reprod. Biomed. Online*, 25 (3), 300-306.
- [114] Aksoy, Y., Aksoy, H., Altinkaynak, K., Aydin, H.R., Ozkan, A. (2006). Sperm fatty acid composition in subfertile men. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 75 (2), 75-79.
- [115] Aydemir, B., Onaran, I., Kiziler, A.R., Alici, B., Akyolcu, M.C. (2008). The influence of oxidative damage on viscosity of seminal fluid in infertile men. *J. Androl.*, 29 (1), 41-46.
- [116] Mruk, D.D., Silvestrini, B., Mo, M.Y., Cheng, C.Y. (2002). Antioxidant superoxide dismutase-a review: its function, regulation in the testis, and role in male fertility.

Contraception, 65 (4), 305-311.

- [117] Aitken, R.J. ve Roman, S.D. (2008). Antioxidant systems and oxidative stress in the testes. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 1 (1), 15-24.
- [118] Vaisberg, C.N., Jelezarsky, L.V., Dishlianova, B., Chaushev, T.A. (2005). Activity, substrate detection and immunolocalization of glutathione peroxidase (GPx) in bovine reproductive organs and semen. *Theriogenology.*, 64, 416-428.
- [119] Baek, I.J., Seo, D.S., Yon, J.M., Lee, S.R., Jin, Y., Nahm, S.S., Jeong, J.H., Choo, Y.K., Kang, J.K., Lee, B. J., Yun, Y. W., Nam, S.Y. (2007). Tissue expression and cellular localization of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx) mRNA in male mice. *J. Mol. Histol.*, 38 (3), 237-244.
- [120] Mruk, D.D. ve Cheng, C.Y. (2000). In vitro regulation of extracellular superoxide dismutase in sertoli cells. *Life Sci.*, 67 (2), 133-145.
- [121] Ayala, A., Munoz, M.F. ve Argüelles S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 360438.
- [122] Venkatesh, S., Shamsi, M.B., Deka, D., Saxena, V., Kumar, R., Dada, R. (2011). Clinical implications of oxidative stress & sperm DNA damage in normozoospermic infertile men. *Indian J. Med. Res.*, 134, 396-398.
- [123] Raji, Y., Ifabunmi, S.O., Stephen, A., Morakinyo, A.O., Oloyo, A. (2005). Gonadal Responses to Antipsychotic Drugs: Chlorpromazine and Thioridazine Reversibly Suppress Testicular Functions in Albino Rats. *Int. J. Pharmacol.*, 1, 3.
- [124] Hafner, H., Maurer, K., Löffler, W., Riecher Rössl, A. (1993). The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 162, 80-86.
- [125] Cutler, A.J. (2003). Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology*. (1), 69-82.
- [126] Bains S. ve Shah, A.A. (2012). Sexual Side Effects of Antipsychotic Drugs. *Adv. Pharmacoeconom. Drug Safety*, 1, 2.
- [127] de Boer, M.K., Castelein, S., Wiersma, D., Schoevers, R.A., Knegtering, H. (2015). The facts about sexual (Dys)function in schizophrenia: an overview of clinically relevant findings. *Schizophr. Bull.*, 41 (3), 674-686.
- [128] Finn, S.E., Bailey, J.M., Schultz, R T., Faber, R. (1990). Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psychol. Med.*, 20 (4), 843- 848.
- [129] Zhang, J.P. ve Malhotra, A.K. (2011). Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*,

7 (1), 9-37.

- [130] Ghadirian, A.M., Chouinard, G. ve Annable, L. (1982). Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 8, 463-467.
- [131] Burke, W.H., Shultz, F.T. ve Bielfelt, S.W. (1994). The role of plasma growth hormone, prolactin, triiodothyronine and tetraiodothyronine in the regulation of growth and sex differences in body weight of turkeys. *Growth Dev. Aging*, 58 (3), 167-185.
- [132] Frohlich, P.F. ve Meston, C.M. (2000). Evidence that serotonin affects female sexual functioning via peripheral mechanisms. *Physiol. Behav.*, 71, 383-393.
- [133] Hendrick, V., Giltin, M., Alshuler, L., Korenman, S. (2000). Antidepressant medications, mood and male fertility. *Psychoneuroendocrinology.*, 25, 37- 51.
- [134] Wilson, C. A. (1993). Pharmacological targets for the control of male and female sexual behaviour. Riley A.J., Peet M, Wilson C.A. (Eds.), in *Sexual pharmacology* (s. 1-58). Oxford: Oxford Medical Publications.
- [135] Liu Seifert, H., Kinon, B.J., Tennant, C J., Sniadecki, J., Volavka, J. (2009). Sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with conventional antipsychotics or risperidone. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 5, 47-54.
- [136] Mah, P.M. ve Webster, J. (2002) Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin. Reprod. Med.*, 20, 365-373.
- [137] Haddad, P.M ve Wieck, A. (2004). Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*, 64 (20), 2291-2314.
- [138] Martin, M.V., Dong, H., Bertchume, A., Csernansky, J.G. (2005). Low dose quetiapine reverses deficits in contextual and cued fear conditioning in rats with excitotoxin-induced hippocampal neuropathy. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 82 (2), 263-269.
- [139] McLelland, A.E., Martin-Iverson, M.T. ve Beninger, R.J. (2014). The effect of quetiapine (Seroquel™) on conditioned place preference and elevated plus maze tests in rats when administered alone and in combination with (+)-amphetamine. *Psychopharmacology*, 231 (22), 4349-4359.
- [140] Gao, J., Feng, M., Swalve, N., Davis, C., Sui, N., Li, M. (2015). Effects of repeated quetiapine treatment on conditioned avoidance responding in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 769, 154-161.
- [141] US Food and Drug Administration. (2009). *Seroquel XR® (quetiapine fumarate) for*

Major Depressive Disorder (MDD) or Generalized Anxiety Disorder (GAD).
Wilmington: Advisory Comitee Documentation.

- [142] 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.
- [143] OECD. (2008). *Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Paris: OECD Publishing.
- [144] 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 Chem. Toxicol.*, 37 (2), 149-155.
- [145] Takeuchi, K., Takayama, S., Hashimoto, E., Itayama, M., Amagase, K., Izuhara, C. (2014). Effect of rebamipide on gastric bleeding and ulcerogenic responses induced by aspirin plus clopidogrel under stimulation of acid secretion in rats. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 29 (4), 37-46.
- [146] Anderson, M.J. ve Dixon, A.F. (2002). Sperm competition: motility and the midpiece in primates. *Nature*, 416 (6880), 496.
- [147] 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. *J. Androl.*, 10 (5), 401-415.
- [148] van der Horst, G. ve Maree, L. (2018). Current perspectives of CASA applications in diverse mammalian spermatozoa. *Reprod. Fertil. Dev.*, 10.1071.
- [149] 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.
- [150] Omolaoye, T.S., Skosana, B.T. ve Plessis, S.S. (2018). Diabetes mellitus- induction: Effect of different streptozotocin doses on male reproductive parameters. *Acta. Histochem.*, 120 (2), 103-109.
- [151] 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. Evol. Biol.*, 5 (11), 351.
- [152] 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. *Mutat. Res.*, 703 (2), 115-121.

- [153] Lucinda, L.M., Rocha, C.B., Reboredo, M.M., Faria, V.C., Sa, R.C. (2010). Assessment of sperm production and reproductive organs of Wistar rats to long-term exposure of *Caesalpinia ferrea*. *An Acad. Bras. Cienc.*, 82 (4), 907-914.
- [154] Elbetieha, A., Da'as, S.I., Khamas, W., Darmani, H. (2001). Evaluation of the toxic potentials of cypermethrin pesticide on some reproductive and fertility parameters in the male rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 41 (4), 522-528.
- [155] Sangha, G.K., Kaur, K., Khera, K.S., Singh, B. (2011). Toxicological Effects of Cypermethrin on Female Albino Rats. *Toxicol. Int.*, 18 (1), 5-8.
- [156] Halbreich, U., Kinon, B.J., Gilmore, J.A., Kahn, L.S. (2003). Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 53-67.
- [157] Laszczynska, M. (2002). Role of prolactin in male reproductive system. *Post Biol. Kom.*, 29, 45-59.
- [158] de Siqueira Bringel, S., de Amorim Junior, A.A., Amorim, M.J., Brito, L.T, Morais, R.N., de Torres, S.M., Tenorio, B.M., da Silva Junior, V.A. (2013). Endocrine and testicular changes induced by olanzapine in adult Wistar rats. *J. Appl. Toxicol.*, 33 (1), 24-31.
- [159] Preston, B.T., Stevenson, I.R., Lincoln, G.A., Monfort, S L., Pilkington, J. G., Wilson, K. (2012). Testes size, testosterone production and reproductive behaviour in a natural mammalian mating system. *J. Anim. Ecol.*, 81 (1), 296-305.
- [160] Menkveld, R., Wong, W.Y., Lombard, C.J., Wetzels, A. M., Thomas, C.M., Merkus, H.M., Steegers Theunissen, R.P. (2001). Semen parameters, including WHO and strict criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in-vivo thresholds. *Hum. Reprod.*, 16 (6), 1165-1171.
- [161] De Rosa, M., Zarrilli, S., Di Sarno, A., Milano, N., Gaccione, M., Boggia, B. (2003). Hyperprolactinemia in men: Clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine*, 20, 75-82.
- [162] Hyun, J.S., Baig, M.R., Yang, D.Y., Leungwattanakij, S., Kim, K.D., Abdel Mageed, A.B., Bivalacqua, T.J., Hellstrom, W.J. (2002). Localization of peripheral dopamine D1 and D2 receptors in rat and human seminal vesicles. *J. Androl.*, 23 (1), 114-120.
- [163] Otth, C., Torres, M., Ramirez, A., Fernandez. J.C., Castro, M., Rauch, M.C., Brito, M., Yanez, A.J., Gil, J.E.R., Slebe, J.C. (2007). Novel identification of peripheral dopaminergic d2 receptor in male germ cells. *J. Cell. Biochem.*, 100, 141-150.
- [164] Ramirez, A.R., Castro, M.A., Angulo, C., Ramio, L., Rivera, M.M., Torres, M.,

- Rigau, T., Rodriguez Gil, J.E. (2009). The presence and function of dopamine type 2 receptors in boar sperm: a possible role for dopamine in viability, capacitation, and modulation of sperm motility. *Biol. Reprod.*, 80 (4), 753-761.
- [165] Csoka, A.B., Bahrack, A., Mehtonen, O.P. (2008). Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Sex. Med.*, 5 (1), 227-233.
- [166] Syed, V. ve Hecht, N.B. (2001). Selective loss of Sertoli cell and germ cell function leads to a disruption in sertoli cell-germ cell communication during aging in the Brown Norway rat. *Biol. Reprod.*, 64 (1), 107-112.
- [167] Aragon, M.A., Ayala, M.E., Marin, M., Aviles, A., Damian-Matsumura, P., Dominguez, R. (2005). Serotonergic system blockage in the prepubertal rat inhibits spermatogenesis development. *Reproduction*, 129, 717-727.
- [168] Riggan, L. ve Koren, G. (2015). Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on sperm and male fertility. *Can. Fam. Physician*, 61 (6), 529- 530.
- [169] Koyuncu, H., Serefoglu, E.C., Yencilek, E., Atalay, H., Akbas, N.B., Sarica, K. (2011). Escitalopram treatment for premature ejaculation has a negative effect on semen parameters. *Int. J. Impot. Res.*, 23 (6), 257-261.
- [170] Safarinejad, M.R. (2008). Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. *J. Urol.*, 180 (5), 2124-2128.
- [171] Relwani, R., Berger, D., Santoro, N., Hickmon, C., Nihsen, M., Zapantis, A., Werner, M., Polotsky, A.J., Jindal, S. (2011). Semen parameters are unrelated to BMI but vary with SSRI use and prior urological surgery. *Reprod. Sci.*, 18 (4), 391-397.
- [172] Saleh, R.A. ve Agarwal, A. (2002). Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice. *J. Androl.*, 23 (6), 737-752.
- [173] Asadi, N., Bahmani, M., Kheradmand, A., Rafieian Kopaei, M. (2017). The Impact of Oxidative Stress on Testicular Function and the Role of Antioxidants in Improving it: A Review. *J. Clin. Diagn. Res.*, 11 (5), IE01- IE05.
- [174] Majzoub, A., Agarwal, A. ve Esteves, S.C. (2017). Understanding sperm DNA fragmentation. *Transl. Androl. Urol.*, 6 (4), 535-538.
- [175] Guzicki, D.S., Overstreet, J.W., Factor Litvak, P., Brazil, C.K., Nakajima, S.T., Coutifaris, C. (2001). Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N. Engl. J. Med.*, 345, 1388-1393.
- [176] Spano, M., Bonde, J.P., Hjollund, H.I., Kolstad, H.A., Cordelli, E., Leter, G. (2000).

- Sperm chromatin damage impairs human fertility. *Fertil. Steril.*, 73, 4350.
- [177] Zini, A., Bielecki, R., Phang, D., Zenzes, M.T. (2001). Correlations between two markers of sperm DNA integrity, DNA denaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men. *Fertil. Steril.*, 75, 674-677.
- [178] Dada, R. (2017). Sperm DNA damage diagnostics: when and why. *Transl. Androl. Urol.*, 6 (4), 691-694.
- [179] Collins, A.R. (2004). The Comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations. *Mol. Biotechnol.*, 26 (3), 249-261.
- [180] 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. *Toxicol. Sci.*, 81 (1), 121-132.
- [181] Lara, N.L., Santos, I.C., Costa, G.M., Cordeiro Junior, D.A., Almeida, A.C., Madureira, A.P., Zanini, M.S., França, L.R. (2016). Duration of spermatogenesis and daily sperm production in the rodent *Proechimys guyannensis*. *Zygote.*, 24 (5), 783-793.
- [182] Ozturk, M., Koca, O., Keles, M.O., Yilmaz, S., Karaman, M.I. (2012). Increased Sperm DNA Damage in Experimental Rat Varicocele Model and The Beneficial Effect of Varicolectomy. *Int. J. Fertil. Steril.*, 6 (2), 95-100.
- [183] Smit, M., Romijn, J.C., Wildhagen, M F., Veldhoven, J.L., Weber, R. F., Dohle, G.R. (2010). Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicolectomy is associated with increased pregnancy rate. *J. Urol.*, 183 (1), 270-274.
- [184] Dada, R., Shamsi, M.B., Venkatesh, S., Gupta, N.P., Kumar, R. (2010). Attenuation of oxidative stress & DNA damage in varicolectomy: implications in infertility management. *Indian J. Med. Res.*, 132 (6), 728-730.
- [185] Dere, E., Anderson, L.M., Hwang, K., Boekelheide, K. (2013). Biomarkers of Chemotherapy-Induced Testicular Damage. *Fertil. Steril.*, 100 (5), 10.
- [186] Archibong, A.E., Ramesh, A., Niaz, M.S., Brooks, C.M., Roberson, S. I., Lunstra, D.D. (2008). Effects of Benzo(a)pyrene on Intra-testicular Function in F-344 Rats. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 5 (1), 32-40.
- [187] Turner, T.T. ve Lysiak, J.J. (2008). Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction. *J. Androl.*, 29 (5), 488-498.
- [188] Esteves, S.C., Miyaoka, R. ve Agarwal, A. (2011). An update on the clinical assessment of the infertile male. *Clinics*, 66 (4), 691-700.
- [189] Misell, L.M., Holochwost, D., Boban, D., Santi, N., Shefi, S., Hellerstein, M.K.,

- Turek, P.J. (2006). A stable isotope-mass spectrometric method for measuring human spermatogenesis kinetics in vivo. *J. Urol.* 175, 242-246.
- [190] 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. *Horm. Res. Paediatr.*, 77 (4), 235-240.
- [191] Joshi, S.C., Tibrewal, P., Sharma, A., Sharma, P. (2012). Evaluation of toxic effect of 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid) on fertility and biochemical parameters of male reproductive system of albino rats. *Int. J. Pharm. Pharm.*, 4, 338-342.
- [192] Olayinka, E.T. ve Ore, A. (2015). Hepatotoxicity, Nephrotoxicity and Oxidative Stress in Rat Testis Following Exposure to Haloxyfop-p-methyl Ester, an Aryloxyphenoxypropionate Herbicide. *Toxics*, 3, 373-389.
- [193] Tremellen, K. (2008). Oxidative stress and male infertility-A clinical perspective. *Hum. Reprod. Update*, 14, 243-258.
- [194] Banerjee, S., Ghosh, J. ve Sil, P.C. (2016). Drug Metabolism and Oxidative Stress: Cellular Mechanism and New Therapeutic Insights. *Biochem. & Anal. Biochem.* 5, 255.
- [195] Xu, H., Wang, H., Zhuang, L., Yan, B., Yu, Y., Wei, Z., Zhang, Y., Dyck, L.E., Richardson, S.J., He, J., Li, X., Kong, J., Li, X.M. (2008). Demonstration of an anti-oxidative stress mechanism of quetiapine: implications for the treatment of Alzheimer's disease. *FEBS. J.*, 275 (14), 3718-3728.
- [196] Ignacio, Z.M., Reu, G.Z., Abelaira, H.M., de Moura, A.B., de Souza, T.G., Matos, D., Goldim, M.P., Mathias, K., Garbossa, L., Petronilho, F., Quevedo, J. (2017). Acute and chronic treatment with quetiapine induces antidepressant-like behavior and exerts antioxidant effects in the rat brain. *Metab. Brain Dis.*, (4), 1195-1208.
- [197] Soeiro de Souza, M.G., Dias, V.V., Missio, G., Balanza Martinez, V., Valiengo, L., Carvalho, A.F., Moreno, R.A. (2015). Role of quetiapine beyond its clinical efficacy in bipolar disorder: From neuroprotection to the treatment of psychiatric disorders (Review). *Exp. Ther. Med.*, 9 (3), 643- 652.
- [198] Zhao, J., Zhai, L., Liu, Z., Wu S., Xu, L. (2014). Leptin Level and Oxidative Stress Contribute to Obesity-Induced Low Testosterone in Murine Testicular Tissue. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 190945.
- [199] Ghosh, D., Das, U.B., Ghosh, S., Mallick, M., Debnath, J. (2002). Debnath, Testicular gametogenic and steroidogenic activities in cyclophosphamide treated rat: a correlative study with testicular oxidative stress. *Drug Chem. Toxicol.*, 25 (3), 281-

292.

- [200] Zini, A. ve Schlegel, P N. (2003). Effect of hormonal manipulation on mRNA expression of antioxidant enzymes in the rat testis. *J. Urology*, 169 (2), 767-771.
- [201] Mehta, A., Sekhon, C.P., Giri, S., Orak, J.K., Singh, A.K. (2002). Attenuation of ischemia/reperfusion induced MAP kinases by N-acetyl cysteine, sodium nitroprusside and phosphoramidon. *Mol. Cell. Biochem.*, 240 (1-2), 19-29.

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

 T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 11.10.2013
TOPLANTI SAYISI : 37
DOSYA KAYIT NUMARASI : 13-9
KARAR NUMARASI : 2013-9
ARAŞTIRMACILAR : Yard.Doç.Dr. Sinem ILGIN Arş.Gör.Dr.Emre DURMAZ
Yard.Doç.Dr. Özlem ATLI
HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI : Sprague Dawley 35

Anadolu Üniversitesi Anabilim Dalı öğretim görevlilerinden ***Yard.Doç.Dr. Sinem ILGIN***'ın araştırma yürütücüsü olduğu 13-9 kayıt numaralı ve “ ***Atipik Antipisikotik İlaçların Reprodüktif Toksisitesinin ve Genotoksitesinin Değerlendirilmesi*** ” konulu çalışma; Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.

Prof.Dr.Yusuf ÖZTÜRK(Başkan)

Prof.Dr.Süleyman AYDIN(Üye)

Doç.Dr. A. Tansu KOPARAL(Üye)

Yrd.Doç.Dr. Selçuk ANBEK(Üye)

Yrd.Doç.Dr.Selçuk ANBEK(Üye)

Sultan DERE(Üye)

EK-2: DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI



**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI**

Belge No: 29-16

Sayın Büşra KORKUT

28 Mart – 08 Nisan 2016 tarihleri arasında düzenlenen

“Deney Hayvanları Kullanımı İle İlgili B Sınıfı Eğitim Programı” 80 saatlik teorik ve uygulamalarına katılarak tamamlamış ve yapılan sertifika sınavını başarıyla geçmiştir.

Prof. Dr. Kevser EROL
Hayvan Deneyleri Yerel
Etik Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Hasan GÖNEN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Rektörü

