



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PSİKOFARMAKOLOJİK İLAÇLARIN SPERM  
PARAMETRELERİ, DNA'SI VE KROMATİN YAPISINA  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UĞURCAN ALTIOK

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ SEDA KARABULUT

İSTANBUL

2021

## TEZ ONAYI FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi:Yüksek Lisans (X) Doktora ( )

Anabilim Dalı : Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Öğrenci : Uğurcan Altıok

Tez Başlığı : Psikofarmakolojik İlaçların Sperm Parametreleri, DNA'sı ve Kromatin Yapısına Etkisinin Araştırılması

Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Kampüsü

Sınav Tarihi : 30.04.2021

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

### Danışman İmza

### Kurumu

### İmza

Dr. Öğr. Üyesi Seda KARABULUT İstanbul Medipol Üniversitesi

### Sınav Jüri Üyeleri

1. Doç. Dr. İlknur Keskin
2. Prof. Dr. Metin İ. Öztürk

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../..... tarih ve ...../....., ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Neslin EMEKLİ

## **ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

UĞURCAN ALTIÖK

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin her anında sonsuz desteği ile yanımda olan, bana rehberlik, önderlik, mentörlük, koçluk, annelik yapan ve ailem olan canım hocam Dr. Öğr. Üyesi Seda Karabulut'a bana olan inancı ve sabrı için sonsuz teşekkür ediyorum.

Eğitim sürecinde bizlere her türlü desteği veren, sıcak ve samimi yaklaşımları ve bizleri katılımcı yaptığı sayısız bilgilendirici konferansları ile ufukumuzu açan değerli hocamız Doç. Dr. İlknur KESKİN'e

Tezimin deneyler kısmında bana yardımlarından ve zerre ego taşımayıp tüm bildiklerini bana aktaran ve bana el veren Arş. Gör. Oya Korkmaz'a

Beni tüp bebek laboratuvarı ile ilk kez tanıştıran ve bildiklerini benimle tereddütsüz bir şekilde paylaşan, çok iyi bir dinleyici ve kitap kurdu olan, kitap gibi hocam Emb. Pelin KUTLU'ya,

Tez sürecimde yanımda olan okul arkadaşlarım Benay, Ceren, Berna, Merve Nur, Kübra, Arş. Gör. Duygu Gürsoy, Arş. Gör. Volkan Bülbül, Arş. Gör. Dr. Bircan Kolbaşı'ya.

Dostluğu ile kahve içip kafamı dağıtabildiğim arkadaşlarım Emir, Kerem, Alptuğ'ya,

Tezimde koçluğuyla yardımcı olan Nagehan'a,

En zor en çıkılmaz dediğim anlarda elimi tutan, gönülden bağlı olduğum, yüksek lisansımın ve hayatımın her bir alanında yanımda olan ruh eşim, kalbimin sahibi Elif Aysu Özkök'e ve güzel ailesine.

En önemlisi öğretmen olan ve bana çok şey öğreten ruhumun parçası ABLAM'a, canım anneanneme, gerçek bir yol gösterici olan BABAM ve hayatımın gerçek kahramanı olan, kalbi dünya kadar geniş, ruhu benim için çok yüksek olan her şeyim koruyucu meleğim ANNEM'e, teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>TEZ ONAYI.....</b>	<b>i</b>
<b>ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI .....</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR/İTHAF.....</b>	<b>iii</b>
<b>KISALTMALARLİSTESİ.....</b>	<b>viii</b>
<b>TABLO LİSTESİ.....</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ.....</b>	<b>xı</b>
<b>1. ÖZET.....</b>	<b>1</b>
<b>2. İNGİLİZCE ÖZET.....</b>	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>3</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>5</b>
4.1. İnfertilite.....	5
4.1.1. Erkek İnfertilitesi.....	5
4.2. Psikolojik Rahatsızlıklar.....	6
4.2.1. Anksiyete bozukluğu.....	7
4.2.2. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Hastalıklar.....	8
4.2.3. Duygudurum Bozuklukları.....	8
4.2.4. Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB).....	9
4.2.5. Şizofreni.....	9
4.2.6. Dissosiyatif Bozukluklar.....	10
4.2.7. Kişilik Bozuklukları.....	10
4.2.8. Çocukluk Dönemindeki Bozukluklar.....	11
4.3. Psikolojik Hastalık Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	11
4.3.1. Antidepresanlar.....	11
4.3.1.1. Monoamin oksidaz inhibitörleri.....	11
4.3.1.2. Trisiklik Antidepresanlar.....	13
4.3.1.3. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü.....	13
4.3.1.3.1. Serotonin ve Etki Mekanizması.....	14
4.3.1.4. Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri.....	18
4.3.1.5. Noradrenalin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörleri.....	18

4.3.1.6. Serotonin Antagonisti ve Geri Alım İnhibitörleri.....	20
4.3.2. Antipsikotik ilaçlar.....	21
4.3.2.1. Tipik antipsikotikler.....	21
4.3.2.2. Atipik antipsikotikler.....	21
4.3.3. Duygu durum düzenleyiciler.....	22
4.4. İnfertilite ve Psikolojik Etkileri.....	22
4.5. Psikiyatrik İlaçların Erkek Üremesine Etkisi.....	24
4.6. Hücresel Sinyal Yolakları.....	31
4.6.1. PKA yolağı.....	32
4.6.1.1. Sperm ve PKA Yolağı.....	35
<b>5. MATERYAL ve METOD .....</b>	<b>38</b>
5.1. Çalışma Dizaynı.....	38
5.2. Etik Onayı.....	38
5.3. Dışlanma Faktörleri.....	38
5.4. Sperm Örneklerinin Hazırlanması.....	39
5.5. Spermioqram (Sperm analizi).....	41
5.5.1. Sperm konsantrasyonu.....	41
5.5.2. Motilite Analizi.....	42
5.5.3. Vitalite (Canlılık).....	43
5.5.4. Morfoloji ve Akrozomal İndeks Oranları.....	43
5.5.5. Lökosit ve Diğer Hücrelerin Konsantrasyonu.....	45
5.5.6. Sperm Yıkama.....	45
5.6. DNA Fragmantasyon Analizi.....	47
5.7. Kromatin Yapı Analizi.....	48
5.8. İmmünohistokimyasal Analiz (IHC).....	49
5.9. İstatistiksel Analiz.....	50
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>51</b>
6.1. Sperm Parametreleri.....	51
6.2. DNA Fragmantasyonu (TUNEL).....	58
6.3. DNA Kromatin Bütünlüğü.....	59
6.4. PKA Proteini Ekspresyonu.....	62
<b>7. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>65</b>

7.1. Sperm Parametreleri.....	65
7.2. DNA Fragmantasyonu ve Kromatin Yapı Analizi.....	68
7.3. PKA Protein Ekspresyonu.....	71
<b>8. SONUÇ.....</b>	<b>72</b>
<b>9.KAYNAKLAR.....</b>	<b>73</b>
<b>10.ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>83</b>
<b>11.ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>86</b>



## KISALTMALAR

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

BBSK: Birinci basamak sağlık kuruluşları

(IVF): İn vitro fertilizasyon

İHC: İmmünohistokimya

DNA: Deoksiribo nükleik Asit

cAMP: Halkasal adenozin 3', 5' monofosfat

PKA: Protein kinaz A

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SSRI: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri

TCA: Trisiklik antidepresan

MAOI: Monoamin oksidaz inhibitörleri

SNRI: Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri

DSM: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

ICD: Uluslararası Hastalık Sınıflandırma

ICF: Sağlık Sınıflandırması

TSSB: Travma sonrası stres bozukluğu

NDRI: Norepinefrin-dopamin geri alım inhibitörleri

SARI: Serotonin-2 antagonist geri alım inhibitörleri

NaSSA: Noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresanlar

NRI: Norepinefrin-dopamin geri alım inhibitörleri

OKB: Obsesif kompulsif bozukluğu

TPH: Triptofan hidroksilaz

MAPK: MAP Kinaz Yolağı

SCSA: Sperm Kromatin Yapı Analizi

mRNA: Mesajcı Ribo nükleik Asit

HTP: Hidroksitriptofan

TUNEL: Terminal deoksinükleotidil transferaz dUTP çentik uç etiketleme (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling)



MDA: Malondialdehit  
GSH: Aktif Glutasyon  
PRL: Prolaktin  
HPG: Hipotalamopitüliter gonadal eksen  
LH: Lüteinleştirici Hormon  
IP: İntraperitoneal enjeksiyon  
AKAP: A-kinaz sabitleme proteinleri  
GEF: Guanin değişim faktörü  
GDP: Guanozin difosfat  
GTP: Guanozin-5'-trifosfat  
BSA: Sığır serum albümini  
SACY: Adenil Siklaz  
PTK: Protein tirozin kinaz  
PP: Protein fosfatazları  
PIP2: Fosfatidilinositol 4,5bifosfat  
PLD: fosfolipaz D  
sAC: Çözünür adenil siklaz  
SFK: Src ailesi protein tirozin kinaz  
ROS: Reaktif oksijen türleri  
TdT: Terminal deoksinükloetidil transferazın  
PFA: Paraformaldehit  
PBS: Fosfat tamponlu salın  
DAPI: 4', 6-Diamidino-2-fenilindol  
HCL: Hidroklorik Asit  
DAB: Diaminobenzidin  
SCE: Kardeş kromatin değişimi  
GSK3: Glikojen sentaz kinaz 3

## TABLO LİSTESİ

Tablo 5.4.1: Sperm örnekleri toplanan ilaç kullanan hastaların sosyodemografik özellikleri.....	40
Tablo 5.5.6.1: WHO, Semen karakteristik özelliklerinin alt referans limitleri.....	46
Tablo 6.1.2: İlaç kullanmayan normoozospermik hastaların spermiogram değerleri (20-34).....	53
Tablo 6.1.3: İlaç gruplarının sperm parametreleri için ortalama değerleri.....	54
Tablo 6.1.4: Psikofarmakolojik ilaç kullanan ve psikofarmakolojik ilaç kullanmayan bireylerin ortalama sperm parametreleri (Ort±SD).....	55
Tablo 6.2.1: Hastaların DNA Fragmantasyonu Sonuçları. (%Ort±SD).....	58
Tablo 6.3.1: Hastaların kromatin bütünlüğünün istatistiksel sonuçları (Ort±SD).....	60
Tablo: 6.4.1: Hastaların PKA protein ekspresyonu istatistik sonuçları (Ort±SD).....	62

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.3.1.3.1: Serotonin, Triptofan ve Melatonin Yapısı .....	15
Şekil 4.3.1.3.2: L-Triptofandan Serotonin Biyosentezi Gösterilmiştir .....	16
Şekil 4.3.1.3.3: Moleküler düzeyde 5-HT aracılı sinyal yolağı.....	17
Şekil 4.6.1.1: PKA'nın yapısı ve cAMP tarafından aktivasyonu .....	33
Şekil 4.6.1.2: G proteini, cAMP, protein kinaz A ve birkaç hedef proteini içeren sinyal iletim yolu .....	34
Şekil 4.6.1.1.1: Kapasitasyonla ilgili olan olayların moleküler temeli.....	36
Şekil 4.6.1.1.2: Kapasitasyon İle İlişkili Olayların Moleküler Temeli.....	37
Şekil 5.4.1: Örneklerin hazırlanması .....	39
Şekil 5.4.2: Sperm yayma işlemi görülmektedir.....	39
Şekil 5.5.1.1: Makler Sayma Aracı.....	41
Şekil 5.5.1.2: Makler sayma kamarasıyla çekilmiş sperm görüntüsü.....	42
Şekil 5.5.4.1: Normal Akrozom Görünümü.....	43
Şekil 5.5.4.2: Anormal Akrozom Görünümü .....	43
Şekil 5.5.4.3: Diff Quick ile boyanmış sperm görüntüsü.....	44

Şekil 5.5.6.1: Dansite gradyan yöntemi ile yıkanmış semen örneği.....	46
Şekil 5.6.1: Sperm Örneklerinin DNA fragmentasyon analizi için hazırlanması.....	47
Şekil 5.6.2: DNA fragmentasyon analizine hazırlık işlemleri görülmektedir.....	48
Şekil 5.7.1: Sperm kromatin yapısı analizi işlemlerine hazırlık.....	48
Şekil 6.1.1: İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama semen hacmi sonuçları gösterilmektedir. * İstatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ).....	56
Şekil 6.1.2: İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama sperm sayısı sonuçları gösterilmektedir* İstatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ).....	56
Şekil 6.1.3: Sperm morfoloji analizi (Diff-Quick Boyama).....	57
Şekil 6.2.1: İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama DNA fragmentasyonu sonuçları gösterilmektedir.....	58
Şekil 6.2.2: İlaç kullanan ve kullanmayan grupta Tunel (DNA fragmentasyonu) analiz sonuçları (X40).....	59
Şekil 6.3.1: İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama kromatin bütünlüğü sonuçları gösterilmektedir.....	60
Şekil 6.3.2: Sperm hücrelerindeki kromatin yapısı toluidine mavisi boyasıyla gösterilmiştir. ....	61
Şekil 6.4.1: İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama PKA proteini ekspresyonu sonuçları gösterilmektedir. ....	62
Şekil 6.4.2: PKA proteinin immünohistokimyasal analizi. negatif kontrol (X100)...	63
Şekil 6.4.3: Psikofarmakolojik ilaç kullanmayan 20 numaralı bireyin sperm PKA proteinin immünohistokimyasal analizi(X100).....	63
Şekil 6.4.4: İlaç kullanan 3 numaralı hastanın sperminin PKA proteininin immünohisto kimyasal analizi.....	64
Şekil 6.4.5: İlaç kullanan 3 numaralı hastanın sperminin PKA proteininin immünohisto kimyasal analizi.....	64

## 1.ÖZET

### PSİKOFARMAKOLOJİK İLAÇLARIN SPERM PARAMETRELERİ, DNA'SI VE KROMATİN YAPISINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

İnfertilite, WHO tanımına göre çiftlerin 1 sene boyunca korumasız cinsel ilişkiye girmesine rağmen gebeliğin olmaması durumu olarak tanımlanmaktadır. Korunmayan çiftlerin %85'inde bir yıl içerisinde gebelik oluşurken çiftlerin %15'lik bir bölümü ise infertilite sorunuyla karşılaşmaktadır. Erkek nedenli infertilite oranı yaklaşık %40 olarak görülmektedir. Semen kalitesindeki problemler (genetik nedenler, çevresel kimyasallar, cep telefonları, sigara vb.) erkek fertilitasını olumsuz yönde etkilemektedir.

Ruhsal bozukluklar toplumda yaygın olarak karşılaşılan bir halk sağlığı sorunudur. Yapılan çalışmalarda birinci basamak sağlık kuruluşlarına (BBSK) başvuranlarda ve genel toplumda ruhsal bozuklukların yaygınlığının %11 ile %50 arasında değişmektedir. Psikiyatrik rahatsızlıklar sonucu psikofarmakolojik ilaç kullanımının erkek üreme sistemi ve sperm kalitesine etkileri ise tam olarak bilinmemektedir. Bu tez çalışmasında psikofarmakolojik ilaç kullanan hastaların; sperm parametreleri, DNA fragmantasyonu, kromatin yapısı ve hücresel cevapların oluşmasında önemli bir sinyal olan PKA proteininin ekspresyonundaki değişimlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İnfertilite, Psikofarmakolojik ilaç, DNA fragmantasyonu, sperm parametreleri, PKA proteini

## **2. ABSTRACT**

### **INVESTIGATION OF THE EFFECT OF PSYCHOPHARMACOLOGICAL DRUGS ON SPERM PARAMETERS, DNA AND CHROMATIN STRUCTURE**

Infertility is defined as the absence of pregnancy despite couples having unprotected sexual intercourse for 1 year according to the WHO definition. While pregnancy occurs in 85% of unprotected couples within a year, 15% of couples experience infertility problems. Male-induced infertility rate is approximately 40%. Decreases in problems in semen quality (genetic reasons, environmental chemicals, mobile phones, smoking etc.) negatively affect male fertility.

Mental disorders are a common public health problem in the society. Studies have shown that the prevalence of mental disorders in primary health care institutions (PHCs) and the general population varies between 11% and 50%. The effects of psychopharmacological medication use on male reproductive system and sperm quality as a result of psychiatric disorders are not fully known. In this thesis study, it was aimed to examine the changes in the expression of PKA protein, which is an important signal in sperm parameters, DNA fragmentation, chromatin structure and cellular responses, in patients using psychopharmacological drugs.

**Keywords:** Infertility, Psychopharmacological medication, DNA fragmentation, sperm parameters, PKA protein

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

İnfertilite, WHO tanımına göre çiftlerin 1 sene boyunca korumasız cinsel ilişkiye girmesine rağmen gebeliğin olmaması durumu olarak tanımlanmıştır [1]. Korunmayan çiftlerin %85'inde 1 yıl içinde gebelik oluşmaktadır. Geriye kalan %15'lik dilimi ise infertilite ile karşılaşmaktadır [2]. İnfertilite %30-40 oranında erkek, %40-50 oranında kadın, %20 oranında ise her iki çiftten ve %10'luk oranında ise açıklanamayan infertilite olarak sınıflandırılmıştır. Erkek infertilitesinin nedenleri arasında sperm parametrelerinde belirlenen bozukluklar, varikozel varlığı, anatomik bozukluklar, genetik faktörler ve hormonal faktörler olarak sıralanabileceği gibi çevresel faktörlerden kaynaklanan nedenler de (ağır metal maruziyeti, mesleğe bağlı sorunlar, sigara ve alkol kullanımı, sedanter yaşam, kötü beslenme, stres) sıralanabilmektedir [3].

Psikolojik rahatsızlıklar, genelde anormal düşünceler, davranışlar ve duygularla kendini belli eden hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak psikolojik rahatsızlıklar, anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, duygu durum bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu, şizofreni, dissosiyatif bozukluklar, kişilik bozuklukları ve çocukluk dönemi bozuklukları olarak sınıflandırılmaktadır [4].

Psikolojik hastalıkların tedavisinde psikoterapi ve/ veya ilaç tedavisi kullanılmaktadır. Psikiyatrik tedavide kullanılan ilaçlar: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), trisiklik antidepresanlar (TCA'lar), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler), serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler), tipik ve atipik antipsikotik ilaçlar, duygu durum düzenleyiciler ve yeni antidepresan ilaçlar olarak sıralanabilir [5]. Bu psikotrop ilaçlardan günümüzde en yaygın olan ilaç grubu antidepresanlardır [6].

Antidepresanlar beyindeki serotonin seviyesini serotonerjik iletimi artırarak düzenleyen ve anksiyete, depresyon, kronik ağrılar gibi durumların tedavisinde kullanılan psikotik ilaçlardır [7]. Antidepresanların sınıflandırılması, serotonin, melatonin, norepinefrin, dopamin gibi monoaminlerin presinaptik alandan geri

alınımını inhibe etmesine veya bloke etmesine göre yapılmıştır [7]. Psikofarmakolojik ilaçlardan en sık kullanılan antidepresan sınıfı SSRI'lardır [8]. Bunlar, Fluvoksamin, Fluoksetin, Paroksetin, Nefazodon, Sertralin, Mirtazapin, Venlafaksin, Tianeptin ve Essitalopram gibi SSRI ilaçlar olarak sınıflandırılmaktadır. Bu ilaçlar çoğunlukla depresyon ve anksiyetede kullanılmaktadır [9].

Kaygı, depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk ve uyku bozukluklarında kullanılan bu ilaçlar semptomları iyileştirmek için nörotransmitterleri değiştirerek (dopaminerjik blok yoluyla, serotonerjik etki ile serotonin geri alınımını azaltarak, noradrenerjik düzenlemelerle) çalışmaktadır. Uzmanların yazdığı ilaç türü veya sınıfı, kişiye ve spesifik semptomlara bağlı olarak belirlenmektedir [10].

Bu tez çalışması ile, psikofarmakolojik ilaç kullanan hastaların sperm parametrelerinin (hacim, konsantrasyon, sayı, şekil, hareketlilik), genetik parametrelerinin (DNA fragmantasyonu, kromatin yapı bütünlüğü) ve PKA ekspresyonu seviyelerinin incelenmesi ve böylece, bu ilaçların infertilite ile ilişkisinin belirlenmesi ve bu ilişkide rol alabilecek moleküler mekanizmalardan bir kısmının aydınlatılması hedeflenmektedir.



## **4. GENEL BİLGİLER**

### **4.1. İnfertilite**

İnfertilite, WHO tarafından “çiftlerin 1 sene boyunca korumasız cinsel ilişkiye girmesine rağmen gebeliğin olmaması durumu” olarak tanımlanmıştır [1]. Korunmayan çiftlerin %85’inde 1 yıl içinde gebelik oluşmakta, geriye kalan %15’lik dilimi ise infertilite ile yüzleşmektedir. İnfertilitenin nedenleri incelendiğinde, %30-40’ı erkek, %40-50’si kadın, %20’si her iki çiftten, %10’u ise açıklanamayan nedenlerden kaynaklanmaktadır [2].

İnfertilite sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar yetersiz olmasına rağmen, Avustralya, Doğu ve Orta Avrupa, Kuzey Amerika’da sırasıyla %9, %8-12, %4,5-6 olduğu bildirilmiştir [11]. Bu sonuçlara dayanarak infertilitenin dünya çapında üreme çağındaki çiftlerin %8-12 sini etkilediği ileri sürülmüştür [12].

#### **4.1.1. Erkek İnfertilitesi**

Erkek kaynaklı infertilitenin çiftlerin %30-40’ında rol oynadığı, bu oranın %20’sinde erkeğin tek başına ve %30’unda kadın faktörüyle birlikte görüldüğü bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, son 50 yılda sperm sayılarının dereceli olarak azaldığı ve bunun sonucunda erkek infertilitesinin arttığı bildirilmiştir [13,14].

Erkek infertilitesinin nedenleri arasında sperm parametrelerinde belirlenen bozukluklar, varikozel varlığı, anatomik bozukluklar, genetik faktörler, hormonal faktörler sıralanabileceği gibi çevresel faktörlerden kaynaklanan nedenler de (ağır metal maruziyeti, mesleğe bağlı sorunlar, sigara ve alkol kullanımı, sedanter yaşam, kötü beslenme, stres) sıralanabilmektedir [3,11].

Erkek infertilitesinin nedenlerinin çok çeşitli olabileceği bilinmesine rağmen tüm bu nedenler çoğunlukla sperm değerlerindeki bozulma olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, sperm parametrelerinin belirlenmesi, erkek infertilitesi tanısının koyulmasında birinci sırada gelen bir tetkik olarak (semen analizi) karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü semen parametrelerindeki normalite sınırlarını belirlemiş ve yayınlamıştır [1]. (WHO, 2010) Bu değerler Tablo 5.5.6.1 de gösterilmektedir.

Semen analizi ile belirlenen parametreler, hacim (ml), sayı (milyon/ejekulat), konsantrasyon ( $10^6/ml$ ), motilite, morfoloji, yuvarlak hücre ve lökosit konsantrasyonu olarak sıralanabilir. Bu değerler arasında sperm sayısında belirlenen anomaliler “oligozoospermi”, morfolojik anomaliler “teratozoospermi” ve sperm hareketliliğindeki anomaliler de “astenozoospermi” olarak tanımlanmaktadır. Sıralanan bu 3 parametre semen analizi ile belirlenen en önemli parametreler olup, infertiliteye diğer parametrelerden çok daha fazla etki etmektedir [15]. Bu konuda birçok çalışma yapılmakla birlikte yapılan güncel bir çalışmada, anormal sperm kalitesinin infertiliteye neden olduğu ve astenozoosperminin en yaygın sperm problemi olduğu gösterilmiştir [16]. Benzer bir çalışmada, oligozoosperminin %35,9 oranında görüldüğü ve astenozoosperminin de %32,3 oranında erkek infertilitesinden sorumlu ve en yaygın etiyolojik faktörler olduğu bildirilmiştir [17].

#### **4.2. Psikolojik Rahatsızlıklar**

Psikolojik rahatsızlıklar, genelde anormal düşünceler, davranışlar ve duygularla kendini belli eden hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak psikolojik rahatsızlıklar; anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, duyu durum bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu, şizofreni, dissosiyatif bozukluklar, kişilik bozuklukları ve çocukluk dönemi bozuklukları olarak sınıflandırılmaktadır [4]. Psikolojik rahatsızlığı olan insanlarda fazla uyku, hastalığı olmayan insanların rahatsızlığı olanlara karşı mesafeli duruşu, sosyal etkilenme, umutsuzluk, iştahsızlık, iletişim kurmakta zorluk ve günlük işlerini aksatma gözlemlenmektedir [18]. Bu rahatsızlığı yaşayan bireyler sosyal ve mesleki görevlerinde problem yaşayabilmektedirler [4].

Psikolojik rahatsızlıkların teşhisinde, semptom şiddeti, semptom belirginliği (örneğin: intihara meyillilik), hastanın semptomlarla bağlantılı mental acısı, işlev bozukluğu, tedavilerin riskleri ve faydaları, kişilik özellikleri, fiziksel belirtiler, bilişsel işlevler, öykü ve diğer faktörler (diğer hastalıklarla komplike psikiyatrik semptomlar) birlikte değerlendirilmektedir [19]. Hastalığın ciddiyeti (hafif, orta, şiddetli, aşırı) tanımlayıcı özellikleri ve seyri tanımlamak için kullanılmaktadır [19].

Araştırmacılar son yarım yüzyılda, depresyon için monoamin hipotezi adı verilen önemli bir teori ortaya çıkarmışlardır. Bu teori, depresyonun, hücrelerin veya nöronların birbiri ile iletişim kurmasına izin veren kimyasallar olan nörotransmitterlerin dengesizliğinden kaynaklanabileceğini öne sürmektedir. Temel olarak nörotransmitterler, iki hücre arasındaki sinapsları geçerek bir hücreden diğer hücreye iletişimi sağlayan hücre içi kimyasal maddelerdir. Bu moleküller, alıcı hücrenin aktive ya da inhibe eden maddelerdir. Monoamin hipotezine göre, bu nörotransmitter maddelerin herhangi birinde belirlenen azalmanın depresyon belirtilerinin oluşumu ve gelişiminde belirteç olmalarıdır [20].

Genel olarak psikolojik rahatsızlıklar; anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, duygu durum bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu, şizofreni, dissosiyatif bozukluklar, kişilik bozuklukları ve çocukluk dönemi bozuklukları olarak sınıflandırılmaktadır [4].

#### **4.2.1. Anksiyete bozukluğu**

Bir bireyin hayatının normal işleyişine etki ederek kalıcı endişe ve korku yaşadığı psikolojik bir bozukluktur. Sosyal kaygı bozukluğunda aşırı korku ve sosyal durumlardan kaçınma gözlenir. Bir çeşidi panik bozukluktur ki korkmak için bir neden olmasa da aniden gelişen bir panik hali olarak görülür. Agorafobi: Kaçmanın zor olacağı durumlarda yaşanan yoğun korku ve kaçınma halidir. Bunun son örneği ise yaygın anksiyete bozukluğudur. Bu da sürekli gerginlik, endişe ve dehşet duygusu olarak tanımlanmıştır [21].

#### **4.2.2. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Hastalıklar**

Obsesif kompulsif bozukluk ve ilgili bozukluklar, her biri baskıcı düşünceler veya tekrarlayan davranışlar ile ilgili DSM-5 (Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, tüm dünyanın kullandığı psikiyatrik hastalığın tanısında kullanılan kitap) kriterlerine göre tanımlanan rahatsızlıklardır. Belki de bu bozukluklardan en çok tanınanı, bir kişinin istenmeyen, hoş olmayan düşüncelere veya zorunlu olarak tekrarlayan davranışlara ve zihinsel eylemlere takıntılı olduğu, saplantılarla başa çıkmanın bir yolu olarak girdiği obsesif kompulsif bozukluktur [22].

Vücut dismorfik bozukluğu, bireyin fiziksel görünümünde var olmayan ya da başkaları tarafından fark edilemeyen kusurla aşırı meşgul olması ile karakterize olmaktadır. Algılanan fiziksel kusurlarla meşgul olma, kişinin başkalarına nasıl görüldüğü konusunda kaygı duymasına neden olmaktadır [4].

İstifleme bozukluğu kişinin, değerlerinden bağımsız olarak nesnelere atma veya parçalaması ve genellikle yaşam alanını karmaşıklaştırmasıdır [4].

#### **4.2.3. Duygudurum Bozuklukları**

Kişinin ruh hali ya da duygularda yaşadığı ciddi rahatsızlıkların oluşturduğu bozukluklar Duygudurum Bozuklukları olarak tanımlanmıştır. Depresyon bozukluklarını ve bipolar yani iki uçlu duygu durum bozukluğunu (manik depresif) içermektedir. Major depresyon bozukluğunda derin üzüntü ve kişinin faaliyetlerinde ilgi ve zevkin kaybolması sıkça görülen özelliklerdir. Kronik bir üzüntü durumu ile belirlenen kalıcı depresif bozukluk da görülebilmektedir [4].

Bipolar bozukluğu olan bireyler üzüntü, sinir, artan aktiviteler, sürekli hızlı konuşma ve fazla para harcama ile karakterize olan en az bir manik epizot yaşamaktadır. Duygudurum bozukluklarının genetik kökenli olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu rahatsızlığın gelişmesinde hem biyolojik hem de

psikolojik faktörler önemli olabilmektedir. Zihinsel sağlık sorunları olan, özellikle duygudurum bozukluğu olan bireylerde intihar riski yüksektir [4].

#### **4.2.4. Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB)**

Bu rahatsızlık 20. yüzyılda tanımlanmıştır ve stresten kaynaklandığı düşünülmektedir. Günümüzde TSSB, savaş, cinsel saldırı veya doğal afet gibi travmatik veya son derece stresli bir olayın deneyiminin, bir ay veya daha uzun sürmesi sonucu ürettiği bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. TSSB'nin belirtileri, üzücü anıların geri gelmesi, sık sık duygusal olumsuz düşünceler, duygusallaşma, diğer insanlardan kopuk hissetme ve sinirliliktir. Travmatik bir olay yaşayan herkes TSSB geliştirmez, bu çeşitli risk faktörlerine bağlıdır [4].

#### **4.2.5. Şizofreni**

Kişinin yaşamda işlev görme yeteneğinde tamamen bir bozulma ile şekillenmiş ciddi bir hastalıktır. Bazı durumlarda hastaneye yatmayı gerektirmektedir. Şizofreni hastaları sanrılar yaşayabilirler, halüsinasyonlar görebilirler, duygu ve davranışlarını düzenlemekte aşırı zorluklar çekebilmektedirler. Düşünceleri tutarsız ve düzensiz, davranışları ise farklı olabilir, duyguları düzdür ve çoğu hayata uyum sağlayamamaktadır. Şizofrenide genetik faktörlerin büyük önem taşıdığı düşünülmektedir [4].

#### 4.2.6. Dissosiyatif Bozukluklar

Temel özelliği insanların kendilik duygusundan ayrılması ve hafıza, kimlik bozuklukları ile sonuçlanması olarak tanımlanmaktadır. DSM-5'te listelenen dissosiyatif bozukluklar arasında dissosiyatif amnezi, duyarsızlaşma/derealizasyon bozukluğu ve dissosiyatif kimlik bozukluğu bulunmaktadır. Dissosiyatif amnezi olan bir kişi, genellikle travmatik ya da stresli bir olaydan sonra önemli kişisel bilgileri hatırlayamamaktadır.

Duyarsızlaşma/derealizasyon bozukluğu, kendini ve çevresini tanıyamama ya da dünyadan ayrılma isteği ile karakterize olmuştur. Dissosiyatif kimlik bozukluğu olan bir kişi, birden fazla kimliğe sahip olabilmektedir ve hafıza kayıpları sergilemektedir. Bu hastalığa sahip insanların sayısı gün geçtikçe artmaktadır ve birçok insan bu hastalığın zorluğunu yaşamaktadır [4,21].

#### 4.2.7. Kişilik Bozuklukları

Kişilik terimi, genel olarak kişinin istikrarlı, tutarlı düşünme, hissetme veya hareket etmesi ve dünyayla ilişki kurmasını ifade eder. Kişilik bozukluğu olan bireylerin bu sorunu, ergenlik döneminde ya da yetişkinlikte başlar. Bu bozukluğu olan kişiler toplumun normallerinden uzaktırlar ve yüksek strese maruz kalmaktadırlar [24]. 3 ana başlık altında 10 kişilik bozukluğu tanımlanmaktadır.

1. paranoid kişilik bozukluğu, şizoid kişilik bozukluğu ve şizotipal kişilik bozukluğudur.

2. antisosyal kişilik bozukluğu, histrionik kişilik bozukluğu ve sınırda kişilik bozukluğudur.

3. kişilik bozukluğu ise çekingen kişilik bozukluğu, bağımlı kişilik bozukluğu ve obsesif-kompulsif kişilik bozukluğu (obsesif-kompulsif bozuklukla aynı şey değildir) olarak sınıflandırılabilir. Sınırdaki kişilik bozukluğu olan kişilerde, duygudurum, davranış ve dürtüselliğini kontrol edememe gibi durumlar görülmüştür. Yalnız kalamama, öngörülemezlik, fırtınalı ilişkiler ve sıklıkla uygunsuz öfkeleri ile

tanımlanmışlardır. Genetik faktörler ve olumsuz çocukluk deneyimleri (Cinsel istismar gibi) bu hastalığın gelişiminde sıkça gözlemlenmektedir [4].

#### **4.2.8. Çocukluk Dönemindeki Bozukluklar**

Bu rahatsızlıklar DSM-5'e göre nörogelişimsel bozukluklar olarak sınıflandırılmaktadırlar ve kişisel, sosyal işlevlerde gelişimsel sorunlara yol açmaktadırlar. Bunlara örnek olarak hiperaktivite/dikkat eksikliği ve otizm verilebilmektedir. Hiperaktivite normal işleyişe müdahale eden yaygın bir dikkatsizlik modeli veya dürtüsel bir davranış olarak görülmektedir. Genetik ve nörobiyolojik faktörler, kişi büyüyene kadar devam edebilmekte ve genelde kötü ve uzun vadeli sonuçlara neden olan hiperaktiviteye sebebiyet vermektedir [4].

Otizmin temel özellikleri arasında sosyal aktivitede bozukluk ve tekrarlayan hareketlerin gerçekleşmesi yer almaktadır. Hiperaktivitede olduğu gibi otizmde de genetik faktörler etkili olmaktadır [4].

### **4.3. Psikolojik Hastalık Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

#### **4.3.1. Antidepresanlar**

Antidepresanlar beyindeki serotonin seviyesini serotonerjik iletimi arttırarak düzenleyen ve anksiyete, depresyon, kronik ağrılar gibi durumların tedavisinde kullanılan psikotik ilaçlardır [7].

##### **4.3.1.1. Monoamin oksidaz inhibitörleri**

Bu sınıf içerisindeki ilaçlar, monoaminoksidaz enziminin salınmasını engellemektedir. Enzimin salınmaması ile, nörotransmitter serotonin ve norepinefrin parçalanamaz, böylece bu maddelerin daha fazlasının sinir sistemine ulaşmasına izin verilir, bu da ruh halini iyileştirmektedir. MAOI ilaçlar nadiren kullanılmaktadır. Hipertansif krize yol açabildiği, ciddi ve potansiyel olarak ölümcül olması nedeniyle kullanılmak için seçilen son antidepresan sınıfıdır. Bu ilaçlara örnek olarak İzokarboksazid (Marplan), Fenelzin (Nardil), Tranilsipromin (Parnate) verilmiştir [25].

Yan etkileri ise antikolinergic etkiler, ortostatik hipotansiyon, merkezi sinir sistemi stimülasyonu, cinsel işlev bozukluğu ve hipertansif kriz sayılabilmektedir. Bu etkilere önlem olarak MAOI ve diğer antidepresanlarla ayrıca reçetesiz satılan ilaçlarla birlikte kullanmaktan sakınılması gerekmektedir. MAOI kullanan hastalar tiramin içermeyen bir diyet uygulayabilmektedir. Diyabet ve glokom, olan hastalarda MAOI kullanımını dikkatli olmalıdır. Bu ilaçları hastanın sisteminden atmak için birkaç haftalık temizleme süreci gerekmekte bundan sonra hasta başka antidepresanı kullanabilir hale gelmektedir [25].

Depresyonu yönetmek için kullanılan ilk antidepresanlar MAOI olarak bilinen monoamin oksidaz inhibitörleridir.

Bunlar;

- Selegilin (Emsam),
- İzokarboksazid (Marplan),
- Fenelzin (Nardil),
- Tranilsipromin (Parnate) [25].



#### 4.3.1.2. Trisiklik Antidepresanlar

Bu sınıf içerisindeki ilaçlar antihistaminikler olarak geliştirilmiş, ancak alerji semptomlarına etki edemediği için bunun yerine depresyondaki ruh hali iyileştirmesi amaçlı kullanılmıştır. TCA ilaçları norepinefrin ve serotonin nörotransmitterinin yeniden alımını bloke ederek çalışmaktadır. MAOI gibi TCA'lar da şu anda birinci basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Bu ilaçların kalp sağlığı üzerinde olumsuz etkisi olabilmekte ve ayrıca yüksek dozlarda alındığında ölüme neden olabilmektedir [27].

TCA, Trisiklik antidepresanlara örnek olarak Amitriptilin (eskiden Elavil olarak vardı), Klomipramin (Anafranil), Desipramin (Norpramin), İmipramin (Tofranil), Nortriptilin (Pamelor) verilebilmektedir. Bu ilaçların yan etkileri arasında: Kardiyak aritmiler ve antikolinergik etkiler, hipotansiyon, sedasyon, yüksek göz içi basıncı, ekstrapiramidal etkiler, kilo alımı vb. sayılabilmektedir. Önlem olarak ise tedaviye başlamadan önce hastanın kalp durumunun değerlendirilmesi, EKG çekilmesi gerekmektedir [27].

TCA antidepresan ilaçlar;

- Amitriptilin (Elavil),
- Klomipramin (Anafranil),
- Doxepin (Sinequan),
- İmipramin (Tofranil),
- Trimipramine (Surmontil),
- Desipramine (Norpramin),
- Nortriptyline (Pamelor, Aventyl) [27].

#### 4.3.1.3. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

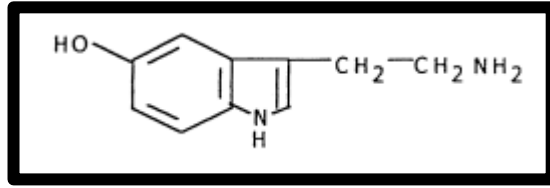
Depresyonla ilgili olan bu sınıf içerisindeki ilaçlar adından da anlaşılacağı gibi nörotransmitter serotonin geri alımını inhibe ederek çalışmakta ve kişinin ruh halini iyileştirmek için kullanılmaktadır. Günümüzde SSRI'lar depresyonu yönetmek için en yaygın kullanılan antidepresan ilaçlar arasında görülmekte ve birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Bir SSRI'dan olumsuz etki yaşayabilen hastalar farklı tip

ilaca geçerek fayda sağlayabilmektedir. SSRI'ların MAOI ve TCA'lardan daha güvenli, daha az yan etkiye sahip ve aşırı dozda ölüme sebebiyet verme riski daha düşük olduğu düşünülmektedir. Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), anksiyete bozuklukları ve obsesif kompulsif bozukluğunu (OKB) yönetmek için de kullanılmaktadır. Bunlar ve diğer geri alım inhibitörleri, genellikle depresyonla ilişkili olan nörotransmitterleri (Serotonin, norepinefrin ve dopamin) seçici olarak hedefleme şansına sahiptirler [5,28].

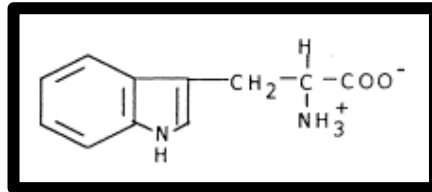
Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri ilaçlarına örnek olarak şunlar verilmiştir: Sitalopram (Celexa), Essitalopram (Lexapro), Fluoksetin (Prozac, Sarafem), Fluvoksamin (Luvox), Paroksetin (Paxil ve diğerleri), Sertralin (Zoloft). Yan etkileri arasında ise sinirlilik, ajitasyon, sedasyon ve yorgunluk, baş ağrısı, uykusuzluk hastalığı, gastrointestinal rahatsızlık (bulantı ve ishal), kilo kaybı veya kazancı ve serotonin sendromu sayılabilmektedir. Alınması gereken önlemler arasında diğer antidepresanlarla karıştırılmamalı, hastaların bir anda ilaç bırakmasını önlemek için yavaşça alıştırma olmalı, hastaların antibiyotik, lityum ve diğer tüm ilaçları kullanımının değerlendirilmesi ve gereken önlemlerin alınması gerekmektedir [26].

#### **4.3.1.3.1. Serotonin ve Etki Mekanizması**

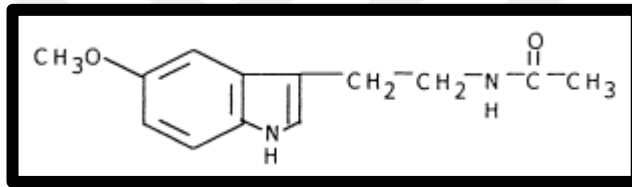
Bir nörotransmitter olan serotonin; uyku, bilinç, saldırganlık ve ruh halini kontrol eden depresyon ve anksiyete oluşmasında rol oynayan bir monoamindir [27]. Yaşamın evriminde oldukça korunmuş bir molekül olan serotonin (5-hidroksitriptamin,  $C_{10}H_{12}N_2O$  (5-HT) hemen hemen tüm canlı organizmalarda önemli rol oynayan triptofan hidroksilaz (TPH) enzimi ile L-triptofandan sentezlenen bir moleküldür (Şekil 4.3.1.3.1) [28].



Serotonin

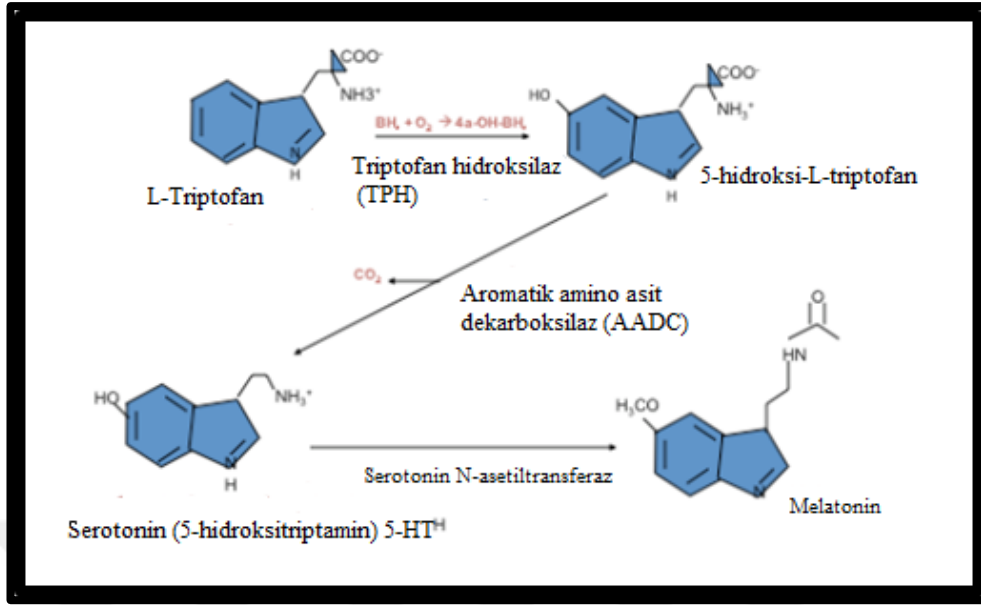


Triptofan



Melatonin

Şekil 4.3.1.3.1: Serotonin, Triptofan Ve Melatonin Yapısı [27].



**Şekil 4.3.1.3.2: L-Triptofandan Serotonin Biyosentezi Gösterilmiştir (Wang ve ark. 2002) [29].**

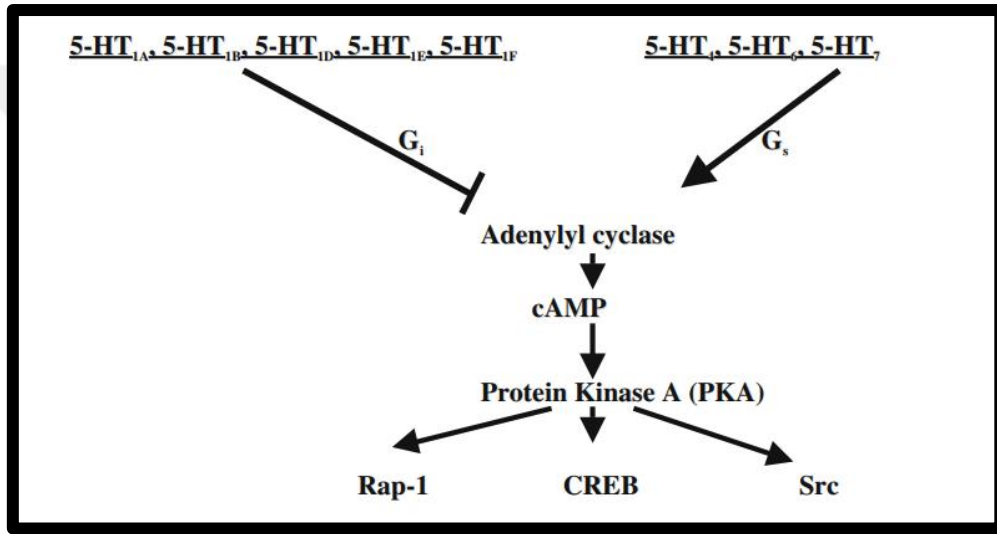
L-Triptofan aminoasidi, Triptofan hidroksilaz (TPH) enzimi ile serotonin sentezinde görev almaktadır. Serotonin, epifiz bezinde Serotonin N-asetiltransferaz enzimi ile melatonin enzimine dönüşebilir (Şekil 4.3.1.3.2) [32,33,34,35].

İki tip triptofan enzimi görülmektedir. Bunlardan TPH<sub>2</sub> (triptofanhidroksilaz<sub>2</sub>) sadece beyinde bulunurken TPH<sub>1</sub> (triptofanhidroksilaz<sub>1</sub>) periferik organlarda bulunmaktadır.

Serotonin, beyindeki bir nörotransmitter ve periferik dokularda bir nörohormon olarak görev almaktadır. Bu molekül, farmakolojik olarak 5-HT<sub>1</sub> ile 5-HT<sub>7</sub> olmak üzere yedi aile olarak sınıflandırılmıştır ve bu aileler, 15'ten fazla reseptöre sahiptir. 5-HT<sub>3</sub> reseptör alt ailesi haricinde, diğer tüm reseptör aileleri G proteinine bağlı reseptörlerdir [28]. G proteini, adenil siklaz enzimini etkinleştirerek cAMP miktarını artırır. cAMP ise PKA'nın etkinleşmesi ile, Rap-1, CREB (transkripsiyon faktörü) ve Src gibi önemli diğer sinyal moleküllerinin aktivasyonuna neden olur (Şekil 4.3.1.3.3) [25,36].

Üreme sisteminde serotonin, libido ve cinsel davranışı hormonal bir mekanizma ile kontrol etmektedir. Bu molekül, üreme dokularında da önemli roller oynamaktadır ve serotonin metabolizmasında gerçekleşen bazı dengesizlikler ile üreme sistemi olumsuz yönde etkilenebilmektedir. Serotonin hormonu; testis kan akışını, testis büyümesini, cAMP ve testosteron üretimini düzenlemektedir.

LH, Leydig hücrelerinde androjen üretimini inhibe etmektedir. Böylece, kortikotropin hormonunun üretimini arttırarak cAMP yolağı ile Leydig hücrelerinden serotonin salınımını indüklemektedir [28].



**Şekil 4.3.1.3.3: Moleküler düzeyde 5-HT aracılı sinyal yolağı.** (Adayev T. ve ark. 2005).

En son geliştirilen ve belki de en iyi bilinen antidepresan sınıfı ise seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI).

Bunlar;

- Sitalopram (Cipramil),
- Dapoxetine (Priligy),
- Escitalopram (Cipralex),
- Fluoksetin (Prozac veya Oxactin),
- Fluvoksamin (Faverin),
- Paroksetin (Seroxat),
- Sertraline (Lustral),

- Vortiooksetin (Brintellix).

#### 4.3.1.4. Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri

Bu sınıf içerisindeki ilaçlar sırasıyla serotonin, norepinefrin ve dopamin geri alımını inhibe ederler [5].

SNRI'lara örnek olarak Duloksetin (Cymbalta), Desvenlafaksin (Pristiq, Khedezla), Venlafaksin (Effexor XR) verilebilir. SNRI molekülünün hem serotonin geri alım inhibitörü hem de norepinefrin geri alım inhibitörü vardır. Nöradrenerjik ve dopaminarjik reseptörler SNRI'ların tedavi edici özelliklerini sağlar. DEHB (dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu) hastalığında, fibromiyalji ve nöropatik ağrı gibi kronik ağrı durumlarında, terapötik etki gösterir. Ancak bu durum yan etkilere de sebebiyet vermektedir. SNRI sadece özgül norepinefrin reseptör alt tipini etkilemez, diğer (beyin, kalp, otonomik sinir sistemi gibi) reseptörlere de bağlanabilir. Sempatik sinir sisteminde akut stimülasyonu, beyindeki motor nöron aktivasyonuna (iskelet kası hareketlerini kontrol eden bölgenin aktivasyonu) veya tremora (titreme), kan basıncında değişime, kalp hızında değişikliğe yol açabilir [36].

Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI);

- Desvenlafaksin (Pristiq),
- Duloksetin (Cymbalta),
- Venlafaksin (Effexor),
- Milnacipran (Savella),
- Levomilnacipran (Fetzima),

olarak sınıflandırılmaktadır.

#### 4.3.1.5. Noradrenalin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörleri

Norepinefrin ve dopamin geri alım inhibitörleri (NDRI'ler) depresyon tedavisinde kullanılan birinci nesil yeni antidepresanlar arasında yer almaktadır. NDRI'ların avantajı kilo alımına sebep olmaması ve cinsel dürtülerde azalma etkisi olmamasıdır. NDRI'lara örnek olarak Bupropion (Wellbutrin ve diğerleri) verilebilir. NDRI'ların yan etkileri ise uykusuzluk, uyuşukluk, terleme, anoreksiya, daha düşük

nöbet eşiği, mide bulantısı, bulanık görme, kalp ritminde bozukluk, merkezi sinir sistemi stimülasyonu ve hipertansiyondur [5,21].

İlave geri alım engelleyici antidepresanlar arasında ise norepinefrin-dopamin geri alım inhibitörleri (NDRI) yer almaktadır.

Bunlar;

- Amineptine (Survector, Maneon, Directim),
- Bupropion (Wellbutrin, Zyban),
- Desoxypipradrol (2-Dpmp),
- Deksmetilfenidat (Focalin),
- Difemetorex (Cleofil),
- Fencamfamine (Glucoenergan, Reactivan),
- Fencamine (Altimina, Sicoclor),
- Lefetamine (Santenol),
- Metilfenidat (Ritalin, Concerta, Metadate, Methylin),
- Nomifensine (Merital),
- Fenilpiracetam (Fenotropil, Carphedon),
- Pipradrol (Meretran),
- Prolintane (Promotil, Katovit),
- Pyrovalerone (Centroton, Thymergix),
- Solriamfetol (Sunosi).

#### 4.3.1.6. Serotonin Antagonisti ve Geri Alım İnhibitörleri

Bu ilaçlar, serotonin aktivitesini düzenleyen antidepresan sınıfıdır. SARI'lara örnek olarak Nefazodon ve Trazodon verilebilir. SARI'ların inhibe ettiği 5-HT<sub>2</sub> reseptörü, uykunun düzenlenmesi üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir. Bu nedenle uykuyu iyileştirme potansiyeli bulunmaktadır. Örneğin, Trazodon uykusuzluk için en sık reçete edilen ikinci ilaç sınıfındadır. SARI sınıfına dahil olan diğer bir ilaç, Nefazodon da uyku verimliliğini arttırmakta, uyanmaları azaltmakta ve REM uykusunu geliştirmektedir [37]. SARI'ların ayrıca serotonin 2A reseptörlerini inhibe ettiği de bildirilmektedir [5]. SARI'ların yan etkileri arasında antikolinergik etkiler, hepatotoksisite, baş ağrısı, sedasyon, priapizim (istenmeyen ağrılı sertleşme) ve ajitasyon belirlenmiştir.

Bunlar;

- Etoferidon (Axiomin, Etonin),
- Lorpirazole (Normarex),
- Mepirazole (Psigodal),
- Nefazodone (Serzone, Nefadar).

Başka bir ilaç sınıfı noradrenergik ve spesifik serotonerjik antidepresanlar olarak tanımlanmıştır (NaSSA).

Bunlar;

- Mianserin (Bolvidon, Norval, Tolvon),
- Mirtazapin (Norset, Remeron, Avanza, Zispin),
- Setiptiline/teciptiline (Tecipul).

Monoamin nörotransmitterleri sinir dokusunda serotonin, norepinefrin ve dopamin reseptörleriyle aynı yönde hareket etmektedirler. SSRI'lar, SNIR'lar, NRI'ler ve NDRI'ler monoamin nörotransmitterlerinin presinaptik geri alımını inhibe etmektedir. MAO inhibitörler, serotonin, melatonin, norepinefrin, epinefrin ve dopamin dâhil olmak üzere monoamin nörotransmitterlerinin katalitik inaktivasyonundan sorumlu enzimi (monoamin oksidaz) bloke etmektedir [7].

Trisiklik antidepresanlar (İmipramin, Amitriptilin, Desipramin), serotonin geri alım inhibitörleri (Örneğin, Fluoksin, Paroksetin, Sertralin) ve monoaminoksidaz inhibitörleri (Fenelzin, Selegi, Parglin) ile tedavinin ardından ilaçların kesilmesi bazı



semptomları ortaya çıkarmaktadır. Bu sendromun görülme sıklığı, alınan ilacın dozajına, yarı ömrüne ve ilacın etki hızına bağlı olarak değişmektedir. Kademeli olarak azaltılmak yerine aniden durdurulan kısa etkili ilaçlar büyük bir risk oluşturmaktadır. SSRI grubu olan Paroksetin'in kesilmesi ile birçok semptom görülmüştür ayrıca bu semptomlar diğer ilaçlar için de geçerlidir [38].

SSRI'lar (Örneğin Paroksetin) için baş dönmesi, kulaklarda çınlama, kafada elektrik çarpma hissi, uyku yetersizliği ve akut anksiyete gibi belirtiler görülmektedir. Bir ilacın kesilmeden önce antidepresan kullanımında hipomani veya öfori oluşmamış olması gerekmektedir (yani duygudurumda yakın zamanda dalgalanma görülmemiş olmalıdır). Antidepresanın kesilmesiyle gelen sendrom, başka bir antidepresan ilacın alınması ile değişmemektedir. Çünkü bu durum ilaçların farmakolojik özellikleri ile ilgilidir [39].

#### **4.3.2. Antipsikotik ilaçlar**

Antipsikotik ilaçların ise genelde etkilerini dopaminerjik engelleme yoluyla gösterdikleri kabul edilmiştir. Bunlar;

##### **4.3.2.1. Tipik antipsikotikler:**

- Klorpromazin (Largactil),
- Klorprotiksen (Truxal),
- Flupentiksol (Depixol),
- Haloperidol (Haldol),
- Loksapin,(Lovixan),
- Molindon (Moban).

##### **4.3.2.2. Atipik antipsikotikler:**

- Klozapin (Clozaril),
- Risperidon (Risperdal),
- Sertindol (Serdolekt),

olarak sıralanabilmektedir [25,26].

### 4.3.3. Duygu durum düzenleyiciler

Başta bipolar bozukluk olmak üzere bir çok psikiyatrik rahatsızlıkta duygu durum düzenleyiciler (lityum ve karbamazepin) kullanılmaktadır [36].

- Lityum ( Lithuril),
  - Valproat,
  - Karbamazepin (Tegretol),
  - Okskarbazepin (Trileptal),
  - Lamotrijin ( Lamictal),
  - Gabapentin (Neurontin),
  - Topiramet (Topomax),
  - Zonisamid (Zonegran),
  - Klonazepam (Klonopin),
  - Lorazepam (Ativan)
- olarak sınıflandırılmaktadır [34].

Uyuşukluk, taşikardi, baş dönmesi, kusma, midede yanma, terleme, ağız kuruluğu, üriner sorunların yanı sıra, bu ilaçlar sedasyon (uyku hali) ve antikolinerjik (asetilkolin etkisini inhibe eden) özellikleriyle bilinir ve agranülositoza (kemik iliği granülosit oluşturamaması) neden olmaktadır [20,25].

### 4.4. İnfertilite ve Psikolojik Etkileri

İnsanın en temel içgüdülerinden biri üreme ve neslini devam ettirmektir. Çocuk sahibi olamamak insanlarda büyük bir stres faktörü oluşturmaktadır. Temel içgüdülerinden birini yaşayamayan çiftlerde stres seviyesinin yükseldiği bilinmektedir [41]. Aynı zamanda cinsel kimlik, kişinin ben olma duygusunu ve bedenini tanımasının merkezinde bulunmaktadır [42].

İnfertilitenin stres yapıcı etkisinin; sosyal ve kültürel baskılardan kaynaklandığı gibi, çiftlerin çocuk sahibi olmaya yüklediği anlamlardan da kaynaklandığı bilinmektedir [41].

Kadınların infertilite ile karşılaştığında yaşadığı duygular; utanç, suçluluk, yetersizlik, tatminsizlik, beden kontrolünde kayıp, doğuramama, toplumdan soyutlanmış hissetme, kusurlu ve güçsüz hissetme, değersiz hissetme, evlat desteğinden mahrum hissetme, toplumun ona verdiği rolü üstlenememe, sosyal güvence bakımından yetersiz hissetme ve ben olma bilincinde zayıflama olarak sıralanırken, erkeklerin infertilite ile karşılaştığında yaşadığı duygular; tatminsizlik (baba olamama), doğurtamama (işlevde azalma), yalnız kalma, destek eksikliği, sosyal güvence azlığı (yaşlılıkta), baba rolüne geçememe ve neslini devam ettirememek olarak sıralanabilir [40,41]. Psikolojik olarak çocuk istemenin nedenlerinin, ailede mutluluk, sevgi, analık babalık rollerine olan istek, neslini sürdürme isteği gibi içgüdüler ve evlilik kurumunun sürdürülmesi isteği olduğu bilinmektedir.

İnfertilite ile ruhsal sorunlar arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiş ve bu çalışmaların çoğunda infertilite ile ruhsal sorunlar arasında ciddi bir ilişki olduğu ortaya konmuştur [41].

İnfertil hastalarda en çok görülen psikolojik rahatsızlığın anksiyete olduğu, tedavide başarısız olan çiftlerde ise depresyon olduğu saptanmıştır [41]. İnfertil hastalarla yapılan bir başka çalışmada en sık tanı alan hastalığın %23 oranında anksiyete bozukluğu olduğu, %17 oranında majör depresif bozukluk olduğu, %9,8 oranında distimik (hafif derecede depresyon) bozukluğu olduğu görülmüştür [41]. Başka bir çalışmada Japonya'da sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında infertil kadınların daha çok depresyon belirtisi gösterdiği bildirilmiştir [42,43].

İnfertilite tedavisi gören kişilerde değişik psikolojik rahatsızlıklara göre değişik nedenler belirlenmiştir. Obsesif kişilikler, daha mükemmeliyetçi olduğu için infertiliteyi kontrol kaybı olarak görmüş, bağımlı biri, depresif olduğu için infertiliteyi değersizliğine karşı bir ceza olarak algılamıştır. Borderline kişilik bozukluğuna sahip bireyler, infertiliteyi, terk edilme tehdidi olarak görmüştür. Çekingen karakterli biri infertiliteyi gizliliğini yitirme olarak algılayabilmektedir. Narsistik kişilik bozukluğu olan kişi öfkeli olduğu için infertiliteyi kendine karşı bir saldırı olarak görebilmektedir. Paranoid kişilik bozukluğu olanlar, şüpheli olduğu için dış güçlerden kaynaklı olduğunu düşünebilmektedir. Histriyonik kişilik bozukluğu olanlar, abartılı olduğu için infertiliteyi feminite veya masküliniteye karşı bir saldırı olarak algılayabilmektedir [41].

Bir kişinin depresyon riskinin, genetik, kişisel, çevresel ve biyokimyasal risk faktörleri gibi birçok faktörün bir araya gelmesiyle artabildiği gözlemlenmiştir [20].

Depresyonun genetik nedenleri henüz tam olarak bilinmemesine rağmen bu nedenlerin de önemli etkiye sahip olduğu düşünülmektedir [37,44]. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalardan bazıları, bazı genlerin ruh halini etkileyen nörotransmitterlerin üretiminden, taşınmasından ve aktivasyonundan sorumlu olduğunu göstermektedir [38].

#### **4.5. Psikiyatrik İlaçların Erkek Üremesine Etkisi**

Yaygın olarak kullanılmakta olan antidepresanlar (MAOI'ler, TCA'lar, SSRI'lar, SNRI'ler) ve diğer psikofarmakolojik ilaçların cinsel işlev bozukluğuna sebep olduğu bilinmektedir [45,46]. Bu durumun, antidepresanların serotonin üzerine etkilerinden ve antipsikotiklerin de antidopaminerjik aktivitelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir [5].

Psikofarmakolojik ilaç kullanan kişilerde ilaçların sperm parametrelerine etkileri ise tam olarak bilinmemektedir. Bu ilaçları kullanan bireylerde; ilaçların gonadları, hipofiz gonadotropinlerini doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyerek sperm sayısında, sperm motilitesinde ve sperm parametrelerinde değişikliğe sebep olabildiği, bunun da erkek infertilitesine sebep olabildiği bildirilmiştir [7]. Antidepresanlar, dopamin reseptörlerini bloke ederek ya da prolaktin sekresyonunu artırarak üreme sisteminin geliştirilmesinde rol oynayan HPG (Hipotalamik-hipofiz-gonadal) aksına müdahale etmektedirler. Antidepresanların bazılarının (paroksetin), gonadotropin salınımını inhibe ederek testosteron miktarını azalttığı bildirilmiştir. Psikofarmakolojik ilaçların birçoğu serotonin (5-HT) geri alım etkisiyle çalışmaktadır [49].

Serotoninin etkileri ile ilgili çalışmalar çeşitlidir. Bunlardan bir tanesi; serotoninin artışı ile, oksidatif mekanizma yoluyla Cu (II) varlığında DNA'da fragmantasyona neden olabileceğini bildirmektedir [27]. Serotonin, DNA ve bakır iyonlarına bağlanabilmektedir. Ayrıca bakır, kromatinin önemli bir bileşeni olduğundan serotonin ve Cu (II), DNA'nın üçlü bir kompleksini oluşturmaktadır. [31,50].

Serotonin ile yapılan çalışmalara bakıldığında;

Farelerde, serotonin öncüsü (5-hidroksi-triptofandan (5-HTP) uygulanan grupta düşük testosteron seviyesi ve yüksek oranda azalmış sperm sayısı, motilite ve canlılık belirlenmiştir [51]. Sıçanlarda, serotoninini aktive eden reseptörün alt tipine bağlı olarak cinsel işlev üzerinde iki farklı etkisi olduğu gösterilmiştir. 5-HT<sub>1A</sub> agonistleri geç boşalmaya neden olurken ve ereksiyonu azaltırken, 5-HT<sub>2C</sub> agonistleri ereksiyonu arttırmakta ve boşalmanın gecikmesini sağlamaktadır [52].

Hamster sperminde serotonininin ya da antagonisti melatonininin, kapasite olmuş spermdede akrozomal reaksiyonu indüklediği ve hem 5-HT' hem de 5-HT<sup>+</sup> reseptörleri yoluyla hiperaktivasyonu indüklediği gösterilmiştir [53]. Omurgasız sperminde, serotonininin motiliteyi ve fertilizasyon oranını arttırdığı bildirilmektedir. Bu etkiyi, cAMP'ye bağlı dinein fosforilasyonu işlemi ile gerçekleştirir ve bunu flagellar aktivite yoluyla sağlamaktadır [50,51].

Memeli spermelerinin, serotonin reseptör alt tipleri dahil olmak üzere çok sayıda nroreseptr eksprese ettiği gösterilmiştir [56]. Yapılan bir insan çalışmasında, serotonininin sperm motilitesini arttırdığı ve tirozin fosforilasyonunu indüklediği bildirilmiştir [28]. Yine insanla yapılan bir çalışmada, azospermide hiperserotoneminin ortaya çıktığı bildirilmiştir [57]. Ayrıca varikosel görülen kişilerde, serotonininin kandaki seviyeleri yükselmiş, buna bağlı olarak serotonerjik nörotransmisyon disfonksiyonlarının erken boşalmada rol oynadığı belirtilmiştir [58].

SSRI'lar erkek fertilitede çalışmalarında en çok çalışılan antidepresan grubudur [55,56,57]. En çok çalışılan antidepresan Fluoksetin, 18-39 yaşlarında ABD'de yaşayan erkeklerde %3, 40-59 yaşları için %9 ve 60 yaşlar için %9 şeklinde bir yaygınlıkla kullanılmaktadır [7]. Yakın zamanda bu konuda yapılan bir çalışmaya göre SSRI tipi antidepresan olan Sertralinin farelerde uygulanması sonrası farelerin testis ağırlıkları ve epididim ağırlıkları arasında azalma olmuştur ancak anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir. 20 mg Sertralin uygulanan grubun sperm konsantrasyonunda ve sperm motilitesinde azalma oluşmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [62]. Ayrıca yine Sertralin uygulanan gruplarda morfolojik anormalliklerinin yüzdesinin arttığı gözlemlenmiştir. İlaç uygulanan grupta DNA hasarının arttığı sonucuna da ulaşılmıştır. 20 mg Sertralin uygulanmış sıçanlarda yapılan histolojik

analizde ise spermatojenik hücreler arasında distrofilere rastlanmıştır [62]. SSRI olan Sertralin'le erkek sıçanlarla yapılan bir diğer çalışmada bu ilacın erkek üreme sistemi üzerine toksik etkilerini ve altta yatan mekanizmaları incelenmiştir. Alınan sıçanlara arka arkaya 28 gün boyunca 5, 10 ve 20 mg ve kg dozlarında Sertralin oral yoldan verilmiştir. Tedavi sonunda bilgisayar desteği ile yapılan sperm analizleri (sperm konsantrasyonu, sperm motilitesi ve sperm morfolojisi) incelenmiş, “comet assay” yöntemiyle sperm DNA hasarı tespit edilmiştir. Testisin oksidatif durumu incelenmiş ve histopatolojisi hakkında veriler elde edilmiştir. Sonuçta, Sertralin'in spermin DNA hasarında artışa sebep olduğunu ve Sertralin ile tedavi edilen gruplarda histopatolojik lezyonların indüklendiği gösterilmiştir. 10 mg ilaç verilen grupta anormal sperm morfolojisi artmıştır ve malondialdehit (MDA) miktarında yükselme gözlemlenmiştir. 20 mg verilen grupta ise sperm sayısında azalma, anormal sperm morfolojisi, DNA hasarı ve hücresel bozulmalarda artış gözlemlenmiştir. 20 mg ilaç verilen grupta serum LH ve testosteron düzeyleri yükselmiştir. Azalan glutatyon (GSH) ve artmış MDA (malondialdehid), artmış oksidatif stresin belirtileri olarak gösterilmiştir. Sonuçta Sertralin'in doza bağlı testis toksisitesini indüklediği ve oksidatif strese neden olduğu (GSH  $32 \mu\text{mol l}^{-1}$ 'den  $21 \mu\text{mol l}^{-1}$ 'e düşmüştür, MDA  $424 \text{ pmol ml}^{-1}$ 'den  $690 \text{ pmol ml}^{-1}$ 'e yükselmiştir) gözlemlenmiştir [62].

Yapılan başka bir araştırmada ise psikofarmakolojik ajanların DNA hasarına neden olduğu, tek iplikli DNA miktarında artışlar olduğu bildirilmiş ve ilacı bıraktıktan sonra bireylerin sperm konsantrasyonunda artma olduğu gözlemlenmiştir [63]. Yine bir başka çalışmada, SSRI tipi antidepresan kullanan 14 hastanın spermlerinde %18.9 normal morfoloji gözlemlenirken 23 kontrol grubunda %52.3 normal morfoloji gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara göre ilaç kullanan grupta anormal morfoloji oranı kontrol grubuna kıyasla artmıştır ancak bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada DNA fragmantasyonunun SSRI grubunda arttığı Sperm Kromatin Yapı Analizi (SCSA) yöntemi ile gösterilmiştir [50].

SSRI'ların insanlarda semen kalitesi üzerine etkisini inceleyen çalışmalardan birinde 530 kişide SSRI ve bir psikotrop ilaç (Risperidon, Lamictal) kombinasyonunu kullanan erkeğin kontrol grubundaki diğer insanlardan daha düşük sperm motilitesine sahip olduğu bildirilmiştir [64]. Escitalopram ilacına başlayan 25 hastada boşalmada gecikme görülmüştür. Sperm konsantrasyonunda, sperm motilitesinde ve sperm

morfolojisinde 3 aylık süre sonunda azalma gözlemlenmiştir (sperm konsantrasyonu 68 (milyon/ml) iken 26 (milyon/ml)'ye düşmüş, sperm motilitesi %58 iken %23'e sperm morfolojisi ise %19 iken %7'ye düşmüştür) [65].

7 aylık birincil infertilite öyküsü olan 44 yaşında bir erkeğin tüm semen bilgileri değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Tıbbi geçmişinde depresyon için Sitalopram aldığı dikkate değer bir durum olarak belirtilmiştir. Herhangi bir zararlı alışkanlığı yoktur. Sitalopram alırken yaptığı semen analizi belirgin oligospermi ortaya çıkarmış ve sperm motilitesinin %1 olduğu gözlemlenmiştir. Sitalopram kesildikten 1 ay sonra tekrarlanan semen değerlerinde normal aralıkta olduğu ve semen değerlerinin iyileştiği belirtilmiştir. Daha sonra başka bir ilaç olan Bupropion'a başlamış ve semen değerleri tekrar düşmüştür. Bupropion kesilmesinden 1 ay sonra yapılan analizde %75 sperm hareketliliği ve 41 milyon / ml sperm konsantrasyonu belirtilmiştir. Aynı çalışmada 35 yaşında başka bir erkek hastanın 5 yıldır Sertralin kullanmakta olduğu bildirilmiştir. Herhangi bir zararlı madde kullanmamaktadır. Sertralin alırken başta sperm konsantrasyonu WHO değerinin altında çıkmıştır. İlaç bıraktıktan 3 ay sonra tüm parametrelerin normal olduğu görülmüştür. İlaç kullanımını bırakmasına bağlı olarak tekrar depresyona giren hastanın Bupropion kullanmaya başladığı bildirilmiştir. Buna bağlı olarak sperm hareketi tekrar düşük çıkmıştır. Antidepresanların kesilmesinden 1 ay sonra yapılan takipte normal sperme dönüş olduğu gözlemlenmiştir. [66]. Depresyon tedavisi gören ve ortalama yaşları 35 olan SSRI kullanan hastalarla yapılan bir çalışmada, 74 fertil erkek ile 44 sağlıklı fertil erkek karşılaştırıldığında, antidepresan alan erkeklerde toplam sperm sayısı ortalama 61 milyon iken ilaç kullanmayanlarda sperm sayısı ortalama 184 milyon olarak görülmüştür. Sperm hareketliliği ilaç kullanan bireylerde %49, ilaç kullanmayan bireylerde %66'dır. Normal sperm morfolojisinin ise %8 iken %20'ye düştüğü görülmüştür. Son olarak DNA fragmantasyonu, ilaç kullanan bireylerde %43 iken ilaç kullanmayan bireylerde %21'e düştüğü görülmüştür [50].

Yapılan bir başka çalışmada ilaç kullanan ve ilaç kullanmayan erkeklerde sperm konsantrasyon değerleri karşılaştırılmıştır. Bu değerler sırasıyla; ilaç kullanan erkeklerde 61 (milyon/ml) ilaç kullanmayanlarda ise 184 (milyon/ml)'dir. Sperm hareketliliği ise ilaç kullanmayan erkeklerde %69, ilaç kullanan erkeklerde ise %49 olarak bulunmuştur. Bu sperm parametre sonuçları 1-2 yıl süreyle SSRI kullanan

hastalarda, 6-12 ay SSRI kullanan hastalara kıyasla daha düşük değerlerde görülmüştür. Ancak SSRI ilaçlarının (Silatopram, Esitalopram, Fluoksetin, Paroksetin, Sertralin) olumsuz etkileri arasında fark gözlemlenmemiştir [50]. Normal sperm parametrelerine sahip olan ve Paroksetin ile tedavi edilen 35 sağlıklı gönüllünün katıldığı bir başka çalışmada, DNA fragmentasyonunda (başlangıçta) %13.8'den %30.3'e (ilaç kullandıktan sonra) yükseldiği rapor edilmiştir [49]. Testosteron ve östradiol seviyeleri tedavi sırasında ilaç kullanan grupta ise önemli ölçüde azalmıştır. Prolaktin, LH ve FSH veya diğer parametrelerinde bir değişiklik saptanmamıştır [49]. Başka bir çalışmada ise, erkek hastalara Paroksetin uygulamasının ardından başlangıçta DNA fragmentasyonlarında (Tunel) %10 artış, daha sonra %50 oranında artış gözlemlenmiştir. Genel ortalama olarak ise %14-30 arasında anlamlı bir artış bildirilmiştir. Artan DNA fragmentasyonunun, 4 haftada görüldüğü ve ilacın spermatogenezden ziyade sperm taşınması üzerine bir etkisinin olabileceği iddia edilmiştir [7].

Sertralin veya davranışsal terapi ile erken boşalma amacıyla tedavi edilen erkekler ile yapılan randomize bir çalışmada, Sertralin alanların sperm konsantrasyonu ve normal morfolojisinde azalma olmuş, DNA fragmentasyonu (Sperm kromatin dispersiyon yöntemi %16 ya karşı %31) ise başlangıç değerlerine göre artmıştır [67]. Sonuç olarak, SSRI kullanan erkeklerde ejakülasyon disfonksiyona bağlı olarak artan DNA fragmentasyonu da dahil olmak üzere semen kalitesinde bir düşüş olduğu iddia edilmiştir [67].

TCA sınıfı ilaçlarla ilgili çalışmalarda desipraminin semen parametreleri üzerine etkisi incelenmiş ve Desipramin ilacının doza bağlı olarak sperm hareketliliğini azalttığı bildirilmiştir. Amitriptilinin ile yapılan bir başka çalışmada oligospermik 20 infertil erkekte amitriptilinin tedavisi sonrası spermde ejakülat hacminde artış görülmüştür, hastaların %50'sinde sperm sayısı artmıştır. Sperm hareketliliğinde de %35 artış bulunmuştur. Sperm morfolojisi ise normal olarak görülmüştür [68].

Bir diğer antidepresan sınıfı olan MAOI'ler hakkında yapılan çalışmalar mevcuttur. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler), monoamin oksidaz enzimlerinin aktivitesini inhibe eden bir ilaç sınıfıdır. Parkinson hastalarında ve bazı diğer rahatsızlıklarda kullanılır. Bu sınıfa ait ilaçlar selejelin, izokarboksazid, fenelzin



ve tranilsipromindir. MAOI kullanan erkek ve kadınlarda cinsel işlev bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir [69]. Yapılan bir çalışmada Selegilin ile tedavi edilen sıçanlarda testis kütlesi, sperm sayısı ve canlılığında bir artış bulunmuştur. Sperm sayısındaki ve canlılığındaki bu artışın mekanizması henüz belirsizdir [70].

Bir diğer grup antidepresan tedavisinde kullanılan metilfenidatlar (örneğin ritalin) en yaygın olarak çocuklarda ve ergenlerde hiperaktivite bozukluğunun tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan in vivo çalışmalarda metilfenidat ile tedavi edilen grubun, germinal epitel kalınlığının azalması ve spermatogonia sayısında artışı gözlemlenmiştir [71]. Başka bir çalışmada ise metilfenidat maruziyeti ile azalan yuvarlak spermatid sayısı, azalmış testis ağırlığı ve apoptozda ayrıca p53 ekspresyonunda artışta doza bağlı bir ilişki belirlenmiştir [71]. Fakat başka bir çalışmada diğer çalışmaların tersine bu ilacın uygulandığı sıçanların testis ağırlığının arttığı ve sperm sayısının arttığı gözlemlenmiştir [72]. NDRI'lar olan Bupropion ve NaSSA olan Mirtazapinin ile yapılan büyük ve iyi tasarlanmış çalışmalar az sayıda olmasına rağmen, insanlarda serum PRL (prolaktin) veya erkek kısırlığı üzerinde minimal etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Gözlemsel bir çalışmada, altı sağlıklı erkekte akut Mirtazapin uygulanmış ve prolaktinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir [7]. Mirtazapin uygulanarak yapılan bir başka çalışmada ise bireylerde prolaktin artışı gözlemlenmemiştir [7]. SNRI antidepresanları SSRI'lara bir alternatiftir ancak semen kalitesi üzerinde etkileri açından yeterince incelenmemiştir [7].

Nöroleptikler olarak geçen antipsikotik ilaçlar, şizofreni ve bipolar gibi durumlarda mani dönemini tedavi etmek için kullanılmaktadır [73]. Bu grup ilaçları kullananlarda artmış prolaktin seviyeleri bildirilmiştir [7]. Erkeklerde yüksek prolaktinin, HPG ekseninin inhibisyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, antipsikotik ilaç alan 74 şizofreni hastası, hiperprolaktin (n=64) ve normal prolaktin seviyeleri (n=10) olan erkeklerde testosteron seviyeleri sırasıyla 582 ng/ dl ve 549 ng/ dl şeklinde görülmüştür. Bununla birlikte LH, FSH ve östradiol seviyeleri hiperprolaktin grubunda daha düşük belirlenmiş, bunun da HPG'nin bozulmasından kaynaklanabileceği düşünölmüştür [7].

Antipsikotik ilaçların erkek üreme üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar nadirdir. Bunlar, PRL artışı, HPG eksen bozulması ve cinsel işlev bozukluğu hakkında olan çalışmalardır [7]. Yapılan çalışmalardan birinde antipsikotik ilaçların erkekler için

prolaktin seviyesinde artışa neden olduğu bildirilmiştir [7]. Yapılan bir başka çalışmada, psikozlu 32 hastadan oluşan gruba Fluphenazin ve Haloperidol antipsikotik ilaçları verilmiş ve en az 6 ay tedavi uygulandığında, tedavi öncesi ve sonrası incelenmiş ve ilaç kesildikten sonra prolaktinin azaldığı, testosteronun arttığı, meni hacmi ve sperm konsantrasyonunun arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca şizofreni nedeniyle Sertindole alan erkeklerin, Risperidon, Haloperidol ve plasebo alan erkeklerden daha düşük semen hacmine sahip olduğu bildirilmiştir [71,72,73].

Antipsikotik ilaç tedavisi gören (Risperidon veya Olanzapin) 89 şizofreni erkek hastası ile yapılan bir çalışmada, 3 hafta Risperidon kullanan hastalar Olanzapin kullanan hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek prolaktin (normalin üstünde %78), düşük testosteron (normalin altında %10) seviyesi belirlenmiştir [77].

Bipolar tedavisinde kullanılan ve alkali element olan lityum tuzu (genellikle lityum karbonat  $[Li_2CO_3]$ ) psikofarmakolojik bir ilaçtır. Lityumun erkek üreme üzerine etkisi ile ilgili az çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda üremeye olumsuz etkisi ve erektil disfonksiyona neden olduğu bildirilmiştir [7]. Bipolar bozukluğu olan erkeklerle yapılan bir çalışmada, uzun süre lityum kullanımı sonucunda PRL ve LH düzeylerinde artış, testosteron seviyesinde ise düşüş gözlemlenmiştir [78]. Bununla birlikte bipolar bozukluğu olan ve uzun süreli lityum kullanan 20 ötimik (normal duygudurum) erkek hastanın, 6 aydan az lityum kullanımı olan 15 ve 17 yaş aralığındaki sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada, daha uzun süreli lityum kullanan hastaların PRL miktarının anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür [79].

16 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmada, 1 aylık lityum tedavisi (300 mg) sonunda PRL, gonadotropinler ve testosteronun değişmediği gözlemlenmiştir [80]. Lityum tedavisi ve sperm parametreleri hakkında az sayıda çalışma yapılmıştır. Depresyon ve sağlıklı semen donörleri olan erkeklerin dahil edildiği bir çalışmada, 3 hafta boyunca lityum tedavisi uygulandığında sperm canlılığının azaldığı ancak sperm sayısı veya motilitesinin değişmediği bildirilmiştir [81].

#### 4.6. Hücresel Sinyal Yolakları

Hücreler kendilerinin ya da birbirlerinin sinyallerine yanıt vererek iletişim kurmaktadır. Bu sinyal iletim yolu hücreler arası komünikasyonu sağlamaktadır. Bu durum çok hücreli organizmaların uyum içinde işlevlerini gerçekleştirmesi için elzem bir yoldur. Sinyal molekülleri (proteinler, peptidler, amino asitler, nükleotidler, steroidler, yağ asidi türevleri ve hatta çözülmüş gazlar) hedef hücrelerinin eksprese ettiği reseptörlere ligandlar gibi bağlanarak bilgi aktarımı yapmaktadır [82,83].

Sinyal moleküllerinin hedeflerine ulaşmak için farklı yollar izlediği bilinmektedir. Endokrin hücre sinyali, hormon denilen ve bir endokrin hücresi tarafından üretilen ve uzaktaki hedef hücreye kan yoluyla taşınan sinyal moleküllerini içermektedir. Örneğin steroid bir hormon olan ve testiste üretilen testosteron, damar ile taşınarak erkek üreme sistemini uyarır. Endokrin sinyal iletiminin özel bir formu olan nöroendokrin hücre, sinyal sisteminde; bir sinir hücresinin ürettiği ve kana salınan uzak hücrelere etki eden ürünü içerir [84].

Parakrin hücreler yakındaki bir hücreye etki etmek için bölgesel görev yapan bir sinyal molekülü tarafından salgılanır. Nörotransmitter (asetilkolin, dopamin, adrenalin, serotonin, histamin, glutamat ve  $\gamma$ -aminobutirik asit [GABA]) sinyal iletimi veya sinaptik hücre sinyal iletimi bu ilettime örnek olarak verilebilir [84].

Bir diğer sinyal iletimi de kendi ürettiği sinyal moleküllerine hücrenin kendisinin yanıt verdiği otokrin hücre sinyal iletimidir. İmmün sistem buna örnek verilebilmektedir [84].

Hücre sinyalizasyonunda çoğu ligand (hormon ve büyüme faktörü) hedef hücrenin reseptörüne bağlanmaktadır. Bunu plazma zarında yer alan ligand-kapılı iyon kanallarını kontrol ederek veya bir dizi hücre içi hedefi (nörotransmitter reseptörleri gibi) aktive ederek yapar [84].

Reseptörler; G proteinine bağlı reseptörler, reseptör ve reseptör olmayan tirozin kinazlar, sitokin reseptörleri, tirozin fosfatazlar ve serin-treonin kinazlar olarak sıralanabilir. G proteinleri en büyük hücre reseptörü ailesini oluşturmaktadır. İnsanlarda 700'den fazla G proteinine bağlı reseptör alt tipi vardır. Bu reseptörler

hormon ve nörotransmitter olmak üzere birçok hücre dışı sinyal moleküllerine yanıt için aracılırlar. G proteinine bağlı reseptörler çok çeşitli hücresel işlevde görev aldıklarından, pek çok bozukluğu tedavi etmek için ilaçların geliştirilmesinde önemli bir hedeftirler. Bugün kullanılan tüm ilaçların yaklaşık üçte biri G proteinine bağlı reseptörler aracılığı ile çalışmaktadır [84].

cAMP aracılı hücre sinyal yolağı 1958'de Earl Sutherland tarafından, kas kasılmasından önce glikojeni glukoza yıkan bir hormon olan epinefrinin etkilerini çalışırken bulunmuştur [85]. Epinefrin reseptörüne bağlandığında cAMP'nin hücre içi yoğunluğunda bir artış olur. cAMP adenilat siklaz enziminin etkisiyle ATP den elde edilir ve cAMP fosfodiesteraz enzimiyle adenozin monofosfata (AMP) yıkılır [84].

cAMP'nin hücre içindeki sinyal etkileri PKA (protein kinaz A) enzimi ile devam eder. İnaktif formdaki protein kinaz A, iki düzenleyici ve iki katalitik alt birimden oluşan tetramer yapıdadır. cAMP'nin bağlanmasıyla katalitik alt birimleri ayrılır ve serbest katalitik alt birimler, hedef proteinlerde serin kalıntılarını fosforile eder [84].

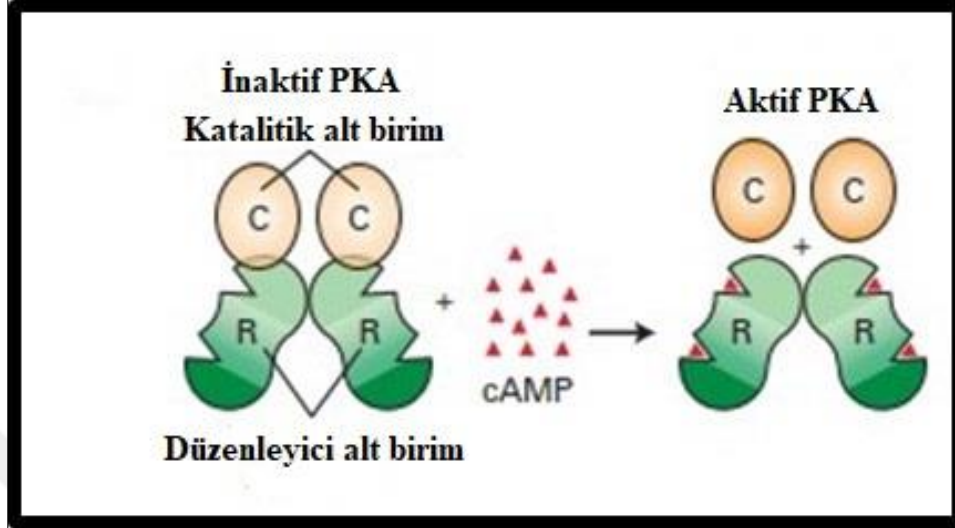
#### **4.6.1. PKA yolağı**

PKA holoenzimi, iki katalitik (C) alt birimini hareketsiz durumda tutan bir düzenleyici (R) alt birim dimerinden oluşan, cAMP tarafından aktive edilen ve fosforile ederek de çok sayıda hücresel proteinin aktivesini düzenleyen, hücrede glikojen, şeker ve lipit metabolizmasının düzenlenmesi gibi fonksiyonları olan bir heterotetramer olarak tanımlanmaktadır [86].

PKA bunun dışında cAMP'a bağımlı protein kinaz olarak da isimlendirilmektedir [87]. PKA bir Serin/Threonin kinazdır ve dört ana birimden oluşmuştur; bunların ikisi düzenleyici ve ikisi katalitik alt birimdir. Düzenleyici alt birimleri ile cAMP'nin PKA bağlanması, katalitik alt birimlerin ayrılmasına yol açmakta ve onu fonksiyonel forma dönüştürmektedir [88].

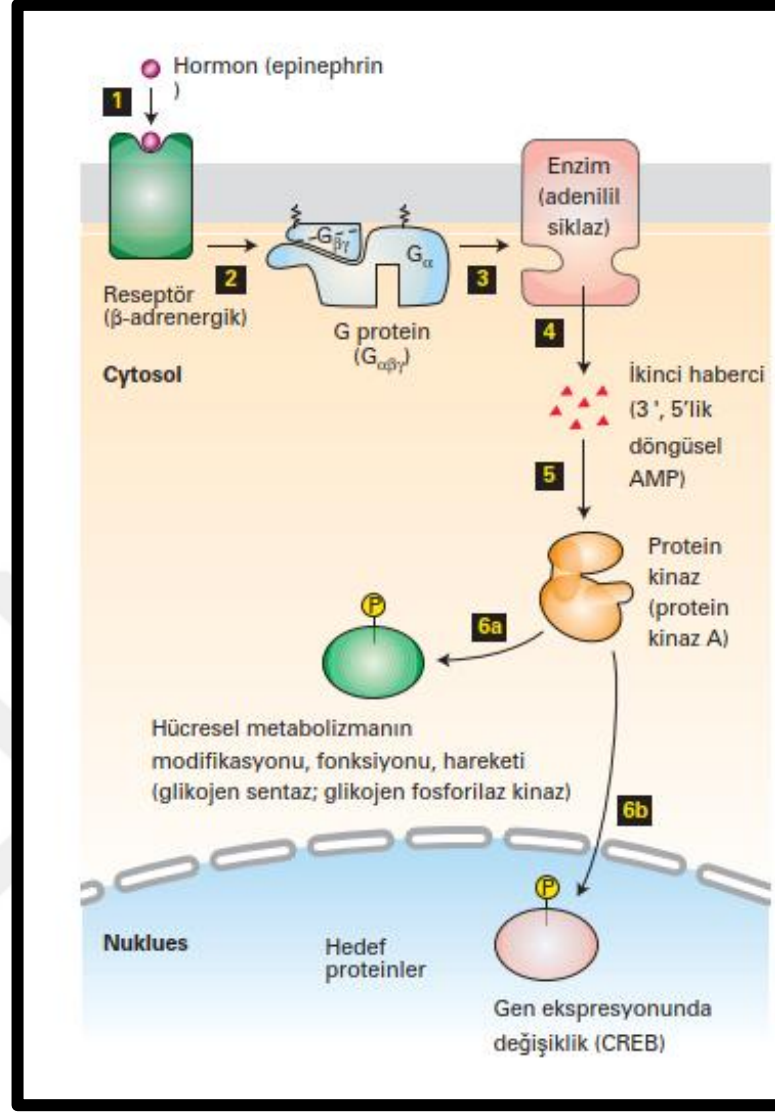
PKA, sperm kapasitasyonu sırasında proteinleri (src, tirozin) fosforile eder [88]. Farklı katalitik alt birimlerin izole edilmesine ve karakterize edilmesine rağmen, PKA'nın biyokimyasal ve fonksiyonel özellikleri büyük ölçüde düzenleyici alt birimlerin yapısı ve özellikleri tarafından belirlenmektedir (Şekil 4.6.1.1). PKA

substratlarının fosforilasyonu, metabolizma, farklılaşma, sinaptik iletim, iyon kanalı aktivitesi, büyüme ve gelişme dahil olmak üzere çeşitli hücresel cevabın verilmesinde rol oynar [89].



**Şekil 4.6.1.1: PKA'nın yapısı ve cAMP tarafından aktivasyonu [90].**

Adenosin 3', 5'- siklik monofosfat (cAMP), çok sayıda sinyal iletim yolunda anahtar ikinci haberci görevi gören bir nükleotiddir [90]. cAMP'nin, hücre büyümesi ve farklılaşması, gen transkripsiyonu ve protein ekspresyonu dâhil olmak üzere çeşitli hücresel fonksiyonları düzenlediği bilinmektedir [91].



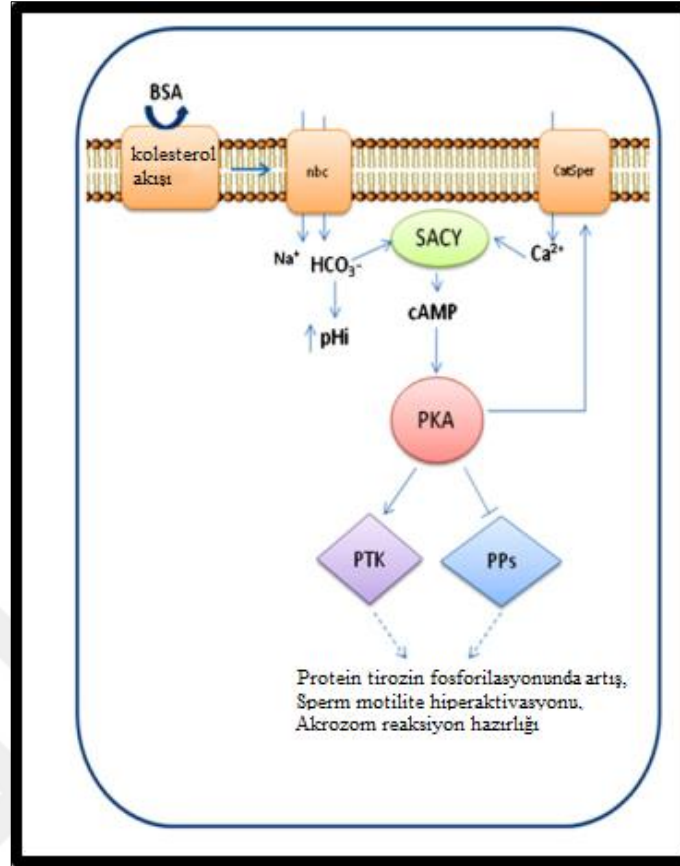
**Şekil 4.6.1.2: G proteini, cAMP, protein kinaz A ve birkaç hedef proteini içeren sinyal iletim yolu [90].**

Epinefrin reseptörü, G proteini ile adenilat siklaza bağlanır. G proteini, epinefrinin bağlanmasıyla siklaz aktivitesini uyarır. Bu durum GDP inaktif ederek proteininin GTP bağlanmasına sebep olur. Aktif G proteini önce aktif ikincil haberciye (cAMP)'ye bağlanır. Bu da protein kinaz A' yı aktifleştirir. Daha sonra aktif olan PKA'nın tetramer yapısı bozulur. Kinazlar bir veya daha çok protein aktivasyonunu fosforile eder. Bu proteinler hücre fonksiyonunda, hücre metabolizmasında ve gen ekspresyonunda değişikliğe sebep olan proteinlerdir (Şekil 4.6.1.2) [90].

#### 4.6.1.1. Sperm ve PKA Yolağı

Fertilizasyon gerçekleşmeden önce spermlerin kapasitasyon denilen bir dizi biyokimyasal ve fizyolojik değişikliğe uğradığı bilinmektedir [92].

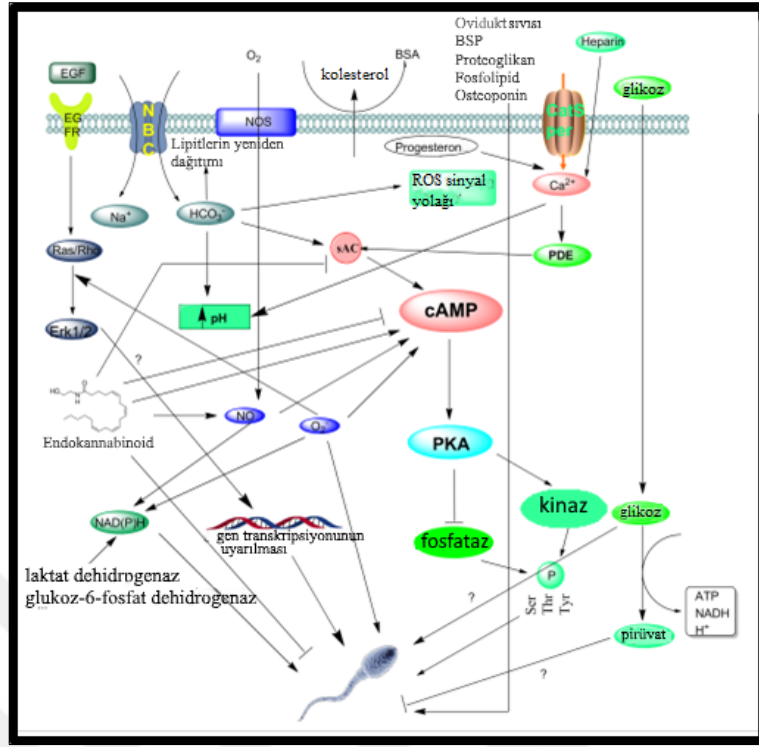
Başarılı bir kapasitasyon için bikarbonat, serum albümini ve  $Ca^{+2}$  molekülleri gerekmektedir [93]. Kalsiyum ve bikarbonat iyonlarının yüksek seviyede kalabilmesi için SACY'nin (SacY, transkripsiyonun sonlandırılmasını önleyebilen bir düzenleyici protein ailesinin prototipidir.) ve buna bağlı olarak PKA'nın aktif olması, tirozin kinazın aktif olması veya fosfatazların inhibisyonu ve akabinde tirozin (tyr) fosforilasyonu ve hiperaktivasyonu gerçekleşmesi gerekir [94]. Ejekülasyon sonrasında, seminal sıvıdaki spermlerde, kalsiyum (catspers) ve sodyum bikarbonat (nbc) kanalları aracılığı ile  $Ca^{2+}$  ve bikarboat iyonları artış göstermektedir.  $Ca^{+2}$ 'nin PKA'nın aktif olmasını sağlayan SACY'nin uyarılmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir ancak bu konuda kesin kanıt bulunmamaktadır. SACY'nin temel özelliği, G proteini ve bikarbonat iyonları tarafından aktive edilmesidir [93]. Ayrıca SACY flagellar hareketin aktivasyonuna izin vermektedir [94]. Bikarbonat konsantrasyonundaki artış hücre içerisindeki pH'ın yükselmesine neden olur. Bu durum, bikarbonat ile sperm proteinindeki adenil siklazın (SACY) aktive olmasını sağlar [93]. PKA'nın hedef proteinleri henüz bilinmemektedir. PKA'nın, insan ve fare spermının akrozom ve kamçı bölgesinde bulunduğu gösterilmiştir [89,90,91]. Tüm bu olaylar, sperm dölleme kapasitesi kazanması için gereklidir (BSA: sığır serum albümini, PTK: reseptör olmayan tirozinkinazlar, PP: protein fosfatazları) (şekil 4.6.1.1.1) [94].



Şekil 4.6.1.1.1: Kapasitasyonla ilgili olan olayların moleküler temeli [94].

Bikarbonat iyonu da kapasitasyon sırasında pH'ı arttırmaktadır. Ayrıca kapasitasyon sırasında gerçekleşen bir diğer olay ROS üretimidir. ROS üretimi ile protein fosforilasyonu gerçekleşmiş olup, redoks sinyalini tetikleyerek cAMP'yi indükler. SAC ve cAMP'nin etkinleşmesi PKA'nın aktive olmasını sağlar. Kapasitasyona dahil olan glikozun işlevi ise hala belirsizdir. Bazı çalışmalar glikozun kapasitasyonu bozduğunu bildirmektedir (Şekil 4.6.1.1.2) [97].





**Şekil 4.6.1.1.2: Kapasitasyon ile ilişkili olayların moleküler temeli [97].**

Farelerle yapılan bir çalışmada PKA ve SAC'nin inaktif hale gelmesi infertiliteye neden olabileceği bildirilmiştir [98,99]. cAMP sperm kapasitasyonunun düzenlenmesi için birçok farklı sinyal yoluğı ile etkileşime girmektedir [100]. cAMP, SAC ve PDE'lerle birlikte ser / thr (serin / treonin) aminoasitlerini fosforile ederek PKA'yı uyarmaktadır [101].

Fare spermiyle yapılan bir çalışmada, PKA katalitik alt birimi (PKA-C $\alpha_2$ ) inaktif haldeyken fare sperminin zona pellusidayı geçemediği görülmüştür. Bu durum kısırlığın artmasına sebep olmaktadır [101].

## **5. MATERYAL ve METOD**

### **5.1. Çalışma Dizaynı**

Çalışmamız Medipol Üniversitesi Güney Kampüsü ve Çamlıca Medicana Hastanesinde 08-08-2019-15.04.2021 tarihleri arasında yapılmıştır. Hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Psikofarmakolojik ilaç kullanan (Antidepresan, [SSRI, SNRI, NDRI] duygudurum düzenleyici, Benzodiazepin, antipsikotik, antiepileptik, antihistaminik) 14 tane 23-47 yaş arası erkek hasta ve ilaç kullanmayan 15 kişiden 2-5 günlük cinsel perhiz sonrası örnek alınmıştır.

### **5.2. Etik Onayı**

Etik onayı İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 16.07.2019 tarihinde onay verilen 508 numaralı kararla alınmıştır (EK 9). Hastalardan yazılı onam formu alınmıştır.

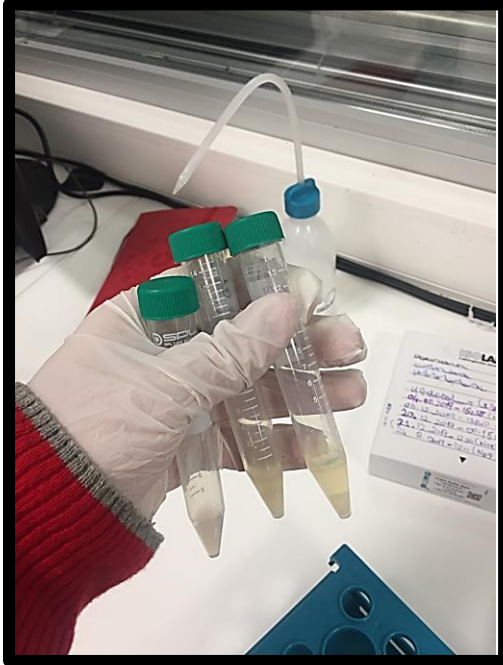
### **5.3. Dışlanma Faktörleri**

Azoospermi olan hastalar, varikosel tedavisi ve ürogenital bölgesinde enfeksiyon bulguları olan hastalardan örnek alınmamıştır. <18-50> yaş aralığındaki bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### 5.4. Sperm Örneklerinin Hazırlanması

Hastalardan alınan sperm örneklerinin 1 mL'si sperm yıkama işlemleri için saklanmıştır (Şekil 5.4.1). Kalan sperm (semen analizi, konsantrasyon, morfoloji, vitalite ve sperm dışı hücre analizi) için kullanılmıştır. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 5.4.1'de verilmiştir. Geriye kalan semen örneği önce vortekslenmiş, 50 µL'si sperm DNA fragmentasyon analizi (Tunel) için 15'lik ependorf tüpüne konulmuş ve -20 °C'de saklanmıştır.

Ardından +4°C / 3500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Semen örnekleri, sperm yıkama sonrası diğer işlemlerden kalan kısım +4 °C / 3500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüjlendikten sonra sperm kromatin yapı analizi (Toluidine Blue) ve protein (PKA)'nin immünohistokimyasal analizi için sperm yayma işlemi yapılmıştır. Yayma işlemi için lam üzerine 10 µL semen örneği konulup lamel yardımıyla 45°'lik açı ile yayma yapılmıştır ve kurutularak kapalı serin bir ortamda saklanmıştır (Şekil 5.4.2).



Şekil 5.4.1: Örneklerin hazırlanması.



Şekil 5.4.2: Sperm yayma işlemi görülmektedir.

**Tablo 5.4.1: Sperm örnekleri toplanan ilaç kullanan hastaların sosyodemografik özellikleri.**

No	Psikofarmakolojik İlaç Adı	Sigara	Alkol	BKI (kg/m <sup>2</sup> )	Kullanım Süresi (ay)	Yaş (yıl)	Günlük İlaç Dozu (mg)	Perhiz Süresi (gün)
1	Paroksetin (Aris, Amerika)	-	-	26		39		3
2	Atarax (UCB Farma, Belçika)	-	-	27,6		47		3
3	Lithuril (Koçak, Türkiye)	-	-	25	96	23	300	3
4	Paxera (Aris, Türkiye)	-	-	25	18	27	10	3
5	Paxera (Aris, Türkiye)	+	-	25		44		3
6	Lustral (Pfizer, Amerika), İgnis (Sanovel, Türkiye)	+	+	26		42		3
7	Efexor (Pfizer, Amerika) Rivotril (Roche, Kanada)	-	-	28		39		4
8	Depakin (Sanofi, Fransa) Zyprexa (Lilly, Amerika) Largactil (Eczacıbaşı, Türkiye)	-	-	25		25		3
9	Depakin (Sanofi, Fransa)	+	-	26	240	41	1250	4
10	Lithuril (Koçak, Türkiye), Wellbutrin (Valent, Amerika)	-	-	31		44		3
11	Lamictal (Glaxosmithkline, Amerika)	+	+	25	48	35	200	4
12	Lithuril (Koçak, Türkiye) Zyprexa (Lilly, Amerika)	-	-	25	120	27	900	3
13	Lamictal (Glaxosmithkline, Amerika)	+	+	26	60	29		3
14	Lustral (Pfizer, Amerika)	-	-	27	2	28	25	3

## 5.5. Spermogram (Sperm analizi)

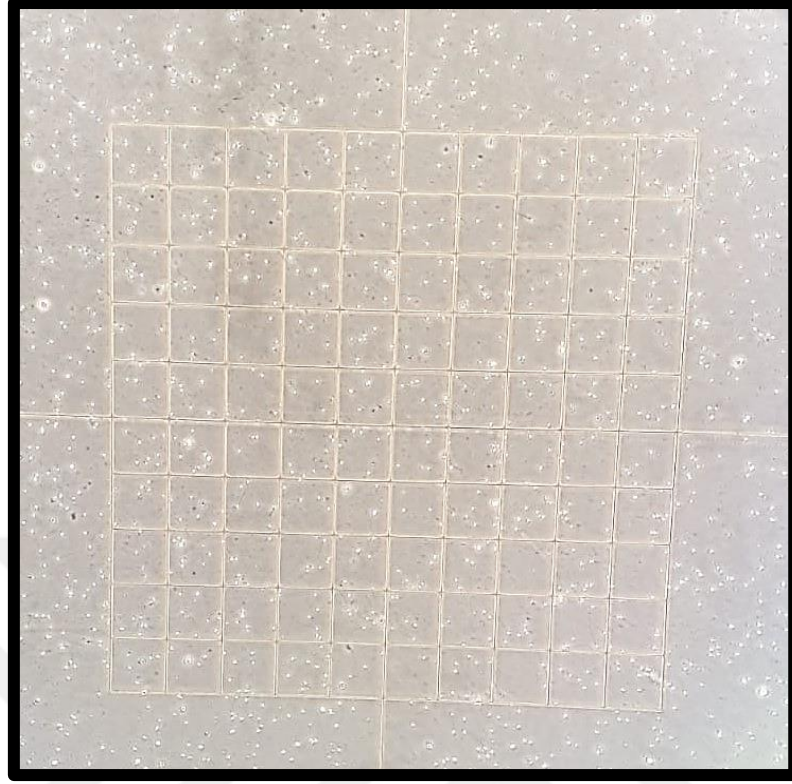
2-5 günlük cinsel perhiz sağlandıktan sonra semen örneği hasta kişiden mastürbasyon yoluyla steril bir toplama kabı (Ert plast, Türkiye) içerisine alınmıştır. Semen örneğinin likefaksiyonunun (özünürlüğü) tamamlanması için 10-30 dakika süresince beklenmiş ve ardından 1 saat içinde semen örneği WHO, 2010 kriterlerine göre analiz edilmiştir. İlk olarak sperm hacmi ve pH'ı ölçülmüştür.

### 5.5.1. Sperm konsantrasyonu

Makler sperm sayma kamarasına (Sefi-medical, İsrail) 10 µl semen örneği koyulmuştur [1] (şekil 5.5.1.1). Faz kontrast mikroskopunda (Hoffman Modülasyonu eklenmiş (Zeiss axio, Almanya) X40 objektif altında 100 kare sayılmış ve sonucu mil/ml olarak verilmiştir (şekil 5.5.1.2).



şekil 5.5.1.1: Makler Sayma Aracı.



**Şekil 5.5.1.2: Makler sayma kamarasıyla çekilmiş sperm görüntüsü.**

### **5.5.2. Motilite Analizi**

Faz kontrast mikroskopunda (Zeiss axio, Almanya) X40 objektif altında en az 100 sperm sayılarak spermeler 4 gruba ayrılmıştır. Bunlar;

A motilite, progresif motil (ileri hızlı hareket) spermeler için,

B motilite, yavaş hareketli spermeler için,

C motilite, yerinde hareketli spermeler için,

D motilite, hareketsiz spermeler için olacak şekilde sonuçları (%) olarak verilmiştir.

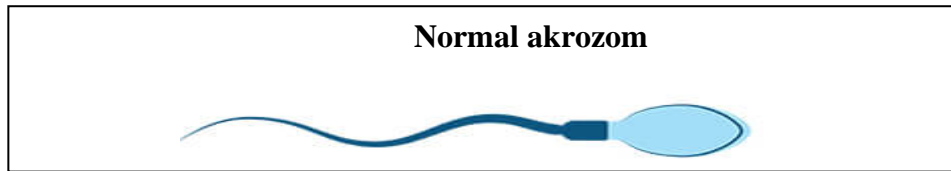
A, B ve C motilite oranları toplam motiliteyi, A motilite oranı ise progresif motil sayısını ifade etmiştir.

### 5.5.3. Vitalite (Canlılık)

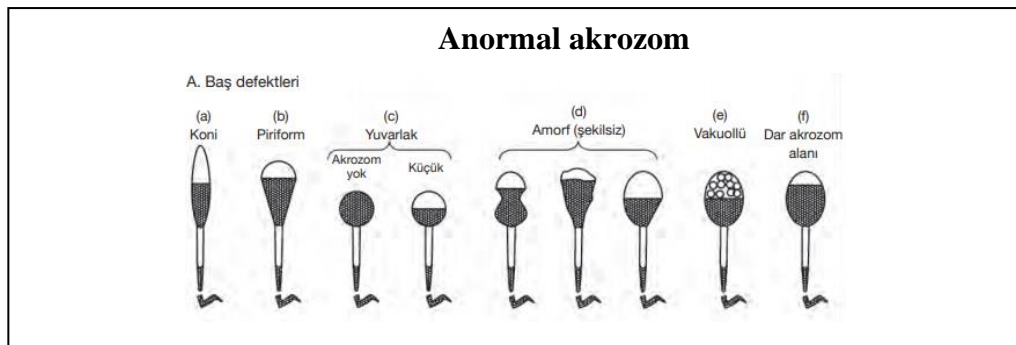
10 µl semen örneği ve 10 µl Eosin-Y boyası (Bio Optica 05-10003, İtalya), lam üzerinde karıştırılmış, X40 objektif altında en az 100 sperm sayılarak kırmızı boyayı almayan spermeler canlı (vital) kabul edilmiş, kırmızı ile boyanan spermeler ise cansız (non-vital) olarak ayrılmış ve sonuç “yüzde (%) canlı sperm oranı” olarak verilmiştir.

### 5.5.4. Morfoloji ve Akrozomal İndeks Oranları

10 µl semen örneği smear yapacak şekilde lama yayılmış ve kurutup Diff Quik (EMS, Amerika) boyası ile sperm morfoloji analizi yapılmıştır (Şekil 5.5.4.3). Yayma preparatı ilk olarak 1 numaralı solüsyonda 10 saniye tutularak fikse edilmiş sonra solüsyon A (ksantin boyası) ve solüsyon B (azine A ve metilen mavisi)’ye 30 saniye bekleterek boyanıp kurutulmuştur. Objektif altında Kruger's strict criteria kullanılarak analiz edilmiştir (X10) [102]. En az 100 sperm hücrelerini sayarak morfolojik olarak normal veya anormal spermeleri ayırıp sonuç yüzdesi “yüzde (%) normal sperm oranı” olarak belirlenmiştir. Akrozomal indeks için akrozom değerlendirilmiş ve 100 sperm hücresinde morfolojik olarak normal akrozomlar ile anormal akrozomlar ayrılmıştır (Şekil 5.5.4.1 ve Şekil 5.5.4.2). Sonuç “yüzde (%) normal akrozomal indeks oranı” olarak belirtilmiştir.



Şekil 5.5.4.1: Normal Sperm Görünümü (<https://www.medicoverfertility.in/>).



Şekil 5.5.4.2: Anormal Sperm Görünümü (WHO, 2010) [1].



**Şekil 5.5.4.3: Diff Quick ile boyanmış sperm preparatı görüntüsü (X100)**



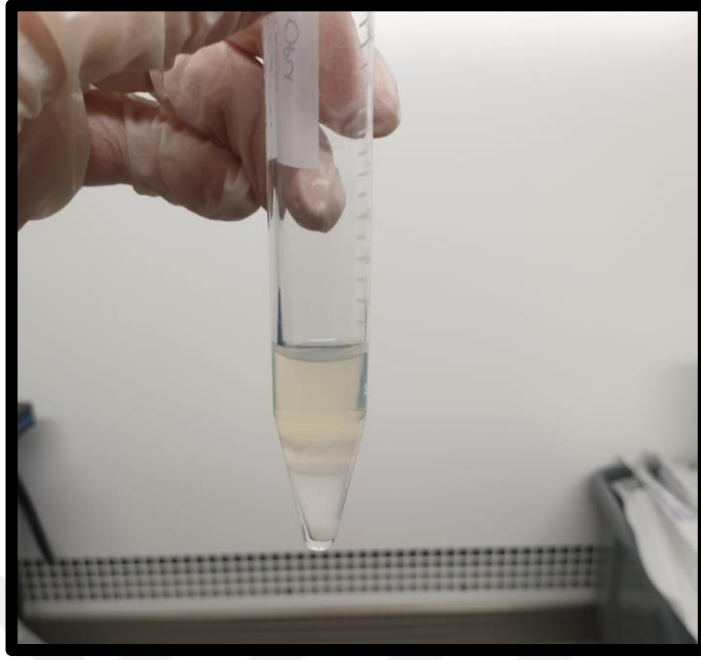
### 5.5.5. Lökosit ve Diğer Hücrelerin Konsantrasyonu

Makler sperm yayma kamarasına 10 µl semen örneği koyulmuştur. Faz kontrast mikroskopunda X20 objektif altında 100 karedeki yuvarlak hücreler sayılmıştır ve sonucu mil/ml olarak gösterilmiştir. Ayrıca 10 µl semen örneği ve 10 µl Leucoscreen boyası (FertiPro, Belçika) ile lam üzerinde karıştırılmış ve X40 objektif altında en az 100 sperm sayılarak kahverengi boyanan yuvarlak hücreler lökosit hücresi olarak, kırmızı boyanan yuvarlak hücreler ise diğer hücreler (spermatogenik seri hücreleri, epitel hücreleri vs.) olarak ayrılmıştır. Lökosit konsantrasyonu ise toplam yuvarlak hücre konsantrasyonu ile lökosit yüzdesinin çarpılması ile bulunmuştur.

### 5.5.6. Sperm Yıkama

Spermiler “dansite gradyan” yöntemi ile yıkanmıştır (Şekil 5.5.6.1). Bu amaçla %90’lık ve %45’lik olarak iki farklı yoğunlukta hazırlanan özel sperm yıkama solüsyonlarında (PureSperm, Nidacon, İsveç) konik bir tüpe önce %90’lık daha sonra %45’lik olacak şekilde çok yavaşça eklenmiş ve arada bir geçiş katmanı olması sağlanmıştır. En son 1 ml semen örneği eklenmiş ve 1300 rpm’de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Dibe çöken pelletten 400 µl başka bir tüpe aktarılmış ve üzerine 2 ml (PureSperm, Nidacon, İsveç) yıkama solüsyonu eklenip tekrar 2200 rpm’de 6 dakika santrifüj edilmiş ve gradyanlardan tam olarak uzaklaşması sağlanmıştır. Akabinde 400 µl kalacak şekilde süpernatant alınmış ve sperm konsantrasyonunu (mil/ml), toplam motilite ve progresif motilite oranları yukarıda anlatıldığı gibi tekrar değerlendirilmiştir.

Yıkama öncesinde ve yıkama sonrasında toplam motil sperm sayısı ve toplam progresif sperm sayısı da hacim ile çarpılarak hesaplanmıştır. WHO’nun belirtmiş olduğu sperm parametre değerleri Tablo 5.5.6.1’de gösterilmiştir.



Şekil 5.5.6.1: Dansite gradyan yöntemi ile yıkanmış semen örneği.

Tablo 5.5.6.1: WHO, Semen karakteristik özelliklerinin alt referans limitleri [1].

Parametre	Alt referans limiti
Semen hacmi (ml)	1,5 (1,4–1,7)
Toplam sperm sayısı ( $10^6$ /ejakülat)	39 (33–46)
Sperm konsantrasyonu ( $10^6$ / ml)	15 (12–16)
Toplam motilite (PR+NP, %)	40 (38–42)
İleriye doğru hareketlilik (PR, %)	32 (31–34)
Vitalite (canlı sperm, %)	58 (55–63)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3,0–4,0)
Uzlaşılacak diğer eşik değerler	
pH	$\geq 7,2$
Peroksidaz pozitif lökositler ( $10^6$ /ml)	$< 1,0$
MAR testi (partiküllere bağlı hareketli sperm, %)	$< 50$
Immunobead test (boncukların bağlandığı hareketli sperm, %)	$< 50$
Seminal çinko ( $\mu\text{mol}$ /ejakülat)	$\geq 2,4$
Seminal fruktoz ( $\mu\text{mol}$ /ejakülat)	$\geq 13$
Seminal nötral glikozidaz (mU/ejakülat)	$\geq 20$

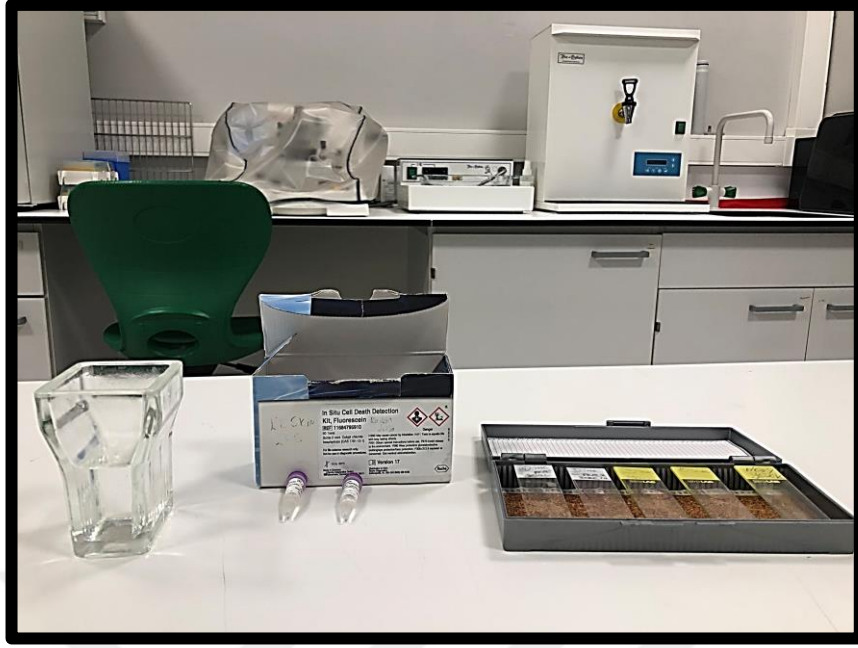
## 5.6. DNA Fragmentasyon Analizi



**Şekil 5.6.1: Sperm Örneklerinin DNA fragmentasyon analizi için hazırlanması.**

DNA fragmentasyon analizi, Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (Tunel) yöntemi kullanılarak analiz (In situ cell death detection kit, Rosche, İsviçre) edilmiştir. Bu yöntem bir florokrom veya başka bir işaretleyici ile etiketlenmiş deoksinükleotitlerin DNA çift sarmal kırıklarının 3-hidroksil uçlarına bağlanmasını katalize eden bir enzim olan terminal deoksinükloetidil transferazın (TdT) kullanımına dayanmaktadır. Şekil 5.6.1’de görülen sperm örnekleri DNA fragmentasyon analizi için ependorf tüplerinde bekletilmiştir. Yeni hazırlanmış preparatlar %4 PFA (Paraformaldehit) içinde oda sıcaklığında 20 dakika bekletilmiştir (Şekil 5.6.2). Daha sonra preparatlar 5 dakika 3 kez PBS ile yıkanmıştır.

Akabinde preparatlar permeabilizasyon solüsyonu ile 2 dakika buz üzerinde inkübe edilmiştir. Ardından preparatlar 37°C’de Tunel reaksiyon solüsyonu ile 1 saat karanlık nemli bir odada inkübe edilmiştir. Preparatlar 5 dakika 3 kez PBS ile yıkanmıştır. Ardından 3-5 dakika DAPI boyası uygulanmıştır. FloroMount ile preparatlar lamel ile kapatılmıştır. Preparatlar konfokal mikroskopuyla (Zeiss LSM 800, Almanya) yeşil boyananlar fragmente (+), mavi boyananlar fragmente (-) olarak sınıflanarak her preparattan 100 sperm sayılarak değerlendirilmiştir.



Şekil 5.6.2: DNA fragmantasyon analizine hazırlık işlemleri görülmektedir.

### 5.7. Kromatin Yapı Analizi



Şekil 5.7.1: Sperm kromatin yapısı analizi işlemlerine hazırlık

Sperm kromatin yapısı Toluidin Mavi boyama yöntemiyle analiz edilmiştir. (Şekil 5.7.1). Toluidine Mavi boyası, DNA zincirinin fosfat grubuna bağlanır ve sperm şekil kromatin kondensasyon durumunu ve dolaylı olarak DNA fragmentasyonunu gösterir. Hava ile kurutulmuş sperm yayma örnekleri 4 °C'de %96'lık etanol (Merck, Almanya) aseton (Bdh prolabo, Fransa) içerisinde 1 saat fikse edilmiştir. Daha sonra preparatlar 0.1 Normal HCL (Merck K50227117 818, Almanya) içerisinde (Fosfat gruplarına boyanın bağlanabilmesi için) 5 dakika +4 C°'de hidrolize ettikten sonra distile su ile yıkanmıştır. Akabinde preparatları 10 dakika %0,05 Toluidin Blue (Empire Genomics, Amerika) boyasında bekletilerek boyanmıştır. Soluk mavi sperm hücreleri boyanmamış (kromatin yapısı bozulmamış) olarak değerlendirilmiştir. Koyu mavi ya da mor spermeler boyanmış (kromatin yapısı bozuk) olarak değerlendirilmiştir. Her preparatta en az 100 hücre sayılmış , boyanan ve boyanmayan sperm yüzdesi hesaplanmıştır.

### **5.8. İmmünohistokimyasal Analiz (IHC)**

Hazırlanan preparatlar %4'lük paraformaldehit (PFA) ile oda sıcaklığında 20 dakika fikse edilmiştir. Üç defa 5'er dakika PBS (Fosfat tompon solüsyonu) içerisinde yıkama yapılmıştır. Metanol içerisinde %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Hidrojen peroksit) hazırlanmıştır (45 ml metanol 5 ml %30 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eklenerek hazırlanır). Daha sonra lamalar içerisinde konmuş ve oda sıcaklığında 20 dakika bekletilmiştir. Antijen geri kazanımı amacıyla Sitrat buffer (Bio Optica 15M-103, İtalya) solüsyonu hazırlanmış ve 800 watta kaynayanaya kadar preparatlar Sitrat buffer solüsyonu (Bio Optica 15M-103, İtalya) ile inkübe edilmiş ve sonrasında 200 watt'lık mikrodalga (Samsung, Türkiye) içerisinde 10 dakika boyunca kaynatılmıştır. Ardından preparatlar 30 dakika soğumaya bırakılmıştır.

Bloklama amacıyla oda sıcaklığında humidified chamber içindeki preparatlara 10 dakika protein blocking solüsyonu (Abcam, İngiltere) uygulanmış ve bekletilmiştir. Akabinde PKA antikoru (SAB4502337, Sigma Aldrich, Çin)

hazırlanmış ve her bir lamın üzerine 50 mikrolite konmuştur (Dilüsyon oranı 1:200). 1 kez PBS (Sigma-Aldrich P4417-100, Amerika) ile yıkanmıştır. Ardından PBS ile 3 kez 5'er dakika yıkanan preparatlara biotinlenmiş goat anti-polyvalent (Abcam, İngiltere) 10 dakika uygulanmıştır. Yine üç defa 5'er dakika PBS ile yıkanmıştır. Yıkamanın ardından 10 dakika streptavidin peroksidaz (Abcam, İngiltere) uygulanmış ve ardından 3 defa 5'er dakika PBS ile yıkanmıştır. İmmünohistokimyasal reaksiyonun görünürlüğünü saptamak amacıyla 10 dakika DAB, (Diaminobenzidin) (ScyTek ACC999, Amerika) uygulanmış ve yine üç defa 5'er dakika PBS ile yıkanmıştır. Karşıt boyama için Mayer's hematoksilen (Bio Optica, İtalya) ile 5 dakika boyandıktan sonra distile su ile 10 dakika yıkanmıştır. Ardından preparatlar artan alkol serilerinden 1'er dakika geçirilerek 20 dakika ksilen (İsolab, Almanya) içinde tutulmuş ve biomount (Bio-optica, italya) kullanılarak lamel ile kapatılarak mikroskop altında incelenmiştir.

Her preparatta skorlama, ekspresyonun olmadığı ya da kafa, akrozom, boyun, kuyrukta ekspresyon olarak sınıflandırılmış ve ekspresyon yok ise 1, iki yerde ekspresyon varsa 2 ve 3 yerde ekspresyon varsa 3 ve tüm bölgelerde ekspresyon varsa 4 denilerek puanlanmış ve 100 sperm bu şekilde skorlanmıştır.

### **5.9. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 22.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyen ortalama değişkenlerin analizi için Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında analiz edilip, anlamlılık seviyesi ( $p < 0,05$ ) olarak kabul edilmiştir.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Sperm Parametreleri

İlaç kullanan ve kullanmayan olguların sperm parametreleri Tablo 6.1.1 ve Tablo 6.1.2 'de verilmiştir. İlaçlara göre grupların sınıflandırılması Tablo 6.1.3'de gösterilmiştir. İlaç kullanan ve kullanmayan grup ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 6.1.4'te gösterilmiştir. İncelenen sperm parametrelerinden semen hacmi (3,6 ml'den 2,01 ml'ye düşmüş) ve sperm sayısında (127,4 mil'dan 61,6 mil'a azalmış) ilaç kullanan grupta anlamlı derecede azalma gözlemlenmiştir ( $p<0.05$ ) (Şekil 6.1.1 ve Şekil 6.1.2). Sperm morfolojisi de Şekil 6.1.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 6.1.1: İlaç kullanan bireylerin spermiogram değerleri (1-14), ilaç kullanmayan normoozospemik hastaların spermiogram değerleri (20-34).**

NO	HACİM (ml)	KNSTR (10 <sup>6</sup> /ml)	MTLT (%)	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	TOPLAM SAYI (milyon/ejekülat)	MORF (nor) 10 <sup>6</sup> /ejekülat	BAŞ DEFK (%)	BOYUN DEFK (%)	KUYRUK DEFK (%)
1		7	42				58	1				
2		19	63				37	17				
3		42	69	12	44	3	31		4			
4		46	40	0	36	4	41		2			
5		72	28	0	22	6	60		2			
6	0,6	3	33	0	11	22	72	1,8	0	67	14	19
7	2	58	48	27	15	6	67	116	3	69	13	15
8	4	4	11				52	44	0	72	18	10
9	1,7	19	31	21	10		69	32	3	67	17	13
10	1,6	42	66	31	24	11	34	67	4	62	17	17
11	4	45	51	15	22	14	49	180	0	72	16	12
12	1	5	80	20	40	20	20	5	2	68	16	14
13	2	93	93	4	86	3	7	186	4	69	16	11
14	1,2	23	48	9	30	9	52	28	2	66	18	14

HCM: Hacim, KNSTR: Konsantrasyon, MTLT: Motilite, MORF: Morfoloji (normal), DEFK: Defekt



**Tablo 6.1.2: İlaç kullanmayan normoozospemik hastaların spermiogram değerleri (20-34).**

NO	HACİM (ml)	KNSTR (10 <sup>6</sup> /ml)	MTLT (%)	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	TOPLAM SAYI (milyon/ejekülat)	MORF (nor) 10 <sup>6</sup> /ejekülat	BAŞ DEFK (%)	BOYUN DEFK (%)	KUYRUK DEFK (%)
20	4,1	30	77	10	47	20	23	123	4	63	17	16
21			86				14	44				
22	3,6	37	54	16	16	19	49	133	4	67	13	16
23			43				57	16				
24	1,9	18	28	3	11	14	72	34	3	67	15	15
25			86				14	44				
26			75				25	160				
27	4,5	39	69	25	26	18	31	175	6	63	67	14
28	5,7	13	31	0	23	8	69	74	1	70	13	16
29	3,8	13	61	23	23	15	39	49	4	65	16	15
30	1,6	8	37	5	12	20	63	13	0	74	16	10
31	4	48	67	4	44	19	33	192	3	75	15	11
32	2,5	74	78	16	54	8	22	185	4	69	15	19
33	3,5	70	80	31	47	3	20	245	4	71	13	12
34	5	85	62	10	38	14	38	425	2	51	24	23

HCM: Hacim, KNSTR: Konsantrasyon, MTLT: Motilite, MORF: Morfoloji (normal), DEFK: Defek

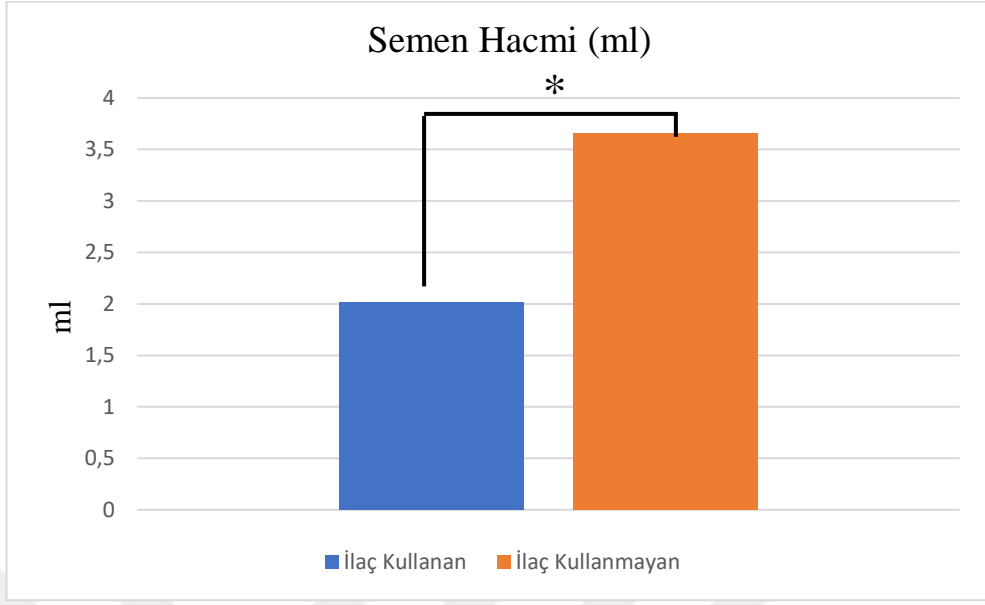
**Tablo 6.1.3: İlaç gruplarının sperm parametreleri için ortalama değerleri.**

**SPERM PARAMETRELERİ ( ORTALAMA)**

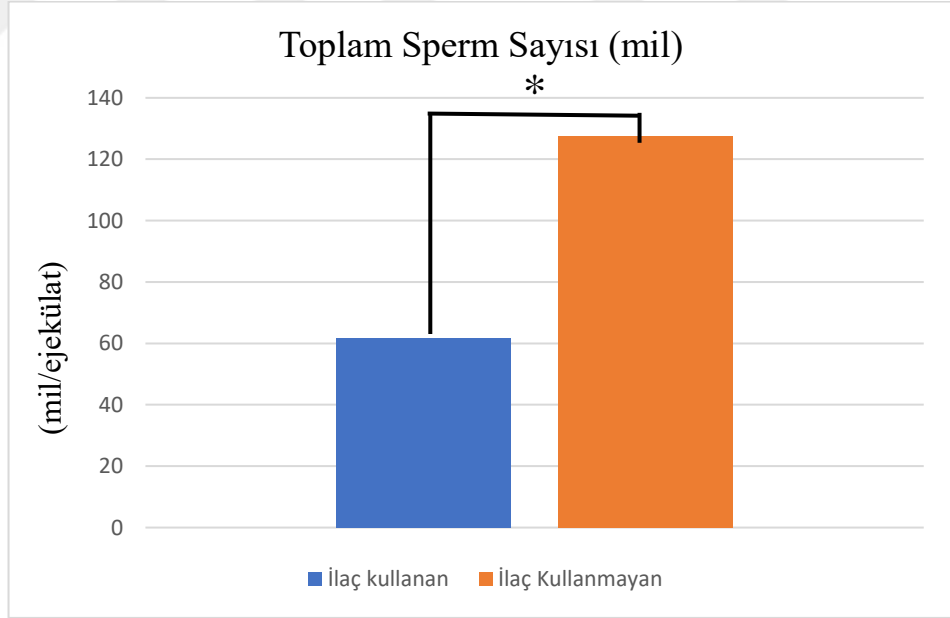
<b>İlaç grupları</b>	<b>Kişi sayısı</b>	<b>Sperm Sayısı (milyon/ejekülat)</b>	<b>Semen Hacmi(ml)</b>	<b>Sperm Kontrasyonu (10<sup>6</sup>/ml)</b>	<b>Sperm motilite (%)</b>	<b>Sperm morfolojisi (10<sup>6</sup>/ejekülat)</b>
<b>SSRI</b>	5	1,8	0,06	30,2	38,2	2
<b>SNRI</b>	1	116	2	58	48	3
<b>NDRI</b>	1	67	1,6	42	66	4
<b>Antipsikotik</b>	4	16,9	1,8	4	41,3	2
<b>Duygu durum düzenleyici</b>	3	36	1,3	29,6	71,6	3,3
<b>antihistamin</b>	1	17		19	63	
<b>Benzodiazepin</b>	1	116	2	58	48	3
<b>Antiepileptik</b>	4	110,5	2,9	40,25	39	3,5

**Tablo 6.1.4: Psikofarmakolojik ilaç kullanan ve psikofarmakolojik ilaç kullanmayan bireylerin ortalama sperm parametreleri (Ort±SD).**

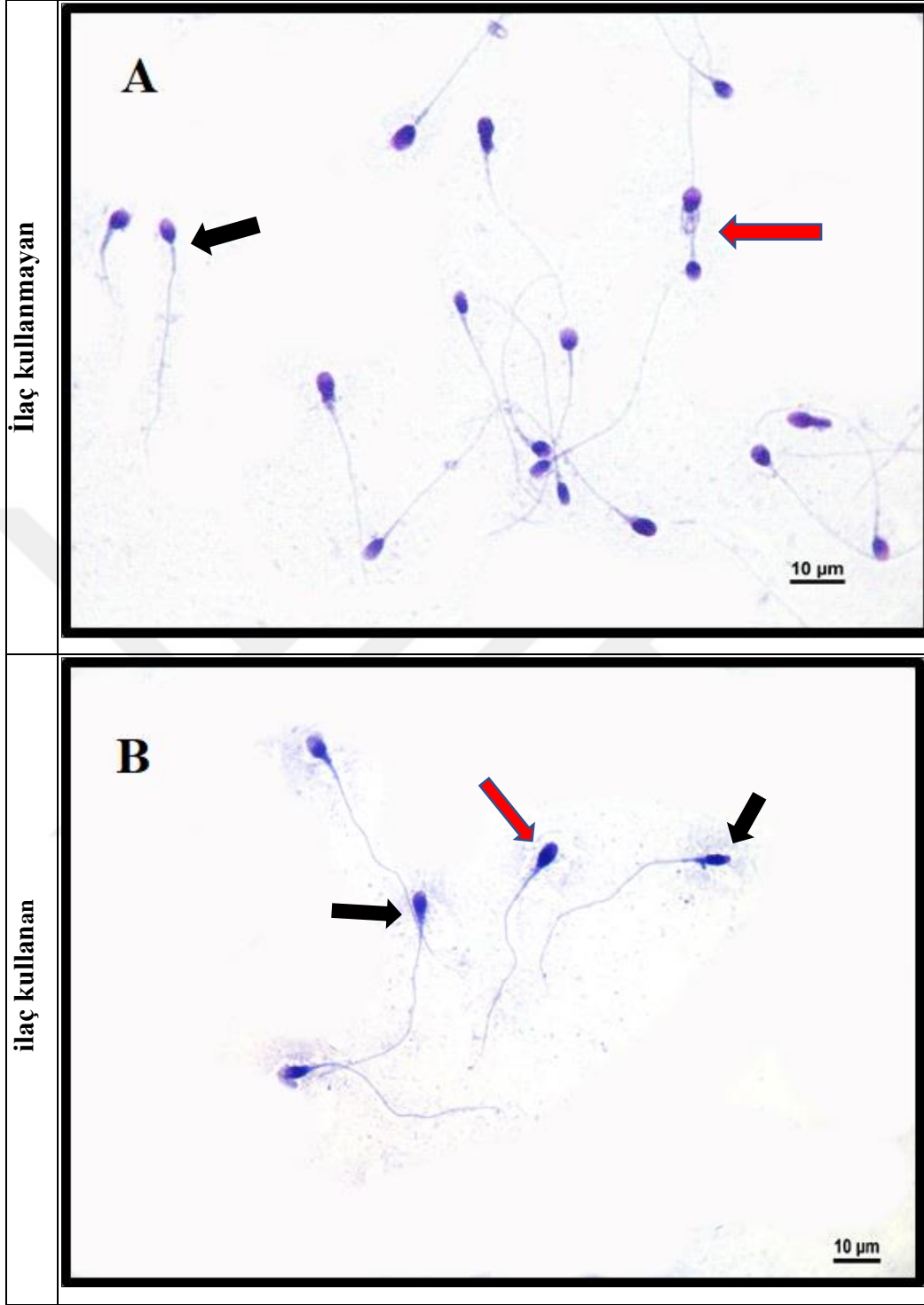
SPERM PARAMETRELERİ	İLAÇ KULLANAN	İLAÇ KULLANMAYAN	p DEĞERİ
<b>Hacim (ml)</b>	2,01 ± 1,21	3,65 ± 1,25	<b>0,016 *</b>
<b>Konsantrasyon (10<sup>6</sup>/ml)</b>	34,14 ± 27,6	39,54 ± 26,88	0,647
<b>Prograsif Motil Sperm Sayısı (%)</b>	5,83 ± 5,42	10,77 ± 20,83	0,841
<b>Total Progresif Sperm Sayısı</b>	14,29 ± 12,486	20,95 ± 24,54	0,887
<b>Sperm Dışı Hücre</b>	0,29 ± 0,391	0,5820 ± 0,8789	0,313
<b>Toplam Motilite (%)</b>	48,07 ± 25,34	62,26 ± 19,57	0,134
<b>A (%)</b>	12,64 ± 11,138	13,00 ± 10,08	0,797
<b>B (%)</b>	30,91 ± 21,468	31,00 ± 15,48	0,562
<b>C (%)</b>	9,8 ± 6,9	14,36 ± 5,74	0,173
<b>D (%)</b>	52,5 ± 14,75	41,7 ± 11,83	0,331
<b>Toplam Sayı (milyon/ejekülat)</b>	61,61 ± 68,73	127,46 ± 110,32	<b>0,017 *</b>
<b>Morfoloji (normal) (10<sup>6</sup>/ejekülat)</b>	2,17 ± 1,53	3,18 ± 1,66	0,151
<b>Baş Defekti (%)</b>	68,00 ± 3,08	66,81 ± 6,58	0,882
<b>Boyun Defekti (%)</b>	16,11 ± 1,7	20,36 ± 15,76	0,412
<b>Kuyruk Defekti (%)</b>	13,89 ± 2,8	15,18 ± 3,65	0,412



**Şekil 6.1.1: İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama semen hacmi sonuçları gösterilmektedir. \* İstatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ )**



**Şekil 6.1.2: İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama sperm sayısı sonuçları gösterilmektedir\* İstatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,05$ )**



**Şekil 6.1.3: Sperm morfoloji analizi (Diff Quick Boyama):**

(A) Psikofarmakolojik ilaç kullanmayan : normal sperm (siyah ok) ve anormal sperm (kuyruk defekti) (kırmızı ok)

(B): Psikofarmakolojik ilaç kullanan bireylerde baş defekti gözlenen (siyah ok) ve akrozom defekti gözlenen (kırmızı ok) sperm örnekleri gösterilmiştir.

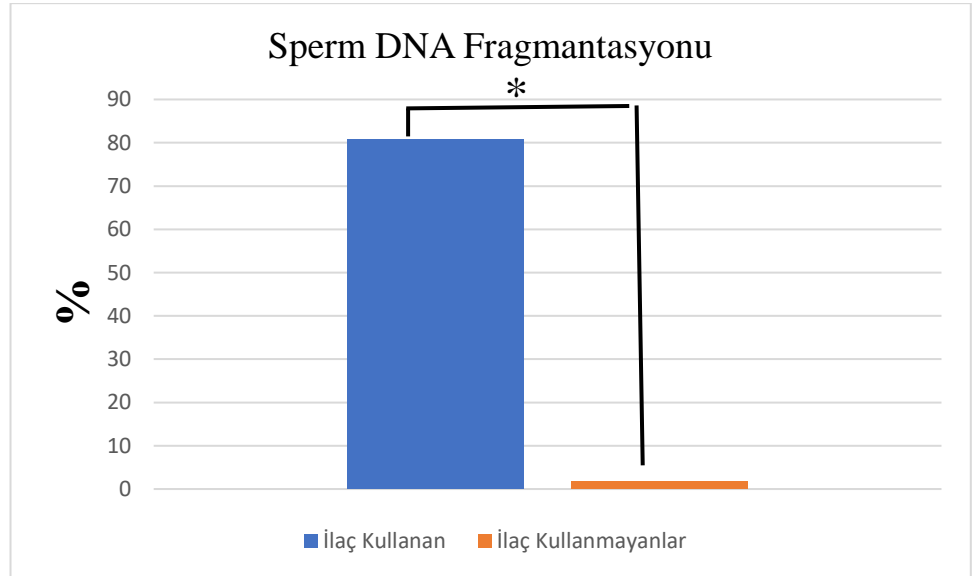
## 6.2. DNA Fragmantasyonu (TUNEL)

Çalışmamızda DNA fragmantasyonunun ilaç kullanan ve kullanmayan kişilerdeki değerleri (Tablo 6.2.1) de gösterilmiştir. Tunel görüntüleri ise (Şekil 6.2.1) ve şekil (Şekil 6.2.2) de gösterilmiştir.

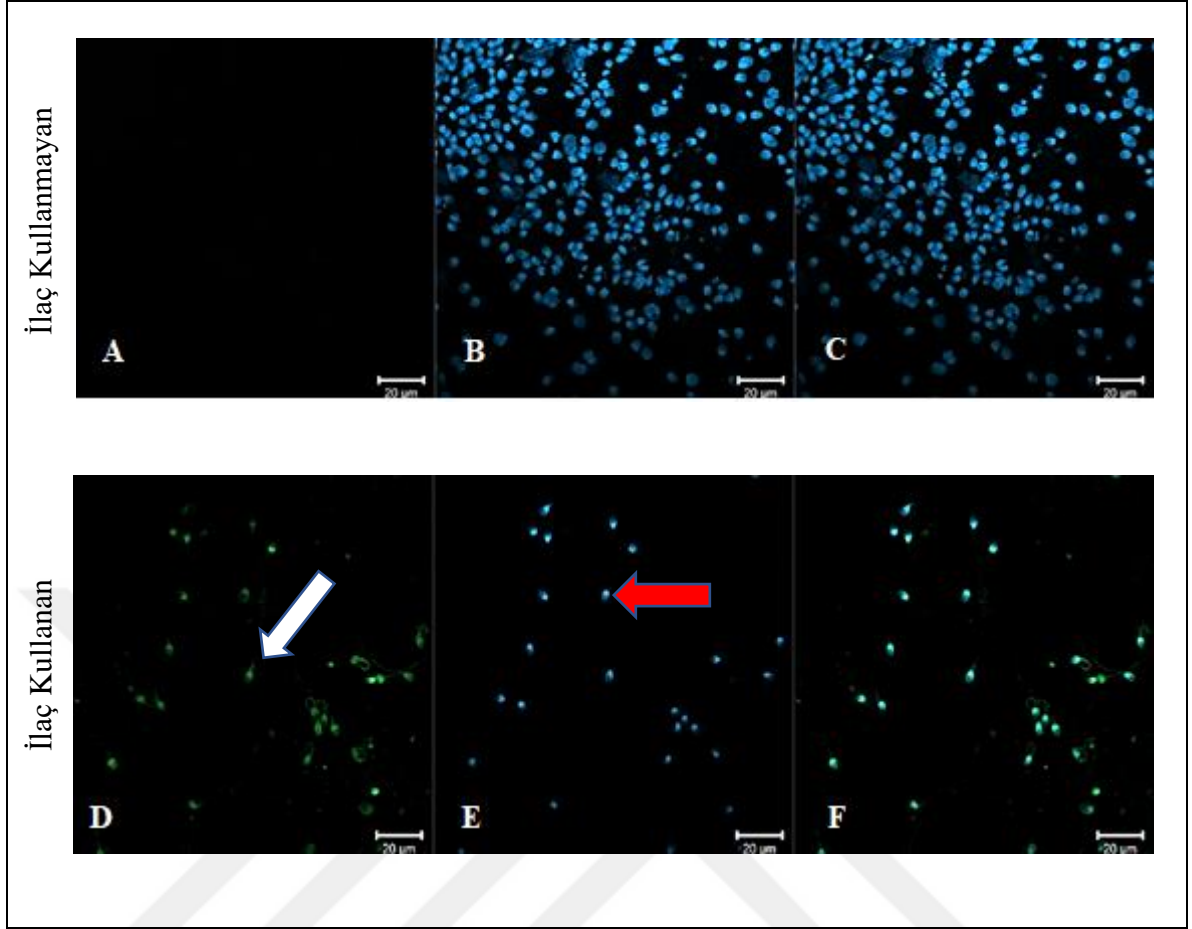
İstatistiksel sonuçlara göre ilaç kullanan gruptaki bireylerin ortalama DNA fragmantasyonu ilaç kullanmayanlara oranla (%1.1'den %80,7'e yükselmiş) anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Tablo 6.2.1: Hastaların DNA Fragmantasyonu Sonuçları. (%Ort±SD).**

	İLAÇ KULLANAN	İLAÇ KULLANMAYAN	<i>p</i> DEĞERİ
DNA Fragmantasyonu (%)	80,75 ± 7,8	2,20 ± 4,91	<b>0,016 *</b>



**Şekil 6.2.1: İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama DNA fragmantasyonu sonuçları gösterilmektedir. \* İstatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ )**



**Şekil 6.2.2: İlaç kullanan ve kullanmayan grupta Tunel (DNA fragmentasyonu) analiz sonuçları (X40).** Tunel: Beyaz ok Tunel (+) sperm hücrelerini, kırmızı ok ise Tunel (-) sperm hücrelerini göstermektedir.

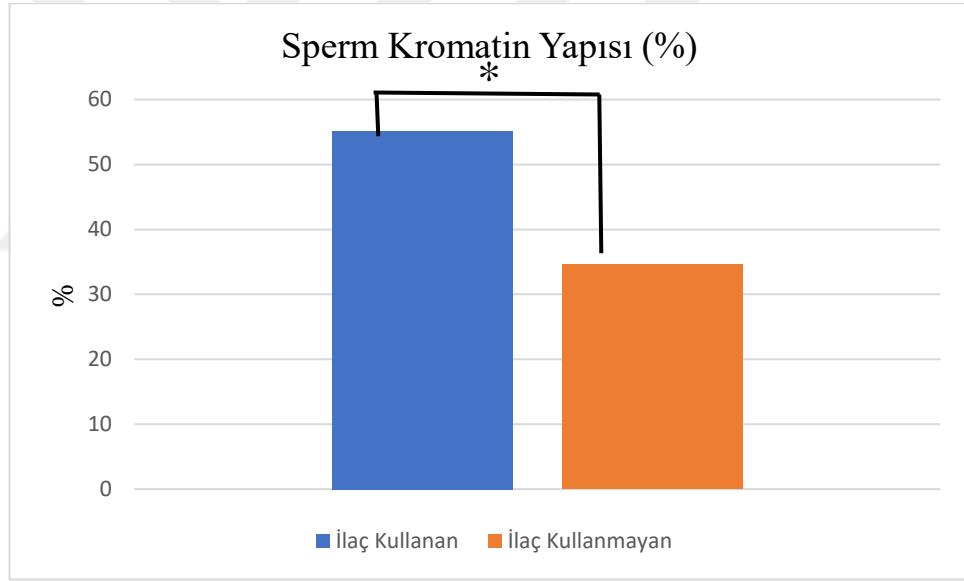
### 6.3. DNA Kromatin Bütünlüğü

Çalışmamızda kromatin bütünlüğü analizi için Toluidin Mavi analizi sonuçları Tablo 6.3.1’de, görüntüleri ise Şekil 6.3.1’de ve Şekil 6.3.2 ‘de gösterilmiştir.

İstatistiksel sonuçlara göre ilaç kullanan hastaların ortalama sperm kromatin bütünlüğü bozukluğu ilaç kullanmayanlara göre fazla (%34,5’den %55,1’a) gözlemlenmiştir ( $p<0,05$ ).

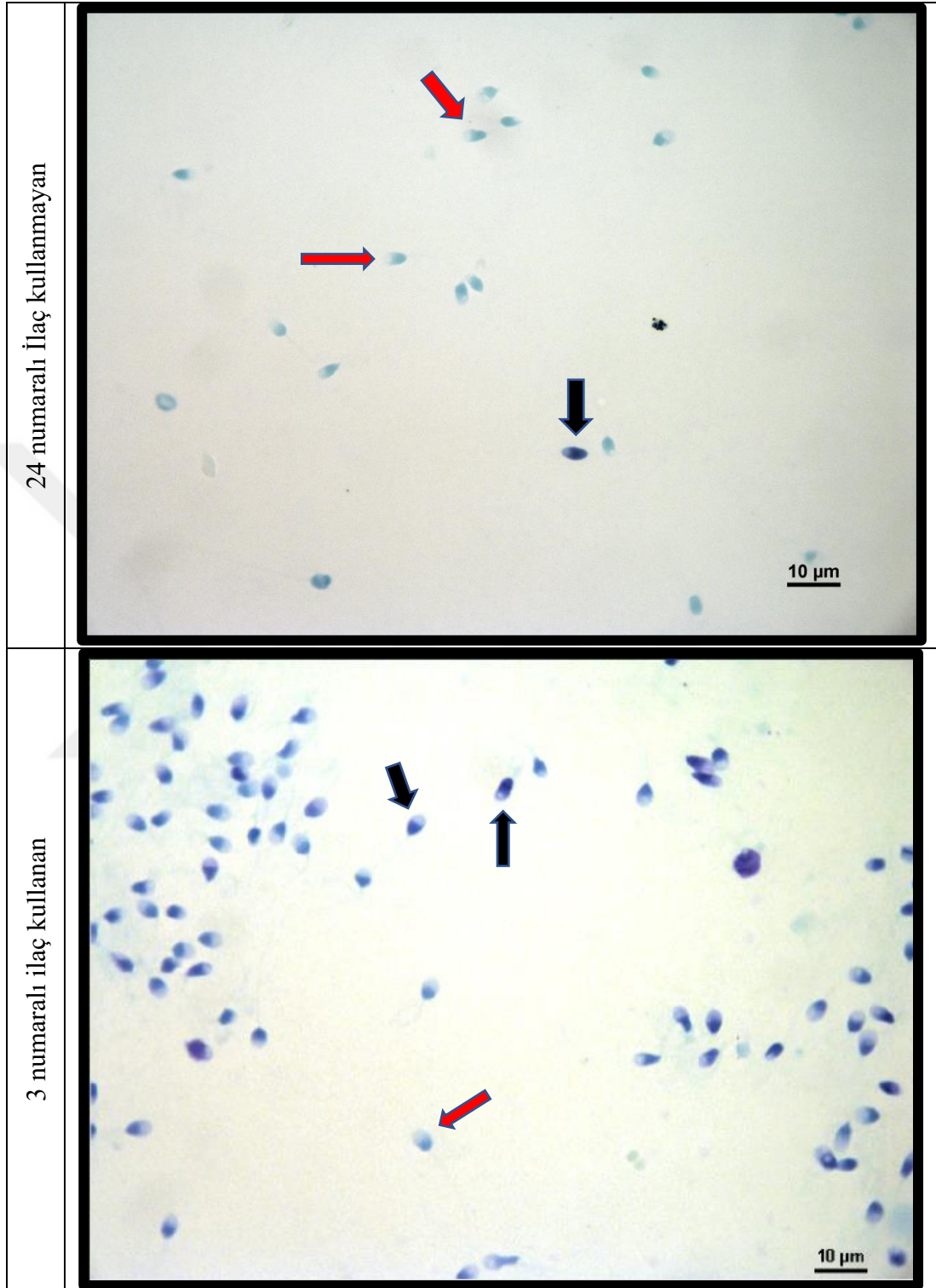
**Tablo 6.3.1: Hastaların kromatin bütünlüğünün istatistiksel sonuçları (Ort±SD).**

	İLAÇ KULLANAN	İLAÇ KULLANMAYAN	<i>p</i> DEĞERİ
<b>Kromatin Bütünlüğü (%)</b>	54,66 ± 17,81	39,25 ± 15,691	<b>0,0059 *</b>



**Şekil 6.3.1: İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama kromatin bütünlüğü sonuçları gösterilmektedir. \* İstatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,05$ )**





**Şekil 6.3.2: Sperm hücrelerindeki kromatin yapısı toluidine mavisi boyasıyla gösterilmiştir. İlaç kullanan (3 numara) ve ilaç kullanmayan (24 numara) bireylerde siyah ok: tb (+) kırmızı ok ise: tb (-) olarak gösterilmiştir. (X100)**

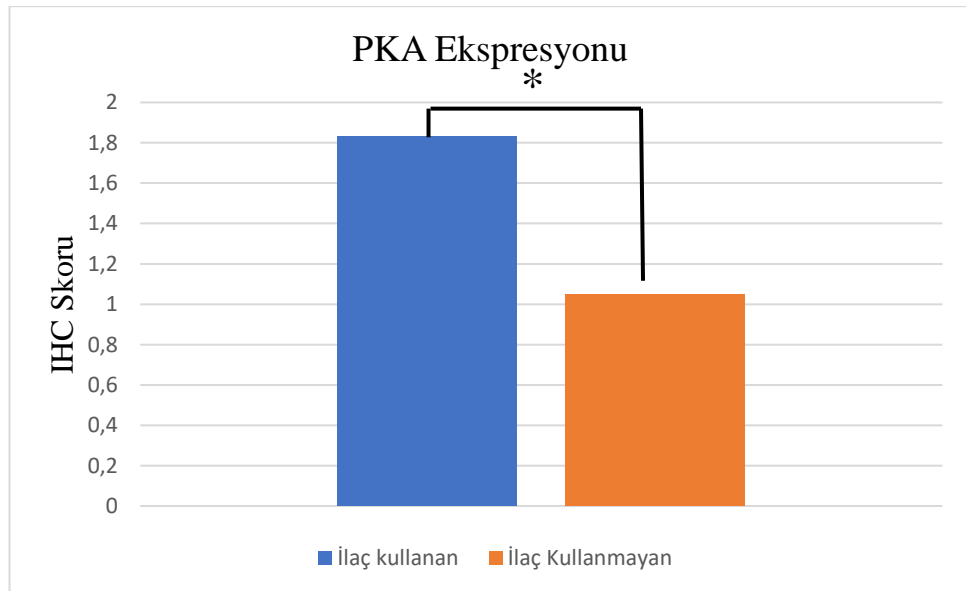
#### 6.4. PKA Proteini Ekspresyonu

Çalışmamızda cAMP bağımlı PKA yolu proteinlerinin ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların parametreleri arasındaki ilişki Tablo 6.4.1 'de gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal analiz sonuçları Şekil 6.4.1, Şekil 6.4.2, Şekil 6.4.3 ve Şekil 6.4.4 ve Şekil 6.4.5’de gösterilmiştir.

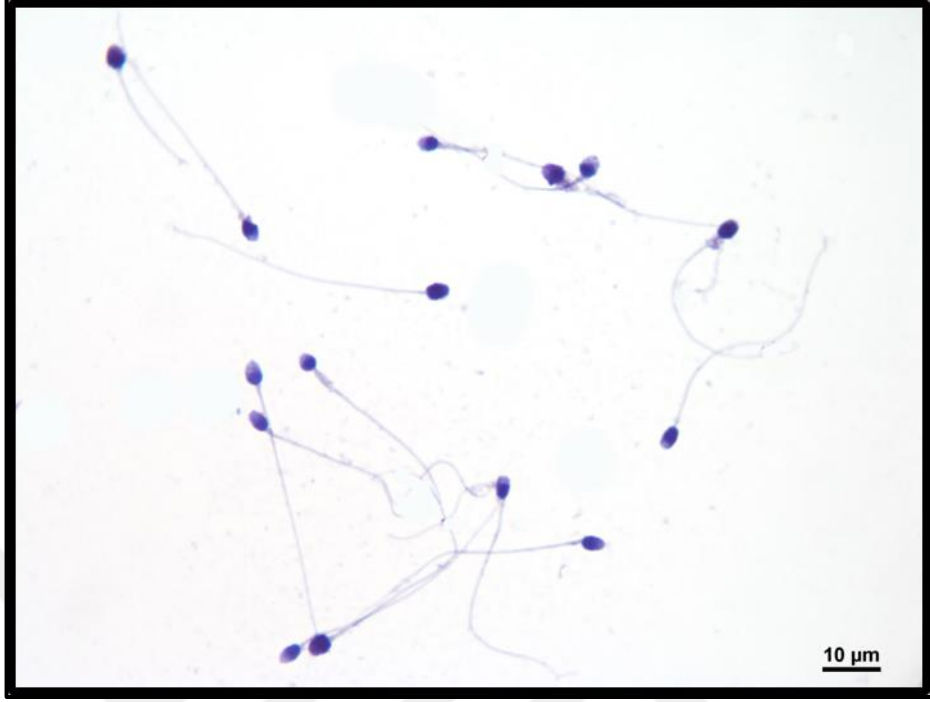
İstatistik sonuçlarına göre: ilaç kullanan hastaların sperminde ortalama PKA ekspresyon seviyesi ilaç kullanmayan bireylere göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur (1,05’den 1,83’e) ( $p<0,05$ ).

**Tablo: 6.4.1: Hastaların PKA protein ekspresyonu istatistik sonuçları (Ort±SD)**

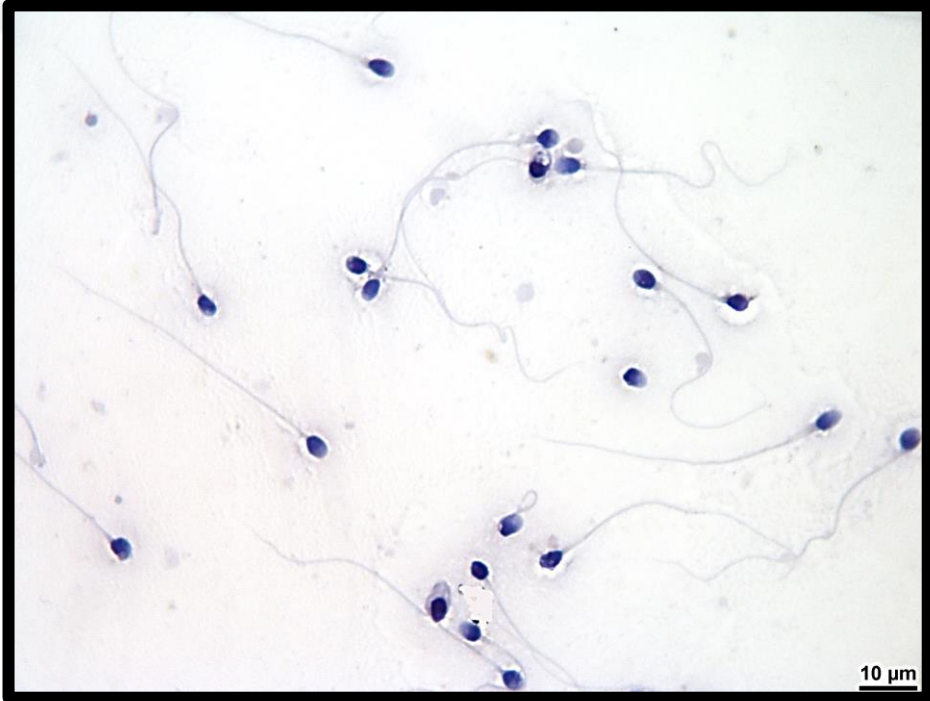
	İLAÇ KULLANAN	İLAÇ KULLANMAYAN	<i>p</i> Değeri
İHC SKORU	12,21 ± 0,44	5,61 ± 1,11	0,03*



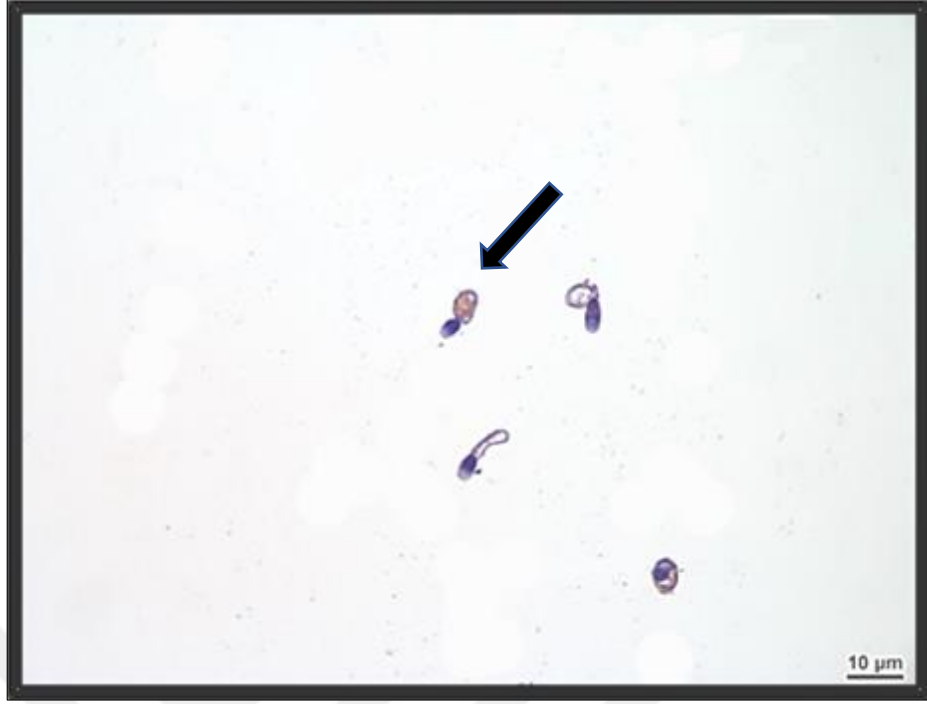
**Şekil 6.4.1: İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama PKA proteini ekspresyonu sonuçları gösterilmektedir. \* İstatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ )**



Şekil 6.4.2: PKA proteinin immünohistokimyasal analizi. negatif kontrol (X100)



Şekil 6.4.3: Psikofarmakolojik ilaç kullanmayan 20 numaralı bireyin sperm PKA proteinin immünohistokimyasal analizi. Ekspresyon gözlemlenmemektedir. (X100)



**Şekil 6.4.4: İlaç kullanan 3 numaralı hastanın sperminin PKA proteininin immünohistokimyasal analizi. Ok başı kuyrukta gözlemlenen PKA ekspresyonu göstermektedir (X100)**



**Şekil 6.4.5: İlaç kullanan 3 numaralı hastanın sperminin PKA proteininin immünohistokimyasal analizi. Siyah ok: boyun bölgesindeki ekspresyonu göstermektedir. (X100)**

## 7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Psikofarmakolojik ilaçların erkek infertilitesi (HPG eksen bozulması ve cinsel işlev bozukluğu haricinde sperm parametreleri, sperm kromatin yapısı ve DNA'sı vb.) ile ilgili yapılan çalışma sayısı az ve sınırlıdır ayrıca aralarındaki ilişki tam olarak ortaya konmamıştır. Erkek infertilitesi açısından en çok çalışılan antidepresanlar SSRI'lardır [8,55].

Çalışmamızda psikofarmakolojik ilaç kullanan bireylerin sperm parametreleri, hücrelerindeki kromatin yapısı, DNA fragmentasyon oranları ve PKA proteini ekspresyonundaki farklılıklar araştırılmıştır. Bu amaçla, sperm parametreleri (konsantrasyon, motilite, progresif motilite, hacim ve sayı, morfoloji), cAMP aracılı PKA'nın ekspresyon seviyeleri, genetik yapı parametreleri (DNA fragmentasyonu, kromatin bütünlüğü) incelenmiştir. Çalışmamızda sperm parametrelerinde problem olmayan normozoospermik (DSÖ kriterlerine göre) erkekler kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

### 7.1. Sperm Parametreleri

Sperm parametrelerinin psikofarmakolojik ilaçlar ile etkileşimini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Bunların çoğu SSRI grubu antidepresan çalışmalarıdır. Bu çalışmalardan az bir kısmı sperm sonuçlarını önemli derecede etkilemediğini iddia ederken birçok çalışma ise bu ilaçların sperm parametreleri üzerine olumsuz etki gösterdiğini bildirmektedir [49,98,99,102,103].

Psikofarmakolojik ilaç gruplarının sperm parametrelerini etkilemediği çalışmalar;

SSRI'ların sperm parametreleri ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuç bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalardan birinde 18-65 yaş arası gönüllülere SSRI tip antidepresan olan Paroksetin uygulanan bireylerin sperm parametrelerinde (hacim, konsantrasyon, motilite ve morfoloji) önemli ölçüde değişme gözlemlenmemiştir [49].

SSRI'ların sperm üzerindeki etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada sperm membranının sülfhidril gruplarına bağlanma ve sperm öldürücü etkisi bildirilmiştir [98,99]. Bir deneyde seyreltilmiş SSRI'lar (Paroksetin, Sertralin, Sitalopram) ve farklı

insan semen örnekleri in vitro olarak karıştırılarak mikroskop altında incelenmiştir [103]. Her üç SSRI grubu ilacın da sperm hareketliliğinde ve canlılığında bir azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum muhtemelen hem sperm hem de iç mitokondri membranları ile etkileşimleri ile ilişkilendirilmiştir [103].

Yapılan bir başka çalışmada, 6 aydan uzun süre depresyon için SSRI'lar (Sitalopram ve Sertralin) reçete edilen oligoastenospermi öyküsü olan iki vaka incelenmiştir. SSRI kesildikten sonraki birkaç hafta içinde sperm parametrelerinde belirgin iyileşme gözlemlenmiştir. Sperm parametrelerinin (sayı, hareketlilik ve morfoloji) bu hızlı bozulma ve iyileşmesi göz önüne alınarak SSRI'lerin sperm üretiminden ziyade sperm taşınmasını etkileyebileceğini öne sürmektedir [66].

Bir çalışmada erkek kilosu ve erkek infertilitesi üzerine etkileri, buna ek olarak SSRI tipi antidepresan kullanımı ve sigara kullanımı gibi çeşitli faktörlerle birlikte incelenmiştir. SSRI ile kilo problemi kombinasyonu ve diğer psikotropik ajan tedavisi yapılan erkeklerde, sperm hareketliliğinde önemli ölçüde azalma görülmüştür. Düşük sperm konsantrasyonu ve morfolojisi gözlemlenmiştir [64]. Bizim çalışmamızda SSRI kullanımı sperm parametrelerinin bir kısmını (hacminde ve sayısında) etkilemiş ancak bir kısmını (sperm morfolojisi, sperm motilitesi) etkilememiştir.

SSRI'ların haricinde SNRI ile yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. SNRI'ler etkilerini hem serotonin hem de norepinefrinin yeniden emilimini inhibe ederek çalışırlar. Bu sınıf ilaçlar içinde Desvenlafaksin, Levomilnasipran ve Venlafaksin vardır. SNRI'lar ile tedavi edilen hastalarda cinsel işlev bozukluğu prevalansı %58-%70 arasındadır. Bu ilaçlardan herhangi birinin sperm parametreleri üzerindeki etkilerini çalışan tek bir çalışma vardır [104].

Bu çalışmaya göre, 35 gün boyunca oral Venlafaksin 2 (mg/kg) veya Venlafaksin (2mg/kg) + C vitamini (10 mg/ kg) verilen 40 yetişkin erkek fare incelenmiştir. Tek başına Venlafaksin ile tedavi edilen fareler, kontrollere kıyasla daha iyi sperm morfolojisi, daha az sperm hareketliliği ve daha az sperm canlılığı gözlemlenmiştir. Bu etkinin, Venlafaksin lipit peroksidasyonuna karşı korumadaki antioksidan özelliklerinin bir sonucu olduğu düşünülmüştür. Tek başına Venlafaksin ile tedavi edilen farelerde ve Venlafaksin, askorbik asit kombinasyonu ile tedavi edilen farelerde sperm parametreleri arasında önemli bir fark gözlemlenmemiştir [104]. Bizim çalışmamızda Venlafaksin (Efexor) kullanan bir hastanın semen hacminde

düşüş ( 5,7 ml'den 2 ml düşmüş) gözlemlenirken diğer parametrelerinde anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

Bir diğer antidepresan grubu olan NDRI ile yapılan çalışma sayısı çok azdır. NDRI, norepinefrin taşıyıcısının ve dopamin taşıyıcısının etkisini bloke ederek norepinefrin ve dopamin nörotransmitterleri için bir geri alım inhibitörü olarak işlev göstermektedir [107]. Ancak SNRI'lerin ve NDRI'lerin semen kalitesi üzerine etkilerini araştıran hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda NDRI tipi ilaç olan Wellbutrin kullanan bir hastanın sperm parametrelerinden hacim (4ml'den 1,6 ml), sayı (192 milyon/ejekülat'dan 67 milyon/ejekülat'a) ve konsantrasyonda (48 (10<sup>6</sup>/ml), 42 (10<sup>6</sup>/ml)) düşme olduğu gözlemlenmiştir.

Psikolojik rahatsızlıklar sırasında, antidepresanlar haricinde başka psikofarmakolojik ilaçlar da kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları antiepileptik ilaçlar olarak adlandırılmıştır. Antiepileptik ilaçların sperm üzerine etkisini inceleyen çalışmalar kısıtlı olduğu görülmüştür. Bu çalışmalardan bir tanesinde, dört antiepileptik ilacın insan sperm hareketliliği üzerine in vitro etkileri araştırılmıştır. Sperm hareketliliği 37 °C'de 2 saatlik ön inkübasyondan sonra ölçülmüştür. Hem in vitro hem in vivo çalışmalar antiepileptik ilaçların sperm hareketliliğini inhibe ettiğini göstermiştir. Antiepileptik ilaçların sperm zarı işlevine etkisinin, spermin hareketinin inhibe edilmesinin nedeniyle ilişkilendirilmiştir [108].

Bir diğer psikofarmakolojik ilaç grubu ise antipsikotiklerdir. Antipsikotiklerle yapılan kısıtlı çalışmalarda bu ilaçları kullanan bireylerin cinsel işlev bozuklukları olabildiği gözlemlenmiştir. Bunun sebebinin antikolinergik etkileri olduğu ve ereksiyon gücü olduğu bildirilmiştir. Antipsikotikler adrenerjik, kolinerjik ve serotonerjik sistem üzerindeki etkileriyle prolaktin düzeyinde artışa ve libidoda düşmeye neden olmuştur.

Bizim çalışmamızda ise antipsikotik ilaçlar olan İgnis (6 numara), Zyprexa (8 numara ve 12 numara) ve Largactil (8 numara) kullanan 3 hastanın sperm parametrelerinde sırasıyla; sperm sayısında (1,8 milyon/ml – 44 milyon/ml – 5 milyon/ml;  $p<0,05$ ) ve semen hacminde (0,6 ml - 4 ml - 1 ml;  $p<0,05$ ) anlamlı azalmalar gözlemlenmiştir.

Bir diğer ilaç grubu ise duygudurum düzenleyicileridir. Bu ilaç tipinin sperm üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar literatürde çok azdır. Bunlar bipolar bozukluk ve

şizofreni bozukluğunda kullanılan ilaçlardır. Lityumun cinsel isteği azaltması, ereksiyonu güçleştirmesi ve infertiliteye neden olduğu çalışmalar da görülmüştür [109].

Uzun süre Lithuril kullanan erkeklerin, serotonerjik aktivesinde azalma ve spermatogenez sürecinin etkinliğinde azalma gözlemlenmiştir. 35 gün enjeksiyon yapılan Viscacha (*Lagostomus maximus maximus*) türü üzerindeki çalışmada, Lityum dozları, Leydig hücrelerinde yıkım ve ardından plazma testosteron seviyelerinde azalma ve sperm hareketliliği, sperm canlılığında azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir. Lityum iyonu kan testis bariyerini geçebildiği için cinsel hücreleri etkilediği ayrıca hücre döngüsünü durdurarak spermilerin olgunlaşmasını ve seminifer epitelden salınmasını bozduğu bu yüzden sperm sayısının ve sperm kuyruğunun bozulmasına sebebiyet verdiği bildirilmiştir [110].

Tüm bu araştırmalara bakılarak çalışmamızın bulguları; De Lamirande E. ve ark. 2003, Kumar ve ark. 2006, Tanrikut ve ark. 2007, Relwani ve ark. 2011 ve çalışmamızda belirttiğimiz diğer araştırmacıların bulgularını desteklemektedir.

## **7.2. DNA Fragmantasyonu ve Kromatin Yapı Analizi**

Sperm DNA bütünlüğü, doğurganlığın prognozunda ve yardımcı üreme prosedürlerinin sonuçlarında büyük öneme sahip olan sperm kalitesinin bir parametresidir [106,107]. Sperm yaymalarının metakromatik nükleer bir tiyazin boyası olan toluidine mavisi (TB), mikroskopik bir yöntem olarak literatürde kullanılmaktadır [113]. Çalışmamızın bulgularına göre psikofarmakolojik ilaç kullanan bireylerde anormal kromatin yapısı gözlemlenirken, bu ilaçları kullanmayan bireylerin kromatin yapısı normal olarak gözlemlenmiştir. Buradan yola çıkarak psikofarmakolojik ilaçların sperm kromatin yapısını bozup infertiliteye neden olabileceği çalışmamızın hipotezini destekler niteliktedir. Açıklanamayan infertilite sebepleri arasında psikofarmakolojik ilaçların bulunabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda antipsikotik ilaç kullanan 3 erkek (Zyprexa, İgnis, Largactil) hastanın kromatin yapı bozukluğu 8 ve 12 numaralı hastalarda sırasıyla %60 ve %32 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin ilaç kullanmayan gruba (%4, %17 kromatin yapı bozukluğu) göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.



SSRI ile ayakta tedavi edilen 20 ile 50 yaş arasında 74 depresyon hastasının dahil edildiği bir çalışmada, hastaların depresyon derecelendirilmesi yapılmıştır. SCSA yöntemi ile kromatin fragmentasyon derecesi ölçülmüştür. Sonuçlar genellikle akrinin turuncusu boyanarak yeşil floresans (sperm kromatininde çift sarmallı doğal DNA) ile kırmızı floresans (sperm kromatininde tek sarmallı veya ısıyla denatüre edilmiş DNA) iki değişkenli sitogram kullanılarak gösterilmiştir. SSRI alan hastalarda tüm sperm parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve bizim hipotezimiz doğrultusunda artmış sperm DNA hasarı gözlemlenmiştir. SSRI tedavisinin kesilmesinin spermatogenez üzerindeki bu olumsuz etkisini tersine çevirip çevirmediği belirsizliğini korumaktadır. Bu ilaçların semen kalitesinde gözlemlenen bozulmasının infertilite üzerindeki etkisini aydınlatmak için gelecek çalışmalarda bu konu dikkate alınmalıdır [50]. Bizim çalışmamızda SSRI grubu ilaç (Paxil, Paxera, Lustral) kullanan hastalar da sperm parametrelerinde (hacim 0,6 ml) kromatin bütünlüğünde (%46 kromatin yapı bozukluğu) ve DNA fragmentasyonunda (%80) anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

SNRI ve NDRI'ların kromatin yapı bütünlüğü ve DNA fragmentasyonu üzerine yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ilk defa SNRI ilaç olan Venlafaksin kullanan bireylerin sperm parametreleri, kromatin yapısına bakılmıştır ve %60 oranında kromatin bozukluğu bulunmuştur. Ayrıca NDRI tipi antidepresan olan Bupropion kullanan hastalarda %47 oranında bozuk kromatin yapısı gözlemlenmiş, %70 oranında ise DNA fragmentasyonuna rastlanmıştır.

Çalışmamızda antiepileptik iki ilaç kullanan 2 erkek hasta (Depakin) ve 1 erkek hasta (Lamictal) mevcuttur ve bu gruptaki hastalar psikofarmakolojik ilaç kullanan hastalara kıyasla, 8 numaralı (Depakin kullanan), 9 numaralı (Depakin kullanan) ve 11 numaralı (Lamictal kullanan) hastaların kromatin bütünlüğü oranları sırasıyla; %60, %41 ve %67 olarak bulunmuştur. 11 numaralı hastanın DNA fragmentasyon oranı %70 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda Lityum kullanan 3 erkek hastanın sperm kromatin bütünlüğünde anlamlı düşüş ve DNA fragmentasyonunda anlamlı artış gözlemlenmiştir (kromatin yapı bozukluğu %58, DNA fragmentasyon oranı %86). Sperm parametrelerinde ise 10 ve 12 numaralı hasta için; sperm sayısında (67 milyon/ml – 5 milyon/ml;  $p<0,05$ ) ve

semen hacminde (16 ml – 1 ml;  $p<0,05$ ) ilaç kullanmayan gruba göre anlamlı düşüş gözlemlenmiştir. Bu veriler hipotezimizi destekler niteliktedir.

Çalışmamızda, Tunel tekniği ile analiz ettiğimiz sperm DNA fragmentasyonunda psikofarmakolojik ilaç kullanan bireylerde ilaç kullanmayan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir ( $p<0,05$ ). Çalışmamızla benzer sonuçları olan, 18-65 yaş arası 35 sağlıklı gönüllü erkek ile SSRI tipi antidepresan (Paroksetin) kullanılarak yapılan bir çalışmada, ilaç kullanımına bağlı olarak DNA fragmentasyonunda artış gözlemlenmiştir [49]. Bu çalışmada DNA fragmentasyon analizi için Tunel tekniği kullanılmıştır ve bu bakımdan da bizim bulgularımızla benzer nitelikte olduğu görülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda varsayılan ilişkinin aksine sperm parametrelerinde anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir. Bizim hipotezimiz doğrultusunda ise semen hacmi ve sperm sayısında anlamlı bir değişim görülmüştür. Bunun sebebinin, gönüllülere bu çalışmada sadece 5 hafta psikofarmakolojik ilaç uygulanırken, bizim çalışmamızdaki gönüllülerde ilacın ortalama kullanım süresinin daha uzun olması nedeniyle, varsayılan ilişkinin aksine bulgular çıkmasına yol açabileceği düşünülmüştür.

Erkek sperm parametrelerini ve sperm DNA fragmentasyonunu inceleyen bir çalışmada 35 sağlıklı erkek ile Paroksetin tedavisi gören hastalarda DNA fragmentasyonunda artış gözlemlenmiştir. Bir diğer çalışmada Sertralin ile tedavi edilen bir grup hastanın sperm sayısında ve normal morfoloji oranlarında azalma bunun yanında DNA fragmentasyonunda artış göstermiştir [114].

Yapılan bir çalışmada kardeş kromatin değişimi (SCE) yöntemi ile erkek farelerde Fluoksetinin doza bağlı uygulanması ile yüksek dozun SCE'nin yaklaşık iki kat, sperm anormallikleri seviyesinin ise dört kat arttığını göstermiştir. Tedavi dozu arttıkça sperm sayısı ve hareketliliğinde azalma gözlemlenmiştir ( $p<0,01$ ).

Bir diğer çalışmada antidepresan kullanımının semen kalitesi ve DNA fragmentasyonu oranları üzerine bir etki yaptığını ve üreme organlarında oksidatif stresi artırdığını göstermiştir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzerlik göstermiştir [61].

### 7.3. PKA Protein Ekspresyonu

Spermde, cAMP'ye bağımlı PKA yolağı ve bu yolağın psikofarmakolojik ilaç kullanan bireylere etkisi ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda psikofarmakolojik ilaç kullanan erkek hastaların sperm hücrelerinde PKA seviyesinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Memeli sperm kapasitasyonu sırasında gözlemlenen ilk sinyal olaylarından biri PKA aktivasyonu olarak görülmüştür. 2002 yılında memeli spermde PKA'nın varlığı ve aktivitesi rapor edilmiştir. PKA alt birimleri, spermatogonia, spermatositler ve spermatidlerde farklı şekilde ifade edilmişken, bu durum PKA sinyalinin mitoz, mayoz evrelerinde veya spermiogenezde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. PKA-Ca<sub>1</sub>, sertoli hücrelerinde, leydig hücrelerinde ve spermatogoniada bulunur, PKA-Ca<sub>2</sub>, olgun spermatidlerde sürekli ekspresyon ile pakiten evresi spermatositlerinde gelişen germ hücrelerinde bulunur ve spermde tespit edilen tek izoformu olarak tanımlanır [115].

Lityumun iyonu, cAMP ikinci haberci sisteminin aktivitesini inhibe ederek, adenilat siklaz enziminin aktivitesini bozup ve cAMP konsantrasyonunu düşürerek sperm hareketliliğini azalttığı bildirilmiştir [110].

PKA'nın sperm olgunlaşması ve hiperaktivasyonunda anahtar rollere sahip olduğu bildirilmiştir [116].

Spermde sAC ve PKA'nın devre dışı bırakılması, bozulmuş sperm hareketliliğine ve sperm spermin hiperaktivasyona girememesine bağlı olarak kısırlığa yol açtığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [116].

Daniela T. ve ark. (2003), çalışmasında bipolar bozukluğu olan hastaların trombositlerinde anormal PKA seviyelerine rastlamışlardır. PKA anormalliklerinin bipolar ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [117]. Bizim çalışmamızda da bipolar hastaların sperm hücrelerinin PKA seviyesinde ilaç kullanmayan gruba göre anlamlı bir artış gözlemlenmiştir.

## 8. SONUÇ

Bu çalışmada, psikofarmakolojik ilaç kullanan erkeklerden toplanan sperm örneklerinde, DNA fragmantasyonu, kromatin bütünlüğü, semen hacmi ve sperm sayısında anlamlı bir azalma belirlenmiştir. Ayrıca ilaç kullanımına bağlı PKA proteinin ekspresyonunda bir artış gözlemlenmiştir. Bu çalışma ile elde edilen bulguların, psikofarmakolojik ilaçların sperm parametrelerine zararlı etkilerinin ortaya konulmasına katkı sağlaması beklenmektedir.

Konu ile ilgili yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 9. KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Laboratory manual for the examination and processing of human semen. WHO Laboratuvar el kitabı insan semeninin incelenmesi ve işlemlerden geçirilmesi p.7-115. 5.baskı, Çeviren: Kadioğlu A, Türk Üroloji Derneği, 2011.
2. Tabong PTN, Adongo PB. Infertility and childlessness: a qualitative study of the experiences of infertile couples in northern ghana. 13(72):1471-2393, 2013.
3. Olayemi FO. A review on some causes of male infertility. African J Biotechnol. 9(20):2834-2842, 2010.
4. Weiser E. Psychological Disorders, pp. 62, 2014.
5. Borg ER, Chavez B. Psychotropic-induced sexual dysfunction. Ment Heal Clin. 4(3):138-145, 2014.
6. Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC, Greenblatt A, Nussbaumer B, Hansen RA, et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: Results from a systematic review with network meta-analysis. Drug Saf. 37(1):19-31, 2014.
7. Drobnis EZ, Nangia AK. Psychotropics and male reproduction. In: Advances in Experimental Medicine and Biology, pp. 63-101, 2017.
8. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/in-depth/ssris/art-20044825>. (Accessed 17.09.2019).
9. Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar. klin psikiyat. 4:17-24, 2004.
10. What is a psychotropic drug?, <https://www.healthline.com/health/what-is-a-psychotropic-drug>. (Accessed 17.12.2020).
11. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. Reprod Biol Endocrinol. 13(1):1-9, 2015.
12. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. Hum Reprod Update. 14(6):605-621, 2008.
13. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing

- quality of semen during past 50 years. *Br Med J.* 305(6854):609-613, 1992.
14. Davis O, Bayer SR, Alper MM, Penzias AS. *Handbook of Infertility: A Practical Guide for Practitioners Who Care for Infertile Couples.* Fertil Steril, pp. 1358-1359, Philadelphia, Pennsylvania, 2002.
  15. Jedrzejczak P, Taszarek-Hauke G, Hauke J, Pawelczyk L, Duleba AJ. Prediction of spontaneous conception based on semen parameters. *Int J Androl.* 31(5):499-507, 2007.
  16. Cavarocchi E, Whitfield M, Chargui A, Stouvenel L, Lores P, Coutton C, et al. The sodium/proton exchanger slc9c1 (snhe) is essential for human sperm motility and fertility. *Clin Genet.* 1-10, 2021.
  17. Ikechebelu JI, Adinma JIB, Orié EF, Ikegwuonu SO. High prevalence of male infertility in southeastern Nigeria. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 23(6):657-659, 2003.
  18. Malas E.M. Ruhsal bozukluklara karşı stigma-derleme. *Manas Sosyal Araştırmalar Dergisi.* 8(1):1170-1188, 2019.
  19. First MB. *DSM-5® Handbook of differential diagnosis*, pp. 5-917, 5th edition, Washington DC, London, England, 2013.
  20. Sabella D. Antidepressant medications. *Am J Nurs.* 118(9):52-59, 2018.
  21. Craske MG, Tsao JCI. Self-Monitoring with panic and anxiety disorders. *Psychol Assess.* 11(4):466-479, 1999.
  22. Abramowitz JS, Mahaffey BL. *Obsessive-Compulsive Disorder*, pp. 1043-1062, First edition, 2014.
  23. NDRI Antidepressanlar: Yan etkiler, <https://www.webmd.com/depression/ndri-antidepressant-side-effects#1>.
  24. American Psychological Association (APA). Personality disorders and the five-factor model of personality, <https://www.apa.org/pubs/books/4317287>.
  25. Felker A. Monoamine Oxidase Inhibitors : A modern guide to an unrequited class of antidepressants: *Cns Spectr*, 13(10):855-870, 2014.
  26. Ferguson JM. SSRI Antidepressant medications: Adverse effects and tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 3(1):22–27, 2001.
  27. Hadi N, Singh S, Ahmad A, Zaidi R. Strand scission in dna induced by 5-hydroxytryptamine (serotonin) in the presence of copper ions. *Neurosci Lett.*

- 308(2): 83-86, 2001.
28. Jiménez-Trejo F, Tapia-Rodríguez M, Cerbón M, Kuhn DM, Manjarrez-Gutiérrez G, Adriana Mendoza-Rodríguez AC, et al. Evidence of 5-HT components in human sperm: implications for protein tyrosine phosphorylation and the physiology of motility. *Reproduction*. 144(6):677-685, 2012.
  29. Wang L, Erlandsen H, Haavik J, Knappskog PM, Stevens RC. Three-Dimensional structure of human tryptophan hydroxylase and its implications for the biosynthesis of the neurotransmitters serotonin and melatonin. *Biochemistry*. 41(42):12569-12574, 2002.
  30. Mössner R, Lesch KP. Role of Serotonin in the Immune System and in Neuroimmune Interactions. *Brain Behav Immun*. 12(4):249-71, 1998.
  31. Côté F, Thévenot E, Fligny C, Fromes Y, Darmon M, Ripoche MA, et al. Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 100(23):13525-13530, 2003.
  32. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H, et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*. 299(5603):76-76, 2003.
  33. Shaltiel G, Shamir A, Agam G, Belmaker RH. Only tryptophan hydroxylase (TPH)-2 is relevant to the CNS. *Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication Of The International Society of Psychiatric Genetics*, 136(1):106-106, 2005.
  34. Yüksel N. *Psikofarmakoloji*, pp. 290-315, 2. baskı, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2003.
  35. Adayev T, Ranasinghe B, Banerjee P. Transmembrane signaling in the brain by serotonin, a key regulator of physiology and emotion. *Biosci Rep*. 25(5-6):363-385, 2005.
  36. Stahl S. *Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi*, 3th edition, 2012.
  37. Holshoe JM. Antidepressants and sleep: A review. *Perspect Psychiatr Care*. 45(3):191-197, 2009.
  38. Yüksel N. *Psikofarmakoloji*. 3th ed, Ankara, 2007.
  39. Warkentin DL. Psychological disorders. *Anal Chem*. 65(12):405-408, 1993

40. Antipsychotic, <https://en.wikipedia.org/wiki/Antipsychotic>. (Accessed 10.01.2021).
41. Sezgin H, Hoccoğlu Ç. İnfertilitenin psikiyatrik yönü. Psikiyatr güncel yaklaşımlar. 6(2):165-184, 2014.
42. Çocuksuzluğun Psikolojik Yönü, Ege Üniversitesi Rektörlüğü Aile Planlaması-Kısırlık (İnfertilite) Araştırma Uygulama Merkezi Hastaları için El Kitabı (yaz. Tavmergen E, İnceer B, Ertürk N), İzmir,1998
43. Can G, Yardımcı üreme tekniklerine başvuran kadınların anksiyete ve depresyon düzeylerinin incelenmesi. Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu, Mezuniyet Tezi, Bornova, İzmir, 2005.
44. Chen TH, Chang SP, Tsai CF, Juang KD. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. Hum Reprod. 19(10):2313-8, 2004.
45. Matsubayashi H, Hosaka T, Izumi SI, Suzuki T, Makino T. Emotional distress of infertile women in Japan. Hum Reprod. 16(5):966-969, 2001.
46. Hyman S. Mental health: Depression needs large human-genetics studies. Nature. 515(7526):189-191, 2014.
47. Angst J. Sexual problems in healthy and depressed persons. *Int Clin Psychopharmacol*. 13(6): 1-4, 1998.
48. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, Fugl-Meyer AR, Laumann EO, Lizza E, et al. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. J Sex Med. 1(1):35-39, 2004.
49. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. Adverse effect of paroxetine on sperm. Fertil Steril. 94(3):1021-1026, 2010.
50. Safarinejad MR. 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, 2008.
51. Sethi S, Chaturvedi CM. Temporal synergism of neurotransmitters (serotonin and dopamine) affects testicular development in mice. Zoology. 112(6):461-470, 2009.
52. Motofei IG. A dual physiological character for sexual function: the role of serotonergic receptors. BJU Int. 101(5):531-4., 2008.



53. Hernandez LL. Characterization of the bovine mammary gland serotonergic system. The University of Arizona. 2008.
54. Bandivdekar AH, Segal SJ, Koide SS. Binding of 5-hydroxytryptamine analogs by isolated spicula sperm membrane. *Invertebr Reprod Dev.* 21(1):43-6, 1992.
55. Stephens RE, Prior G. Dynein from serotonin-activated cilia and flagella: extraction characteristics and distinct sites for camp-dependent protein phosphorylation. *J Cell Sci.* 103(4):999-1012, 1992.
56. Meizel S. The sperm, a neuron with a tail: “neuronal” receptors in mammalian sperm. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 79(4):713-32, 2004.
57. Gonzales GF, Garcia-Hjarles M, Velasquez G. Hyperprolactinaemia and hyperserotoninaemia: Their Relationship to Seminal Quality. *Andrologia.* 24(2):95-100, 1992.
58. de Jong TR, Veening JG, Waldinger MD, Cools AR, Olivier B. Serotonin and the neurobiology of the ejaculatory threshold. *Neurosci Biobehav Rev.* 30(7):893-907, 2006.
59. Damsa C, Bumb A, Bianchi-Demicheli F, Vidailhet P, Sterck R, Andreoli A, et al. “Dopamine-dependent” side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: A clinical review. *J Clin Psychiatry.* 16;65(8):1064-8, 2004.
60. Sylvester C, Menke M, Gopalan P. Selective serotonin reuptake inhibitors and fertility: Considerations for couples trying to conceive. *Harv Rev Psychiatry.* 27(2):108-118, 2019.
61. Beeder LA, Samplaski MK. Effect of antidepressant medications on semen parameters and male fertility. *Int J Urol.* 27(1):39-46, 2020.
62. Atli O, Baysal M, Aydogan-Kilic G, Kilic V, Ucarcan S, Karaduman B, Ilgin S, et al. Sertraline-induced reproductive toxicity in male rats: evaluation of possible underlying mechanisms. *Asian J Androl.* 19(6):672, 2016.
63. Hall E, Burt VK. Male fertility: psychiatric considerations. Published online, 2012.
64. Relwani R, Berger D, Santoro N, Hickmon C, Nihsen M, Zapantis A, et al. Semen parameters are unrelated to BMI but vary with SSRI use and prior urological surgery. *Reprod Sci.* 18(4):391-397, 2011.
65. Koyuncu H, Serefoglu EC, Yencilek E, Atalay H, Akbas NB, Sarca K.

- Escitalopram treatment for premature ejaculation has a negative effect on semen parameters. *Int J Impot Res.* 23(6):257-61, 2011.
66. Tanrikut C, Schlegel PN. Antidepressant-associated changes in semen parameters. *Urology.* 69(1):185.e5-185.e7, 2007.
67. Akasheh G, Sirati L, Noshad Kamran AR, Sepehrmanesh Z. Comparison of the effect of sertraline with behavioral therapy on semen parameters in men with primary premature ejaculation. *Urology.* 83(4):800-804, 2014.
68. Padron RS, Nodarse M. Effects of amitriptyline on semen of infertile men. *Br J Urol.* 52(3):226-228, 1980.
69. Higgins A, Nash M, Lynch AM. Antidepressant-associated sexual dysfunction: Impact, effects, and treatment. *Drug Healthc Patient Saf.* 2(1):141-150, 2010.
70. Mihalik J, Mašlanková J, Solár P, Horváthová F, Hubkvová B, Almášiová V, et al. The effect of R-(-)-deprenyl administration on reproductive parameters of rat males. *Eur J Pharmacol.* 754:148-152, 2015.
71. Sargin AO, Gülerman HC, Zeyrek T, Yılmaz N, İnal HA, Tuzcuoğlu D, ve ark. Male infertility is increasing: evaluation of indications for in vitro fertilization in a public institution in Turkey. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi,* 9(36):1478-1482, 2012.
72. Beeder LA, Samplaski MK. Effect of antidepressant medications on semen parameters and male fertility. *Int J Urol.* 27(1):39-46, 2020.
73. Glick ID, Murray SR, Vasudevan P, Marder SR, Hu RJ. Treatment with atypical antipsychotics: New indications and new populations. *J Psychiatr Res.* 35(3):187-91, 2001.
74. Lewis R, Bagnall A-M, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 3(2):1-93, 2005.
75. Lindström E, Levander S. Sertindole: Efficacy and safety in schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother.* 7(13):1825-1834, 2006.
76. Azorin JM, Strub N, Loft H. A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 21(1):49-56, 2006.
77. Konarzewska B, Wołczyński S, Szulc A, Galińska B, Popławska R, Waszkiewicz N. Effect of risperidone and olanzapine on reproductive hormones,

- psychopathology and sexual functioning in male patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 34(1):129-139, 2009.
78. Whalley LJ, Christie JE, Bennie J, Dick H, Blackburn IM, Blackwood D, et al. Selective increase in plasma luteinising hormone concentrations in drug free young men with mania. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 290(6462):99-102, 1985.
79. Baştürk M, Karaaslan F, Eşel E, Sofuoğlu S, Tutuş A, Yabanoğlu İ. Effects of short and long-term lithium treatment on serum prolactin levels in patients with bipolar affective disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 25(2):315-322, 2001.
80. Baptista T, Alastre T, Contreras Q, Martinez J, De Baptista EA, Burguera J, et al. Effects of lithium carbonate on reproductive hormones in healthy men: Relationship with body weight regulation - A pilot study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 21(6):937-50, 1997.
81. Levin RM, Amsterdam JD, Winokur A, Wein AJ. Effects of psychotropic drugs on human sperm motility. *Fertil Steril*. 36(4):503-506, 1981.
82. Alberts B, Bray D, Hopkin K. *Essential Cell Biology*, pp. 525-538, 4th edition, Third Avenue, New York, 2014.
83. Kierszenbaum AL. *Histology and Cell Biology*, New York, 2009.
84. Kierszenbaum AL. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*, pp. 89-90, 4th edition, New York, 2013.
85. Rall TW, Sutherland EW, Berthet J. The relationship of epinephrine and glucagon to liver phosphorylase. IV. effect of epinephrine and glucagon on the reactivation of phosphorylase in liver homogenates. *J Biol Chem*. 224(1):463-75, 1957.
86. Dell'Acqua ML, Scott JD. Protein Kinase A Anchoring. *J Biol Chem*. 272(20):12881-12884, 1997.
87. Smith DF, Esseltine JL, Nygren PJ, Veessler D, Byrne DP, Vonderach M, et al. Local protein kinase a action proceeds through intact holoenzymes. *Science* 356(6344):1288-1293, 2017.
88. Gangwar DK, Atreja SK. Signalling events and associated pathways related to the mammalian sperm capacitation. *Reprod Domest Anim*. 50(5):705-711, 2015.
89. Amer YO, Hebert-Chatelain E. Mitochondrial cAMP-PKA signaling : What do we really know?. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*.

- 1859(9):868-877, 2018.
90. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Kaiser C, Krieger M, Scott MP, et al. Molecular cell biology. Macmillan, pp. 699-706, 8th edition, New York, USA, 2008.
  91. Yan K, Gao LN, Cui YL, Zhang Y, Zhou X. The cyclic AMP Signaling pathway: exploring targets for successful drug discovery (review). *Mol Med Rep.* 13(5):3715-3723, 2016.
  92. Wassarman PM. Mammalian fertilization: Molecular aspects of gamete adhesion, exocytosis, and fusion. *Cell.* 96(2):175-183, 1999.
  93. Gadella BM, Harrison RA. The capacitating agent bicarbonate induces protein kinase a-dependent changes in phospholipid transbilayer behavior in the sperm plasma membrane. *Development.* 127(11):2407-20, 2000.
  94. Signorelli J, Diaz ES, Morales P. Kinases, phosphatases and proteases during sperm capacitation. *Cell Tissue Res.* 349(3):765-782, 2012.
  95. Pariset C, Weinman S. Differential Localization of Two Isoforms of the Regulatory Subunit R<sub>11α</sub> of Camp-Dependent Protein Kinase in Human Sperm: Biochemical and Cytochemical Study. *Molecular Reproduction And Development.* 39(4):415-22, 1994.
  96. Visconti PE, Bailey JL, Moore GD, Pan D, Olds-Clarke P, Kopf GS. Capacitation of mouse spermatozoa. I. correlation between the capacitation state and protein tyrosine phosphorylation. *Development.* 121(4):1129-37, 1995.
  97. Jin SK, Yang WX. Factors and pathways involved in capacitation: How are they regulated?. *Oncotarget.* 8(2):3600-3627, 2017.
  98. Xie F, Garcia MA, Carlson AE, Schuh SM, Babcock DF, Jaiswal BS, et al. Soluble adenylyl cyclase (Sac) is indispensable for sperm function and fertilization. *Dev Biol.* 296(2):353-362, 2006.
  99. Esposito G, Jaiswal BS, Xie F, Magda AM, Krajnc-Franken, Tamara JAA, et al. Mice deficient for soluble adenylyl cyclase are infertile because of a severe sperm-motility defect. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 101(9):2993-2998, 2004.
  100. Battistone MA, Da Ros VG, Salicioni AM, Navarrete FA, Krapf D, Visconti PE, et al. Functional human sperm capacitation requires both bicarbonate-dependent pka activation and down-regulation of ser/thr phosphatases by src family kinases.

- Mol Hum Reprod. 9(9):570-80, 2013.
101. Kaláb P, Pěkníková J, Geussová G, Moos J. Regulation of protein tyrosine phosphorylation in boar sperm through a camp-dependent pathway. *Mol Reprod Dev.* 51(3):304-14, 1998.
  102. Check JH, Adelson HG, Schubert BR, Bollendorf A. Evaluation of sperm morphology using kruger's strict criteria. *Syst Biol Reprod Med.* 28(1):15-17, 1992.
  103. Kumar VS, Sharma VL, Tiwari P, Singh D, Maikhuri JP, Gupta G, et al. The spermicidal and antitrichomonas activities of SSRI antidepressants. *Bioorganic Med Chem Lett.* 16(9):2509-2512, 2006.
  104. Bandegi L, Anvari M, Vakili M, Khoradmehr A, Mirjalili A, Talebi AR. Effects of antidepressants on parameters, melondiadehyde, and diphenyl-2-picrylhydrazyl levels in mice spermatozoa. *Int J Reprod Biomed.* 16(6):365-372, 2018.
  105. De Lamirande E, Gagnon C. Paradoxical effect of reagents for sulfhydryl and disulfide groups on human sperm capacitation and superoxide production. *Free Radic Biol Med.* 25(7):803-17, 1998.
  106. De Lamirande E, Gagnon C. Redox control of changes in protein sulfhydryl levels during human sperm capacitation. *Free Radic Biol Med.* 35(10):1271-1285, 2003.
  107. Stephen M. Stahl. *Stahl's Illustrated Antidepressants*, pp. 1-183, New York, USA, 2009.
  108. Chen SS, Shen MR, Chen TJ, Lai SL. Effects of antiepileptic drugs on sperm motility of normal controls and epileptic patients with long-term therapy. *Epilepsia.* 33(1):149-153, 1992.
  109. Namli Z, Karakuş G, Tamam L, Demirkol ME. Bipolar bozuklukta cinsellik ve cinsel işlev bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 8(23775):309-320, 2016.
  110. Dashti G, Monajemi R, Roudbari N, Rouzbehani S, Toghyani S. Lithium carbonate inducing disorders in three parameters of rat sperm. *Adv Biomed Res.* 2(1):55, 2013.
  111. Hoshi K, Katayose H, Yanagida K, Kimura Y, Sato A. The relationship between acridine orange fluorescence of sperm nuclei and the fertilizing ability of human sperm. *Fertil Steril.* 66(4):634-639, 1996.

112. Evenson DP, Larson KL, Jost LK. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm dna fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl.* 23(1):25-43, 2002.
113. Erenpreisa J, Erenpreiss J, Freivalds T, Slaidina M, Krampe R, Butikova J, et al. Toluidine blue test for sperm dna integrity and elaboration of image cytometry algorithm. *Cytom Part A.* 52(1):19-27, 2003.
114. Çulha MG, Ege D, Şerefoğlu C. Selektif serotonin gerialım inhibitörleri kullanımının erkek fertilitesi üzerine etkileri. *Androloji Bülteni.* 18(66):188-191, 2016.
115. Graf CB, Ritagliati C, Stival C, Luque GM, Gentile I, Buffone MG, et al. Everything you ever wanted to know about PKA regulation and its involvement in mammalian sperm capacitation. *Mol Cell Endocrinol.* 518, 2020.
116. Dey S, Brothag C, Vijayaraghavan S. Signaling enzymes required for sperm maturation and fertilization in mammals. *Front Cell Dev Biol.* 7:1-15, 2019.
117. Tardito D, Mori S, Racagni G, Smeraldi E, Zanardi R, Perez J. Protein kinase A activity in platelets from patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 76(1-3):249-253, 2003.

## 10. ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-772.02-E.60589  
Konu : Etik Kurulu Kararı

10/11/2020

### Sayın Dr. Öğr. Üyesi Seda KARABULUT

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.07.2019 tarihli 508 karar no ile onay verilen "SSRI Grubu Antidepresanlar ve Duygulanım Düzenleyicisi Lityumun Sperm Parametreleri,Dna'sı ve Kromatin Yapısına Etkisinin Araştırılması" isimli çalışmanızın başlığını "Psikofarmakolojik İlaçların Sperm Parametreleri, DNA'sı ve Kromatin Yapısına Etkisinin Araştırılması" olarak değiştirilmesi isteğinizin uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanunu'na göre Dr. Öğr. Üye. Mahmut TOKAÇ tarafından 10.11.2020 tarihinde e-İmzalanmıştır.  
Evrakın <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 2177171430 koda ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Karacak Mah. Ekinçler Cad. No:19 Karacak Kampüsü - Beşiktaş  
34810 İstanbul

Tel: 009 05 04

İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Psikiyatrik ilaçların sperm DNA ve kromatin yapısına etkisinin araştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Seda KARABULUT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Histoloji ve Embriyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 508	Tarih: 05/07/2019		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosya belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve a etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KUR

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
--------------------------------	------------------------

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. İlkur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Keziban OLCAY	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

\* :Toplantıda Bulunma