

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**RATLARDA ANTİHİPERTANSİF
İLAÇLARA BAĞLI İNFERTİLİTENİN
OKSİDATİF STRESLE İLİŞKİSİ**

Dr. Berna AŞIR

UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Yakup KUMTEPE

ERZURUM - 2020

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 09.01.2020 tarih ve 42190979-302.14.05-E.2000007825 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Berna AŞIR'ın "Ratlarda Antihipertansif İlaçlara Bağlı İnfertilitenin Oksidatif Stresle İlişkisi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 10.01.2020 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.


Prof.Dr.Yakup KUMTEPE
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Metin İNGEÇ
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
Jüri Üyesi

Doç.Dr.Paşa ULUĞ
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
Jüri Üyesi

ONAY

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığının 12.12.2018 tarih ve 1800358124 sayılı “ Ratlarda Antihipertansif İlaçlara Bağlı İnfertilitenin Oksidatif Stresle İlişkisi ” konulu tezimizle ilgili Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığınca düzenlenen oturumda tez ile ilgili yazımız görüşülmüş olup; 14.12.2018 tarih ve 11 oturum kararı ile tezimiz kabul edilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 31/12/2018 tarih ve E.1800379466 sayılı yazısıyla tarafımıza bildirilmiştir.



İÇİNDEKİLER

ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnfertilite.....	3
2.2. Hipertansiyon	6
2.2.1. Hipertansiyonun Epidemiyoloji	7
2.2.2. Hipertansiyonun Etiopatogenezi	9
2.2.3. Hipertansiyon ve İnfertilite.....	10
2.2.4. Hipertansiyonun Tedavisi.....	11
2.2.5. Hipertansiyonun Fizyopatolojisi	12
2.3. Antihipertansif İlaçlar	15
2.3.1. Klonidin.....	16
2.3.2. Metildopa.....	17
2.3.3. Amlodipin.....	18
2.3.4. Ramipril.....	19
2.3.5. Rilmenidin	19
2.4. Oksidatif Stres	19
2.4.1. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres Parametreleri	21
2.4.2. tGSH.....	22
2.4.3. MDA.....	23
2.5. Fertilitenin Oksidatif Stres ile İlişkisi	24
3. MATERYAL VE METOT	28
3.1. Materyaller	28

3.1.1. Cihazlar	28
3.1.2. Kimyasallar ve Kitler	29
3.2. Metot	30
3.2.1. Deney Hayvanlarının Belirlenmesi	30
3.2.2. Deney Prosedürünün Uygulanışı	30
3.2.3. Biyokimyasal Analizler	31
3.2.4. İstatistiksel Analizler	32
4. BULGULAR	33
4.1. Deney Prosedürü Bulguları	33
4.2. Biyokimyasal Analiz Sonuçları	36
4.2.1. Serumda MDA Seviyesi Bulguları	36
4.2.2. Serumda tGSH Seviyesi Bulguları	37
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	48

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. İki KB eşğine dayanan HTN prevalansı, NHANES 2010–2014 veri seti ...	8
Tablo 2. Antihipertansif tedavi protokolü	12
Tablo 3. Antihipertansif ilaçların sınıflandırılması	16
Tablo 4. SG Grubu üreme test sonuçları.	33
Tablo 5. CL grubu üreme test sonuçları	33
Tablo 6. RLD grubu üreme test sonuçları	34
Tablo 7. MTL grubu üreme test sonuçları.....	34
Tablo 8. ALD grubu üreme test sonuçları	35
Tablo 9. RML grubu üreme test sonuçları	35
Tablo 10. Tüm hayvanlardan alınan serum örneklerindeki MDA seviyeleri.....	36
Tablo 11. Tüm gruptaki ortalama MDA seviyeleri.	37
Tablo 12. Tüm hayvanlardan alınan serum örneklerindeki tGSH seviyeleri.	37
Tablo 13. Tüm gruptaki ortalama tGSH seviyeleri	38
Tablo 14. Antihipertansif ilaçların kontrol grubuna göre medyan değerleri.....	38
Tablo 15. MDA için kontrol grubuna göre antihipertansif ilaçların P değerleri	38
Tablo 16. tGSH için kontrol grubuna göre antihipertansif ilaçların P değerleri	39
Tablo 17. İnfertil olan ve olmayan ratlarda MDA ve tGSH ‘ın medyan değerleri ...	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Metildopanın molekül yapısı	18
Şekil 2. AML'nin kimyasal yapısı	18
Şekil 3. Glutamat'ın 'nin kimyasal yapısı	23



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ALD	: Amlodipin
ANF	: Atrial Natriüretik Faktörün
CAT	: Chloramphenicol Acetyltransferase
CL	: Clonidin
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
ESR	: Elektron Spin Rezonans
GC-MS	: Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrofotometrisi
GSH	: Glutathione
GST	: Glutathione S-Transferase
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
KB	: Kan Basıncı
KV	: Kardiyovasküler
LOOH	: Lipidhidroperoksit
MAO	: Monoamin Oksidaz
MDA	: Malondialdehit
MES	: 2-(N-Morpholino)Ethanesulfonic Acid.
MTL	: Metildopa
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
RAS	: Renin Angiotensin Sistemini
RLD	: Rilmenidin
RML	: Ramipril
ROS	: Reactive Oxygen Species
SG	: Sağlıklı Grup
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SSS	: Sempatik Sinir Sistemi
TBA	: Tiyobarbütirik Asit

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında büyük emek veren, bu süreçte gelişmemi sağlayan, bilgi ve tecrübeleri ile uzmanlık eğitimim boyunca yolumu aydınlatan, kişiliği, akademik kimliği ve prensipli duruşuna sonsuz saygı duyduğum ve her daim örnek aldığım ve alacağım tez danışmanım, çok değerli hocam aynı zamanda anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Yakup KUMTEPE'ye;

Hayatımın en önemli basamaklarından biri olan uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak beni yetiştiren, büyük bir sabır ve özveri ile tüm cerrahi ve bilimsel deneyimlerini paylaşan, hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Metin İNGEÇ, Prof. Dr.Ragıp Atakan AL, Prof.Dr.Bünyamin BÖREKÇİ ve Doç. Dr. Ömer Erkan YAPÇA'ya;

Kliniğimize geldikleri günden itibaren eğitimime verdikleri destek ve güleryüzleri için Dr. Öğr. Üyesi Emsal Pınar TOPDAĞI YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Gamze Nur CİMİLLİ ŞENOCAK'a;

İçerisinde bulunmaktan bir an olsun pişman olmadığım, beraber çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde bulunan tüm asistan arkadaşlarıma;

Kliniği aile ortamına çeviren, birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım Gülnihal ÖZGEN, Kezban ÖNDER başta olmak üzere tüm hemşire, ebe ve sağlık personeline;

Çalışma fırsatı bulduğum için kendimi hep şanslı hissettiğim her daim özleyeceğim Esin GÖKÇEN'e;

Zor zamanlarımın en vazgeçilmezleri olan ve beni bir an olsun yalnız bırakmayan Op.Dr. Eda BİNGÜL ve Dr. Elif HİZAL'e

Beni yetiştirirken yaşadığı güçlüklerin yanı sıra eğitimim için gösterdiği insan üstü çabasını hiçbir zaman unutamayacağım canım annem'e

Her zaman arkamda olduğunu bildiğim için hayata dimdik durmama sebep olan canım babam'a

Kıymetli eşim Hulki ve çocuklarıma

SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM

Erzurum-2020

Berna AŞIR



ÖZET

Ratlarda Antihipertansif İlaçlara Bağlı İnfertilitenin Oksidatif Stresle İlişkisi

Amaç: Oksidatif stres; hücrelerde reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu, hücreleri yaşlandıran, hücre yapıtaşlarına zarar veren ve hücre yaşam zamanını kısaltan biyokimyasal bir süreçtir. Klonidin, Rilmenidin, Metildopa, Amlodipin ve Ramipril antihipertansif ilaçlardır ve değişen derecelerde oksidatif stres hasarına yol açarlar. Çalışmamızda, bu ilaçların ratlarda üreme fonksiyonlarına etkisini araştırmak ve ayrıca olası üreme fonksiyon bozukluğunda oksidatif stresin rolünü göstermek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Deney hayvanları olarak ratlar seçildi ve sağlıklı (SG), Klonidin (CL), Rilmenidin (RLD), Metildopa (MTL), Amlodipin (ALD) ve Ramipril (RML) verilen gruplara ayrıldı. Ratlardan elde edilen kanlar kullanılarak çalışmada serum malondialdehit (MDA) seviyeleri; Okhawa ve diğerleri tarafından kullanılan yüksek sıcaklıkta (95°C’de) tiyobarbitürik asit (TBA) ile MDA’nın oluşturduğu pembe renkli kompleksin adsorbansının 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayandırıldı. Total glutatyon (tGSH) düzeyleri ise Sedlak ve Lindsay’ in bildirdikleri yöntemle göre spektrofotometre cihazı ile belirlendi. Elde edilen verilerle farklı deney grupları arasındaki ilişki one-way ANOVA testinden yararlanılarak tespit edildi.

Bulgular: Yapılan çalışmaya göre Klonidin (CL) ve Rilmenidin (RLD) grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, MDA seviyesi artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Metildopa (MTL), Amlodipin (ALD) ve Ramipril (RML) gruplarında MDA anlamlı olarak artmıştır. Total glutatyon (tGSH) seviyesi sadece CL grubunda kontrol grubuna yakın çıkarken; RLD, MTL, ALD ve RML gruplarında istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir. CL ve RLD infertiliteye sebep olmazken MTL, ALD, RML uygulanan gruplarda infertilite izlenmiştir. Böylelikle çalışmanın amacı olan antihipertansif ilaçlardan MTL, ALD ve RML’nin infertilite üzerine farklı düzeylerde etkisi olduğu tespit edilmiş ve artan oksidatif stres ve azalan antioksidan

seviyeleri nedeniyle bu tür ilaçların kullanılmasının fertilitiyi azalttığı da elde edilen verilerle sabit bulunmuştur.

Sonuç: CL kullanılan ratlarda oksidan MDA (p:0,9) ve antioksidan tGSH (p:0,2) seviyeleri kontrol grubuna yakın bulunmuştur. RLD grubu ratlarda MDA(p:0,6) değerleri kontrol grubuna yakinken, tGSH (p:0,02) değerleri istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır. MTL, ALD, RML grubu ratlarda MDA(0,0001) istatistiksel olarak anlamlı artmış ve tGSH (0,0001) istatistiksel anlamlı azalmıştır . CL ve RLD kullanılan ratlarda infertilite izlenmezken MTL, ALD ve RML kullanıldıkları hayvanlarda değişen oranlarda infertiliteye yol açmıştır. Çalışmada bu ilaçların infertilite üzerine farklı düzeylerde etkisi olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif Stres, Antioksidan Etki, Antihipertansif ilaçlar, İnfertilite

ABSTRACT

The Relationship Between Oxidative Stress and Infertility Due to Antihypertensive Drugs in Rats

Objective: Oxidative stress; It is a biochemical process that is formed by reactive oxygen species in cells, aging cells, damaging cell building blocks and shortening cell life time. Clonidine, rilmenidine, methyldopa, amlodipine and ramipril are antihypertensive drugs and cause varying degrees of oxidative stress damage. The aim of this study was to investigate the effect of these drugs on reproductive function in rats and to show the role of oxidative stress in possible reproductive dysfunction.

Materials and Methods: Rats were selected as experimental animals and were divided into healthy (SG), Clonidine (CL), Rilmenidine (RLD), Methyldopa (MTL), Amlodipine (ALD) and Ramipril (RML) groups. Using blood obtained from rats, serum malondialdehyde (MDA) levels; The high-temperature (95 ° C) thiobarbituric acid (TBA) used by Okhawa et al. Was based on the spectrophotometric measurement of the adsorption of the pink colored complex formed by MDA at a wavelength of 532 nm. Total glutathione (tGSH) levels were determined by spectrophotometer according to the method reported by Sedlak and Lindsay. One-way ANOVA test was used to determine the relationship between different experimental groups.

Results: According to the study, the increase in MDA levels was not statistically significant in Clonidine (CL) and Rilmenidine (RLD) groups when compared with the control group. MDA was significantly increased in methyldopa (MTL), amlodipine (ALD) and Ramipril (RML) groups. While total glutathione (tGSH) levels were only close to the control group in the CL group; RLD, MTL, ALD and RML groups showed statistically significant decrease. While CL and RLD did not cause infertility, infertility was observed in the groups treated with MTL-ALD-RML. Thus, it was found that MTL, ALD and RML, antihypertensive drugs, which were the aim of the study, had different effects on infertility and it was found that the use of such drugs decreased fertility due to increasing oxidative stress and decreasing antioxidant levels.

Conclusion: The levels of oxidant MDA (p: 0.9) and antioxidant tGSH (p: 0.2) were found close to the control group in CL rats. MDA (p: 0.6) values of RLD group rats were close to control group, while tGSH (p: 0.02) values were decreased statistically. In MTL, ALD, RML group, MDA (0.0001) increased significantly and tGSH (0.0001) decreased statistically. While infertility was not observed in rats treated with CL and RLD; MTL, ALD and RML caused varying rates of infertility in the animals they used. In the study, it was observed that these drugs have different effects on infertility.

Keywords: Oxidative Stress, Antioxidant Effect, Antihypertensive Drugs, Infertility

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnfertilite; çiftlerin en az bir yıl süreyle hiçbir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın, düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen, çocuk sahibi olamamalarıdır (1). İnfertilitenin ana nedenleri arasında azalmış over rezervi, ovulasyon faktörleri, tubal faktörler, uterin faktörler, pelvik faktörler, erkek faktörü ve açıklanamayan nedenler yer almaktadır (2).

Literatürde infertiliteye neden olan birçok hastalığın (over iskemi reperfüzyon hasarı, polikistik over sendromu, enfeksiyon, endometriozis vb.) patogenezinde oksidatif stresin rol aldığı öne sürülmektedir (3-6). Örneğin, çocukluk çağı ve reproduktif dönemde kemoterapötik ajanların uzun süre kullanımı oksidatif stres ile ilişkili ovaryan yetmezlik ve infertiliteye neden olabilmektedir (7, 8). Aynı şekilde; organoklorlu bileşikler, perfluoro kimyasallar ve sigara dumanına maruz kalma gibi çevresel faktörlerin de oksidatif stresi indükleyerek infertiliteye yol açtığı rapor edilmiştir (6).

Yine literatürde, kronik hipertansif kadınlarda hipertansiyonun infertilite ile ilişkili olduğu savunulmaktadır(9, 10). Hipertansiyon ve komplikasyonlarını önlemek için çeşitli antihipertansif ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak, bu ilaçlar sedasyon, tremor (metildopa), fetal gelişme geriliği (atenolol, metoprolol), intrauterin gelişme geriliği (labetalol), neonatal trombositopeni (hidralasin), ödem, flusing (kalsiyum kanal blokörleri) ve fetüs ölümü gibi ciddi etkilere yol açmaktadırlar(11-14). Deneysel çalışmalar, hayvanlara uygulanan klonidin ve rilmenidin gibi antihipertansif ilaçların hayvanların over dokusunda oksidan antioksidan parametreler arasında anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını ortaya koymuştur. Ancak, metildopanın hafif, amlodipinin orta ve ramipril'in şiddetli oksidatif over hasarına yol açtığı gösterilmiştir(15).

Güncel bilgiler ışığında over dokusunda oksidatif stres oluşturan bu antihipertansif ilaçların üreme fonksiyon bozukluklarına neden olabileceği görülmektedir. Literatürde Klonidin, Rilmenidin, Metildopa, Amlodipin ve Ramipril'in hayvanlarda üreme fonksiyonlarına etkisine ait çalışmalara rastlanılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda Klonidin, Rilmenidin, Metildopa,

Amlodipin Ve Ramipril'in ratlarda üreme fonksiyonlarına etkisini araştırmak ve olası üreme fonksiyon bozukluğunda oksidatif stresin rolünü göstermek amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

Dünya sağlık örgütü (WHO) tanımlamasında infertilite, bir çiftin korunmasız ve düzenli şekilde (haftada en az iki defa) cinsel ilişkiye girmesine rağmen bir yıl sonunda gebeliğin olmamasıdır (1). İnfertilite, reproduktif dönemdeki çiftlerin %15'ini etkilemektedir (16).

Bir menstrüel siklusta, gebe kalabilme olasılığına fekundabilite, bir siklusta canlı doğum olma olasılığına ise fekundite denir. Genç sağlıklı çiftlerde, her ovulatuvar siklus başına gebe kalabilme şansı, yani fekundabilite %20-25 iken, kadın yaşı arttıkça hem fekundite hem de fekundabilite düşer. Yapılan çalışmalarda fertilitenin ortalama 25 yaşında en yüksek değerde olduğu, 35 yaşından sonra giderek azaldığı, 40'lı yaşlarda ise 3 kadından birinin infertil olduğu gözlemlenmiştir (17).

Dünya Sağlık Örgütü verilerinde infertiliteyi toplum sağlığı sorunu olarak belirtmiştir. Bugünkü infertilite prevalansı yaklaşık olarak %8-%9 olarak tahmin edilmektedir (16).

İnfertil çiftlerin infertilite tipi ve nedeni öncelikle belirlenmelidir. İnfertilite; primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır (18). Daha önce gebelik hiç oluşmamışsa primer infertilite; canlı doğum gerçekleşsin ya da gerçekleşmesin en az bir gebeliğin olması ise sekonder infertilitedir (19).

Çiftlerin eş zamanlı ve birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Öncelikle iyi bir anamnez alınmalı; yaş, evlilik süresi, infertilitenin primer veya sekunder oluşu, daha önce kontrasepsiyon uygulanıp uygulanmadığı ve uygulanmış ise yöntemi, menstrüasyon düzeni, koitus sıklığı, sistemik hastalığın varlığı, sigara-alkol gibi maddelerin kullanımı, geçirilmiş operasyonları ve daha önce uygulanan tedavinin olup olmadığı gibi faktörler detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır (20-23). Overyan rezervin durumu, hormonal durum, tubal açıklığın değerlendirilmesi ve semen analizi yapılarak tetkiklere devam edilmelidir. Erkek normal bir spermatogenez sürecine ve koital

fonksiyonlara sahip olabilmelidir. Ovülasyonun gerçekleşebilmesi için kadının folikülogenez ve hormonal aksı normal olmalıdır. Spermle buluşan oositin uterin kaviteye ulaşabilmesi için tubal patolojisi olmamalıdır. Spermilerin uterin kaviteye ulaşabilmesine engel servikal patoloji bulunmamalıdır. Endometrium ve uterin kavite implantasyon için uygun yapıda olmalıdır (24). Bu faktörlerin hepsi normal olsa dahi bazen sebebi bilimeyen infertilite karşımıza çıkabilmektedir.

İnfertilite; kadına ait faktörler (serviko-uterin faktörler, tuboperitoneal faktör, ovulatuvar disfonksiyon, vb.), erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite olmak üzere de gruplandırılabilir (25).

İnfertilite nedenlerinin erkek ve kadın faktörü olarak dağılımı kesin olarak tanımlanamamıştır. Dünya sağlık örgütünün yaptığı çok merkezli bir çalışmaya göre, infertil çiftlerde nedenlerinin dağılımı ; %20'sinde erkek faktörü, %38' inde kadın faktörü, %27'sinde erkek ve kadın faktörü birlikte, %15'inde ise açıklanamayan şeklinde bulunmuştur (24-26).

İnfertilitenin nedenleri aşağıdaki gibi özetlenebilir;

Kadın İnfertilitesi ve Nedenleri:

- Ovulatuvar Bozukluklar (%25)
- Tubal/Peritoneal Faktör (%20)
- Servikal ve İmmunolojik Faktörler (%3)
- Uterin Faktörler(<%1)
- Diğer nedenler(endometriozis, lüteal faz defekti, hiperprolaktinemi-hiperandrojenizm-tiroid hormon bozuklukları gibi endokrin sebepler, koital aktivite sorunları vb)(25).

Çeşitli alerjik etkenler de infertiliteye neden olurken bu durumun teşhis ve tedavisi oldukça zordur (25).

Erkek İnfertilitesi Nedenleri:

- İdiyopatik erkek infertilitesi (% 31)
- İnmemiş testis (% 7,8)
- Ürogenital enfeksiyonlar (% 8,0)
- Cinsel ve/ veya ejakülatuar disfonksiyon (% 5,9)
- Sistemik hastalıklar (% 3,1)
- Varikosel (% 15,6) 7.
- Hipogonadizm (% 8,9)
- İmmünolojik faktörler (% 4,5)
- Obstrüksiyonlar (% 1,7) –
- Diğer nedenler (% 5,5) ‘dir (27, 28).

Spermiogram erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde ilk yapılması gereken laboratuvar testidir ve WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından standardize edilmiştir. Değerlendirmesi 2 ile 5 günlük cinsel perhizin ardından erkek bireyin mastürbasyon sonrasında verdiği örneğinin incelenmesi ile yapılmaktadır. Analizinde; volüm, pH, sperm konsantrasyonu, viabilitesi, motilitesi ve morfolojisi parametrelerini değerlendirilir. Referans değerleri şöyledir;

- Volüm ≥ 1.5 ml
- pH ≥ 7.2
- Total sperm sayısı ≥ 39 milyon/ejakulat
- Sperm konsantrasyonu ≥ 15 milyon/ml
- Total motilite $\geq 40\%$
- Progressif motilite $\geq 32\%$
- Normal morfoloji $\geq 4\%$
- Vitalite $\geq 58\%$

Erkek infertilitesi teşhisinde sadece bir kez spermiyogram testi çalışılması yeterli değildir. Bu testin dalgalanma gösterebilmesi sebebiyle anormallik durumunun kesin tespiti için en az 4 ile 6 hafta arasında iki kez tekrarlanması gerekmektedir (23).

WHO parametrelerine göre sperm analizi terminolojilerinin tanımları ve nedenleri şöyledir (22, 29) ;

Aspermi: Ejakulat yokluğu demektir.

Hipospermi: Ejakulatın 1,5 ml. den az olması demektir.

Hiperspermi/ polispermi: Sperm konsantrasyonunun sürekli olarak 250 milyon/ml. den fazla olmasıdır.

Oligospermi: Sperm sayısının 15 milyon/ml. nin altında olmasıdır. Hafif oligospermide; sperm sayısı 5-15 milyon/ml arasında; şiddetli oligospermide ise 5 milyon/ml'nin altındadır.

Astenospermi: Sperm hareketinin az olmasıdır.

Teratospermi: Normal spermatozoa morfolojisinin <%4 olmasıdır.

2.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon, sistolik kan basıncı (SKB) değerlerinin ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı (DKB) değerlerinin ≥ 90 mmHg olmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü hipertansiyonu, önlenebilir ölüm nedenlerinin başında yer alan, prevelansı en yüksek sağlık sorunu olarak tanımlamaktadır (30). 2000 yılı mevcut verilerine göre erişkin nüfusun %26,4'lük kısmının hipertansiyon hastası olduğu ve bunun 2025 yılında yaklaşık %29,2'ye çıkacağı ifade edilmektedir (31).

1900'lerin başlarından ortalarına kadar hayati organların yeterli perfüzyonu için yüksek KB'nin gerekli olduğu düşüncesi hâkim olsa da günümüzde kardiyovasküler (KV) hastalık için en önemli risk faktörlerinden biri olarak hipertansiyon tanımlanmaktadır. Hipertansiyonun farkındalığının ve teşhisinin artırılması ve uygun tedavi ile KB'nin kontrolünün iyileştirilmesi, KV morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kritik halk sağlığı teşebbüsleri olarak kabul edilmektedir (32). Yüksek kan basıncının önlenmesi, tespiti, değerlendirilmesi ve tedavisine ilişkin Amerika Birleşik Devletleri'nin en önemli kanıta dayalı klinik rehberi Ortak Ulusal Komite (The Joint National Committee, JNC) olmuştur (33). 2015 yılında da Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association, AHA) ve Amerikan

Kardiyoloji Koleji (American College of Cardiology, ACC) tarafından da klinik rehberler yayınlanmıştır (34-36).

Framingham Kalp Çalışmasından elde edilen veriler, 55 yaşındaki normotansif bir bireyin yaşam boyu hipertansiyona yakalanma riskinin %90 olduğunu göstermiştir (37). Hipertansiyon tedavi edilmezse zamanla tedaviye dirençli olabilen vasküler ve renal hasara yol açabilir ancak tedavi edildiği takdirde hastalarda kalp yetmezliği, inme, miyokard enfarktüsü, kronik böbrek hastalığı riski azaltılabilmektedir (38).

2.2.1. Hipertansiyonun Epidemiyoloji

Hipertansiyon, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde tüm yaş, ırk, cinsiyet gruplarında önlenabilir ölüm nedenleri arasında üst sıralarda yer almaktadır ve insidansı; coğrafik bölgelerde, farklı yaş guruplarında, aynı toplum içinde ve toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Hipertansiyonun tanımı ve ölçümündeki farklılıklar, dünya genelinde ve toplumlar arasında hipertansiyon insidansının araştırılmasını zorlaştırmaktadır (39-41).

Kan basıncı 120/80 mm/Hg'nın üzerine çıktığında hayati riskin artmaya başladığı gözlenmektedir (39). Dünyada yılda 17,3 milyon hipertansiyona bağlı ölüm olmakta ve 2030 yılında beklenen sayı 23,6 milyon olarak öngörülmektedir (42). Altun ve ark. Türkiye'de erişkinlerde nüfus temelli yapılan epidemiyolojik çalışmasında HT prevalansı %31,8 olarak bulunmuştur (43). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) sonuçlarına göre; 20 yaş ve üzeri hipertansiyon prevalansı %31,3 iken erkeklerin %30,9'unda, kadınların %32,3'ünde hipertansiyon olduğu görülmüştür(40). 2003 yılında hipertansif hastaların %40,7'si hastalığın farkında iken 2011 yılında %54,7'ye yükselmiştir. Farmakolojik tedavi alanlar 2003 yılında %31,1 iken 2012'de %47,4'e çıkmış olup kan basıncı kontrolü oranları ise % 8,1'den % 28,7 'e yükselerek dramatik bir artış göstermiştir (40, 44, 45). Ülkemizde yapılan TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmalarında HT prevalansının %33,7 olduğu, yaş ilerlemesine bağlı olarak hipertansiyon prevalansının arttığı, ülkemizin kuzey kesimlerinde

prevalansın %40' ların üzerinde olduğu, güneyinde ise %30' ların altına düştüğü belirlenmiştir (45).

Hipertansiyon gelişimi üzerinde genetik geçiş ve çeşitli çevresel faktörler arasındaki etkileşimin çok önemli olduğu açıkça bilinmektedir. Genetik farklılıklar aynı popülasyon içindeki kan basıncı farklılıklarına neden olurken, bireyin kan basıncı düzeyleri arasındaki dalgalanmaları büyük oranda çevresel faktörler belirlemektedir. Yaşam boyunca daha erken yaş gruplarında erkek bireylerde kadınlara göre daha yüksek oranlarda hipertansiyon görülürken, menopoza ile birlikte ilerleyen yaşlarda bu durumun tam tersi olmaktadır (46).

2017 ACA / AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) kurallarına göre ve NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine dayanarak erkek ve kadınlarda HTN prevalansı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. İki KB eşğine dayanan HTN prevalansı, NHANES 2010–2014 veri seti(47) (48)

	KB> 130/80 veya antihipertansif ilaç kullandığı rapor edilen		KB> 140/90 veya antihipertansif ilaç kullandığı bildirilen	
	Erkekler	Kadınlar	Erkekler	Kadınlar
Genel olarak	% 48	% 43	% 31	% 32
Yaş grubu				
20-44	% 30	% 19	% 11	% 10
45-54	% 50	% 44	% 33	% 27
55-64	% 70	% 63	% 53	% 52
65-74	% 77	% 75	% 64	% 63
75+	% 79	% 85	% 71	% 78

Kadınlarda hipertansiyon yaşam boyunca değişen ve kadınlara özgü olan koşullar nedeniyle dikkat çekmektedir. Menstrüel siklus, polikistik over sendromu (PCOS), perimenapoz ve menapoz gibi kadınlara özgü durumlar, birkaç hormonal yoldan kan basıncındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bunun yanında artan obezite oranları her yaştaki kadınlarda hipertansiyon riskini arttırmaktadır. Genç kadınlar arasında preeklampsinin ve fibromusküler displazinin uzun dönemdeki vasküler sonuçlarına ve oral kontraseptiflerin artmış yaygın kullanımına bağlı olarak da hipertansiyon ile ilişkili kardiyovasküler riskler ortaya çıkmaktadır (48).

2.2.2. Hipertansiyonun Etiopatogenezi

Hipertansiyon, kan basıncı regülasyonu bozukluğudur. Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyondan sorumlu tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizma yoktur. Kan basıncı varyasyonunun %25 ila %40 arasında değişkenlik gösteren kısmı genetik faktörler tarafından belirlenir. İnsanlarda kan basıncının fenotipik durumu; yaşam tarzı, bireysel beslenme şekli (özellikle potasyum ve kalsiyum içeriği düşük, tuz içeriği yüksek olan), ileri yaş, sosyoekonomik düzey, stres gibi demografik ve çevresel faktörlerle etkileşen gen gruplarının ekspresyonuna bağlıdır (30).

Hipertansiyon, etiyolojisine göre primer (esansiyel) HT ve sekonder HT olarak sınıflandırılır. Primer HT de kan basıncını yükselten belirli bir neden bulunmamaktadır ve hastaların %90-95'i bu grupta yer alır. Sekonder HT ise parankimal böbrek hastalığı, renal arter stenozu, aşırı aldosteron salınımı, feokromasitoma ve uyku apnesi gibi altta yatan bir hastalığa bağlı olarak gelişir ve bütün hipertansif olguların %5'ini oluşturur (49). Sekonder HT nadir görülmesine rağmen altta yatan hastalık tedavisinden sonra kan basıncı, daha kolay kontrol edilebilir hatta normale dönebilir.

2.2.3. Hipertansiyon ve İnfertilite

Hipertansiyonun; infertilite tedavisi gören kadınlar arasında, ileri yaşı olanlar ve tedavi sonrası çoğul gebelik sağlananlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Ayrıca, polikistik over sendromu ve endometriozis gibi infertilitenin patolojik temelini oluşturan etkenlerin ise hipertansiyon için bir neden olduğu veya hipertansiyon ile beraberlik gösterdiği düşünülmektedir. Polikistik over sendromu ve endometrioziste hipertansiyon; obezite, insülin direnci, androjen artışı, sempatik deşarj ve kronik oral kontraseptif kullanımına bağlı oluşan patolojik sürecin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (107, 108). Kronik hipertansiyonun yumurta kalitesinin düşmesine neden olabileceği düşünülmektedir (109).

Obeziteye bağlı aşırı östrojen üretimi sonucu infertilite görülmesinin yanı sıra beraberinde hipertansiyonun da görülme oranının arttığı bilinmektedir.

Kadın infertilitesinin tedavisinde kullanılan en yaygın ilaçlar; klomifen, metformin, letrozol gibi aromataz inhibitörleri, menotropin gibi insan koryonik gonadotropinleri (hCG), bromokriptin ve dopamin agonistleri , GnRH protokolü, progesteron ve estradioldür (109). Bunlar arasında letrozol % 5-8, löprolid % 8 ve ve östradiol ise % 3-7 prevalansı ile hipertansiyonu indükleyebilir (110).

Farland ve ark. 'nın yapmış olduğu prospektif bir kohort çalışmasında, 116.430 kadının 20 yıllık takiplerinde hipertansiyon gelişiminin değerlendirilmesi hedeflendi. Bunlardan 12.183'ü farklı sebeplerden dolayı infertilite tedavisi gördü. Takip sırasında yaklaşık 20.066 kadına hipertansiyon teşhisi kondu. Bu çalışmada infertil olmayan kadınlara oranla sadece tubal nedenlere bağlı infertil kadınlarda %15 daha fazla hipertansiyonun izlendiği özellikle vurgulanmıştır. Ancak infertilitenin diğer nedenlerinde, fertilite tedavisi alma ile hipertansiyon arasında açık bir ilişki bulunamamıştır (111).

Hipertansiyon erektil disfonksiyon için iyi tanımlanmış bir risk faktörü olsa dahi erkek infertilitesi üzerine doğrudan etkisi tam olarak anlaşılmamıştır. End organ hasarı hipertansiyonun en iyi bilinen sonuçlarından olmasına rağmen hipertansiyona

sekonder oluşmuş testis hasarı gibi bir durum gözlenmemiştir. Hipertansif erkekleri inceleyen birçok çalışmada ise, kan basıncı ile toplam serum testosteron düzeyi arasında, bozulmuş üreme potansiyeli ile ilişkili olabilecek anlamlı bir negatif inotropik etki olduğu gösterilmiştir (10), (112, 113).

2.2.4. Hipertansiyonun Tedavisi

Ülkemizde çok fazla hipertansiyon hastası olduğundan ve hipertansiyonun insanlara oluşturduğu risk ile ülke ekonomisine olan maliyeti göz önüne alındığında erken tanı koyulup tedavi edilmesi önemlidir (50). Hipertansiyon tanısı aldıktan sonra bireyde kan basıncı yüksekliğinin nedenleri araştırılır. Hasta klinik ve laboratuvar verileri ile sekonder hipertansiyon tanısı alırsa öncelikle HT neden olan hastalık için uygun tedaviye başlanır. Eğer hastaya sekonder hipertansiyon tanısı koyulmaz ise primer hipertansiyon olarak kabul edilerek uygun tedaviye başlanır(51). Hipertansiyon tedavisinde amaç, kan basıncının normal seviyede tutulması, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, hedef organ hasarlarının geriletilmesi, aterosklerozun önlenmesi ile birlikte hastanın yaşam kalitesinin korunmasıdır. Kan basıncı; hedef organlarda acil müdahale gerektirecek bir etki oluşturmamış ve aşırı yükselmemiş ise, tıbbi müdahalelerden önce kan basıncı yükselmesinden sorumlu sekonder etkenlerin ortadan kaldırılması gerekir. Antihipertansif tedavi planlaması iki kritere dayanmalıdır. İlki sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyi, ikincisi de kardiyovasküler risk düzeyidir(51). Tablo 2’de antihipertansif tedavi protokolü görölmektedir.

Tablo 2. Antihipertansif tedavi protokolü (45, 52)

Diğer risk faktörleri organ hasarı veya hastalık	Kan Basıncı (mmHg)			
	Yüksek normal SKB 130–139 DKB 85–89	1. derece HT SKB 140–159 DKB 90–99	2. derece HT SKB 160–179 DKB 100–109	3. derece HT SKB ≥ 180 DKB ≥ 110
Başka risk faktörü yok	KB girişimi yok	Birkaç ay yaşam tarzında değişiklik, sonrasında, KB kontrol altında değilse, ilaç tedavisi	Birkaç hafta yaşam tarzında değişiklik, sonrasında, KB kontrol altında değilse, ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Hemen ilaç tedavisi
1–2 risk faktörü	Yaşam tarzında değişiklik KB girişimi yok	Birkaç hafta yaşam tarzında değişiklik, sonrasında, KB kontrol altında değilse, ilaç tedavisi	Birkaç hafta yaşam tarzında değişiklik, sonrasında, KB kontrol altında değilse, ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Hemen ilaç tedavis
>3 risk faktörü	Yaşam tarzında değişiklik KB girişimi yok	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Hemen ilaç tedavisi
OH, evre 3 KBH veya Diyabet	Yaşam tarzında değişiklik KB girişimi yok	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Hemen ilaç tedavisi
Semptomatik KVB, evre ≥ 4 KBH veya OH/RFleri olan diyabet	Yaşam tarzında değişiklik KB girişimi yok	Yaşam tarzında değişiklik + İlaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + İlaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Hemen ilaç tedavisi

2.2.5. Hipertansiyonun Fizyopatolojisi

Sistemik kan basıncı, kalp debisi ve periferik arteriyel direncin çarpımına eşit olup, vücuttaki nöronal, hümorale ve metabolik etkenlerin de yardımıyla dengede tutulur. Esansiyel hipertansiyonun nedeni tam olarak belirlenememiştir ancak birçok mekanizmanın tek başına ya da birlikte etkileşim halinde olduğu bilinmektedir. Bunlar içerisinde genetik faktörler, sodyum alımı, total vücut sıvı hacmi ve böbrekler, merkezi ve sempatik sinir sistemi, nörohormonal mekanizmalar (renin, anjiyotensin,

aldosteron), lokal vasküler yapılar, atriyal natriüretik hormon ve vazopresin bulunmaktadır (36).

Genetik faktörler: Primer hipertansiyona sebep olan genetik faktörler iyi bilinmektedir. Bazı genler hücre membranında özellikle Na, Cl, K, Mg gibi iyonların, membran boyunca hareketi üzerinde önemli rol oynamaktadır. Primer hipertansiyonlu hastalarda yapılan çalışmalarda Na-K-ATPaz enziminin azalması sonucu membran içi ve dışındaki iyon dengesinin değiştiği gözlemlenmiştir. Ayrıca hipertansiyonu olan kişilerin çoğuna obezite, hiperkolesterolemi, diyabet gibi diğer metabolik hastalıklar da eşlik etmektedir (36) (53).

Sempatik sinir sistemi (SSS): Sempatik sinir ağında meydana gelen aktivasyonel bir artış kan basıncını ve bazı hormonların salınımı (norepinefrin, adrenalin) ile kalp hızını arttırmakta, periferik vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Aynı zamanda SSS aktivasyonu ile renal efferent sinirlerin sempatik lifleri de uyarılmakta, bunun sonucunda böbrek kan akımında azalma ve renal vasküler direncin artışıyla vazokonstriksiyon meydana gelmektedir (32) (30). Renal sempatik uyarılma neticesinde jukstaglomerüler aparattan renin salınımı ve bunun sonucunda sodyum reabsorbsiyonu gerçekleşir. SSS aktivitesinin artması sonucu damar duvarında meydana gelen yapısal değişikliklere bağlı zaman içerisinde SSS'deki uyarıların azalması durumunda bile kan basıncı düzeyinin yüksek seviyede kaldığı tespit edilmiştir (32).

Kandaki sodyum, vücut sıvının hacmi ve böbreklerin rolü: Vücudumuza aldığımız tuz miktarı hücrede kalsiyum, sodyum, potasyum gibi iyonların dağılımını etkilemektedir ve bu durum SSS'de bazı hormonlarda (aldosteron, renin anjiyotensin) ve bu hormonların etki ettiği mekanizmalarda değişime neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar fazla miktarda sodyum alımının kan basıncında artışa neden olduğunu ortaya çıkarmıştır. Sodyum elementinin klorlu tuzu NaCl hipertansiyon üzerinde etkiliyken sodyum bikarbonat ya da askorbatın böyle bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (32).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin etkisi: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) dolaşan kan hacminin düzenlenmesinde ayrıca kan basıncının ayarlanmasında etkili mekanizmalardan birisidir. Renin böbrekte jukstaglomerüler hücrelerde oluşturulup salgılanır. Mekanizma olarak karaciğerden plazmaya geçen anjiyotensinojenin anjiyotensin-I'dönüştürülmesinde rol oynar. Meydana gelen anjiyotensin I; anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiyotensin-II (AT- II)'ye dönüştürülmektedir. AT-II'nin iki tip reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörelere AT1 ve AT2 olarak isimlendirilir. RAAS'nin meydana getirdiği fizyolojik ve patolojik etkiler AT1 üzerinden oluşmaktadır (36). Anjiyotensin-II'nin AT1 reseptörüne bağlanması sonucunda periferik damarlarda vazokonstriksiyon, aldosteron sentezi ve salınımı, renal tübüler sodyum re-uptake'i gerçekleştirir. Sempatik sinir sistemi uyarılması ve vasopressin salınımı uyarılır. Negatif feed back ile de renin salınımı inhibe olur.

Böbreklerde jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanması kan basıncındaki yükselme sonucunda negatif geri besleme ile azalmaktadır. Bu nedenle primer hipertansiyonu bulunan insanlarda inhibisyona bağlı olarak renin salgısı azalmaktadır. Fakat plazmadaki renin düzeyi hipertansif hastalarda stabil değildir ve bu durum kan basıncı düzeyi ile orantılı değildir. Yapılan çalışmalarda renin seviyesinin bu hastaların %30'unda düşük, %50'nde normal, %20'sinde ise yüksek olduğu tespit edilmiştir (54).

Nitrik oksit (NO): Vazokonstriktör hormonlara cevap olarak salgılanan nörolojik, immünolojik ve kardiyolojik sistemler üzerinde etkili bir damar genişletici maddedir. Bu molekül normal kan basıncının devamlılığını sağlamaktadır. NO sentezinde ya da salgılanmasında meydana gelecek bozukluklar kişilerde hipertansiyon gelişimi üzerinde etkilidir (55).

Lokal vasküler faktörlerin rolü: Arteriyollerde ve küçük arterlerin endotelinde birçok vazokonstriktör (serotonin, renin, endotelin, anjiyotensin) ve vazoaaktif (kallikrein, prostasiklin, EDRF, PGE2) madde bulunmaktadır. Vazokonstriktör ve vazoaaktif maddeler arasındaki denge lokal vasküler faktörlerin

etkisini belirlemektedir. Bu dengenin bozulması dolaylı olarak hipertansiyon gelişimi üzerinde etkilidir (56).

Atriyal natriüretik faktörün (ANF) rolü: ANF salınımı sağ atriyum duvarının gerilmesiyle ya da basıncının artması ile meydana gelmektedir. ANF ile üriner sodyum ve su atımını artarken bu durumun hipertansiyon üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (57).

Vazopressin'in etkisi: Vazopressör ve antidiüretik bir hormon olan arginin-vazopressin SSS ile etkileşime girerek hipertansiyon üzerinde etkili olabilmektedir (58).

Endotelin etkisi: Endotelin ; endotel hücrelerinden salgılanan, kuvvetli vazokonstriktör etkisi de olan 21 amino asitli bir peptiddir. Normal kişilerde plazma düzeyleri düşük olmakla beraber, hipertansiyon, ateroskleroz, akut myokard enfarktüsü, konjestif kalp yetersizliği ve renal yetersizlik gibi birçok hastalıkta plazma düzeyinin yükseldiği saptanarak bu hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (59).

2.3. Antihipertansif İlaçlar

5 ilaç grubu hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar; diüretikler, sempatotikler ya da adrenerjik sinir sistemi antagonistleri, damar düz kasında etkili ilaçlar, renin angiotensin sistemini (RAS) etkileyen ilaçlar ve yeni geliştirilmekte olan ve 2000'li yılların başlarından itibaren kullanıma girmesi beklenen ilaçlardır. Antihipertansif ilaçlar aşağıdaki verilen Tablo 2.'deki gibi sıralanabilir (52) (53).

Tablo 3. Antihipertansif ilaçların sınıflandırılması

I.	Diüretikler
II.	Adrenerjik sinir sistemi antagonistleri
	A. Merkezi etkililer
	B. Periferik etkililer
	a. Adrenerjik nöron inhibitörleri
	b. Ganglion inhibitörleri
	C. Adrenerjik reseptör blokerleri
	a. a reseptör inhibitörleri
	b. b reseptör inhibitörleri
	c. a ve b reseptör blokerleri (mikst etkililer)
III.	Renin-angiotensin sistemini etkileyen ilaçlar
	A. ACE inhibitörleri
	B. Angiotensin II tip 1 reseptör antagonistleri
IV.	Damar düz kasında etkili ilaçlar
	A. Kalsiyum kanal inhibitörleri
	B. Potasyum kanal açıcılar
	C. Doğrudan damar düz kasını gevşetici ilaçlar
V.	Yeni geliştirilmekte olan ilaçlar
	A. Nötral endopeptidaz peptid(NEP) inhibitörleri
	B. Endotelin I reseptör antagonistleri
	C. Renin inhibitörleri ve diğerleri

2.3.1. Klonidin

Klonidin yani katapress, α -2 reseptör agonisti , İmidazol türevi, santral etkili bir antihipertansif ilaçtır (60). Bu maddenin farmakolojik etkilerinin ilginçliği sebebiyle üzerinde durulmuştur ancak üzerinde durulan başlıca etkisi antihipertansif özelliğidir.

Psikiyatride opiat ve opioidlerin yoksunluk semptomlarının kontrolünde kullanılır. Buradaki etkisini locus cereleustaki noradrenerjik nöronlar üzerinden gösterir. Tourette bozukluğunda tedavi amaçlı kullanılır (61, 62). Klonidin otonomik semptomlarının (örneğin hipertansiyon, pupillaların dilatasyonu, taşikardi, terleme, lakrimasyon ve rinore) azaltılmasında da kullanılmaktadır (63, 64). Premedikasyonda diğer anestezi ajanlarının etkisini güçlendirerek operasyon esnasında anestezi ajan kullanma ihtiyacını azaltır. Operasyon sırasında daha iyi hemodinamik stabilite,

anesteziden daha hızlı uyanma sağlar ve postoperatif ağrı kontrolüne yardımcı olur (46).

Klonidinin diğer potansiyel endikasyonları; anksiyete bozuklukları (panik bozukluk, dikkat bozukluğu, fobiler, posttravmatik stres bozukluğu ve genaralize anksiyete bozukluğu) ve manidir (65).

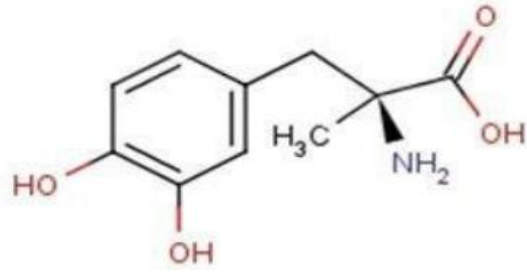
Yan etkileri özellikle bulantı, baş dönmesi, ağızda ve gözde kuruluk, hipotansiyondur. Erkek hastalarda erektil disfonksiyon ve libido kaybına yolaçabilmektedir. (65).

Klonidinin diğer endikasyon dışı kullanımları; atrial fibrilasyon, dikkat eksikliği, hiperkaktivite bozukluğu, hiperhidroz, psikoz, huzursuz bacak sendromu, ülseratif kolit ve ekstremiter astım hastalarında alerjinin neden olduğu inflamatuvar reaksiyonlar olarak sayılabilir (66).

2.3.2. Metildopa

Metildopa, hipertansiyon tedavisinde kullanılan antihipertansif bir ilaç olup α -2 reseptörleri üzerinde agonistik etki gösterir. Klonidin benzeri santral sempatolitik etkilidir (65).

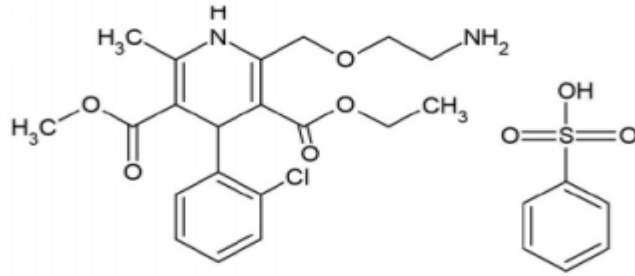
İlaçların özellikle biyolojik, fiziksel ve kimyasal özelliğinin araştırılması ve metildopayla etkileşime girebilen maddelerin alınmaması gerektiği bilinmelidir. Metildopayla birlikte kullanılan monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri kan basıncının artırmasıyla vücutta çeşitli problemlere yol açar ; bunlar baş ağrısı, halsizlik, ağızda kuruluk ve hematolojik problemlerdir. Metildopanin molekül yapısı Şekil 1.'de gösterildiği gibidir.



Şekil 1. Metildopanın molekül yapısı

2.3.3. Amlodipin

ALD (Şekil 2) kalsiyum kanal blokörü olup dihidropiridin ilaç sınıfındandır. Hücre membranındaki kalsiyum kanalları yoluyla hücre içine kalsiyumun girişini engeller. Bu etki yoluyla sistemik kan basıncı düşer. ALD ağız yoluyla alınır, iyi absorbe olur ve plazma doruk konsantrasyonuna 6-12 saat sonra ulaşılır. %93'ü plazma proteinlerine bağlanır. %10'u değişmeden %60'ı ise metabolitlerine ayrılarak olarak idrarla ıtrah olur. İlacın plazmadan eliminasyon yarı ömrü 30-50 saat arasındır. ALD her gün verilirse bir hafta sonra kararlı plazma ilaç konsantrasyonu düzeyine ulaşılabilir (65) .



Şekil 2. AML'nin kimyasal yapısı

ALD yalnız başına kullanılabildiği gibi diğer antihipertansif ilaçlarla da kombine olarak reçete edilmektedir. Ayrıca, gerek teşhisi kesinleşmiş gerekse varlığından şüphe edilen vazospastik angina pectoris tedavisinde de kullanılmaktadır. Tedavi sırasında en sık görülen yan etkileri baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, karın ağrısı, çarpıntı, ödem, kızarma, bulantı ve uyuklamadır (67, 68).

2.3.4. Ramipril

Ramipril, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğini tedavi etmek için kullanılan bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörüdür. Küçük arterlerin etrafındaki kasları gevşetir (arteriyoller). Arterioller genişler ve kanın daha kolay akmasını sağlar, bu da kan basıncını azaltır (69).

Ramipril molekülü uzun etkili bir ACE inhibitörüdür. Ramiprilin aktif metaboliti Ramiprilat, bir dipeptidil karboksipeptidaz I (ACE, kininaz II) enzim inhibitörüdür. ACE inhibitörü ile yapılan düşük doz çalışmalarında MI ve diğer iskemik vakaların görülme sıklığını düşürdüğü görülmüştür. Daha sonra yapılan çift körlü çalışmada ise kardiyovasküler hastalıklar ile MI'a bağlı ölüm ve felç vakalarında ramipril ile risk azalmıştır (69).

2.3.5. Rilmenidin

Rilmenidin, beyin sapı ve böbreklerdeki imidazolin (II) reseptörleri ile etkileşime girerek kan basıncını düşüren bir imidazolin türevidir (70).

Yapılan kapsamlı, çok sayıda randomize ve çift-kör çalışmada; yaygın olarak kullanılan diğer antihipertansif ilaç sınıfları ile karşılaştırıldığında, sistolik veya diyastolik basınç üzerindeki etkilerinde hidroklorotiyazid, atenolol, kaptopril veya amlodipin ile anlamlı bir farklılık göstermemiştir (71).

Rilmenidinin yan etkileri klonidine benzemekle birlikte daha düşük oranlarda görülür. Başlıca şikayetler ağız kuruluğu, uyku hali ve kabızlıktır (72-74). Bildirilen yan etkiler ve terapiden çekilme sayısı, benzer ilaçlara göre daha fazla değildir.

2.4. Oksidatif Stres

Bütün hücreler sürekli olarak endojen ve ekzojen kaynaklı oksidanlara maruz kalırlar ve in vivo ortamlarda serbest radikaller üretirler . Organizmalar fizyolojik olarak meydana gelen serbest radikalleri oksidan-antioksidan denge ile bir çizgide

tutmaya çalışırlar. Bu dengenin oksidanlar lehine kayması sonucu da oksidatif stres gelişir . Vücutta artan oksidatif stres daha fazla radikal oluşmasını tetikler. Oluşan radikaller metabolizma için hayati öneme sahip protein, lipit, karbonhidrat ve nükleik asitler gibi makromoleküllerin yapılarının bozulmasına neden olurlar. Gelişen bu durum, endojen ve ekzojen antioksidanlar tarafından kontrol altına alınamadığı takdirde ise pek çok hastalığın oluşmasında önemli rol oynar (75-77).

Oksidatif stres, antioksidan savunma mekanizmasında görevli enzim ve metabolitlerdeki konsantrasyon artışını veya azalışını gösteren parametrelerin ve hasara uğramış dokuların incelenmesi veya hasara uğramış dokuların biyolojik sıvılardaki metabolitlerinin ölçülmesi ile değerlendirilebilir. Belirli aralıklar ile bakılması gereken ölçümler pek çok teknik ile yapılabilmektedir. Bu amaçla eritrosit, serum, plazma, doku örnekleri gibi biyolojik örneklerde analizleri yapılmak üzere çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Mevcut tekniklerin her birinin zorluklarının yanı sıra, serbest radikallerin reaksiyona girme eğilimleri yüksek olduğu için ve yarı ömürlerinin kısalığı nedeniyle doğrudan analizleri zordur. Öte yandan oksidan ve antioksidan düzeylerini belirleyen parametreler çeşitli faktörlerden etkilendiğinden toplam antioksidan kapasitenin ve toplam oksidan düzeyinin ölçümüne yönelik tekniklerin kullanılması gündeme gelmiştir (78, 79).

Serbest radikalleri doğrudan ölçmek için yüksek teknik donanım gerektiren elektron spin rezonans (ESR) yöntemi kullanılırken serbest radikallerin vücuttaki protein, lipit, karbonhidrat, nükleik asitler gibi makro moleküller ile girdiği reaksiyon sonucu oluşan metabolitlerin ölçümüne yönelik indirekt yöntemler kullanılmaktadır. Oksidatif stres sonucu hasara uğramış lipitlerin tayini için lipit hidroperoksitleri, MDA ve konjuge dienlerin ölçümü yapılabilir. Plazmada lipit hidroperoksitlerinin ölçümü için de hazır ticari kitlerin yanı sıra pahalı tekniklerden biri olan GC (gaz kromatografisi), GC-MS (gaz kromatografisi-kütle spektrofotometrisi) tekniği de kullanılabilir (80).

Lipitlerin oksidasyon düzeyini belirlemek için en çok kullanılan testlerden biri de tiyobarbütirik asit (TBA) ile reaksiyona giren MDA düzeyinin ölçülmesidir. MDA dışında örnekte yer alan diğer aldehitlerde TBA ile reaksiyona girip renk verdiğinden,

direkt MDA ölçülmesi için kullanılan teknik pahalı ve dikkatli örnek hazırlama aşamaları gerektiren HPLC tekniğidir. Serbest radikalleri ve verdikleri hasar sonucu oluşan ürünlerin miktarlarının yanı sıra oksidatif stres düzeyini belirlemek için antioksidan maddelerin düzeylerinin de belirlenebilmesi için çeşitli ölçüm teknikleri mevcuttur. Bunun için antikoagülanlı (EDTA veya heparin) tüplere alınan tam kan örneklerinden elde edilen eritrositlerde glutatyon(GSH), glutatyon peroksidaz(GSH-Px) aktivitesi, glutatyon redüktaz(GSH-Red) aktivitesi, glutatyon-S transferaz (GST) aktivitesi, süperoksitdismutaz (SOD) aktivitesi kolorimetrik yöntem ile, katalaz(CAT) ise titrimetrik yöntem ile analiz edilebilir. Diğer antioksidan maddelerden C ve E vitaminleri, β -karoten ise High Performance Liquid Chromatography (HPLC) tekniği kullanılarak tayin edilebilmektedir (81).

2.4.1. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres Parametreleri

Serbest radikaller; radikal olmayan atom veya moleküllerden bir elektron azalması veya eklenmesi sonucu oluşan, son orbitallerinde eşleşmemiş elektron bulunan oldukça reaktif moleküllerdir (5). Ömürleri çok kısa olan ve kararsız bir yapı gösteren bu radikaller, etrafındaki moleküllerle etkileşime girerek kararlı hale gelmeye çalışırlar ⁽⁸²⁾. Organizmada metabolik olaylar sırasında endojen kaynaklı oluşabileceği gibi çevresel faktörler, ilaçlar, bazı kimyasal ajanlar ve radyasyon gibi ekzojen kaynaklar tarafından da oluşabilirler ^(83, 84).

Biyolojik sistemlerdeki en yaygın hasar nedeni olan serbest radikaller oksijen radikalleridir. Özellikle süperoksit ($O_2\cdot$), hidroksil (OH), alkoksil (LO) ve peroksil ($LOO\cdot$) gibi serbest radikaller ve serbest radikal olmayan hidrojenperoksit (H_2O_2) ve lipidhidroperoksit (LOOH) gibi bileşikler, oksijenden türeyen yüksek derecede reaktif moleküller olup bunlara reaktif oksijen türleri (Reactive oxygen species, ROT) denilmektedir ⁽⁸⁵⁾.

Fizyolojik konsantrasyonlarda yararlı etkiye sahip olan ROT'lar birçok önemli biyolojik süreçte aktif rol oynamaktadır. İnflamatuar yanıtta nötrofillerde ve fagositik vakuollerde bakteriler için toksik ya da öldürücü olabilen H_2O_2 ve $O_2\cdot$ oluşturulmakta böylece bakteriler etkisiz hale getirilmektedir (86).

Serbest radikaller reaktif yapıları nedeniyle başta lipitler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilmekte ve antioksidan defans sistemlerinin yetersiz kalmasına bağlı bu bileşiklere zarar verebilmektedirler (6, 65). Bunların sonucunda ise alzheimer, koroner kalp hastalıkları, nörodejenerasyon, kanser ve yaşlanma gibi birçok biyolojik sorunlara neden olmaktadır (5, 87). Oksijen radikalleri tarafından oluşturulan doku hasarı sıklıkla oksidatif hasar olarak adlandırılır ve buna karşı koruyucu faktörler antioksidanlar olarak bilinir (82). Sağlıklı organizmalarda oksidan ve antioksidan sistemler tam bir denge halinde çalışırlar. Ancak çeşitli nedenlerle dengenin oksidanlar lehine kayması "oksidatif stres" olarak tanımlanır. Aerobik organizmalarda, serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif hasarı önlemek için, radikal oluşumunu engelleyen ve oluşan zararı azaltan, antioksidan olarak bilinen çeşitli savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Organizmanın antioksidan mekanizmalarında hücrelerdeki enzim sistemleri etkilidir. Süperoksitdismütaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz önemli enzimatik antioksidanlardır. Ayrıca hücrede C ve E vitamini, sistein, ürik asit ve glutatyon gibi enzimatik olmayan serbest radikal temizleyicileri de bulunmaktadır (88).

Protein, DNA ve membran lipitleri gibi biyomoleküllerde hasara neden olan en önemli serbest radikal hidroksi (OH⁻) radikalidir. Hidroksi radikali özellikle H₂O₂ ve metallerin fenton reaksiyonu ve endojen ve eksojen kaynaklı ROT'lar tarafından üretilir (89).

Oksidatif stres genelde; lipit peroksidasyon son ürünü olan MDA, oksidatif DNA hasar göstergesi olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), protein oksidatif hasarında protein karbonil deriveleri; SOD, GPx, CAT, glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) gibi antioksidan enzimler; alfa-tokoferol, askorbik asit, total glutatyon (tGSH), ubikinon, sistein gibi antioksidanların ölçümü ile belirlenir (90).

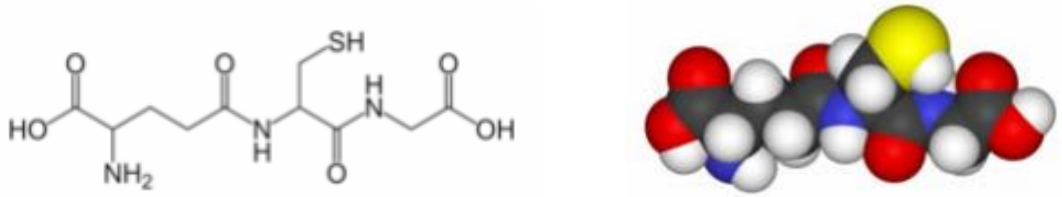
2.4.2. tGSH

Glutatyon, glutamik asit, sistein ve glisin aminoasitlerinden meydana gelmiş bir tripeptittir (91, 92). GSH'a antioksidan özelliğini sisteinin tiyol grubu kazandırır.

GSH'nin benzersiz yapısı, bu moleküle kararlılık, yüksek su çözünürlüğü ve savunmada önemli bir üstünlük sağlamaktadır.

Glutatyonun, redükte glutatyon (GSH) ve okside glutatyon (GSSG veya glutatyon disülfid) olmak üzere iki formu vardır (93). Aktif oksijen türlerine (AOT) karşı savunmada önemli bir intrasellüler antioksidandır ve ekstrasellüler alanda çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Mitokondri, nukleus ve sitoplazmada bol miktardadır (milimolar düzeyde) ve hücre kompartmanlarında çözünebilir (94). Glutatyon disülfid (GSSG), Se-GSH-Px enzimi ile H_2O_2 'i ortadan kaldırılması sırasında, reaktif oksijenin detoksifiye edilmesinde alternatif bir yol olarak görev yapmaktadır. GSSG daha sonra NADPH'ı kullanarak glutatyon redüktaz (GR) tarafından indirgenir (95).

Glutatyon (GSH), HO- ve singlet oksijen gibi reaktif oksijen türlerinin temizleyicisidir. Serbest radikal ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Bunun dışında proteinlerin yapısındaki -SH gruplarını indirgenmiş halde tutarak ve demirin ferröz (Fe^{2+}) halde kalmasını sağlayarak pek çok proteinin ve enzimin inaktivasyonunu engeller hatta rejenere olmalarını sağlar. Amino asitlerin transportuna yardımcı olur. Aynı zamanda elektrofilik bileşiklerin detoksifikasyonunda GST aracılığıyla bir kofaktör görevi de görmektedir (95).



Şekil 3. Glutamat'ın 'nin kimyasal yapısı

2.4.3. MDA

Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler ya da hücrenin diğer bölümlerinde hasar oluşturlar (96). Bu aldehitlerden en önemlisi malondialdehit

(MDA) olarak adlandırılan moleküldür. Malondialdehit düzeyi, lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir (97).

MDA mutajenik, genotoksik ve karsinogenik bir bileşiktir ve lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. Poliansature yağ asitlerinin temel sekonder oksidasyon ürünü olması ve serbest radikal hasarıyla ilişkisi olduğu düşünülen pek çok hastalıkta seviyesinin yüksek bulunmasından dolayı en sık kullanılan oksidatif hasar belirtecidir (98).

Lipit peroksidasyon reaksiyonu serbest radikallerin poliansature yağ asidi zincirinde bulunan α -metilen gruplarından bir hidrojen uzaklaştırmasıyla başlamaktadır (99). Bu reaksiyon sonucunda yağ asitleri radikal özelliği kazanmakta ve meydana gelen lipit radikalının stabilitesi az olduğundan bir dizi modifikasyona uğramaktadır. İlk aşamada molekülün iç kısmına çift bağ aktarılarak diğer konjugatlar meydana gelmektedir. Lipit radikalleri moleküler oksijen ile reaksiyona girerek lipit peroksit radikali (LOO-) oluşturmaktadır. Oluşan lipit peroksit radikali zar yapısında bulunan poliansature yağ asidi ile etkileşerek yeni lipit radikalının oluşumuna neden olmakta kendisi de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit hidroperoksitlerine dönüşmektedir. Bu reaksiyonlar otokatalitik bir döngüyü sağlamaktadır. Reaksiyon, yani lipit peroksidasyonu, lipit hidroperoksitlerinin aldehit (MDA: Malondialdehit) ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesiyle bitmektedir (100).

2.5. Fertilitenin Oksidatif Stres ile İlişkisi

Serbest radikaller endojen ve eksojen kaynaklı olabilen, hücrelerde fizyolojik şartlarda oluşan, yüksek derecede reaktif, stabil olmayan moleküllerdir. Canlı sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden türetilen (ROT) reaktif oksijen türleridir (56) ve oksijenin tüketimi esnasındaki tepkimelerle meydana gelmektedir(101). Başlıca ROT türleri hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit radikali (O_2^-) ve hidroksil radikalıdır (OH^-). Hücrelerde serbest radikaller fazla miktarda bulunduğu zaman protein ve nükleik asitlerde hasara sebep olmakta, lipidlerde peroksidasyona yol açarak hücresel fonksiyonları etkilemektedir. Kadın üreme sisteminde ROT'ların ve antioksidanların oosit maturasyonu, folikülogenez, luteal

regresyon, fertilizasyon, ovulasyon, yaşa bağlı fertilitede azalma ve embriyo gelişimi gibi fizyolojik süreçlerde etkileri bulunmaktadır (102) .

Reproduktif dönemin başlangıcında her kadının overlerinde toplam olarak 400-500 bin tane primordial folikül bulunur. Primer oosit ve etrafındaki granuloza hücrelerinden oluşan primordial folikül, mayoz I profaz aşamasında bekler. Her siklusa büyümeye başlayan yaklaşık 10-15 tane primordial folikülden sadece bir tanesi mayoz I'i tamamlayarak dominans kazanır ve folikül gelişimini tamamlar. Mayoz I'e ilerlemenin ROT'lardaki artma ve antioksidanlardaki inhibisyonla ile başlatılması, preovulatar ROT üretiminin, ovulatar süreçte önemli olduğunu göstermektedir; ancak siklik ROT üretimi aynı zamanda otoimmün prematür overyan yetmezlikle ilişkilendirilen ooforite de katkıda bulunabilmektedir (103-105). Fertilizasyon sürecinde mayoz II'ye ilerlemede ise antioksidan sistemlerin etkisi bilinmektedir(106).

Büyüyen foliküllerde steroid üretiminde artma sitokrom p450 sisteminde artışa bu da ROT oluşumuna (özellikle H_2O_2) neden olur(107). Folikülde oluşan ROT'lar folikülün apoptozisini indüklerken, GSH ve folikül stimulan hormon antiapoptotik aktivite gösterir (108).

Transferrin, demir bağlayan bir proteindir ve fenton reaksiyonunu engelleyerek -OH oluşumunu azaltır. Briggs ve ark. transferrin ve reseptörlerinin granuloza hücrelerinde olduğunu ve matur foliküllerde daha fazla olduğunu göstermişlerdir (109).

Basini ve ark. hipoksinin granuloza hücrelerinde ROT üretimini düzenlemesi üzerine yaptıkları çalışmalarda hipoksik ve anoksik şartlarda ROT üretiminin azaldığını, SOD ve peroksidaz üretiminde ise artma meydana geldiğini, katalaz enziminde ise önemli bir değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir (110).

CuZn-SOD enzimi germinal vezikül ve metafaz II aşamasında önemliyken, GSH-Px ve Mn-SOD enzimlerinin yalnızca metafaz II aşamasında oosit maturasyonunda etkili olduğu belirlenmiştir (111). Ayrıca GSH, preimplantasyonel

gelişme için önemli olan, oosit stoplazmik maturasyonunda rol oynamaktadır (108). GSH olgun oositlerde canlılık için etkili bir biyokimyasal testir.

Corpus luteumda ROT üretimi olmaktadır. Midluteal fazda corpus luteumda progesteron ve CuZn-SOD seviyesi artarken, regresyon döneminde düşüş gözlenir. Regresyon fazında ROT düzeyleri artar. Bu fazda CuZn-SOD düzeylerinin azalması yükselen lipid peroksit düzeylerini açıklayabilir. CuZn-SOD seviyesinin azalması; over kan akımında düşüşle yada prostaglandin F2 α (PGF2 α) veya makrofaj seviyesinde yükselme ile açıklanabilmektedir. Bunun nedeni PGF2 α , süperoksit anyon üretimini düzenler ve azalmış over kan akımında ROT üretiminde yükselmeye neden olur. Regresyon fazında ise ROT'ları ortadan kaldırmak için gerek Mn-SOD seviyesi artmaktadır (103).

Mn-SOD seviyeleri Corpus luteumun'da yıkımıyla azalmakta ve böylece hücre apoptoza uğramaktadır. Yani Mn-SOD luteal hücreleri OS'den korunmaktadır. Corpus luteumda fazla seviyede β -karoten, vitamin C ve vitamin E belirlenmiştir (103).

Ovulasyonun meydana gelebilmesi için preovulatar folikülde üretilen ROT oldukça önemlidir. Ovulasyonda gerekli olan luteinize hormon pikinden sonra oluşan inflamatar prekürsörler de ROT'e neden olmaktadır. Tüm bu bilgilerden anlaşıldığı gibi inflamatar prekürsörlerin yokluğu ya da azlığı ovulasyonu etkilemektedir

Oksidatif stres ve dolayısıyla serbest radikallerdeki artış yaşa bağlı olarak fertilitede düşüşe neden olmaktadır. Foliküler sıvıda yaş ilerledikçe serbest radikal miktarının yükseldiği tespit edilmiştir (111).

Kişilerde yaş ilerledikçe artan RAT'ların mitokondrial DNA'ya zarar vermesi sonucunda oosit kalitesinde ve miktarında azalma meydana gelmektedir. DNA hasarının belirteci olan 8 hidroksi deoksi guanozin (8-OHdG) yaşlı oositlerde daha yüksek oranda tespit edilirken, kişilerde yaş ilerlemesine bağlı olarak granuloza ve kumulus hücrelerinde apoptozun arttığı belirlenmiştir (111).

Oksidatif stres ve dolayısıyla oluşan reaktif oksijen turleri dolaylı olarak fertilizasyonu, implantasyonu ve erken embriyo gelişimini olumsuz yönde etkilemektedir. Fertilizasyondan önce yüksek oranda oksidatif strese maruz kalmak anormal zigot oluşumunu riskini arttırmaktadır (111).

Endometriozis, polikistik over sendromu, açıklanamayan infertilite gibi pek çok reproduktif hastalıkta oksidatif stresin etkisi belirlenmiştir (112).

Erkek infertilitesiyle ilgili olarak ise; spermde artmış ROT oluşumu sperm fonksiyonunu, özellikle dölleme ile ilişkili füzyon olaylarını etkiler ve infertiliteye yol açar (113, 114). Yükselmiş ROT seviyeleri, sperm konsantrasyonu ve sperm motilitesi ile negatif korelasyon gösterir (115). Spermatozoa, plazma membranında çok miktarda doymamış yağ asidi içermesi ve düşük stoplazma enzim konsantrasyonuna sahip olması nedeniyle ROT kaynaklı hasara karşı özellikle hassastır(116).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyaller

3.1.1. Cihazlar

Cihaz	Marka	Model
Santrifüj (Soğutmalı)	Heraeus 4600	Germany
Derin Dondurucu	Sanyo Ultra Low, Sanyo Electric Co Ltd.	Japan
Isıtma Tablası	KA	C-MAG HS 7
İnkübatörlü Çalkalayıcı	Stuart	SI500
Steril kabin	Biosafety Cabinet	Class II
Çeker ocak	Assist Lab	Standart çekerocak
Otoklav	Nüve	OT 40L/90L
Su Banyosu	Nüve BM 101, Nüve Malz. San. Lim. ve Tic. A.Ş	Ankara
Şırınga Filtreleri	Santa Cruz	Syringe Filter, MCE
Ultrasonikatör	EngineerLive	UIP1000
Spektrofotometre	Beckman DU 500	USA
Yatay Jel Elektroforez Sistemi	Bio-Rad	Mini-Sub® cell GT
Otomatik Pipet	Finpipette Lasysystems	Finland
Buz Makinası	Scotsman	AF80
Distile Su Cihazı	Easypure RF Compact Ultrapure Water Sysytem	USA
Deiyonize Su Cihazı	Merck Millipore	Milli-Q Integral
Isıtıcı Blok	Stuart	SBH130
pH Metre	Jenway 3010 pH Meter,	UK
Hassas Terazi	SartoriusnAG Gottingen Tip No: BA 3105	Germany
Otoanalizer	Abbott	c8000

3.1.2. Kimyasallar ve Kitler

Tez çalışmasında kullanılan katı ve sıvı kimyasal maddeler aşağıda belirtilmiştir.

Kimyasal Adı	Marka
2-Merkapto Ethanole	Sigma
β -Merkaptop Etanol	Sigma
BSA (Bovine Serum Albumine)	Santa Cruz
N-Bütanol	Fuluka
Glutasyon Redüktaz (GR, EC 1,6,4,2)	Sigma
Tiyobarbitürik asit (TBA, C ₄ MH ₄ O ₂ N ₂ S)	Merck
5,5'-Ditiyobis (2-nitrobenzoik asit)	Sigma
GlutasyonĖ Redükte Form (GSH, C ₂₀ H ₃₂ N ₆ O ₁₃ S ₃₂)	Sigma
EDTA	Applied Biochem
Etidyum Bromür	Santa Cruz
Glisin	Santa Cruz
Fosforik Asit	Sigma
K ₂ HPO	Merck
KCl	Merck
SDS (Sodium Dotesil Sulfate)	Sigma
H ₂ SO ₄	Sigma
HCl	Sigma
NaOH	Merck
Asetik asit	Merck
Clonidine	Zdorove Drug
Metildopa	Eczacıbaşı Drugs
Amlodipine	Pfizer Drug
Ramipril	Aventis Drug
Rilmenidine	Servier Pharmaceuticals

3.2. Metot

3.2.1. Deney Hayvanlarının Belirlenmesi

Deney için ağırlıkları 245 -257 gram arasında değişen toplam 36 adet albino Wistar türü dişi ratlar kullanıldı. Ratlar Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edildi ve gruplar halinde normal oda sıcaklığında (22°C) bulunduruldu.

3.2.2. Deney Prosedürünün Uygulanışı

Deney hayvanları, sağlıklı (SG), Klonidin (CL), Rilmenidin (RLD), Metildopa (MTL), Amlodipin (ALD) ve Ramipril (RML) verilen gruplara ayrıldı. Her gruptaki hayvanlar numara ile (1-6) işaretlendi.

CL (n-6), RL (n-6), MTL (n-6), ALD (ni6) ve RML (n-6) olarak gruplandırılan deney hayvanlarına sırası ile klonidin 0.075mg/kg, rilmenidin 0,5 mg/kg, metildopa 100 mg/kg, amlodipin 2 mg/kg ve ramipril 2 mg/kg dozlarda oral yoldan gavajla mideye verildi. SG (n-6) hayvan grubuna ise aynı hacimde aynı yöntemle distile su uygulandı. Bu prosedür günde bir defa 30 gün boyunca tekrar edildi. Bu süre sonunda tüm ratların kan serumunda malondialdehid (MDA) ve total glutasyon (tGSH) analizi için kuyruk venlerinden kan örnekleri alındı. Daha sonra üremeleri için, altışar dişi ratdan oluşan her gruba ikişer olgun erkek rat ilave edildi ve uygun laboratuvar ortamında iki ay bekletildi. Bu süre içerisinde hamile kalan ratlar ayrı kafeslere alınarak tek başlarına uygun ortamda tutuldu. İki ay içerisinde hamile kalmayan ve doğurmayan ratlar infertil olarak kabul edildi. Deney sonuçları gruplar arasında karşılaştırılarak değerlendirildi.

3.2.3. Biyokimyasal Analizler

Numunelerin Hazırlanması:

Tüm ratlardan kan örnekleri alındı ve ayırma jeli boşaltılan serum tüplerine toplandı. Tüm kan numuneleri oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. 10 dakika boyunca 1500 x g'de santrifüjleme ile serum katmanlarından ayrıldı. Tüm serum numuneleri biyokimyasal analiz gününe kadar -80 ° C'de saklandı.

Serum MDA Seviyeleri:

Serum MDA seviyeleri Atatürk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya A.D. Araştırma Laboratuvarında ölçüldü. MDA tayin yöntemi, Okhawa ve diğerleri tarafından kullanılan, yüksek sıcaklıkta (95°C'de) tiyobarbitürik asit (TBA) ile MDA'nın oluşturduğu pembe renkli kompleksin adsorbansının 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır (117).

Deneyin prosedürü: 0,1 ml serum numunesi ; 80 g / L sodyum dodesil sülfat, 1.5 mL 200 g / L asetik asit, 1.5 mL 8 g / L 2-tiyobarbitürat ve 0.3 mL damıtılmış su içeren 0.2 ml'lik bir çözeltiye ilave edildi. Karışım 95 ° C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. Soğutulduktan sonra 5 mL n-bütanol: piridin (15: 1) eklendi. Karışım 1 dakika vortekslenildi ve 30 dakika 4000 rpm'de santrifüjlendi. Süpernatanın emiciliği 532 nm'de ölçüldü. Standart eğri, 1,1,3,3-tetrametoksiopropan kullanılarak elde edildi.

Serum tGSH Seviyeleri düzeyleri:

Serum GSH seviyeleri Sedlak ve Lindsay' in bildirdikleri yöntemle göre spektrofotometre cihazı ile belirlendi.

DTNB (5,5'-ditiyobis [2-nitrobenzoik asit]) disülfid bir kromojendir ve sülfhidril gruplu bileşikler tarafından kolayca indirgenir ve indirgeme sırasında üretilen sarı renk, 412 nm'de spektrofotometri ile ölçülür.

Deneyin prosedürü: Ölçüm için bir kokteyl çözeltisi (ölçüm tamponu) (5.85 mL 100 mM Na-fosfat tamponu, 2.8 mL 1 mM DTNB, 3.75 mL 1 mM NADPH ve 80 uL 625 U / L Glutasyon redüktaz) hazırlandı. Ölçümden önce deproteinizasyon için, 0.1 mL metafosforik asit 0.1 mL seruma ilave edildi ve 2000 rpm'de 2 dakika boyunca santrifüjlendi. 0.15 mL kokteyl çözeltisi, 50 ul süpernatant içerisine ilave edildi. Standart eğri, okside glutasyon(GSSG)kullanılarak elde edildi. Meydana gelen sarı renk distile suya karşı spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda okundu.

3.2.4. İstatistiksel Analizler

Deneylerden elde edilen sonuçlar “ortalama değer $\pm$ standart sapma” (mean $\pm$ SS) olarak verildi. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. Gruplar arası farkın önemlilik derecesi one-way ANOVA testi ve indepentent samples-t testi kullanılarak belirlendi. Tüm istatistiksel işlemler “IBM SPSS Statistics Version 20 (SPSS, Chicago,IL, United States) istatistik programında yapıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. $p < 0,001$ değeri şiddetli anlamlılığı işaret etti.

4. BULGULAR

4.1. Deney Prosedürü Bulguları

Bu çalışmanın materyal metot bölümünde belirtilen prosedürler sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 4. SG Grubu üreme test sonuçları.

Hayvan Numarası	Hamilelik Süresi (Gün)	Kısır Hayvan	Doğan Yavru Sayısı	Yavru Cinsiyeti	
				Erkek	Dişi
1	31	-	7	5	2
2	29	-	8	3	5
3	32	-	6	4	2
4	29	-	8	5	3
5	28	-	5	3	2
6	30	-	7	4	3

Kontrol(SG) grubunda hiç infertil hayvan bulunmamıştır ve hepsinden ortalama 7 yavru doğmuştur. Bu gruptaki hayvanların ortalama hamilelik süresi 30 gündür.

Tablo 5. CL grubu üreme test sonuçları

Hayvan Numarası	Hamilelik Süresi (Gün)	İnfertil Hayvan	Doğan Yavru Sayısı	Yavru Cinsiyeti	
				Erkek	Dişi
1	33	-	6	3	3
2	26	-	6	4	2
3	35	-	7	4	3
4	37	-	6	3	3
5	35	-	8	4	4
6	37	-	5	2	3

Klonidin verilen hayvanlar da (CL grubu) SG grubundaki hayvanlara yakın üreme test sonuçları vermiştir. Bu gruptaki bir hayvan 26 gün hamilelik süresi geçirirken diğer kalan hayvanlar ise ortalama 35 gün hamilelik süresi geçirmişlerdir. Hiçbir hayvan infertil değildir. Her bir hayvandan doğan yavru sayısı ise ortalama 6 olarak belirlenmiştir.

Tablo 6. RLD grubu üreme test sonuçları

Hayvan Numarası	Hamilelik Süresi (Gün)	İnfertil Hayvan	Doğan Yavru Sayısı	Yavru Cinsiyeti	
				Erkek	Dişi
1	29	-	7	3	4
2	30	-	5	3	2
3	29	-	6	4	2
4	35	-	5	3	2
5	36	-	8	5	3
6	34	-	6	3	3

RLD grubunda hayvanların üreme test sonuçlarına göre hamilelik süreleri ortalama 32 gündür. Her bir hayvandan doğan yavru sayısı ise ortalama 6 olarak belirlenmiştir.

Tablo 7. MTL grubu üreme test sonuçları

Hayvan Numarası	Hamilelik Süresi (Gün)	İnfertil Hayvan	Doğan Yavru Sayısı	Yavru Cinsiyeti	
				Erkek	Dişi
1	-	+	-	-	-
2	33	-	6	3	3
3	31	-	7	4	3
4	37	-	6	3	3
5	35	-	6	4	2
6	38	-	6	4	2

MTL grubundaki hayvanlardan 1 tanesi infertil olarak belirlenmiş ve hamilelik gerçekleşmemiştir. Diğer hayvanlar ise ortalama olarak 34 gün hamilelik süresi geçirmişlerdir. İnfertil olmayan hayvanların herbirinden doğan yavru sayısı ortalama 6'dır.

Tablo 8. ALD grubu üreme test sonuçları

Hayvan Numarası	Hamilelik Süresi (Gün)	İnfertil Hayvan	Doğan Yavru Sayısı	Yavru Cinsiyeti	
				Erkek	Dişi
1	38	-	5	2	3
2	-	+	-	-	-
3	-	+	-	-	-
4	39	-	4	1	3
5	37	-	6	3	3
6	40	-	5	2	3

ALD grubunda hamile kalan hayvan sayısı 4'dür. İnfertil olan hayvan sayısı 2'dir. Diğer hayvanlar ise ortalama olarak 38 gün hamilelik süresi geçirmişlerdir. Doğan yavruların sayısı toplam 20'dir.

Tablo 9. RML grubu üreme test sonuçları

Hayvan Numarası	Hamilelik Süresi (Gün)	İnfertil Hayvan	Doğan Yavru Sayısı	Yavru Cinsiyeti	
				Erkek	Dişi
1	-	+	-	-	-
2	42	-	5	2	3
3	-	+	-	-	-
4	45	-	5	1	4
5	-	+	-	-	-
6	47	-	4	2	2

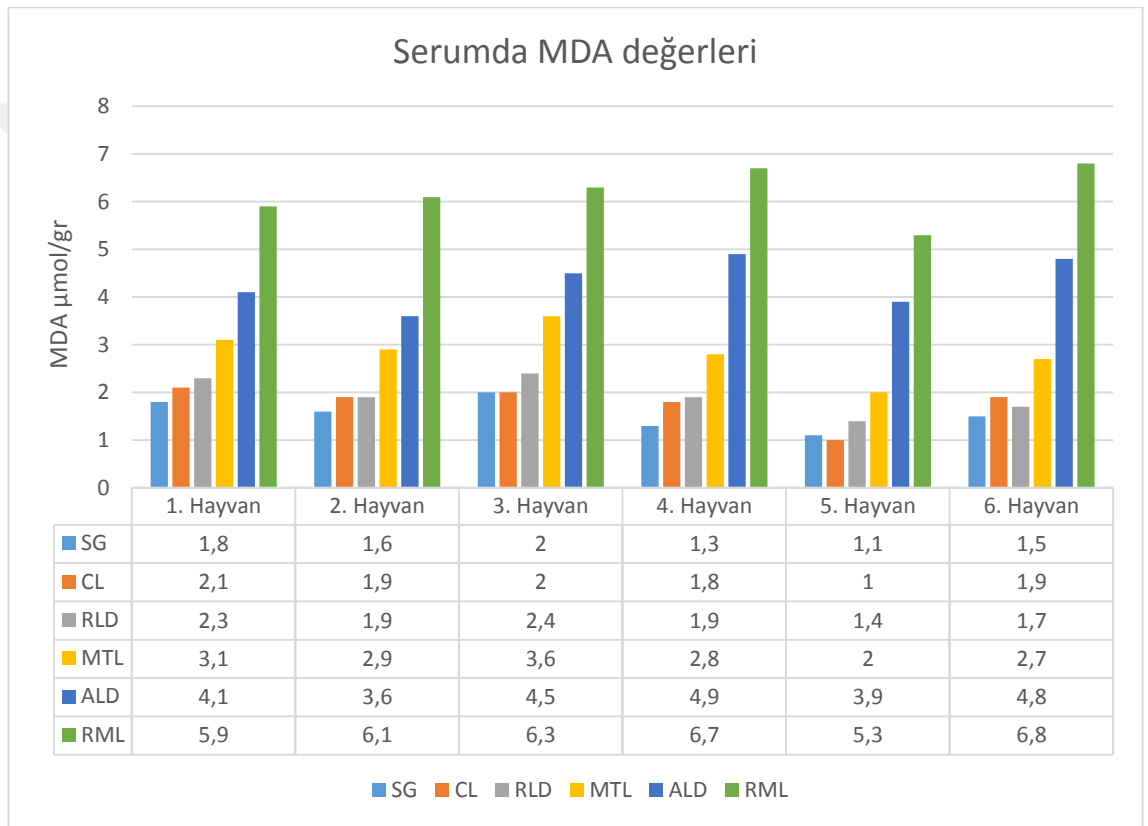
RML grubu üyeleri en çok infertilite gelişen gruptur. Bu grupta 3 birey infertilken diğer 3 birey ortalama 45 gün hamilelik süresi geçirmiş ve toplam doğan yavru sayısı 14'dür.

4.2. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

4.2.1. Serumda MDA Seviyesi Bulguları

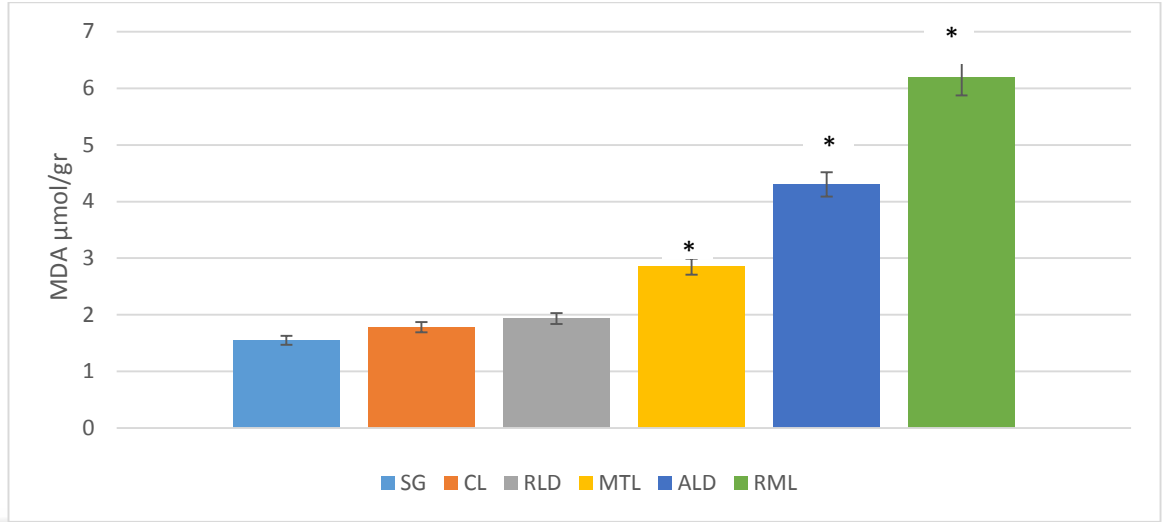
Hayvanlardan alınan serumlarda MDA seviyeleri belirlenmiştir. Tablo 10'da verilen sonuçlara göre tüm hayvanlarda RML grubu en yüksek değere sahip olmuştur. En düşük değer ise SG grubundaki hayvanların serumlarında görülmüştür.

Tablo 10. Tüm hayvanlardan alınan serum örneklerindeki MDA seviyeleri



Elde edilen verilerle istatistik yapıldığında ise aşağıdaki tablo (Tablo 11.) elde edilmiştir. SG grubu ile karşılaştırıldığında CL ve RLD gruplarında elde edilen sonuçlar anlamlı olmazken ($p>0.05$), MTL, ALD ve RML grubunda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmıştır ($p<0.001$).

Tablo 11. Tüm gruplardaki ortalama MDA seviyeleri.

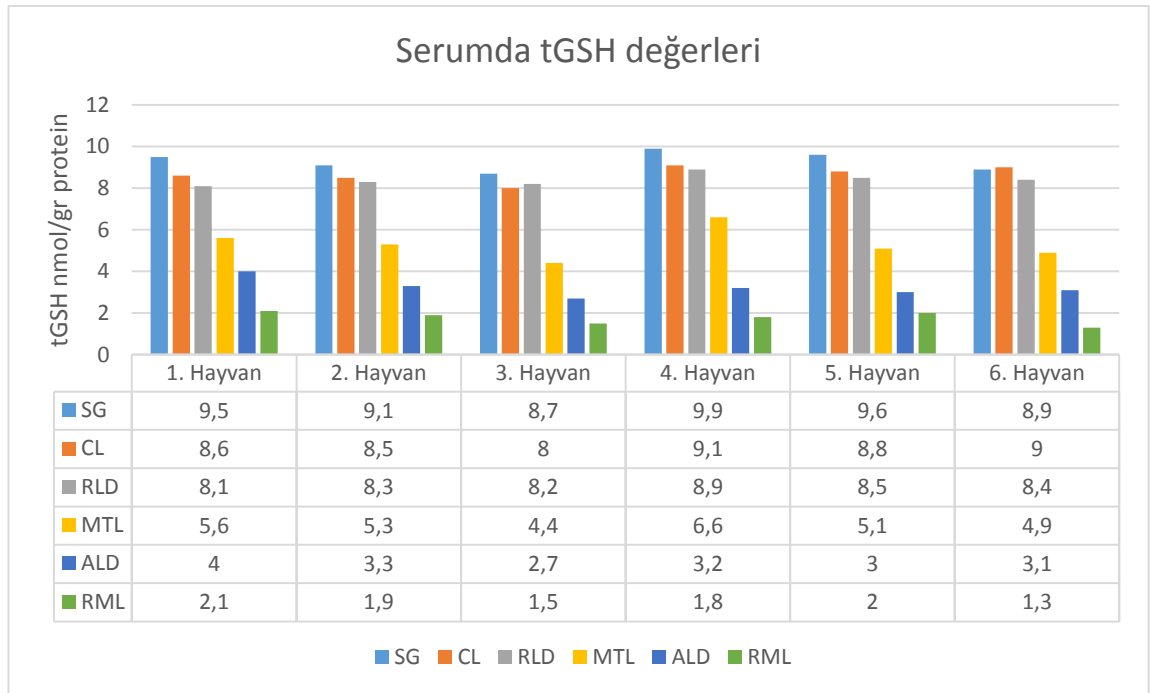


Veriler ortalama $\pm$ standard sapma olarak verilmiştir. (* $p < 0.05$ vs. SG grup. One way ANOVA, post hoc Tukey test).

4.2.2. Serumda tGSH Seviyesi Bulguları

Hayvanlardan alınan serumlarda tGSH seviyeleri belirlenmiştir. Tablo 12’da verilen sonuçlara göre tüm hayvanlarda SG grubu en yüksek değere sahip olmuştur. En düşük eğer ise RML grubundaki hayvanların serumlarında görülmüştür.

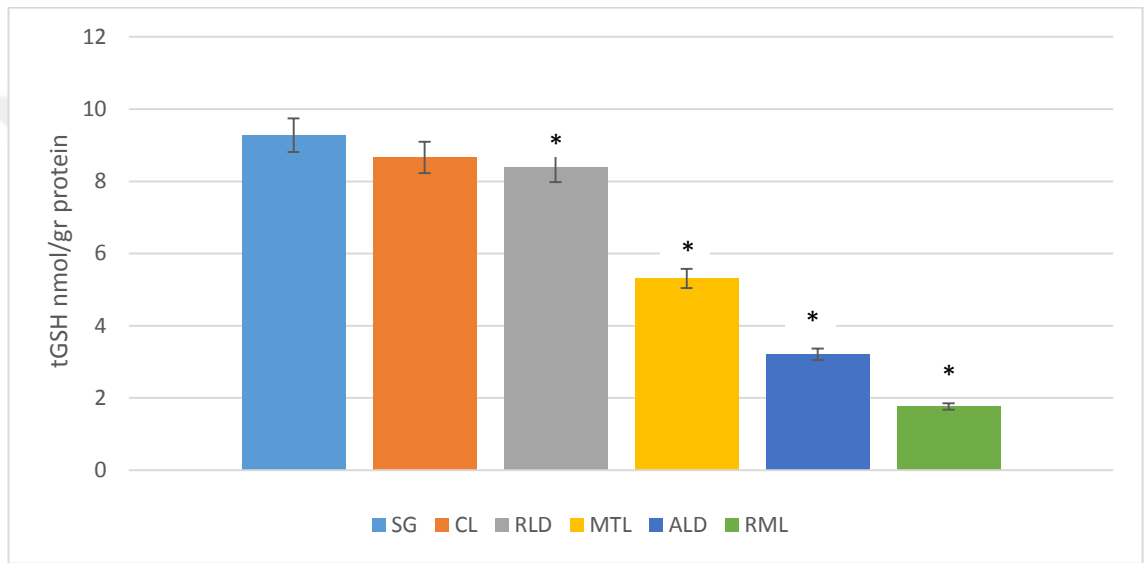
Tablo 12. Tüm hayvanlardan alınan serum örneklerindeki tGSH seviyeleri.



Elde edilen verilerle istatistik yapıldığında ise aşağıdaki tablo(Tablo 13) elde edilmiştir. Tüm hayvanlarda sadece CL grubu kontrol grubuna yakın sonuçlar vermiş ve istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). RLD ($p<0,05$), MTL-ALD ve RML ($p<0,001$) grubundaki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Elde edilen değerlerle istatistik yapıldığında ise aşağıdaki tablo (Tablo 12) elde edilmiştir.

Tablo 13. Tüm gruplardaki ortalama tGSH seviyeleri



Veriler ortalama $\pm$ standard sapma olarak verilmiştir. (* $p<0.05$ vs. SG grup. One way ANOVA, post hoc Tukey test).

Tablo 14. Antihipertansif ilaçların kontrol grubuna göre medyan değerleri

Gruplar	SG	CL	RLD	MTL	ALD	RML
MDA($\mu\text{mol/gr}$)	1,55 $\pm$ 0,33	1,78 $\pm$ 0,40	1,93 $\pm$ 0,40	2,85 $\pm$ 0,52	4,30 $\pm$ 0,51	6,18 $\pm$ 0,55
Gsh(nmol/gr)	9,28 $\pm$ 0,45	8,67 $\pm$ 0,40	8,40 $\pm$ 0,30	5,31 $\pm$ 0,75	3,21 $\pm$ 0,43	1,77 $\pm$ 0,30

Tablo 15. MDA için kontrol grubuna göre antihipertansif ilaçların P değerleri ($p<0,05$ anlamlı)

Gruplar	CL	RLD	MTL	ALD	RML
P	0,9	0,6	0,0001	0,0001	0,0001

Tablo 16. tGSH için kontrol grubuna göre antihipertansif ilaçların P değerleri (p<0,05 anlamlı)

Gruplar	CL	RLD	MTL	ALD	RML
P	0,2	0,02	0,0001	0,0001	0,0001

Tablo 17. İnfertil olan ve olmayan ratlarda MDA ve tGSH 'ın medyan değerleri

	Fertilite durumları	N	ortalama	Std. sapma
MDA(μmol/gr)	infertil	6	4,7833	± 1,30
	fertil	30	2,7633	± 1,60
tGSH (nmol/gr)	infertil	6	2,8667	± 1,45
	fertil	30	6,7567	± 2,75

5. TARTIŞMA

Günümüzde fertilite isteğinin üreme periyodunun sonlarına doğru kayması, sosyoekonomik şartlardaki değişiklikler, üniversite eğitiminin yaygınlaşması, kariyer planları gibi faktörlere bağlı olarak evlilik zamanı ileri yaşlara taşınmış sonuç olarak infertilite ve hipertansiyon prevalansı, dolayısıyla antihipertansif tedavi ihtiyacı da artmıştır.

Biz çalışmamızda antihipertansif tedavide yaygın kullanılan Klonidin, Rilmenidin, Metildopa, Amlodipin ve Ramipril ilaçlarını kullandık. Daha önce bu ilaçların uterus ve over dokusunda oksidan ve antioksidan parametreler üzerinde etkileri araştırılmış ve değişen derecelerde oksidatif stres oluşturdıkları tespit edilmiştir (118, 119).

Oksidatif stres, vücudumuzdaki serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıdır. Serbest radikaller, düzensiz sayıda elektron içeren oksijen molekülleridir. Düzensiz sayı serbest radikallerin diğer moleküller ile kolayca reaksiyona girmelerine, buna bağlı vücudumuzda büyük zincir kimyasal reaksiyonlarını başlatmalarına; protein, lipid, DNA vb. birçok yapıtaş ve dokuda hasar oluşturmalarına neden olur (75).

Oksidatif stres, bireyin antioksidan savunma sisteminin etkinliğini değiştirerek, kadın üreme fizyolojisini bozar. Yapılan birçok çalışmada kullanılan toksik maddeler ve ilaçların oksidatif stresi arttırarak fertiliteyi etkilediği belirlenmiştir (120).

Günümüzdeki infertilite ve hipertansiyonun artmış insidensi gözönüne alındığında antihipertansif ilaç kullanan hastalarda oluşan oksidatif stresin sebeplerini ve mekanizmalarını aydınlatmak önem kazanmaktadır. Bu sebeple çalışmamızda ratlarda antihipertansif ilaçlara bağlı infertilitenin oksidatif stresle ilişkisi araştırılmıştır.

Gruplar arasındaki seviyelere bakıldığında MTL, ALD ve RML 'nin diğer antihipertansif ilaçlara ve kontrol grubuna göre oksidan MDA seviyelerini anlamlı şekilde arttırdığı, CL ve RLD grubunda ise kontrol grubuna yakın sonuçların elde edildiği görüldü. Antioksidan tGSH seviyeleri karşılaştırıldığında ise CL grubunda kontrol grubuna yakın sonuçlar elde edilirken ; RLD, MTL-ALD ve RML gruplarında antioksidan seviyesi anlamlı olarak azalmış bulundu.

Klonidin'in antihipertansif özelliği yanında merkezi sinir sistemine etki ederek, tütün kullanımı dahil olmak üzere bazı bağımlılık davranışlarında yoksunluk belirtilerini azaltabileceği de çeşitli çalışmalarla belirlenmiştir (121). Reem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre depresyon benzeri bir etkiye sahip olan Klonidin'in sıçan beyinde oksidatif stresi arttırdığı (GSH ve bir antioksidan enzim olan speroksidismutazı azaltıp, MDA seviyelerini arttırarak) gösterilmiştir (122). Buna karşın Yusoff ve arkadaşlarının, deneysel hipertansiyon modeli oluşturulmuş sıçanlarda yaptıkları çalışmaya göre klonidin oksidatif stresi azaltmış ve antioksidan seviyesini arttırmıştır ⁽¹²³⁾. Reem ve arkadaşlarının çalışmasından elde edilen veriler ile Yusoff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları arasında çıkan farkın oluşturulmuş hipertansiyon modeli ile ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir.

Elkomy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise, kronik alkolizm oluşturulmuş ratlarda, klonidinin böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiğini ve etanolün neden olduğu böbrek iltihabı ve fibrozisi azalttığını göstermişlerdir . Ayrıca, klonidin, azalmış miyeloperoksidaz (fagolizozomlarda hidrojen peroksit üreten enzim), malondialdehit,indüklenebilir nitrik oksit sentaz-toplam nitrik oksit seviyeleri ve artan süperoksit dismutaz seviyeleri ile renal oksidatif stresi azaltmıştır (124).

Bizim yaptığımız çalışmadan elde edilen verilere göre, Klonidin kullanılan grupta MDA seviyesindeki artma ve GSH seviyesindeki azalma kontrol grubuna yakın olup istatiksel olarak anlamlı bulunmamış ve infertilite üzerine etkisi tespit edilmemiştir. Salman ve arkadaşlarının yaptığı; antihipertansif ilaçların over dokusunda oksidan/antioksidan parametreler üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmada klonidin ve rilmenidinin belirgin bir olumsuz etkiye sahip olmadığı

görülmüştür (119). Bu da bizim çalışmamızdaki bulguyu desteklerken klonidinin oksidatif stres üzerine olan etkisinin tartışmalı olduğu sonucuna varılmıştır.

Rilmenidin, antihipertansif etkisi, merkezi sinir sistemi üzerindeki sempatik etkiyle ortaya çıkan bir antihipertansif ilaçtır. Malkoç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre rilmenidin, sıçan böbrek dokusunda MDA ve myeloperoksidazı (MPO), metildopa ve ramiprilden daha fazla, ancak klonidin ve amlodipinden daha az miktarda arttırmış, bunun sonucunda oksidatif stresin artması ile birlikte nefrotoksik etki görülmüştür (125, 126). Mercer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 3,4-metilendioksimetamfetaminin (MDMA) primat beyinde baskın olarak serotonin (5-HT) nöronlarını etkilediğini, mitokondri aracılı oksidatif strese yol açarak 5-HT aksonlarının ve sinir liflerinin hasar görmesine neden olduğunu ve rilmenidinin 5-HT nöronlarını MDMA kaynaklı yaralanmaya karşı tamamen ve seçici olarak koruduğunu göstermişlerdir (127). Salman ve arkadaşlarının rilmenidin de dahil olduğu bazı antihipertansif ilaçlarla yaptıkları ve uterusu olan etkilerine göre gruplandıkları bir çalışmada Rilmenidini orta düzeyde olumsuz etkililer grubuna dahil etmişlerdir⁽¹¹⁸⁾.

Bizim çalışmamızda Rilmenidin kullanılan hayvanlarda MDA seviyeleri Klonidine benzer şekilde kontrol grubuna yakın sonuçlar verirken, tGSH seviyesini anlamlı olarak azaltmıştır, ancak bu grupta infertil hayvana rastlanılmamıştır.

Metildopa ilk nesil antihipertansif ilaçlardan biridir ve halen dünya çapında hipertansiyon tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardandır (128). Mahmud H. ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; Metildopa'nın, eritrosit üretiminin azalması veya eritrosit hemolizine bağlı anemiye sebep olan yan etkilerini araştırmışlardır. Metildopa, GSH / GSSG oranını düşürerek oksidatif strese ve buna bağlı anemiye neden olmuştur (129). Salman ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada metildopa uterus ve over dokusunda MDA seviyesini önemli ölçüde arttırmış, GSH düzeyini de deprese etmiştir. Bizim çalışmamızda da metildopa kullanılan grupta, MDA seviyesindeki artma ve tGSH seviyesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, 6 ratdan bir tanesinde infertilite gelişmiştir.

Amlodipin, in vivo olarak antihipertansif ve antioksidan aktiviteye sahiptir.

Angiotensin-II ile oluşturulan oksidatif strese bağlı kardiyovasküler hasarı etkili bir şekilde inhibe eder. Söz konusu çalışma bize, amlodipinin kan basıncını ve Aort hipertrofisini azalttığını, önemli bir antioksidan etkiye sahip olduğunu ve ayrıca Angiotensin-II kaynaklı hipertansiyonda endotel fonksiyonunu koruduğunu göstermektedir (130).

Ganafa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; glutatyon inhibisyonu ile oluşturulan oksidatif strese bağlı olan deneysel hipertansiyonlu sıçanlarda, Amlodipinin antihipertansif etkisinin, kısmen prostanoid endotel kaynaklı faktörler ve nitrik oksidin aracılık ettiği oksidatif stresin azaltması sonucunda olduğu gösterilmiştir (131).Yine deneysel olarak ateroskleroz oluşturulmuş tavşanlarda Amlodipin, aşırı MDA üretimini inhibe ederek oksidatif stresteki artışı engellemiştir. Amlodipin bu etkisini, eritrositlerin glutatyon redoks döngü aktivitesini hızlandırarak ve buna bağlı glutatyon sistemini güçlendirerek göstermiştir (132).

Yapılan bir çalışmada lipofilik kalsiyum antagonistlerinin, hücresel membranların lipid çift tabakasını, kalsiyum kanal inhibisyonundan bağımsız olarak, fizikokimyasal özelliklerini değiştirerek lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Amlodipinin, membran lipid çift tabakası ile farklı biyofiziksel etkileşimlerinin bir sonucu olarak en güçlü antioksidan aktiviteye sahip kalsiyum kanal blokörü olduğu görülmüştür (133).

Yaptığımız çalışmadan elde edilen verilere göre, Amlodipin SG grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı MDA artışına ve GSH azalmasına yol açmış, kullanıldığı rat grubunda 6 hayvandan iki tanesinde infertiliteye neden olmuştur. Salman ve arkadaşlarının aynı antihipertansif ilaçların over dokusuna olan biyokimyasal yan etkilerini araştırdıkları çalışmada, Amlodipini orta derecede olumsuz etki gösteren grupta sınıflandırmışlardır.

Yukarıda literatürün 129, 130, 131 ev 132. kaynaklarında açıklanan ciddi antioksidan etkilerin tersine bizim çalışmamızda Amlodipin ile oksidatif stresin arttığı

görüldü. Amlodipin fertilitiyi Metildopa'ya göre daha çok, Ramipril'e göre daha az oranla düşürmüştür. Bu klinik bulgu da bizim çalışmamızdaki sonucu doğrulamış ve yine çalışmamızdaki oksidatif etkinin indirekt bir doğru yorumu olabileceğini göstermiştir.

Ramipril güçlü bir antihipertansif ilaçtır. Ramiprilin, Tip 2 diyabetik farelerde muhtemelen ROS seviyelerini azaltarak endotel bağımlı vazodilatasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (134). Posttransplant hipertansif hastalarda, ramipril ile tedavinin, kan basıncını ve oksidatif stresi azalttığı görülmüştür (135).

Ramipril'in sıçandaki kronik hipoperfüzyonun neden olduğu beyaz cevher lezyonlarını hafifletip hafifletemediğinin ve oksidatif stresin baskılanmasının nörolojik korumaya dahil edilip edilmediğinin araştırıldığı bir çalışmada ramipril ile tedavi grubunda, serebral dokularda önemli ölçüde korunma görülmüştür. Malondialdehit (MDA) ve okside olmuş glutatyon (GSSG) / total glutatyon (GSht) oranı ramipril grubunda anlamlı ölçüde azalmıştır. Bu sonuçlar ramiprilin, serbest radikal yok etme üzerindeki antioksidan etkileri nedeniyle kronik iskemiden kaynaklanan beyaz cevher lezyonlarına karşı koruyabileceğini göstermektedir (136).

Bizim çalışmamızda Ramipril, MDA seviyesini en fazla yükselten, GSH seviyesini en çok baskılayan ilaç olmuştur. Literatüre bakıldığında 133, 134 ve 135. kaynaklarda belirtilen antioksidan etkilere zıt olarak bizim çalışmamızda en fazla oksidatif etki RML grubunda bulunmuştur ve kanaatimizce artan bu oksidatif stres fertilitiyi diğer antihipertansif ilaçlara göre daha fazla düşürmüştür. Bu grupta 6 ratdan üç tanesi infertil olup infertilitenin de en fazla geliştiği hayvan grubudur. Literatüre bakıldığında daha önce yapılan çalışmalarda ((118, 119) antihipertansif ilaçların kronik verilisinin, uterus ve over dokusunda, oksidan ve antioksidan parametreler üzerindeki etkilerinin araştırılması sonucunda, ramiprilin her iki grupta ciddi olumsuz etkisinin olduğu görülmüştür. Buda bizim çalışmamızın sonucuyla paralellik göstermektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Antihipertansif ilaçlara bağlı infertilitenin oksidatif stresle ilişkisini inceleyebilmek için; deney hayvanları, sağlıklı (SG), Klonidin (CL), Rilmenidin (RLD), Metildopa (MTL), Amlodipin (ALD) ve Ramipril (RML) verilen gruplara ayrıldı. Her gruptaki hayvanlar numara ile (1-6) işaretlendi.

CL (n-6), RL (n-6), MTL (n-6), ALD (ni6) ve RML (n-6) olarak gruplandırılan deney hayvanlarına sırası ile klonidin 0.075mg/kg, rilmenidin 0,5 mg/kg, metildopa 100 mg/kg, amlodipin 2 mg/kg ve ramipril 2 mg/kg dozlarda oral yoldan gavajla mideye verildi. SG (n-6) hayvan grubuna ise aynı hacimde aynı yöntemle distile su uygulandı. Bu prosedür günde bir defa 30 gün boyunca tekrar edildi. Bu süre sonunda tüm ratların kan serumunda malondialdehid (MDA) ve total glutasyon (tGSH) analizi için kuyruk venlerinden kan örnekleri alındı. Daha sonra üremeleri için, altışar dişi ratdan oluşan her gruba ikişer olgun erkek rat ilave edildi ve uygun laboratuvar ortamında iki ay bekletildi. Bu süre içerisinde hamile kalan ratlar ayrı kafeslere alınarak tek başlarına uygun ortamda tutuldu. İki ay içerisinde hamile kalmayan ve doğurmayan ratlar infertil olarak kabul edildi.

Deney sonuçlarını gruplar arasında karşılaştırarak değerlendirdik. Bu veriler ışığında elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi sıralanabilir;

1. Yaptığımız çalışmaya göre, antihipertansif ilaçlardan Klonidin(CL) verilen ratlarda oksidan ve antioksidan parametreleri kontrol grubuna(SG) yakın olarak bulunmuş, SG grubuna benzer üreme test sonuçları elde edilmiştir.
2. Rilmenidin(RLD) grubunda MDA değerleri klonidine benzer sonuçlar verirken, GSH değerleri istatistiksel anlamlı olarak baskılanmıştır. RLD grubu üreme testlerinde de SG grubuna yakın sonuçlar elde edilmiştir.
3. Elde edilen değerlerle istatistik yapıldığında ise CL, RLD gruplarında elde edilen MDA sonuçları anlamlı olmazken ($p>0.05$), MTL-ALD-RML grubunda istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p<0.05$).

4. Hayvanlardan alınan serumlarda tGSH seviyeleri bakılmış, çalışma sonunda elde edilen sonuçlara göre tüm hayvanlarda RML grubu en düşük değere sahip olurken RLD-MTL-ALD ve RLD gruplarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) . En yüksek değer SG grubundaki hayvanların serumlarda görülürken CL grubu da buna yakın sonuçlar vermiştir.
5. Metildopa, Amlodipin ve Ramipril olumsuz etkiye sahip olarak tespit edilmiş, artan oksidatif stres ve azalan antioksidan seviyeleri nedeniyle bu tür ilaçların kullanılmasının değişen oranlarda infertiliteye neden olduğu da elde edilen verilerle sabit bulunmuştur.
6. MTL grubundaki hayvanlardan 1 tanesi infertil olarak belirlenmiş ve hamilelik gerçekleşmemiştir.
7. ALD grubunda hamile kalan hayvan sayısı 4'dür. İnfertil olan hayvan sayısı 2'dir
8. RML grubu üyeleri en çok infertil olan gruptur. Bu grupta 3 hayvan infertildir.

Tüm bu veriler ışığında aşağıdaki önerilerin yapılmasının uygun olacağını düşünülmüştür.

Enfeksiyonu olan infertil kadınlarda da oksidatif stres artmıştır. Bu nedenle oksidatif stresin neden olduğu infertiliteyi tedavi etmede antioksidanlar kullanılmış ve başarı sağlanmıştır (137) .

L-karnitin (LC) ve asetillenmiş formu olan asetil L-karnitin (ALC), dişi üreme sisteminin oksidatif ve metabolik durumunu düzenlemek için muazzam fonksiyonel özelliklere sahiptir. Bu sistemin serbest radikallere karşı savunmasızlığı, onlara karşı savaşmak için ileri stratejiler talep etmektedir. Bu amaçla, "yarı vitaminler" LC ve ALC, ayrı ayrı veya birbirleriyle veya diğer antioksidanlarla birlikte kullanılabilir.

Ortalama evlilik yaşı ve çocuk isteği tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artmıştır. Bu durum çocuk isteği olan kadınlarda bir ko-morbidite olarak hipertansif olma ihtimalini ve antihipertansif ilaç kullanma birlikteliğini arttırmaktadır. Gerek

halk sağlığı ve gerekse infertilite uzmanları bu durumun farkında olmalı kanaatindeyiz. Literatürde antihipertansif ilaç kullanımı ve female infertilite tedavisi sonuçları hakkında çok kıt bilgi mevcuttur. Bu nedenle daha geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Oksidatif stres ve hipertansiyonun karmaşıklığının daha iyi anlaşılması, nitrik oksidin rolü ve oksidatif stresi hafifleten yeni bir antihipertansif ilaç sınıfı geliştirilmesi, hipertansiyon ve hipertansiyonun neden olduğu kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi için gelecekteki araştırmaların yolu açık olacaktır.



KAYNAKLAR

1. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS medicine*. 2012;9(12):e1001356.
2. Karimzadeh MA, Ahmadi S, Oskouian H, Rahmani E. Comparison of mild stimulation and conventional stimulation in ART outcome. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2010;281(4):741-6.
3. Alcala M, Gutierrez-Vega S, Castro E, Guzman-Gutiérrez E, Ramos-Álvarez MP, Viana M. Antioxidants and Oxidative Stress: Focus in Obese Pregnancies. 2018;9(1569).
4. Totic-Pajic J, Seklic D, Radenkovic J, Markovic S, Cukic J, Baskic D, et al. Augmented oxidative stress in infertile women with persistent chlamydial infection. *Reproductive biology*. 2017;17(2):120-5.
5. Bannigida DM, Shivananda Nayak B, Vijayaraghavan R. Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS. *Archives of physiology and biochemistry*. 2018:1-4.
6. Dai Y, Li X, Shi J, Leng J. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update. *Reproductive health*. 2018;15(1):82.
7. Altuner D, Gulaboglu M, Yapca OE, Cetin N. The Effect of Mirtazapine on Cisplatin-Induced Oxidative Damage and Infertility in Rat Ovaries %J The Scientific World Journal. 2013;2013:6.
8. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Human reproduction update*. 2004;10(3):251-66.
9. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(1):S1-S22.
10. Barekat M, Ahmadi S. Hypertensive Disorders in Pregnant Women Receiving Fertility Treatments. *International journal of fertility & sterility*. 2018;12(2):92-8.

11. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2010;4(2):68-78.
12. Sturgiss SN, Lindheimer MD, Davison JM. Treatment of Hypertension During Pregnancy: Drugs to be Avoided and Drugs to be Used. In: Andreucci VE, Fine LG, editors. *International Yearbook of Nephrology* 1992. London: Springer London; 1991. p. 163-96.
13. Villar J, Repke J, Belizan JM, Pareja G. Calcium supplementation reduces blood pressure during pregnancy: results of a randomized controlled clinical trial. *Obstetrics and gynecology*. 1987;70(3 Pt 1):317-22.
14. Remuzzi G, Ruggenti P. Prevention and Treatment of Pregnancy-Associated Hypertension: What Have We Learned in the Last 10 Years? *American Journal of Kidney Diseases*. 1991;18(3):285-305.
15. Salman S, Kumbasar S, Yilmaz M, Kumtepe Y, Borekci B, Bakan E, et al. Investigation of the effects of the chronic administration of some antihypertensive drugs on enzymatic and non-enzymatic oxidant/antioxidant parameters in rat ovarian tissue. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2011;27(11):895-9.
16. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KGJHr. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. 2007;22(6):1506-12.
17. Cramer DW, Walker AM, Schiff IJF, Sterility. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. 1979;32(1):80-6.
18. Speroff L, Fritz MA, Erk A, Günalp S, Bozdağ G. *Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite: Güneş Tıp Kitabevleri*; 2007.
19. Swain JE, Carrell D, Cobo A, Meseguer M, Rubio C, Smith GDJF, et al. Optimizing the culture environment and embryo manipulation to help maintain embryo developmental potential. 2016;105(3):571-87.
20. Gümüş E. Primer İnfertilite, Azospermi ve Habitüel Abortus Hasta Gruplarındaki Kromozom Anomalilerinin ve Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi.
21. Koçyiğit OTJİd. İnfertilite ve sosyo-kültürel etkileri. 2012;1(1):27-37.

22. Sigman MJWP, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editörler. Campbell Üroloji. Çev. ed: Anafarta MK, Yaman MÖ. Ankara: Güneş Kitabevi. Erkek infertilitesi. 2002;1507-8.
23. UZUNLAR ÖJHYİVF. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ. 2019;11.
24. Comhaire FH. Simple model and empirical method for the estimation of spontaneous pregnancies in couples consulting for infertility. International journal of andrology. 1987;10(5):671-80.
25. Cahill D, Wardle PJB. Management of infertility. 2002;325(7354):28-32.
26. Comhaire F, Dekretser D, Farley T, Rowe PJIJoA. Towards more objectivity in diagnosis and management of male-infertility. 1987;R3-53.
27. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. 2012;62(2):324-32.
28. Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, de Kretser DJF, sterility. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. 1995;63(3):631-6.
29. Organisation WH. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction: Cambridge university press; 1999.
30. Laffin LJ, Bakris GLJCoip. Hypertension and new treatment approaches targeting the sympathetic nervous system. 2015;21:20-4.
31. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013;31(7):1281-357.
32. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach: McGraw-Hill Education New York; 2014.
33. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. 2003;289(19):2560-71.

34. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. 2014;16(1):14-26.
35. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). 2014;311(5):507-20.
36. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. 2015;65(18):1998-2038.
37. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. 2002;287(8):1003-10.
38. Health Nif, Excellence CEJLNifC. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. 2011.
39. Gün Y. Hipertansiyon tanısı almış hastaların tedavi uyumları ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi: SDÜ Sağlık Bilimler Enstitüsü; 2012.
40. Satman I, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak NJTIOSKHO. Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması-II. 2011;13.
41. Winter KH, Tuttle LA, Viera AJ. Hypertension. Primary care. 2013;40(1):179-94.
42. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2012;125(1):188-97.
43. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Dericci Ü, Karatan O, Turgan Ç, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. 2005;23(10):1817-23.

44. Sengul S, Erdem Y, Akpolat T, Derici U, Sindel S, Karatan O, et al. Controlling hypertension in Turkey: not a hopeless dream. *Kidney international supplements*. 2013;3(4):326-31.
45. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of hypertension*. 2005;23(10):1817-23.
46. Hayashi Y, Maze M. Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 1993;71(1):108-18.
47. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2018;71(19):e127-e248.
48. Brahmbhatt Y, Gupta M, Hamrahian S. Hypertension in Premenopausal and Postmenopausal Women. *Current hypertension reports*. 2019;21(10):74.
49. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2014;16(1):14-26.
50. Teke N, Arslan SJDEÜHFED. Kırsal Alanda Yaşayan Hipertansiyonlu Bireylerin İlaç Tedavisine Uyum Özetkililik Düzeyleri ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. 2018;11(2).
51. Acehan O. Hipertansiyon kontrolünde hastalık algısı ve grup görüşmelerinin etkisi. Çukurova Üniversitesi tıp fakültesi aile hekimliği anabilim dalı, Uzmanlık Tezi, Adana. 2010:1-36.
52. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2003;42(6):1206-52.

53. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013;31(7):1281-357.
54. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. 1999;12(S9):205S-13S.
55. Ebİnç H, Cemrİ MJTKJoC. Nitrik Oksit ve Hipertansiyondaki Yeri. 2001;14(3):190-5.
56. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2007;18(9):567-79.
57. De Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. 1985;230(4727):767-70.
58. Çipil H, Demircioğlu SJTKH-ST. Hiponatremi ve Uygunsuz ADH Sendromu. 2016;9(3):16-20.
59. Gültekin N, Yaldiran A, Özbayrakçı S, Küçüköğlu S, Mutlu HJTKJoC. Endotelin sistemi. 1994;7(4):234-8.
60. Herbert MK, Roth-Goldbrunner S, Holzer P, Roewer N. Clonidine and dexmedetomidine potently inhibit peristalsis in the Guinea pig ileum in vitro. *Anesthesiology*. 2002;97(6):1491-9.
61. Trevor A, Way W. Sedative-Hypnotics: In Basic and Clinical Pharmacology. Katzung, BG (editor), California, San Francisco, USA; 1989.
62. Lichtor JJA. Psychological preparation and preoperative medication. 1994;1015-44.
63. SKÄRBY TJ. Pharmacological properties of prejunctional α -adrenoceptors in isolated feline middle cerebral arteries; comparison with the postjunctional α -adrenoceptors. 1984;122(2):165-74.
64. James IM, Larbi E, Zaimis E. The effect of the acute intravenous administration of clonidine (St 155) on cerebral blood flow in man. *British journal of pharmacology*. 1970;39(1):198p-9p.

65. Walker S, Walker SR. Trends and changes in drug research and development: Springer; 2012.
66. Herbert MK, Roth-Goldbrunner S, Holzer P, Roewer NJATJotASoA. Clonidine and dexmedetomidine potently inhibit peristalsis in the Guinea pig ileum in vitro. 2002;97(6):1491-9.
67. Barçın CJKÖK. Artisiyla Eksisiyle Kalsiyum Kanal Blokerleri. 47.
68. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Watts J. Clarke's analysis of drugs and poisons: Pharmaceutical press London; 2011.
69. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behlouli H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2008;178(10):1303-11.
70. Reid JL. Update on rilmenidine: clinical benefits. American journal of hypertension. 2001;14(11 Pt 2):322s-4s.
71. Reid JL. Rilmenidine: a clinical overview. American journal of hypertension. 2000;13(6 Pt 2):106s-11s.
72. Fillastre J-P, Letac B, Galinier F, Le Bihan G, Schwartz JTAjoc. A multicenter double-blind comparative study of rilmenidine and clonidine in 333 hypertensive patients. 1988;61(7):D81-D5.
73. Beau B, Mahieux F, Paraire M, Laurin S, Brisgand B, Vitou PJTAjoc. Efficacy and safety of rilmenidine for arterial hypertension. 1988;61(7):D95-D102.
74. Ostermann G, Brisgand B, Schmitt J, Fillastre J-PJTAjoc. Efficacy and acceptability of rilmenidine for mild to moderate systemic hypertension. 1988;61(7):D76-D80.
75. Del Maestro RF. An approach to free radicals in medicine and biology. Acta physiologica Scandinavica Supplementum. 1980;492:153-68.
76. Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaiee AJMSM. Pesticides and oxidative stress: a review. 2004;10(6):RA141-RA7.
77. Abdollahi M, Bahreini-Moghadam A, Emami B, Fooladian F, Zafari K. Increasing intracellular cAMP and cGMP inhibits cadmium-induced oxidative

- stress in rat submandibular saliva. Comparative biochemistry and physiology Toxicology & pharmacology : CBP. 2003;135c(3):331-6.
78. Erel OJCb. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. 2005;38(12):1103-11.
79. Erel OJCb. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. 2004;37(4):277-85.
80. Tietz NW, Finley P, Pruden E, Amerson AJWC, Philadelphia, USA. Clinical guide to laboratory tests Saunders. 1990:554-6.
81. Tietz NJP, USA. Clinical guide to laboratory tests, WB Saunders Company. 1990;554:556.
82. GEMAŞ A. RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı.
83. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clinical chemistry. 1995;41(12 Pt 2):1819-28.
84. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Oxidation in rheumatoid arthritis. Arthritis research & therapy. 2004;6(6):265-78.
85. Navarro A, Boveris A. Rat brain and liver mitochondria develop oxidative stress and lose enzymatic activities on aging. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology. 2004;287(5):R1244-9.
86. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 1987;1(6):441-5.
87. Altuner D, Gulaboglu M, Yapca OE, Cetin NJTSWJ. The effect of mirtazapine on cisplatin-induced oxidative damage and infertility in rat ovaries. 2013;2013.
88. Gupta RK, Patel AK, Shah N, Choudhary AK, Jha UK, Yadav UC, et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. 2014;15(11):4405-9.
89. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Oxidative medicine and cellular longevity. 2014;2014:360438.
90. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden ZJJoC, Investigations E. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. 2015;6(3):331-6.

91. Gullner G, Komives T, Király L, Schröder P. Glutathione S-Transferase Enzymes in Plant-Pathogen Interactions. *Frontiers in plant science*. 2018;9:1836-.
92. Ogawa K. Glutathione-associated regulation of plant growth and stress responses. *Antioxidants & redox signaling*. 2005;7(7-8):973-81.
93. Kidd PMJAMR. Glutathione: systemic protectant against oxidative and free radical damage. 1997;2(3):155-76.
94. Alscher RGJPP. Biosynthesis and antioxidant function of glutathione in plants. 1989;77(3):457-64.
95. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KVJAob. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. 2003;91(2):179-94.
96. Mccord JMJCb. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. 1993;26(5):351-7.
97. Van Bebber I, Boekholz W, Goris R, Schillings P, Dinges H, Bahrami S, et al. Neutrophil function and lipid peroxidation in a rat model of multiple organ failure. 1989;47(6):471-5.
98. Mateos R, Lecumberri E, Ramos S, Goya L, Bravo L. Determination of malondialdehyde (MDA) by high-performance liquid chromatography in serum and liver as a biomarker for oxidative stress. Application to a rat model for hypercholesterolemia and evaluation of the effect of diets rich in phenolic antioxidants from fruits. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2005;827(1):76-82.
99. Bishop RC, Moore KA, Hadley MNJJon. Anterior cervical interbody fusion using autogeneic and allogeneic bone graft substrate: a prospective comparative analysis. 1996;85(2):206-10.
100. McCord MJA, Actions. A superoxide-activated chemotactic factor and its role in the inflammatory process. 1980;10(6):522-7.
101. Fujii J, Iuchi Y, Okada FJRb, endocrinology. Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system. 2005;3(1):43.
102. Agarwal A, Gupta S, Sikka SJCOiO, Gynecology. The role of free radicals and antioxidants in reproduction. 2006;18(3):325-32.

103. Behrman HR, Kodaman PH, Preston SL, Gao S. Oxidative stress and the ovary. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2001;8(1 Suppl Proceedings):S40-2.
104. Takami M, Preston SL, Behrman HR. Eicosatetraenoic and eicosatrienoic acids, lipoxygenase inhibitors, block meiosis via antioxidant action. *American journal of physiology Cell physiology*. 2000;278(4):C646-50.
105. Takami M, Preston SL, Toyloy VA, Behrman HR. Antioxidants reversibly inhibit the spontaneous resumption of meiosis. *The American journal of physiology*. 1999;276(4):E684-8.
106. Behrman HR, Kodaman PH, Preston SL, Gao S. Oxidative stress and the ovary. 2001;8(1_suppl):S40-S2.
107. Ortega- Camarillo C, Guzmán- Grenfell A, Hicks, Reproduction JJM, Research DIG. Oxidation of gonadotrophin (PMSG) by oxygen free radicals alters its structure and hormonal activity. 1999;52(3):264-8.
108. Fujii J, Iuchi Y, Okada F. Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2005;3:43.
109. Briggs DA, Sharp DJ, Miller D, Gosden RG. Transferrin in the developing ovarian follicle: evidence for de-novo expression by granulosa cells. *Molecular human reproduction*. 1999;5(12):1107-14.
110. Basini G, Grasselli F, Bianco F, Tirelli M, Tamanini C. Effect of reduced oxygen tension on reactive oxygen species production and activity of antioxidant enzymes in swine granulosa cells. *BioFactors (Oxford, England)*. 2004;20(2):61-9.
111. Agarwal A, Gupta S, Sikka S. The role of free radicals and antioxidants in reproduction. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2006;18(3):325-32.
112. Kawamura Y, Uchijima Y, Horike N, Tonami K, Nishiyama K, Amano T, et al. Sirt3 protects in vitro-fertilized mouse preimplantation embryos against oxidative stress-induced p53-mediated developmental arrest. *The Journal of clinical investigation*. 2010;120(8):2817-28.

113. Aitken RJ, Clarkson JS. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *Journal of reproduction and fertility*. 1987;81(2):459-69.
114. Aitken RJ, Clarkson JS, Fishel S. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function. *Biology of reproduction*. 1989;41(1):183-97.
115. Agarwal A, Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU international*. 2005;95(4):503-7.
116. Saleh RA, Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice. *Journal of andrology*. 2002;23(6):737-52.
117. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*. 1979;95(2):351-8.
118. Salman S, Kumbasar S, Gursan N, Kumtepe Y, Borekci B, Polat B, et al. Investigation of the relationship of some antihypertensive drugs with oxidant/antioxidant parameters and DNA damage on rat uterus tissue. *International journal of fertility & sterility*. 2011;5(2):96-103.
119. Salman S, Kumbasar S, Yilmaz M, Kumtepe Y, Borekci B, Bakan E, et al. Investigation of the effects of the chronic administration of some antihypertensive drugs on enzymatic and non-enzymatic oxidant/antioxidant parameters in rat ovarian tissue. 2011;27(11):895-9.
120. Bhardwaj JK, Mittal M, Saraf P, Kumari PJTR. Pesticides induced oxidative stress and female infertility: a review. 2018:1-13.
121. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NJCDoSR. Clonidine for smoking cessation. 2004(3).
122. El-Naga RN, Ahmed HI, Al Haleem ENAJN. Effects of indole-3-carbinol on clonidine-induced neurotoxicity in rats: impact on oxidative stress, inflammation, apoptosis and monoamine levels. 2014;44:48-57.
123. Nik Yusoff NS, Mustapha Z, Govindasamy C, Sirajudeen KN. Effect of Clonidine (an antihypertensive drug) treatment on oxidative stress markers in the heart of spontaneously hypertensive rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013;2013:927214.

124. Elkomy N, Ibrahim I, Elshazly SM, El-Fayoumi HM. Ameliorative effects of clonidine on ethanol induced kidney injury in rats: Potential role for imidazoline-1 receptor. *European journal of pharmacology*. 2018;824:148-56.
125. Akcay Yu, Suleyman Hjam. A Comparative Investigation Of The Nephrotoxic Effects Of Various Antihyper-Tensive Drugs In Rats: Biochemical And Histopathological Analysis. 2014;30:515.
126. Onrat E, Kaya D, Kerpeten K, Kilit C, Celik A. [The effects of rilmenidine on cardiac autonomic function in healthy volunteers]. *Revista espanola de cardiologia*. 2004;57(8):745-50.
127. Mercer LD, Higgins GC, Lau CL, Lawrence AJ, Beart PMJNi. MDMA-induced neurotoxicity of serotonin neurons involves autophagy and rilmenidine is protective against its pathobiology. 2017;105:80-90.
128. Catterall W, Goodman MK. Gildmans. The pharmacological basis of therapeutics 11 th edition. Chapter 14. New York: Mc. Graw Hill; 2006.
129. Mahmud H, Föller M, Lang FJK, Research BP. Stimulation of erythrocyte cell membrane scrambling by methyl dopa. 2008;31(5):299-306.
130. Zhou MS, Jaimes EA, Raij L. Inhibition of oxidative stress and improvement of endothelial function by amlodipine in angiotensin II-infused rats. *American journal of hypertension*. 2004;17(2):167-71.
131. Ganafa AA, Walton M, Eatman D, Abukhalaf IK, Bayorh MA. Amlodipine attenuates oxidative stress-induced hypertension. *American journal of hypertension*. 2004;17(9):743-8.
132. Mutaf I, Habif S, Turgan N, Parildar Z, Ozmen D, Bayindir O, et al. Amlodipine and glutathione cycle in hypercholesterolaemia. *Acta cardiologica*. 2004;59(5):485-92.
133. Mason RP, Mak IT, Trumbore MW, Mason PE. Antioxidant properties of calcium antagonists related to membrane biophysical interactions. *The American journal of cardiology*. 1999;84(4a):161-221.
134. Liang W, Tan CY, Ang L, Sallam N, Granville DJ, Wright JM, et al. Ramipril improves oxidative stress-related vascular endothelial dysfunction in db/db mice. *The journal of physiological sciences : JPS*. 2008;58(6):405-11.

135. Calò LA, Davis PA, Giacon B, Pagnin E, Sartori M, Riegler P, et al. Oxidative stress in kidney transplant patients with calcineurin inhibitor–induced hypertension: effect of ramipril. 2002;40(4):625-31.
136. Kim J-S, Yun I, Choi YB, Lee K-S, Kim Y-IJJoCN. Ramipril protects from free radical induced white matter damage in chronic hypoperfusion in the rat. 2008;15(2):174-8.
137. Agarwal A, Sengupta P, Durairajanayagam D. Role of L-carnitine in female infertility. Reproductive biology and endocrinology : RB&E. 2018;16(1):5.

