

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**CİNSEL DİSFONKSİYON
OLUŞTURULMUŞ YETİŞKİN ERKEK
SIÇANLARDA KRONİK ASPROSİN
UYGULAMASININ ERKEK ÜREME
SİSTEMİ ÜZERİNDE OLASI
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

FATİH TAN

2025

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

CİNSEL DİSFONKSİYON OLUŞTURULMUŞ YETİŞKİN ERKEK
SIÇANLARDA KRONİK ASPROSİN UYGULAMASININ ERKEK
ÜREME SİSTEMİ ÜZERİNDE OLASI ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Tez Yazarı

FATİH TAN

Danışman

Prof. Dr. Emine KAÇAR

HAZİRAN, 2025

ELAZIĞ

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY SAYFASI

**CİNSEL DİSFONKSİYON OLUŞTURULMUŞ YETİŞKİN ERKEK
SIÇANLARDA KRONİK ASPROSİN UYGULAMASININ ERKEK ÜREME
SİSTEMİ ÜZERİNDE OLASI ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Fatih TAN

Fizyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emine KAÇAR

Tez İlk Teslim Tarihi: .../.../20...

Tez Savunma Tarihi: .../.../20...

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan	Unvan, Adı Soyadı	_____
Üye	Unvan, Adı Soyadı	_____
Üye	Unvan, Adı Soyadı	_____
Üye	Unvan, Adı Soyadı	_____
Üye	Unvan, Adı Soyadı	_____

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun/...../20..... tarihli toplantısında tescillenmiştir.

Prof. Dr. Mustafa İSSİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Fatih TAN

.../ .../ ...

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sürecinde ve özellikle tez çalışmalarımı gerçekleştirdiğim dönemde bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, öğrencisi olduğum için bana kendimi şanslı hissettiren ve kendisi ile çalışmaktan onur duyduğum lisansüstü eğitimim süresince gerek dostluğunu gerekse desteğini her an hissettiğim danışmanım Prof. Dr. Emine KAÇAR’a minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam ve lisansüstü eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübe birikimlerini şahsımla paylaşarak bilimsel bakış açısı kazanmam için desteklerini hep hissettiğim Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR’a, Prof. Dr. Sinan CANPOLAT’a, Prof. Dr. Mete ÖZCAN’a, Prof. Dr. İhsan SERHATLIOĞLU’na, Doç. Dr. Özgür BULMUŞ’a ve Dr. Öğr. Üyesi Cihan Süleyman ERDOĞAN’a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Biyofizik Anabilim Dalı’nda bulunan tüm hocalarıma ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın her aşamasında yanımda olan ve desteklerini her an hissettiğim çok değerli çekirdek ve geniş aileme sevgi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

TÜBİTAK 1001-Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı ile 220S744 numaralı “Asprosin Hormonunun Üreme Sistemi Üzerindeki Fizyolojik Etkilerinin *in vivo* ve *in vitro* Yöntemler ile Araştırılması” isimli proje kapsamında destekleyerek doktora tezimin gerçekleşmesini sağlayan TÜBİTAK’a teşekkürlerimi sunarım.

Fatih TAN

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
ETİK BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
1. ÖZET	xviii
2. ABSTRACT.....	xx
3. GİRİŞ	1
3.1. Üreme Fizyolojisi.....	2
3.1.1. Erkek Üreme Sistemi Nöroendokrinolojisi	2
3.1.2. Cinsel Sağlık ve Cinsel Fonksiyon.....	4
3.1.3. Cinsel Davranış	5
3.1.4. Sıçanlarda Cinsel Davranış.....	6
3.1.4.1. Erkek Sıçanlarda Cinsel Davranış ve Spinal Ejekülasyon Jenaratörü (SEJ).....	7
3.1.4.2. Cinsel Davranışı Düzenleyen Beyin Bölgeleri.....	12
3.1.4.2.1. Amigdala	13
3.1.4.2.2. Stria Terminalisin Yatak Çekirdeği (BNST)	14
3.1.4.2.3. Medial Preoptik Alan (MPOA).....	14
3.1.4.2.4. Mezokortikolimbik Dopamin Yolu.....	15
3.1.4.2.5. Arkuat Çekirdek (ARC)	15
3.1.4.2.6. Dorsomedial Hipotalamik Alan (DMH)	16
3.1.4.2.7. Üçüncü Ventrikülün Rostral Periventriküler Alanı (RP3V)	17

3.1.4.3. Erkek Sıçanlarda Cinsel Davranış Aktivasyonunda Hormonal Etmenler	18
3.1.4.4. Cinsel Davranışta Rol Oynayan Peptit ve Nörotransmitterler	20
3.1.4.4.1. Kisspeptin.....	21
3.1.4.4.2. RFRP-3 (RF-amide ilişkili Peptit-3)	23
3.1.4.4.3. Dopamin.....	26
3.1.4.4.4. Norepinefrin	27
3.1.4.4.5. Serotonin	28
3.1.4.5. Cinsel Fonksiyon Bozukluğu (Seksüel Disfonksiyon)	29
3.1.4.5.1. Erektıl Disfonksiyon	32
3.1.4.5.2. Cinsel Fonksiyon Bozukluğunun Patofizyolojisi.....	32
3.1.4.5.3. Antidepresan-etkili Cinsel Fonksiyon Bozukluğu	34
3.1.4.5.3.1. Paroksetin	35
3.1.4.5.4. SSRI-etkili Cinsel Fonksiyon Bozukluğu Tedavisi	37
3.2. Adipoz (Yağ) Doku ve Üreme Fonksiyonları	37
3.2.1. Adipoz Doku	38
3.2.2. Seks Steroidleri ve Adipoz Doku	40
3.2.2.1. Adipokinler.....	43
3.2.2.1.1. Asprosin.....	43
3.2.2.1.1.1. Asprosinin Moleküler Yapısı, Sentezi ve Sinyalleme	48
3.2.2.1.1.2. Asprosin ile Üreme Sistemi Arasındaki Yakın İlişkisi	52
3.3. Tez Çalışmasının Amacı	54
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	57
4.1. Hazırlık ve Değerlendirme Süreçleri (1. Aşama).....	58
4.1.1. Deney Hayvanları.....	58
4.1.1.1. Paroksetin-etkili Cinsel Fonksiyon Bozukluğu Modeli Oluşturma	60
4.1.2. Stereotaktik Cerrahi ve İntraserebroventriküler (i.c.v.) Asprosin İnfüzyonu	61

4.1.3. Cinsel Fonksiyonun Değerlendirilmesi	64
4.1.4. Test Hayvanları	66
4.1.4.1. Overektomi (OVX) İşlemi.....	66
4.1.5. Temassız Ereksiyon Testi (TET).....	68
4.1.6. Cinsel Davranış Testi (CDT).....	70
4.1.6.1. Erkek Sıçanlarda Cinsel Davranış ve Evreleri	72
4.1.6.1.1. Çiftleşme Öncesi Faz (Precopulatory veya Introductory)	72
4.1.6.1.2. Çiftleşme Fazı (Copulatory)	73
4.1.6.1.2.1. Mount (Tırmanma).....	73
4.1.6.1.2.2. İntromisyon (Vajinal Penetrasyon)	74
4.1.6.1.3. Ejakülatör Faz (Executive)	75
4.1.7. Çiftleşmede Kullanılan Standart Cinsel Davranış Testinin Amaçları ve Elde Edilen Verilerin Analizi ve Yorumlanması	75
4.1.7.1. Çiftleşme Faktör Analizi	76
4.1.8. Deneyin Sonlandırılması	79
4.2. Değerlendirme ve Analiz Süreçleri (2. Aşama)	80
4.2.1. Histolojik Değerlendirmeler ve İncelemeler	80
4.2.1.1. Testis.....	80
4.2.2. Sperm Parametrelerinin Değerlendirilmesi	81
4.2.3. Hormon Analizleri.....	82
4.2.4. Beyin Dokusunda Mikrodiseksiyon ve Mikropanç İşlemleri.....	84
4.2.4.1. RNA İzolasyonu, cDNA Sentezi ve Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR)	85
4.2.4.1.1. RNA İzolasyonu ve cDNA Sentezi	85
4.2.4.1.2. Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR).....	86
4.2.5. İstatiksel Analiz	88

5. BULGULAR.....	89
5.1. Temassız Ereksiyon Testi (TET)	89
5.2. Cinsel Davranış Testi (CDT)	91
5.3. Histolojik Değerlendirmeler.....	93
5.4. Sperm Parametreleri.....	96
5.5. Serum Hormon Seviyeleri.....	98
5.6. Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR) ile Gen İfadesi Analizi	100
6. TARTIŞMA.....	102
6.1. Kronik Asprosin Uygulamasının Temassız Ereksiyon Testi ile Belirlenen Koku Performansı ve Cinsel İstek Üzerine Etkileri.....	103
6.2. Kronik Asprosin Uygulamasının Cinsel Davranış Testi ile Belirlenen Cinsel Motivasyon ve Cinsel Performans Üzerine Etkileri.....	105
6.3. Kronik Asprosin Uygulamasının Testis Dokusu Üzerine Etkileri.....	108
6.4. Kronik Asprosin Uygulamasının Sperm Parametreleri Üzerine Etkisi.....	110
6.5. Kronik Asprosin Uygulamasının Üreme Hormonları Üzerine Etkisi	113
6.6. Kronik Asprosin Uygulamasının Gen İfadesi Analizleri Üzerine Etkisi	116
7. KAYNAKLAR	120
8. ÖZGEÇMİŞ	139

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Histolojik Doku Takip Basamakları.....	81
Tablo 2. Bir reaksiyon tüpü için (10 µL) qPCR reaksiyon içeriği	87
Tablo 3. qPCR deneylerinde kullanılan primerlerin dizileri	88
Tablo 4. <i>Kisspeptin</i> ve <i>RFRP3</i> için qPCR döngüleri.....	88
Tablo 5. Erkek sıçanlarda paroksetin ve/veya asprosin uygulamasının cinsel davranış üzerindeki etkileri.....	92
Tablo 6. Testis dokularına ait histolojik skor tablosu.....	95
Tablo 7. Testis dokusuna ait histomorfometrik ölçümler.....	95

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Spinal ejakülasyon jeneratörü	11
Şekil 2. Dolaşımdaki asprosinin, hepatik glikoz salınımı ve besin alımının merkezi kontrolü üzerindeki etki mekanizması.....	46
Şekil 3. Çalışma iş planına ait şekilsel anlatım.	59
Şekil 4. Oral gavaj yönteminin şekilsel anlatımı.....	60
Şekil 5. İntraserebroventriküler (i.c.v.) kanülün ve mini ozmotik pompanın yerleştirilme sürecinin şekilsel anlatımı.	62
Şekil 6. İntraserebroventriküler (i.c.v.) kanülün ve mini ozmotik pompanın yerleştirilmesi	63
Şekil 7. Temassız ereksiyon testinde erkek sıçanın engelin diğer tarafındaki dişi sıçanı tanımak ve ona ulaşmak için keşif yaptığı an.....	64
Şekil 8. Erkek sıçanın cinsel davranış testi esnasında dişi sıçanın anagenital bölgesini koklaması (Anogenital keşif).....	65
Şekil 9. Overektomi uygulaması.....	68
Şekil 10. A) Temassız ereksiyon testi deney düzeneğinin şematik gösterimi, B) Temassız ereksiyon testi deney düzeneği.	69
Şekil 11. Erkek sıçanların cinsel fonksiyon değerlendirilmesinin yapıldığı deney düzenekleri.....	71
Şekil 12. A) İntromisyonun (vajinal penetresyon) gerçekleştiği görüntü, B) Mountun (tırmanma) gerçekleştiği görüntü.	77
Şekil 13. Cinsel davranış testi esnasında 3 numaralı bölmede erkek sıçanın dişi sıçan ile derin penetrasyonu sonrası ejeküle olup kollarını açarak hareketsiz kaldığı an.	77
Şekil 14. A) Soğutmalı mikrotom cihazı. B) Koronal mikrodiseksiyonlar ve 0.3-0.7 µm çapında panç işlemi yapılmış kesitler.	85
Şekil 15. Temassız ereksiyon testi sonuç grafikleri.	90
Şekil 16. Paroksetin ve/veya asprosin uygulamasının cinsel aktivite indeksi üzerindeki etkileri.....	93
Şekil 17. Testis dokusu histolojik görünümü.	94
Şekil 18. İntraserebroventriküler (i.c.v.) kronik asprosin uygulamasının	97
Şekil 19. Paroksetin ve/veya asprosin uygulaması.....	99
Şekil 20. PCR testi sonuç grafikleri.....	101

KISALTMALAR LİSTESİ

AgRP	: Aqouti İlişkili Peptit
AR	: Androjen Reseptörü
ARC	: Arkuat Çekirdek
ARE	: Antioksidan Yanıt Elemanları
ATP	: Adenosin Trifosfat
AVPV	: Anteroventral Periventriküler Çekirdek
BAT	: Kahverengi Adipoz Doku
BNST	: Stria Terminalisin Yatak Çekirdeği
BNSTpm	: Stria Terminalisin Yatak Çekirdeğinin Posteromediali
B-HT 920	: Dopamin Reseptörü-3 Agonisti
CAİ	: Cinsel Aktivite İndeksi
Camp	: Siklik Adenozin Monofosfat
CDT	: Cinsel Davranış Testi
CNS	: Merkezi Sinir Sistemi
ÇO	: Çiftleşme Oranı
DHBA	: Dihidroksibenzilamin Hidrobromid
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron-sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
DMH	: Dorsomedial Hipotalamus

DPS	: Dorsal Penil Sinir
DSM-5	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
DSN	: Dorsal Santral Çekirdek
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
D1	: Dopamin Reseptörü-1
D2	: Dopamin Reseptörü-2
D3	: Dopamin Reseptörü-3
D4	: Dopamin Reseptörü-4
D5	: Dopamin Reseptörü-5
ED	: Erektile Disfonksiyon
EF	: Ejekülasyon Frekansı
EL	: Ejekülasyon Latensi
ELISA	: Enzim Bağlantılı İmmunosorbent Testi
ER	: Endoplazmik Retikulum
Era	: Estrojen α Reseptörü
E2	: Östradiol
FBN	: Profibrillin
U.S. FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FOS	: Fos Proto-Oncogene
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi

GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GnIH	: Gonadotropin İnhibe Edici Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GPCR	: G Proteinine Bağlı Reseptör
HH	: Hipogonadotropik Hipogonadizm
HHA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı
HHG	: Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal Aksı
HSDD	: Hipoaktif Cinsel İstek Bozukluğu
IF	: İntromisyon Frekansı
IML	: İntermediolateral Kolon
IL	: İntromisyon Latensi
IO	: İntromisyon Oranı
i. c. v.	: İntraserebroventriküler
LH	: Luteinleştirici Hormon
LHA	: Lateral Hipotalamus
LSt	: Lumbar Spinotalamik
L-DOPA	: Dihidroksifenilalanine
MCM	: Fare Kardiyomiyositi
MDA	: Malondialdehit
MeA	: Medial Amigdala
MeApd	: Medial Amigdala Posterodorsali

MF	: Mount Frekansı
ML	: Mount Latensi
MPJ	: Medial Preoptik Çekirdek
MPOA	: Medial Preoptik Alan
MSC	: Miyokardiyal Mezenkimal Hücre
Myf	: Miyojenik Faktör
NAC	: Akkumbens Çekirdeği
NIH	: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri
nPGi	: Paragigantoselüler Retiküler Çekirdek
NPS	: Neonatal Progeroid Sendromu
OLFR734	: Olfaktör Reseptör-734
OVX	: Overektomi
PAG	: Periaquaduktal Gri Cevher
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PdPN	: Posterodorsal Preoptik Çekirdek
PEI	: Postejakülatuvar İnterval Aralık
PKA	: Protein Kinaz A
POA	: Preoptik Alan
POMC	: Proopiomelanokortin
PVpo	: Periventriküler Preoptik Çekirdek
qPCR	: Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RBP	: Retinol Bağlayıcı Protein
RFRP-1	: RF-amide ilişkili Peptit-1
RFRP-2	: RF-amide ilişkili Peptit-2
RFRP-3	: RF-amide ilişkili Peptit-3
RP3V	: Üçüncü Ventrikülün Rostral Periventriküler Alanı
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SEJ	: Spinal Ejakülasyon Jeneratörü
SERCA	: Sarkoplazmik Retikulum Ca^{+2}
SERT	: 5-HT (Serotonin) Taşıyıcıları
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin
SNB	: Bulbokavernoz Sakral Çekirdek
SND 919	: Dopamin Reseptörü-2 Agonisti
SPFp	: Parvoselüler Suprafasiküler Çekirdek
SPN	: Sakral Parasempatik Çekirdek
SSRI	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
VMN	: Ventromedial Hipotalamik Çekirdek
VTa	: Ventral Tegmental Alan
WAT	: Beyaz Adipoz Doku
TE	: Temassız Ereksiyon
TET	: Temassız Ereksiyon Testi
TLR4	: Toll Benzeri Reseptör 4

UCP1 : Termojenin

$\alpha 1$: Norepinefrin Reseptörü $\alpha 1$

$\alpha 2$: Norepinefrin Reseptörü $\alpha 2$

$\beta 1$: Norepinefrin Reseptörü $\beta 1$

$\beta 2$: Norepinefrin Reseptörü $\beta 2$

5-hidroksitriptamin/5-HT: Serotonin

7-OH-DPAT: Seçici Dopamin Reseptör Agonisti



1. ÖZET

CİNSEL DİSFONKSİYON OLUŞTURULMUŞ YETİŞKİN ERKEK SIÇANLARDA KRONİK ASPROSİN UYGULAMASININ ERKEK ÜREME SİSTEMİ ÜZERİNDE OLASI ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Beyaz yağ doku hücrelerinden salgılanan asprosin, açlık esnasında dolaşıma hızlı bir şekilde glikoz salınımına sebep olarak hepatik glikoz salınımını modüle eden protein yapılı bir glukojenik adipokindir. Asprosinin cAMP'ye bağlı bir yol aracılığıyla kan-beyin bariyerini geçerek oreksijenik AgRP nöronlarını doğrudan aktive ettiği ve OLFR734 adlı olfaktör reseptör aracılığıyla spermilerin fertilizasyonu için gerekli mobiliteye erişmesinde de görev aldığı bilinmektedir. Testis gibi üreme organlarının da tıpkı beyin gibi her an serbest glikoza ihtiyaç duyması, asprosinin karaciğerden glikoz salınımını modüle etme yeteneği sayesinde üreme fonksiyonları üzerinde de önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu düşünceden hareketle çalışmamızda, asprosinin hipotalamus-hipofiz-gonadal aks üzerindeki muhtemel fizyolojik rollerini ve paroksetin kaynaklı cinsel fonksiyon bozukluğu oluşturmuş sıçanlarda üreme fonksiyonları üzerindeki etkilerini ortaya çıkarmayı amaçladık.

Tez çalışmamızda 60 adet Sprague Dawley ırkı erkek sıçan kullanılarak kontrol, sham kontrol, paroksetin, asprosin ve paroksetin+asprosin grupları (n=12) oluşturuldu. Oral gavaj yoluyla paroksetin (20 mg/kg/gün) uygulanırken, asprosin infüzyonu (500 ng/kg/gün) intraserebroventriküler kanül ile sağlandı. Davranış deneylerinin ardından sıçanların dekapitasyonu gerçekleştirilerek serum hormon düzeyleri, sperm parametreleri, histolojik incelemeler ve gen ifadesi analizleri için vücut sıvıları (kan, sperm) ve ilgili dokular (testis, beyin) alındı. Veriler değerlendirilirken SPSS23 programı kullanılarak *p* değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız sonucunda, asprosin infüzyonunun davranış deneylerinde ereksiyonu teşvik ettiği ve ejakülasyona ulaşmayı kolaylaştırarak cinsel motivasyonu artırdığı görüldü. Histolojik incelemelerde, paroksetin grubu sıçan testislerinde interstisyel alanda ödem ve vasküler konjesyon ile birlikte seminifer tübül bazal membranlarında ayrılmalar görülürken paroksetin+asprosin grubu sıçanlarında anlamlı iyileşmeler vardı ($p<0.05$). Gruplar arasında epididimis ağırlığı açısından farklılık yokken, paroksetin uygulamasının sperm konsantrasyonunu kontrol grubuna göre azalttığı ($p<0.05$) ve asprosinin sperm konsantrasyonunu ve total motiliteyi kontrol ve paroksetin grubuna kıyasla artırdığı görüldü ($p<0.01$). Serum hormon düzeyleri ile ilgili incelemelerimizde asprosinin prolaktin seviyesini azalttığı ($p<0.05$) oksitosin seviyesini artırdığı görüldü ($p<0.01$). PCR çalışmalarımızda, paroksetinin hipotalamusun DMH, ARC ve RP3V bölgelerinde *kisspeptin* ve *RFRP3* ifadeleri üzerinde bir etkisi olmadığı görülürken, asprosin uygulanan grupta DMH bölgesindeki *kisspeptin* ve *RFRP3* ifadelerinin kontrol, sham kontrol ve paroksetin gruplarına kıyasla anlamlı olarak arttığı görüldü ($p<0.05$). Paroksetin+asprosin grubunda *kisspeptin* ifadeleri asprosin grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunsa da diğer gruplara kıyasla anlamlı farklılık ifade etmemekteydi.

Sonuç olarak asprosin uygulamasının erkek sıçanlarda üreme fizyolojisi üzerindeki potansiyel etkisi kapsamlı olarak ilk kez bu tez çalışmasıyla incelenmiştir. OLFR734 reseptörü ile etki eden asprosinin koku feromonları yoluyla erkek üremesindeki olumlu etkileri ve üremenin merkezi kontrolündeki muhtemel rolleri ortaya koyulmuştur. Çalışmamıza ait veriler, asprosinin ve dolayısıyla adipoz dokunun erkek üreme fizyolojisinde önemli rolleri olabileceğine dair güçlü kanıtlar barındırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Asprosin, cinsel davranış, üreme sistemi, koku, paroksetin.

2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE POTENTIAL EFFECTS OF CHRONIC ASPROSIN ADMINISTRATION ON THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM IN ADULT MALE RATS WITH INDUCED SEXUAL DYSFUNCTION

Asprosin, a glucogenic adipokine secreted by white adipose tissue cells, is a proteinaceous glucogenic adipokine that modulates hepatic glucose release by causing rapid release of glucose into the circulation during fasting. It is known that asprosin crosses the blood-brain barrier through a cAMP-dependent pathway and directly activates orexigenic AgRP and plays a role in sperm motility essential for fertilization through the olfactory receptor OLFR734. The fact that reproductive organs such as testes, like the brain, need free glucose at all times suggests that asprosin may also have an important role in reproductive functions. Based on this idea, we aimed to reveal the effects of asprosin on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and on reproductive functions in rats with paroxetine-induced sexual dysfunction.

In our thesis study, 60 male Sprague Dawley rats were used as control, sham control, paroxetine, asprosin and paroxetine+asprosin groups (n=12). Paroxetine was administered via oral gavage, while asprosin infusion was administered via intracerebroventricular cannula. Following the behavioral experiments, rats were decapitated and body fluids and related tissues were collected for serum hormone levels, sperm parameters, histological examinations and gene expression analysis. SPSS 23 was used to evaluate the data and *p* values less than 0.05 were considered significant.

As a result of our study, it was observed that asprosin infusion promoted erection in behavioral experiments and increased sexual motivation by facilitating ejaculation. In

histologic examinations, paroxetine group rats showed edema and vascular congestion in the interstitial area and separation of the basement membranes of the seminiferous tubules, while paroxetine+asprosin group rats showed significant improvements ($p<0.05$). While there was no difference in epididymis weight between the groups, paroxetine treatment decreased sperm concentration compared to the control group ($p<0.05$) and asprosin increased sperm concentration and total motility compared to the control and paroxetine groups ($p<0.01$). In our investigations on serum hormone levels, asprosin decreased prolactin level ($p<0.05$) and increased oxytocin level ($p<0.01$). In our PCR studies, *kisspeptin* and *RFRP3* expressions in the DMH region were found to be significantly increased in the asprosin-administered group compared to the control, sham control and paroxetine groups ($p<0.05$). Although *kisspeptin* levels were significantly lower in the paroxetine+asprosin group compared to the asprosin group, there was no significant difference compared to the other groups.

In conclusion, this thesis is the first comprehensive study to investigate the potential effects of asprosin administration on reproductive physiology in male rats. The findings demonstrate that asprosin, acting through the OLFR734 receptor, exerts positive effects on male reproduction via olfactory pheromone pathways and may play a role in the central regulation of reproduction. The data obtained in this study provide strong evidence that asprosin and thus adipose tissue may have significant roles in the regulation of male reproductive physiology.

Keywords: Asprosin, sexual behavior, reproductive system, olfactory performance, paroxetine.

3. GİRİŞ

Üreme sistemi, canlılığın devamlılığı için olmasa bile nesillerin sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi ve genel toplum sağlığının korunabilmesi açısından oldukça önemli bir vücut sistemidir. Üreme sağlığının düzenlenmesinde hipotalamus-hipofiz-gonadal (HHG) eksenini başta olmak üzere metabolik ve nöroendokrin faktörler kritik rol oynamaktadır. Metabolik durum ile üreme fonksiyonları arasındaki bu hassas denge ve yakın ilişki enerji homeostazı, vücut ağırlığı ve metabolik hormonlar gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir. Bu bağlamda, metabolik hormonların üreme sistemi üzerindeki etkileri üzerine yapılan araştırmalar bu alanda önemli bir bilgi birikimi sağlamıştır. Ancak, metabolik hormonların üreme sistemi üzerindeki etkinliği ile ilgili hâlâ tam olarak aydınlatılmamış alanlar mevcuttur. Asprosin, beyaz adipoz doku hücreleri adipositler tarafından salgılanan ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli fonksiyonları olduğu tespit edilen metabolik bir hormondur. Asprosin hormonunun bilinen başlıca etkileri arasında glikoz salınımını artırmak yer almaktadır. Bu etkiler, hücresel enerji homeostazı için kritik bir öneme sahiptir. Asprosin hormonunun üreme sistemi üzerindeki etkileri henüz detaylı olarak araştırılmamış olmasına rağmen, enerji metabolizmasındaki düzenleyici rolü dolaylı olarak üreme sistemi için de önemli olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle üreme hücreleri ve HHG eksenini gibi enerjiye duyarlı sistemlerde, glikoz salınımının artmasının üreme fonksiyonlarını destekleyebileceği ve bu hormonun cinsel davranış üzerinde de etkinliği olabileceğini akla getirmektedir. Metabolik bozukluklar, obezite ve diğer enerji dengesizliği gibi durumların üreme sağlığını ve cinsel fonksiyonları olumsuz etkilediğinin bilinmesi de asprosinin üreme sistemi üzerindeki etkinliğini sorgulayıcı bir bakış açısının varlığını zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle, enerji metabolizması ve üreme sistemi arasındaki

ilişkileri araştırmak hem fizyolojik mekanizmaları anlamak hem de yeni tedavi stratejileri geliştirmek açısından oldukça önemlidir. Asprosin, enerji homeostazını düzenleme yeteneğiyle, metabolik bozukluklar nedeniyle oluşan üreme ve cinsel fonksiyon bozukluklarında potansiyel bir hedef molekül olarak değerlendirilebilir. Hormonun bu kapsamda glikoz salınımı üzerindeki etkilerinin yanı sıra, cinsel davranışların düzenlenmesinde de olumlu etkiler gösterebileceği öngörülmektedir.

3.1. Üreme Fizyolojisi

Periferal organlar ve sinir sisteminin etkileşimi, canlıların üreme yeteneğini geliştirmede önemli bir rol oynamaktadır. Bu, türlerin devamlılığı açısından kritik bir süreçtir. (Christensen ve ark., 2012). Başarılı bir üreme süreci, hem erkeklerin (sperm ve seminal sıvıların) hem de dişilerin (yumurta ve döllenme süreçlerinin) katkılarına dayanır (Tiware ve ark., 2011). Memelilerde puberte döneminin ardından, anatomik yeterlilikle birlikte fizyolojik olarak üreme fonksiyonları aktif hale gelir. Bir canlının üreme sağlığı, yaşlanma, beslenme, psikolojik stres, vücut ağırlığı, yaşam tarzı, davranış ve egzersiz gibi pek çok faktör tarafından şekillendirilir. Bu unsurlar, üreme sağlığının belirlenmesinde temel bir rol üstlenir ve fertilitiyi yani doğal üreme işlevlerini olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilir. (Sharma ve ark., 2013; Terasawa ve Fernandez, 2001).

3.1.1. Erkek Üreme Sistemi Nöroendokrinolojisi

Erkek üreme sisteminde HHG aksı, hipotalamus, hipofiz ve testislerden oluşan bir sistemdir. Hipotalamus, gonadotropin salgılatıcı hormonu (GnRH) pulsatil şekilde hipofiz portal sistemine salgılar ve bu durum anterior hipofiz bezinin uyarılmasını sağlar (Clavijo ve Hsiao, 2018). Bu süreç, anterior hipofizin üreme açısından hayati öneme sahip

iki hormon olan luteinleştirici hormon (LH) ve folikül-uyarıcı hormonun (FSH) salgılanmasını sağlar (Sussman ve ark., 2008). LH ve FSH hormonları Leydig, Sertoli ve germ hücrelerini içeren testislerde önemli işlevler üstlenir. Leydig hücreleri, testislerde testosteron üreten hücrelerdir; Sertoli hücreleri ise inhibin-B salgılayan hücrelerdir. FSH ve LH hormonlarının salgısı, anterior hipofiz ile hipotalamus arasındaki negatif geri bildirim mekanizmasıyla düzenlenir. Fertilite üzerinde önemli enzimatik işlevler gören aromataz enzimi, testosteronun periferik dolaşıma salınmasının ardından, testosteron ile etkileşerek onu östradiyole dönüştürür. Testosteron ve aromataz enzimi arasındaki bu süreçteki herhangi bir bozukluk, erkek üreme fonksiyonlarını ve dolayısıyla erkek fertilitasını önemli ölçüde etkileyebilir (Clavijo ve Hsiao, 2018).

Üreme yeteneğinin kazanılmasında kofaktör olarak görev yapan GnRH hem erkek hem de dişi üremesinde kritik bir rol üstlenir. Nazal plaktan kaynaklanan nöronlar tarafından salgılanan GnRH, hipofiz dolaşımına doğrudan ulaşan kısa bir peptittir. Bu peptit, sinir sonlanmaları aracılığıyla salınarak anterior hipofizdeki gonadotrop hücrelerindeki GnRH reseptörleri ile etkileşime girer ve aktivasyon sağlar (Wray, 2010). Çocukluk döneminde düşük seviyelerde seyreden GnRH aktivitesi, pubertede pulsatil olarak salgılanmaya başlar. GnRH'nin pulsatil salınımı, üreme fonksiyonlarının normal seyrinde kritik bir öneme sahiptir. Daha önce hayvanlar ve insanlarda yapılan birçok çalışma, GnRH sekresyonunun pulsatil şekilde gerçekleşmesinin FSH ve LH salgısının devamı için temel bir şart olduğunu göstermiştir (Kaprara ve Huhtaniemi, 2018; Santen, 1975; Spratt ve ark., 1988).

Erkek üreme yeteneğinin kazanılması ve üreme fonksiyonlarının sürekliliğinin sağlanmasında LH ve FSH'nin spermatogenez ve testosteron üretimindeki kritik rolü, en iyi hipogonadotropik hipogonadizm (HH) durumu ile gösterilmektedir. Kallman Sendromu, HH'nin tipik bir formu olarak görülsede, pubertal arrest hastalığında bir

süreklilik söz konusudur ve pubertal arrest yaşayan hastaların tümünde Kallman Sendromu'ndaki gibi olfaktöryel defisit mevcut değildir. Bu gruptaki erkeklerde genellikle LH ve FSH sekresyonunda bozukluklara yol açan GnRH sinyal iletiminde yani GnRH sekresyonunda bir bozukluk bulunur. FSH ve LH sinyalleşmesi, üreme yeteneğinin kazanılması ve sürekliliği için kritik öneme sahip olup, spermatogenezin gerçekleşmesi açısından gereklidir; bu nedenle bu hastalar genellikle azospermiktir (LIU ve ark., 1988).

3.1.2. Cinsel Sağlık ve Cinsel Fonksiyon

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) cinsel sağlığı cinsellikle ilişkili sosyal, zihinsel ve fiziksel iyi olma hâli olarak tanımlamaktadır. Cinsel sağlık, cinselliğe ve cinsel ilişkilere karşı olumlu ve saygılı bir yaklaşımın yanı sıra ayrımcılık, şiddet ve zorlama içermeyen, güvenli ve keyifli cinsel deneyimler yaşama gerekliliğini de kapsayan bir uyum durumudur. Cinsel fonksiyon ise, yalnızca cinsel aktivite sıklığı ile sınırlı olmayıp, arzulama, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, ağrı, tatmin ve seks hormonlarının düzenlenmesi gibi unsurları içeren daha kapsamlı bir süreçtir (DeLamater ve Karraker, 2009; Esfahani ve Pal, 2018; Rosen, 2000; Rosen ve ark., 2002). Bazı araştırmalar, erkeklerde cinsel fonksiyon ile testosteron arasında güçlü bir ilişki olduğunu kanıtlar niteliktedir (DeLamater ve Karraker, 2009) ancak östrojenin kadın cinsel fonksiyonu üzerindeki etkisi erkeklerdeki kadar belirgin değildir (DeLamater ve Karraker, 2009; Diaz-Arjonilla ve ark., 2009). Sağlıklı bir cinsel yaşamda cinsel yanıt döngüsü oldukça önemlidir ve bu döngü bireyin psikolojik durumu, fiziksel ve fizyolojik faktörler gibi birçok etkenden etkilenecek cinsel problemler ortaya çıkarabilir (Christensen ve ark., 2011; Erenel ve Kılınç, 2013). Cinsel işlev bozuklukları genellikle cinsel yanıt

döngüsündeki arzulama, uyarılma ve orgazm fazlarından en az birini etkileyebilir (Kaplan, 2013).

Erkeklerde cinsel yanıt döngüsünün arzulama fazından sonraki aşaması olan uyarılma fazında belirlenen en yaygın sorun ereksiyona ulaşma veya ereksiyonu sürdürme problemidir. Orgazm fazında ise yaygın sorunlar arasında prematüre, gecikmiş veya inhibe olmuş ejakülasyon yer almaktadır. Cinsel yanıt döngüsündeki bu fazlarda yaşanan sorunlar erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da görülebilir. Kadınlarda en yaygın problemler arzulama-uyarılma fazında ortaya çıkar. Düşük arzulama, lubrikasyon eksikliği ve yetersiz psikolojik uyarılma gibi sorunlar sıkça yaşanır. Orgazm fazında ise genellikle orgazma ulaşamama veya bu aşamada zorluk çekme gibi sorunlar gözlemlenir (Rowland ve ark., 2017). Sağlıklı bir cinsel yaşam ancak sağlıklı bireylerin varlığında mümkün olabilir. Cinsel fonksiyonu ve dolayısıyla cinsel sağlığı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında partner veya ilişki dinamikleri, psikiyatrik problemler (stres, depresyon, anksiyete gibi), bireysel hassaslıklar (düşük öz benlik gibi) ve çeşitli akut veya kronik hastalıklar (kalp rahatsızlığı, diyabet gibi) yer almaktadır (Svenaeus, 2014).

3.1.3. Cinsel Davranış

İnsanlar da dahil olmak üzere tüm memeli türleri, üreme fonksiyonunu kazandıktan sonra cinsel istek ve arzularını davranışsal olarak ifade eder. Bu nedenle, cinsel davranış başarılı bir üremenin ilk adımını atmada kritik bir rol oynamaktadır. Cinsel fonksiyon yalnızca üreme süreçlerinin aktifleşmesine katkıda bulunmaz aynı zamanda doğal bir ödüllendirme sistemi de sağlar (Argiolas ve Melis, 2013; Pfaus ve ark., 2001). Memelilerde cinsel davranış, cinsiyetlere özgü karakteristik özellikler

göstermektedir. Dişiler ile erkekler arasındaki bu davranışsal farklılıkların oluşumunda erkeklerde testosteron, dişilerde ise östradiol ve progesteron steroid hormonları önemli rol oynamaktadır. Bu steroidlerin salınım miktarı erkekler ve dişilerde cinsel davranışın farklılaşmasında etkili olmaktadır (Neville, 2006).

Üreme motivasyonunun bir göstergesi olan cinsel davranışın oluşumunda hem uyarıcı hem de inhibe edici bileşenler rol oynamaktadır. Cinsel davranışın kontrolünde, merkezi ve periferik seviyelerde çeşitli nörotransmitterler ve nöropeptitler etkili olmaktadır. Genel olarak, norepinefrin, oksitosin (cinsel uyarılmayı teşvik eden), melanokortinler ve dopamin (cinsel ilgiyi ve arzuyu artıran) cinsel davranışı uyaran bileşenler arasında yer alırken, serotonin (cinsel doyumunu düzenleyen), opioidler (cinsel ödüllere aracılık eden) ve endokannabinoidler (sedasyona neden olan) inhibe edici faktörlerdendir. Dolayısıyla bir bireyin cinsel isteğinin oluşumunda bu uyarıcı ve inhibe edici bileşenler arasındaki etkileşimin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Kingsberg ve ark., 2015; Pfaus, 2009).

3.1.4. Sıçanlarda Cinsel Davranış

Sıçanlar, kolayca elde edilebilmeleri ve dişi ile erkek cinsel davranışlarının iyi bir şekilde karakterize edilebiliyor olması nedeniyle cinsel davranışla ilgili yapılan araştırmalarda tercih edilen deney hayvanlarından biridir (Giuliano ve ark., 2010). Sıçanlar, karşı cinsi etkilemek ve cinsel uyarılmaya erişmek amacıyla çeşitli davranışsal hareketler sergilemektedir. Bu karşılıklı etkileşim, anogenital bölgenin koklanmasıyla (anogenital keşif) başlar. Anogenital bölgeyi koklama, ya dişi ya da erkek sıçan tarafından başlatılan uyarıcı bir davranıştır ve cinsel uyarılmanın feromonel belirtilerini elde etmek için gerçekleştirilir (Beach, 1976).

3.1.4.1. Erkek Sıçanlarda Cinsel Davranış ve Spinal Ejakülasyon Jeneratörü (SEJ)

Erkek hayvanların çiftleşme için uygun olduklarını ifade etme biçimleri türden türe farklılık göstermektedir. Erkek, dişiye yaklaşırken dişinin arzu edilirliliği ve çiftleşme isteği hakkında bilgi edinir. Erkeğin ilk hareketleri genellikle dişinin yüzünü ve ardından anogenital bölgesini koklayıp incelemektir. Bu davranışın amacı, kemosensoryel ya da görsel yollarla dişinin reseptiflik düzeyini anlamaya çalışmaktır (Hull ve ark., 2006). Bu amaçla cinsel davranışta partnerini etkilemek ve seksüel uyarılmayı sağlamak için çeşitli hareketler sergiler (E. Snoeren, 2010). Erkek sıçanların cinsel davranışı hem çizgili hem de düz kasları senkronize bir şekilde faaliyet gösterdiği çok düzenli bir motor hareketler dizisinden meydana gelmektedir. Yetişkin bir erkek sıçan, cinsel olarak reseptif (istekli, östrus fazında) olan bir dişinin varlığında spontan olarak cinsel davranış sergileyerek üreme yolunda ilk adımı atar (Ågmo, 1997).

Spinal ejakülasyon jeneratörü (SEJ), beyin sapı ve ön beyine projekte olan genital uyarım sonucunda elde edilen bilgilerin geldiği afferentler ile birlikte, gerektiğinde ejakülasyonu sınırlandıran supraspinal kontrol mekanizmalarını içeren aşağı inen yolları kapsamaktadır. Medulla spinalisten gelen sinyaller, birbirleriyle bağlantılı olan talamik, hipotalamik ve limbik beyin bölgelerine iletilir ve olfaktoryus sinyallerle entegre edilir. Bu beyin bölgeleri, seksüel doygunluk veya postejejulatör aralıkta görev alır ancak asıl kolaylaştırıcı ve inhibe edici mekanizmalar kesin olarak belirlenememiştir. Ejakülasyonun spinal bölümünü kontrol eden efferent yollarda, medial preoptik çekirdek (MPÇ) ejakülasyon sonucu oluşan haz duyusunun meydana gelmesi için gerekli görülmüştür (Veening ve Coolen, 2014). Medial amigdala posterodorsalının (MeApd) lateral kısmı, stria terminalisin yatak çekirdeğinin posteromedialinin (BNSTpm) spesifik

rostral ve kaudovertral kısmı, posterodorsal preoptik çekirdek (PdPN) ve parvoselüler suprafasiküler çekirdeğin (SPFp) medial kısmı yalnızca ejakülasyon aracılığıyla aktivite göstermektedir (Snoeren ve ark., 2014). Çalışmalarda, PdPN lezyonlarının erkek hayvanlardaki mount (tırmanma) davranışını azalttığı ve ejakülasyonda gecikmelere yol açtığı gözlemlenmiştir. Bu durumdan hareketle, çiftleşmenin motor kısmında bu bölgelerin etkili olduğu ifade edilmektedir. Ancak, ejakülasyonun başlaması için bu bölgelerin elzem olmadığı da belirtilmektedir (Holschbach, 2015). SPFp ve zona insertanın bulunduğu posterior talamus lezyonları, erkek sıçanların ejakülatuar davranışını tamamen baskılamıştır. Lateral hipotalamus (LHA) lezyonlarının ise mount ve intromisyon (birleşme/vajinal penetrasyon) davranışını etkilemediği ancak ejakülasyonu önemli ölçüde baskıladığı gözlemlenmiştir. Bu verilerden hareketle, ejakülasyonun uyarılmasında bu bölgenin ana uyarıcı role sahip olduğu düşünülmüştür. İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise ejakülasyondan sonra mezodiensefalik kavşak, serebellum, lateral putamen ve klastrum gibi bölgelerin kanlanmasında artış gözlemlenirken, medial preoptik alan (MPOA) veya BNST'de herhangi bir artışa rastlanmamıştır (Holschbach, 2015). Ejakülasyonun oluşması, lumbosakral medulla spinaliste bulunan, SEJ ile koordine edilen kompleks reflekslerin tamamıdır. SEJ düzenlenme süreci, hipotalamik bölgeler, orta beyin, beyin sapından projekte olan aktive edici ve inhibe edici sinyallerin birleşimi olan supraspinal etkiler aracılığıyla sağlanmaktadır. Erkeklerde ejakülasyonun haz duyusu ve orgazm ile olan bağı oldukça kuvvetlidir. Aynı şekilde sıçanlarda da ejakülasyon haz duyusuyla bağlantılıdır. Ejakülasyon, emisyon ve ekspulsiyon olmak üzere 2 aşamanın bir araya gelmesiyle meydana gelmektedir. Emisyon, eksternal üretral sfinkter ve idrar kesesi boğazının kapanmasıyla aksesöryal cinsiyet bezlerinden seminal sıvının sekrete edilmesi olayıdır (Veening ve Coolen, 2014). Semen ekspulsiyonu ise başta bulbokavernoz kası olmak

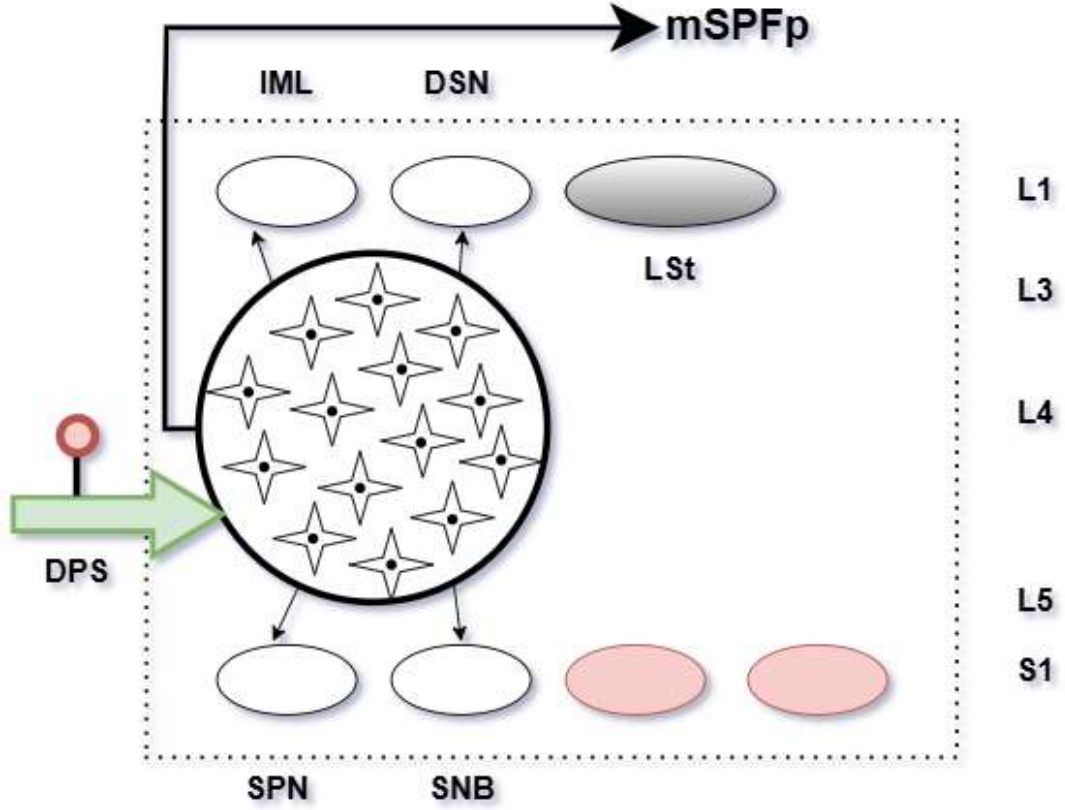
üzere çizgili perineal kaslar ve üretranın ritmik kaslarının sıralı bir şekilde kasılması sonucunda gerçekleşir.

Yapılan çalışmalar sonucunda ejakülasyonun refleksif bir hareket sonucu meydana geldiği ve ejakülasyonun kontrolü için gerekli santral elemanların medulla spinalisin lumbosakral kısmında yer aldığı tespit edilmiştir. Ayrıca ejakülatuar refleksin medulla spinalisi tamamen kesilmiş insan ve hayvanlarda da olduğu bilinmektedir. Bu verilere bakılarak ejakülasyonun SEJ aracılığıyla oluşturulabileceği düşüncesi oldukça yaygındır. Bu düşünceye göre SEJ, ekspulsiyon ve emisyonu uyaran sempatik, parasempatik ve motor afferent sinyallerini düzenlemektedir. Bu sinyaller aracılığıyla ejakülasyonun oluşması için gerekli olan cinsel aktivite sinyalleri birleştirilir. Ejakülasyon, SEJ'ye gelen afferent sinyaller aracılığıyla başlatılır. Ayrıca bir araştırmada ejakülasyonun SEJ dışında somato-duyusal sinyaller, viseral duyusal sinyaller, proprioseptif ve sıcaklıkla ilişkili afferent sinyallerle de gerçekleşebileceği ifade edilmiştir (Veening ve Coolen, 2014). Ejekülatuar refleks, duyusal, viseral, proprioseptif ve somatik sinyallerin oluşturduğu afferent uyarıları içerir ve bu uyarılar üç farklı sinir ağı içinde iletilir; pudental, pelvik ve hipogastrik sinirler. Erkek sıçanlarda pudental sinir, penis ve perigenital bölgeden gelen afferent lifleri barındırmakta ve bu sayede pudental sinir uyarımı ile sıçanlarda ejekülatuar cevabın oluşmasını sağlamaktadır. Diğer yandan, paragigantoselüler retiküler çekirdeğin (nPGi) SEJ'yi frenleyen mekanizmada bulunduğu belirtilmiştir. Bu bölgedeki lezyonların cinsel davranışın kolaylaşmasına yol açtığı ifade edilmiş olsa da anterior LHA üzerindeki lezyonların ise seksüel uyarılar üzerinde inhibitör etki gösterdiği ortaya koyulmuştur. Akkumbens çekirdeği (NAC) ise seksüel uyarılarla ilişkili rollerde yer almaktadır (Snoeren ve ark., 2014).

Ejakülasyonda etkili viseral organlar sempatik ve parasempatik sinirlerden innervasyon almaktadır. Pelvisi uyaran sempatik pregangliyonik nöronlar,

intermedyolateral kolon ile alt torasik ve üst lumbal segmentlerin (T13-L2) dorsal santral çekirdeğinde yer almaktadır. Bu nöronlardan gelen aksonlar, hipogastrik sinirlere projekte olmaktadır. Hem sempatik hem de parasempatik sinirler (temel olarak hipogastrik ve pelvik sinirlerde bulunan) aktive olduğunda, seminal emisyonlar meydana gelmektedir. Aynı anda lumbosakral medulla spinaliste bulunan pudental motor sinirler de dahil olmak üzere motor efferentler, ejakülatuar refleksin bileşenlerini oluşturmaktadır (Veening ve Coolen, 2014). Sıçanlarda Onuf çekirdeği, eksternal üretra ve sfinkterler ile bulbokavernoz ve iskiyokavernoz kasların bulunduğu motor nöronların lateral ve medial gruplarını barındırmaktadır. Bu kasların ritmik kontraksiyonu, semenin ekspulsiyonunu ve ejakülasyonunu sağlar. Orgazm veya haz duyusu, bulbokavernoz ve iskiyokavernoz kasların eş ritmik kasılması ile meydana gelmektedir. SEJ'nin medulla spinalisteki nöronları, duyuşal sinyalleri motor yada sekretuar sinyallere dönüştürmede görev almaktadır (Veening ve Coolen, 2014). Bu nöron grubunun L3-L4 seviyesindeki gri cevherde bulunduğu, ejakülasyonun kontrolü için önemli bir rol oynadığı ve SEJ'nin önemli bir bileşeni olduğu bildirilmiştir. Bu nöron yapıları, galanın, kolesistokinin, gastrin salgılatıcı peptit ve enkefalin içerirken, talamustaki SPFP'ye projekte olmaktadır. L3-L4 segmentlerinin lamina VII ve lamina X'inde yer alan bu nöron yapıları, yerleşim yerlerinden dolayı lumbal spinotalamik hücreler (LSt) olarak adlandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, LSt nöronlarındaki lezyonların ejakülasyonu tamamen bozduğu ancak penil ereksiyonu gibi diğer cinsel davranış elemanlarına etkisinin olmadığı belirtilmiştir (Veening ve Coolen, 2014). Bu bulgular LSt nöronlarının ejakülasyon davranışının oluşmasında oldukça önemli yere sahip olduğunu göstermektedir. LSt nöronları ejakülasyonun oluşması için gerekli olan efferent sinyalleri koordine edecek biçimde yerleşim göstermekte ve sempatik, parasempatik ve pudental motor nöronlara uzanan aksonal yapılardan meydana gelmektedir. Daha önce yapılan

çalışmalardan elde edilen veriler, LSt nörönlarının intraspinal aksonal uzantılar ile ejakülasyonu düzenlediği ve LSt nörön aktivasyonunun ejakülasyonun oluşmasında önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir (Veening ve Coolen, 2014) (Şekil 1).



Şekil 1. Spinal ejakülasyon jeneratörü

DPS; dorsal penil sinir, IML; intermediolateral kolon, DSN; dorsal santral çekirdek, SPN; sakral parasempatik çekirdek, SNB; bulbokavernoz sakral çekirdek

3.1.4.2. Cinsel Davranışı Düzenleyen Beyin Bölgeleri

Cinsel davranışın merkezi kontrolü çeşitli beyin bölgeleri tarafından sağlanmaktadır. Özellikle deney hayvanları ile gerçekleştirilen çalışmalarda lezyonlar, elektriksel uyarım, alan takibi ve Fos-immünoreaktivite çalışmaları sonrasında cinsel davranışın düzenlenmesinde fonksiyonel olan beyin bölgeleri belirlenmiştir (Besong ve ark., 2018; Snoeren ve ark., 2014). Erkek ve dişilerdeki cinsel davranışların nöronal kontrolünde beyindeki farklı anatomik ve nörokimyasal sistemler etkili olmakta ve özellikle cinsel davranışın düzenlenmesinde hipotalamusun çok önemli görevler üstlendiği bildirilmektedir (Pérez ve Kuhn, 2015).

Dişi sıçanlarda; MPOA, stria terminalisin yatak çekirdeği (BNST), medial amigdala (MeA), central tegmental alan, ventromedial hipotalamik çekirdek (VMN) ve periaküaduktal gri cevher (PAG) bölgeleri çiftleşmeden sonra aktive olan beyin bölgeleridir. Özellikle, kemosensör keşfe bağlı olarak dişi sıçanlarda BNST'nin posteromedial kısmı (BNSTpm) ve MeA'nın posterodorsal kısmı (MeApd) aktive olan beyin bölgelerindendir. VMN lordosis davranışının düzenlenmesindeki esas bölge olup bu bölgenin lezyonuna bağlı olarak lordosisin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda, mount hareketine karşı oluşan lordosis cevabında VMN'nin ventrolateral kısmının aktive olduğu tespit edilmiştir. Dişi hayvanın vajinoservikal uyarımına bağlı olarak MPOA, lateral septum, BNST, MeA, SPFp ve PAG aktive olmaktadır. Erkek hayvan ejakülasyona ulaştıktan sonra dişi sıçanlarda MPOA, BNSTpm, MeApd ve SPFp aktive olan bölgeler arasında yer almaktadır. Ayrıca, VMN'nin kaudaventral kısmı ve ventral premammillary çekirdekte (PMV) aktive olan diğer beyin bölgelerindendir (Snoeren ve ark., 2014a).

Erkek sıçanlarda; çiftleşme öncesi fazda (dişinin anogenital bölgesini koklama davranışına bağlı olarak), BNSTpm, MeApd ve MPOA aktive olmaktadır. Çiftleşme

fazında ise MPOA, medial MeApd ve BNSTpm'nin kaudodorsal kısmı yoğun olarak aktive olmaktadır. Ejakülasyonla alakalı olan beyin bölgeleri arasında kaudal talamusta yer alan SPFp, BNSTpm ve posteromedial amigdala yer almaktadır. Özellikle, ejakülasyonun düzenlenmesinde MPOA önemli roller üstlenirken SPFp'de bu düzenlemede görevler alan bir diğer önemli bölgedir. Anterior lateral hipotalamik alan, lateral septum ve NAC'de erkek sıçanların cinsel davranışında rolü olan önemli beyin bölgelerindendir (Snoeren ve ark., 2014b).

3.1.4.2.1. Amigdala

Amigdala; sosyal davranışlar (kortikomedial bölüm), korku (santral çekirdek ve bazolateral bölüm), motivasyon ve öğrenme gibi farklı fonksiyonları olan çeşitli çekirdeklerin bulunduğu bir beyin bölgesidir. Kemirgenlerde; hormonal, somatosensoryal ve kemosensoryal duyarların entegrasyonunda kilit bölge olarak kortikomedial çekirdek görev almaktadır. Medial çekirdek, kemosensoryal uyarımın bulbus olfaktoryustan hipotalamus ve POA iletilmesinde görev alır (Holschbach, 2015). Amigdalanın medial ve posteromedial kortikal çekirdeklerinde çok sayıda androjen ve östrojen reseptörleri yer alır. Buna ek olarak POA, hipotalamus ve MPOA da steroid reseptörlere sahiptir (Holschbach, 2015). Yapılan çalışmalarda medial amigdalaya hasar verildikten sonra cinsel davranışta olan mount, intromisyon ve ejakülasyon gibi parametrelerde değişiklik olmadığı fakat bu hasarın çiftleşme için genel motivasyon açısından önemli bir bozulma meydana getirdiği tespit edilmiştir. Meydana gelen bu bozulma, ejakülasyon latensi ve intromisyon frekansı değerlerinde artış ve cinsel davranış gösteren hayvanların yüzdesindeki azalışın meydana gelmesinde oldukça önemli bir faktördür (Stark, 2005).

3.1.4.2.2. Stria Terminalisin Yatak Çekirdeği (BNST)

BNST, amigdala gibi işlevsel ve anatomik olarak farklı çekirdeklerden meydana gelmektedir. BNST posteromedial bölgesi özellikle erkek cinsel davranışında görev almaktadır. Medial amigdala (amigdalanın uzamış bölgesi) ve BNST aynı işlev ve bağlantılara sahiptirler. Posteromedial BNST ve posterior medial amigdalada çok sayıda steroid hormon reseptörü bulunmaktadır. Anatomik olarak BNST, MPOA ve medial amigdala arasında yer almaktadır (Stark, 2005). BNST’de meydana gelen doku bozuklukları erkek sıçanlarda çiftleşmeyi inhibe etmez ancak ejakülasyon öncesi intromisyonları arttırır ve çiftleşmeyi yavaşlatır (Stark, 2005).

3.1.4.2.3. Medial Preoptik Alan (MPOA)

MPOA’nın tüm omurgalı türlerinde erkek cinsel davranışının düzenlenmesinde rol oynayan en önemli beyin bölgesi olduğu düşünülmektedir. Her duyuşsal modaliteden (Simerly ve Swanson, 1986) indirekt sinyaller alır ve çiftleşmenin başlatılması ve düzenlenmesi için kritik olan beyin bölgelerine projeksiyonlar yollar (Simerly ve Swanson, 1988). MPOA’nın erkek cinsel davranışının düzenlenmesinde santral birleştirici rolü, yapılan ablasyon çalışmalarında erkek cinsel davranışını olumsuz etkilemesi yani bozması ile ispatlanmıştır ve bu etki sıçanlar da dâhil incelenen tüm türlerde aynı seyirdedir (Vries ve ark., 2002). MPOA lezyonları sonucu oluşan cinsel bozukluğun ciddiyeti lezyonun yeri ve büyüklüğüyle karakterizedir. Küçük MPOA lezyonların etkileri daha büyük lezyonlara göre değişken ve daha az ciddidir (Arendash ve Gorski, 1983; Heimer ve Larsson, 1967). Rostral anterior hipotalamus dahil kaudal

MPOA lezyonlarının, rostral MPOA lezyonlarına göre daha ağır cinsel davranış bozulmalarına sebep olduğu bildirilmiştir (Poll ve Dis, 1979).

3.1.4.2.4. Mezokortikolimbik Dopamin Yolu

Ventral tegmental alanda (VTA) bulunan hücre gövdeleri, mezokortikolimbik dopamin yolunun NAC, prefrontal korteks ve ventral ön beyin bölgelerini uyarmada önemli bir görev üstlenmektedir. Bu mezokortikolimbik yol, erkek sıçanlarda üreme öncesi ve üreme sırasında aktif hale gelir. NAC'de meydana gelen dopamin salınımı, başta cinsel davranış olmak üzere birçok motivasyon gerektiren davranışın ortaya çıkmasında etkili olan temel faktörlerden biridir. Erkek sıçanlarda dopamin seviyesinin düşmesine yol açan NAC lezyonlarında, temassız ereksiyon insidansının daha düşük olduğu ve daha az sayıda ereksiyon gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, ereksiyon için gereken latens süresinin uzadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, VTA'nın elektriksel uyarımının, mount, intromisyon ve ejakülasyon latens sürelerini azalttığı tespit edilmiştir (Holschbach, 2015).

3.1.4.2.5. Arkuat Çekirdek (ARC)

Hipotalamustaki ARC, metabolizma ve üremenin nöroendokrin entegrasyonu için gerekli birçok nöronal devreyi barındırır. Noradrenerjik terminallerle zengin bir şekilde innerve edilen ARC, MPOA'daki GnRH nöronlarıyla doğrudan nöral bağlantılara sahiptir (Kizer, Muth, ve Jacobowitz, 1976). MPOA'daki GnRH nöronları ile doğrudan nöral bağlantıları vardır (Leranth ve ark., 1988). Ancak bu çekirdeğin erkek cinsel davranışı üzerindeki etkileri hakkında pek fazla bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca, ARC'de dopamin içeren nöronların da var olduğu belirtilmiştir (Hoffman ve Sladek, 1980).

Yapılan araştırmalarda, östradiolün ARC, periventriküler çekirdek ve zona incertada bulunan beyin nöronlarının yer aldığı tirozin hidroksilaz içinde konumlandığı belirtilmiştir (Grant ve Stumpf, 1975; Sar, 1984). Östrojen reseptörlerinin, dişi sıçanlarda MPO, arkuat ve periventriküler çekirdeklerde tirozin hidroksilaz ile birlikte yer aldığı bildirilmiştir (Yuri ve Kawata, 1994). Bu durum, östrojenin dopaminerjik nöronların düzenlenmesi ve bütünlüğünde rol oynayabileceğini göstermektedir. Yapılan çalışmalar, östrojen ve onun öncüsü testosteronun, POA kültüründeki dentritik elementlerin genişlemesi üzerinde doğrudan etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, hipotalamik eksplant banyolu kültür ortamının dopamin içeriğini önemli ölçüde artırdığı gözlemlenmiştir (Kawashima ve Takagi, 1994). Bu bilgilerden yola çıkarak arkuat çekirdeğin dopamin projeksiyonları aracılığıyla cinsel davranışta da önemli bir rol oynadığı söylenebilir.

3.1.4.2.6. Dorsomedial Hipotalamik Alan (DMH)

Hipotalamusun DMH alanının, GnRH ve LH salgısının düzenlenmesinde önemli rolleri vardır (Sarvestani ve ark., 2014). Kisspeptin ve RFRP-3, sıçan da dahil olmak üzere çeşitli türlerde GnRH ve LH salgılanmasının düzenleyicileri olarak kabul edilmektedir (Salehi ve ark., 2013). GnRH nöronlarının yoğun olarak bulunduğu hipotalamik alanlardan biri olan DMH, özellikle GnRH ve dolayısıyla üremenin merkezi kontrolü ile yakın ilişkisi nedeniyle üreme aksının düzenlenmesindeki rolü merak konusu olmuştur.

3.1.4.2.7. Üçüncü Ventrikülün Rostral Periventriküler Alanı (RP3V)

RP3V, östrojenin pozitif geri bildirimi için gerekli olan GnRH nöronlarının temel fonksiyonlarının düzenlendiği işlevsel bir anatomik yapı olarak bilinmektedir (Thompson ve Swanson, 2003). Üreme başarısı beyin-hipofiz eksenini ile gonadlar arasındaki ilişkiye bağlıdır ve RP3V bu ilişkiye katkı sağlayan mühim bir alandır. GnRH nöronları ise doğurganlığı yani üremeyi kontrol eden nöronal ağın son aşamalarının gerçekleştiği önemli basamaklardan biridir (Wray, 2002). Kisspeptin nöronlarının farklı memeli türlerinin merkezi sinir sistemindeki dağılımlarını araştıran bir çalışmada, kisspeptin ifadesinin özellikle hipotalamik çekirdeklerde olduğu ve bu alanlardan birinde RP3V olduğu tespit edilmiştir (Herbison, 2008; Smit ve ark., 2005). Farklı östrojen reseptörlerinin (ER) küresel ve hücreye özgü delesyonları olan fare modellerini kullanan bazı son çalışmalar, östrojen pozitif geri bildiriminin GnRH nöronlarına projeksiyon yapan nöronların (ERalfa ifade eden) modülasyonunu içeren dolaylı bir yol kullanmasının olası olduğunu bildirmektedir (Wintermantel ve ark., 2006). Böylelikle dolaşımdaki östrojen seviyesi değişikliklerinin, memelilerde GnRH nöron fonksiyonundaki esnekliği ve doğal olarak GnRH dalgalanmasını oluşturan birincil etmen olarak gördüklerini kaydetmişlerdir (Herbison, 2008). Bu nedenle, nöroanatomik izleme, *c-Fos* gen aktivitesi ve lezyon çalışmaları temelinde, GnRH nöronlarına projeksiyon yapan östrojene duyarlı anahtar nöronların, anteroventral periventriküler çekirdeği (AVPV) içeren ancak aynı zamanda kaudal olarak periventriküler preoptik çekirdeğe (PVpo) ve dorsal olarak MPOA'ya uzanan periventriküler bir süreklilikte yer aldığı görülmektedir (Thompson ve Swanson, 2003). Bu nedenle, AVPV dışındaki nöronların da östrojen pozitif geri bildirim mekanizmasında yer alma olasılığının yüksek olduğunu fark etmek önemlidir. Bu nedenle, GnRH nöronlarına östrojen geri bildiriminde yer alan nöronal afferentlerden

oluşan işlevsel bir anatomik yapının (RP3V=MPOA+AVPV+PVpo) tanımlanmasının yararlı olacağı açıktır (Herbison, 2008).

3.1.4.3. Erkek Sıçanlarda Cinsel Davranış Aktivasyonunda Hormonal Etmenler

Erkek cinsel davranışı, çeşitli hormonların etkisiyle şekillenir (Holschbach, 2015). Neredeyse tüm omurgalılarda erkek cinsel davranışında Leydig hücreleri tarafından üretilen testosteron önemli bir rol oynamaktadır. Bu hormon, hedef hücrelerde östradiol (aromatizasyon yoluyla) veya dihidrotestosteron (DHT, 5 α -reduksiyon yoluyla) şeklinde metabolize edilmektedir (Hull ve Dominguez, 2007). P450 aromataz enzimi, östradiol sentezinde görev alırken, oluşan östradiol östrojen reseptörlerine bağlanmaktadır. E α ve E β adında iki farklı türde östrojen reseptör bulunmaktadır. Testosteronun en önemli androjenik metaboliti DHT'dir ve DHT, 5 α -redüktaz enzimi tarafından üretilmektedir. Hem testosteron hem de DHT, androjen reseptörlerine (AR) bağlanabilir ancak DHT'nin bu reseptöre bağlanma yeteneği, testosterona göre beş kat daha yüksektir. Ayrıca, DHT'nin östradiole aromatize olamayacağı düşünülmektedir bu sebeple yalnızca androjenik etkileri olduğu kabul edilir. Bazı hedef hücreler hem DHT hem de östradiol üretebilir ve her iki reseptör tipine de sahip olma özelliği gösterir.

Araştırmalar, ergenlik döneminde testosteron seviyesindeki artışın cinsel aktiviteyi de artırdığını, kastrasyon sonrası ise cinsel aktivitede belirgin bir azalma görüldüğünü ortaya koymuştur. Testosteron genellikle, cinsel aktivite için gereken miktardan çok daha fazla üretilmekte ve kandaki testosteron seviyesi, sperm üretimiyle ilgili önemli bilgiler sunmaktadır. Ancak, çoğu türde kandaki testosteron seviyesindeki küçük dalgalanmaların davranış üzerinde etkili olmadığı gözlemlenmiştir (Holschbach,

2015). Kastrasyon uygulamasından sonraki 24 saat içinde plazma testosteron seviyeleri belirlenemeyecek kadar düşüktür ancak çiftleşme yeteneğinde zamanla kademeli bir azalma gözlemlenir. Çiftleşme yeteneğinin geri kazanılması için 5-10 gün boyunca testosteron tedavisi uygulanması gerekmektedir. Bununla birlikte, kastrasyon sonrasında östradiol seviyesinin, mount ve kemosensoryal araştırmalarla 35 dakika içinde arttığı saptanmıştır.

Sonuç olarak, hızlı hormonal etkiler cinsel motivasyona katkıda bulunabilir ancak çiftleşme yeteneğinin tamamen eski haline dönmesi için uzun vadeli genomik etkilere ihtiyaç vardır. (Hull ve Dominguez, 2007). Aslında, kastrasyon uygulaması erkek sıçanlarda ejakülasyon için gerekli intromisyon sayısını azaltırken, intromisyon latensinin (IL) ve post ejakülatör aralığının (PEI) ise arttığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle, testosteronun işlevlerinden birinin ejakülasyon öncesinde intromisyon sayısını artırması ve bunun sonucunda ejakülattaki sperm sayısını artırarak spermin taşınmasını kolaylaştırıp gebeliği teşvik etmesi muhtemeldir. Testosteron seviyesindeki kaybın ardından ekzojen testosteron uygulamasının çiftleşme davranışlarını olumlu yönde etkilediği saptanmıştır. Testosteron, dakikalar içinde MPOA'da nöronal deşarjları artırarak, saniyeler içinde hipotalamusta da nöronal deşarjların artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, bazı çalışmalar kastrasyon sonrası farelere verilen testosteronun 60 dakika içerisinde mount davranışını artırdığını göstermektedir. Bu nedenle, steroidlerin anlık olarak beyinle senkronize bir etkileşim içinde olduğu ifade edilmiştir fakat daha önce belirtildiği gibi, uzun vadede genomik etkilerin oluşabilmesi için tam bir iyileşmenin gerçekleşmesi gerekmektedir (Holschbach, 2015).

Nöral ve periferik dokular, testosteronun sürekli maruziyetine karşı hormonlara yanıt verme yeteneklerini sürdürebilirler. Ancak, aktif olmayan çiftleşme sistemlerinin yeniden etkinleştirilmesi için gereken hormon miktarı oldukça yüksektir. Ayrıca,

iyileşme seviyesi testosteron miktarıyla doğrudan ilişkilidir. Yapılan araştırmalar, kastre edilen sıçanlara yüksek dozda testosteron uygulandığında, iyileşmenin de önemli bir oranda gerçekleştiğini göstermiştir (Holschbach, 2015). Hayvanların ejakülasyon yeteneklerinin, hormon uygulamasından 16 gün sonra geri kazanıldığı ifade edilmiştir. Östradiol (E2) ve testosteronun çiftleşme üzerindeki etkileri farklılık göstermektedir. E2, erkek sıçanlarda pek çok çiftleşme bileşeninin, sistemik aromataz inhibitörlerinin veya testosteronun çiftleşmeyi iyileştirici etkisini engelleyen E2 reseptör antagonistlerinin sürekliliğinden veya düzeninden sorumludur. Ayrıca, yapay androjenler E2'ye aromatize olabilmektedir. Bununla birlikte, kastedilen sıçanların cinsel davranışlarının iyileştirilmesinde testostereona kıyasla daha fazla etki gösterebilmektedir (Holschbach, 2015). Testosteronun E2'ye dönüştürülmesi, gelişim döneminin başlarında beyin cinsiyetleştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Gonadal olarak yetersiz ve estrojen α reseptörü (Er α) knock-out farelerde intromisyonun yabanıl tipe göre daha az olduğu ve neredeyse ejakülasyona ulaşamadıkları gözlemlenmiştir. (Holschbach, 2015).

3.1.4.4. Cinsel Davranışta Rol Oynayan Peptit ve Nörotransmitterler

Üremedeki verim, anatomik, metabolik, hormonal ve psikolojik unsurların yanı sıra birçok farklı faktörle bağlantılıdır. İstenilen başarıya ulaşmak için bu faktörlerin birbirleriyle etkileşim içinde olması şarttır. Örneğin, libidonun sürdürülmesinde beyin üzerinde etkili olan ana hormon testosteron olarak kabul edilse de yapılan araştırmalar diğer etkenlerin de bu süreçte önemli rol oynadığını göstermiştir (Comninos ve Dhillo, 2018).

3.1.4.4.1. *Kisspeptin*

Kisspeptin, *Kiss-1* adı verilen gen tarafından üretilen bir öncül proteinden türetilmiş, HHG aksı üzerinde etkili olarak ergenlik ve fertilité süreçlerinde önemli roller üstlendiği düşünölen, çeşitli amino asit uzunluklarına sahip bir peptittir. Kisspeptin ile etkileşimde bulunan GPR54 reseptörleri, insan ve diğer memeli türlerinde üreme fonksiyonlarının oluşumu ve bu işlevleri düzenleyen merkezlerdeki kisspeptin-GPR54 sisteminin önemi açısından dikkat çekmekte ve konuya dair bilgilerimiz her geçen gün artmaktadır. HHG aksı, üreme yeteneğinin kazanılması ve sürdürölmesine katkıda bulunan, diğer sistemlerle karmaşık ilişkiler içinde olan merkezi bir yapı olarak öne çıkmaktadır. Hipotalamik kisspeptin salınımlarının, GnRH aktivitesinin artmasının ergenlik başlangıcındaki tetikleyici mekanizmaların önemli bir bileşeni olduğu düşünülmektedir (Dhilló, 2008; Jayasena ve ark., 2009; Seminara ve Crowley, 2008; Seminara ve ark., 2003).

Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal aksında (HHA) temel bir rol üstlenen önemli bir nöromodölátör olarak bilinen kisspeptin daha önce de belirtildiği gibi, insanlarda büyük ölçüde infundibular çekirdek ve rostral peroptik alanda, periferik dokularda ise testis, yumurtalık, pankreas ve ince bağırsak hücrelerinde yer almaktadır (Hrabovszky ve ark., 2010). Kisspeptin, G-protein bağlı bir reseptör olan Kiss1R ile GnRH'nın portal dolaşıma sekresyonunu uyarak anterior hipofizden FSH ve LH sekresyonunun artışıını sağlar (Ohtaki ve ark., 2001). Yapılan çalışmalarda sağlıklı erkeklerde, ekzojen intravenöz kisspeptin-54 infüzyonunun serum FSH, LH ve testosteron seviyelerini arttırdığı tespit edilmiştir (Dhilló ve ark., 2005). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise *Kiss1* yokluğunun üreme yeteneğinin ilk kazanılma evresi olan puberte üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu gözlenmiştir (Topaloglu ve ark., 2012). Buna karşın *Kiss1* ve Kiss1R mutasyonları ise santral puberte prekoksya sebep olmaktadır (Silveira ve ark., 2010; Teles

ve ark., 2008). Bu sebeple başarılı bir üreme kisspeptin ve kisspeptin reseptörü varlığında söz konusudur (Comninou ve Dhillo, 2018).

Kisspeptin sekresyonu hipotalamusta bulunan kisspeptin nöronları tarafından sağlanır ve GnRH nöronlarındaki kisspeptin reseptörlerini aktifleştirerek lokal hipofizyal portal dolaşıma GnRH salınımına neden olur. Sekrete edilen GnRH, anterior hipofizde bulunan gonadotroplara ulaşır ve sistematik dolaşıma LH ve FSH salgılanmasını uyarır. Sekrete edilen bu gonadotropinler gonadlardan erkeklerde testosteron, dişilerde progesteron ve östradiol salgılanmasını uyarır. Fakat kisspeptin sinyalleşmesi farklı beyin bölgelerinde de gerçekleşebilmektedir yani hipotalamusla sınırlı değildir ve bu beyin bölgeleri kisspeptinin seksüel ve emosyonel süreçteki rolü hakkında bazı ipuçları vermektedir (Comninou ve Dhillo, 2018). Kisspeptin, reproduktif bir hormondur ve HHG aksının yanı sıra seksüel süreçte de görev almaktadır. Seksüel süreçte kognitif (singulat, talamus), emosyonel (amigdala, insula), motivasyonel (putamen, presantral girus) ve fizyolojik merkezler (talamus) olmak üzere birçok limbik ve paralimbik yapı, cinsel davranış için ihtiyaç duyulan otonomik aktivasyon ile bir uyarının seksüel olarak işlenmesine olanak sağlar (Stoléru ve ark., 1999). Sağlıklı erkeklerde kisspeptin uygulaması ile seksüel süreci düzenleyen limbik ve paralimbik beyin yapılarının çoğunluğunda, görsel uyarılara yanıt olarak anterior ve posterior singulat ve amigdala da dahil kemirgenlerde kisspeptin eksprese eden beyin bölgelerinde aktivitesinde artış olduğu görülmüştür (Comninou ve Dhillo, 2018). Dürtü ve ödül kompleksi, mezolimbik ödül kompleksi ve fronto-striatal-amigdala-ortabeyin yapısına ait nöral substratlarla birlikte davranışın kontrolünü sağlayan ana yapılardır (Beaver ve ark., 2006; Carver ve White, 1994).

Yapılan bir araştırmada kisspeptin uygulamasının daha önce belirtilen bu ağı (hipokampus, amigdala ve singulat korteks dâhil) görsel seksüel uyarana cevap olarak

aktifleştirdiği gözlenmiştir (Comninou ve ark., 2017). Bu durumda kisspeptin sinyalleşmesinin seksüel uyarılma sırasında ödül sisteminin aktivitesini arttırabileceği ve bunun sonucunda da seksüel aktivite için arzulama ve sonrasında üremeyi tetikleyebileceği görülmektedir (Comninou ve Dhillon, 2018). Son zamanlarda yapılan bir araştırmada ise direkt bilateral olarak medyal amigdala posterodorsal çekirdeğine kisspeptin enjeksiyonu sonucu miktarına bağlı olarak erkek sıçanlarda çoklu ereksiyonu tetiklediği ve bu etkinin kisspeptin antagonisti ön uygulaması ile bloke edildiği gözlenmiştir (Gresham ve ark., 2016). Bu bulgular sonucunda kisspeptin sinyalleşmesinin ereksiyonlar, seksüel iştah ve limbik-paralimbik beyin aktivitesini kapsayan seksüel süreçte önemli ve özel bir role sahip olduğu görülmüştür (Comninou ve Dhillon, 2018).

3.1.4.4.2. RFRP-3 (RF-amide ilişkili Peptit-3)

RFRP-3 ilk olarak tavuklarda keşfedilmiş ve yapılan çalışmalarda bu peptitin sıçanlara enjekte edildiğinde arteriyel kan basıncını arttırdığı ve beyin sapı nöronal ateşleme aktivitesini değiştirdiği gözlenmiştir. Bu veriler sonucunda RFRP-3'ün omurgalılarda eksprese edildiği ilk kez ortaya konularak memeli beyni ve periferinde düzenleyici bir role sahip olabileceği düşünülmüştür (Kriegsfeld ve ark., 2010). 2000 yılında ise yeni bir hipotalamus-hipofizyal RF-amide peptit tanımlanmıştır (Tsutsui ve ark., 2000). Bu veriler sonucunda bu peptite gonadotropin inhibe edici hormon (GnIH) adı verilmiştir. G-protein kenetli yeni bir reseptör olan GPR147, GnIH reseptörü olarak klonlanmış ve japon bildircinlarında karakterize edilmiştir (Yin ve ark., 2005). Yapılan *in vivo* çalışmalarda kanatlı türlerinde uygulanan GnIH enjeksiyonlarının LH'ı azalttığı (Osugi ve ark., 2004) ve dişilerde cinsel davranışı hızlı bir şekilde baskıladığı

gözlenmiştir. Bu veriler ışığında GnIH'nin nöromodülatuar görevi olabileceği düşünülmüştür (Bentley ve ark., 2006).

GnIH nöronları, median eminense projekte olup hipofizden gonadotropin salgılanmasını ve GnRH salınımını düzenlemektedir (Bentley ve ark., 2003; Ubuka ve ark., 2008). Yapısal olarak GnIH'ya benzeyen ve yeni RF-amide peptitleri kodlayan cDNA'ların varlığı memelilerde ilk kez gen veri tabanı araştırmasıyla keşfedilmiştir. Bu cDNA'lar insan ve sıgırlarda 3 peptiti kodlar ve RFamid ilişkili peptit-1-2-3 (RFRP-1, -2 ve -3) olarak adlandırılmışlardır. Sonrasında, memelilerde *RFRP* geninin sadece 2 tane RFamide peptiti (RFRP-1 ve RFRP-3) kodladığı görülmüştür (Kriegsfeld ve ark., 2010). Memelilerde RFRP-3'ün gonadotropin salgılanmasındaki düzenleyici rolünü doğrulamak ve LH üzerindeki etkilerini belirlemek için yapılan bir çalışmada hamsterlara intraserebroventriküler (i.c.v.) ya da periferik olarak RFRP-3 uygulanmış ve her iki uygulamanın da hızlı ve belirgin bir şekilde LH salınımını inhibe ettiği gözlenmiştir. Sonrasında ise RFRP-3 immünoreaktif hücrelerin, östrojen reseptörünün eksprese edilmesini sağladığı ve artmış *Fos proto-oncogene (FOS)* ekspresyonu ile östrojene cevap verdiği keşfedilmiş ve gonadal steroidlerle aktive olduğu görülmüştür (Kriegsfeld ve ark., 2006). Öte yandan bu bulgular sonucunda, GnRH nöronlarına doğrudan projeksiyonların varlığını kanıtlamış ve bu veriler memelilerde RFRP-3'ün hem hipotalamus hem de hipofiz düzeyinde gonadal steroidlerin negatif geribildirim etkilerine aracılık edebildiği görülmüştür. Spontan olarak ovulasyon gösteren kemirgenlerin büyük bir kısmı dâhil olmak üzere Suriye hamsterlarının çoğunda ovulasyon siklusunda östrojen, LH'yı düşük seviyede tutabilmek için negatif geribildirim yaparak görevini gerçekleştirmektedir (Kriegsfeld ve ark., 2010). Buna karşın preovulatuvar LH artış süresinde, negatif geri bildirim görevli değildir ve östrojen LH artışını aktive etmek için sirkadyen sisteme yol açar ve ovulasyonun başlatılması sağlanır (Karsch ve ark., 1997; Seegal ve Goldman,

1975). Bunlara ek olarak RFRP-3 hücrel aktivite modeli incelenmiş ve LH artışı sırasında inhibe edildiği görülmüş, negatif geribildirim ise RFRP-3 tarafından engellendiği düşünülmüştür (Kriegsfeld ve ark., 2010).

Enerji durumunu izleyen nörokimyasal sistemler ve nöral döngüler, çevrenin değişimi ile üreme başarısı arasındaki optimizasyonun sağlanmasına aracılık ederek üreme fonksiyonunu kontrol etmektedir (Schneider, 2004). RFRP-3 sistemi de enerji dengesinin izlenmesinde ve bu bilginin üreme davranışı ile fizyolojisini modüle etmek için HHG aksına yollanmasında görev almaktadır. Yapılan çalışmalarda da sıçanlarda yüksek RFRP-3 ekspresyonunun negatif enerji dengesiyle ilişkili olması ile uyumlu olarak besin tüketimini kolaylaştırdığı ve erkek cinsel davranışını inhibe ettiği gözlenmiştir (Johnson ve ark., 2007). Yapılan bu araştırmada, erkek sıçanlar gonadal olarak sağlamdır ve RFRP-3'ün cinsel davranış üzerindeki etkisinin ana nedeni net olarak açıklanamamıştır. Bu konunun testosteron baskılanmasından ya da RFRP-3'ün cinsel motivasyona aracılık eden nöral bölgedeki doğrudan nöromodülatuar etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan başka bir çalışmada RFRP-3'ün nöropeptit-Y, proopiomelanokortin (POMC), oreksin ve melanin sekrete eden hücrelere projekte olduğu gözlenmiş ve *RFRP3* hücrelerinin üreme eforu ve enerji alımının dengelenmesi için nöral bölge sağlayan ve beslenmeyi düzenleyen anahtar nörokimyasal sistemler ile haberleştiği görülmüştür (Kriegsfeld ve ark., 2010). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise RFRP-3 ve reseptörünün Suriye Hamsterlarının testislerinde oldukça fazla miktarda eksprese edildiği keşfedilmiş ve bu durum gonadal fonksiyonda GnIH/RFRP-3'ün tüm omurgalılarda yaygın bir görevi olabileceğini düşündürmüştür (Zhao ve ark., 2010). Sonrasında in situ hibridizasyon yöntemi ile ekspresyonun seminifer tübüllerle sınırlı olduğu görülmüş ve spermatogenezde bir görevi olduğu anlaşılmıştır. Spermatosit

ve spermatitlerin RFRP-3 ve GPR147 eksprese eden ana hücre tipleri olduğu in situ hibridizasyon ve immünohistokimya yöntemi ile gösterilmiştir (Zhao ve ark., 2010).

3.1.4.4.3. Dopamin

Dopamin biyosentezinde ilk basamakta yer alan tirozin, besinsel proteinlerde bol miktarda bulunan aminoasitlerden biridir. Tirozin, sitozolde bulunan tirozin hidroksilaz enzimi aracılığıyla dihidroksifenilalanine (L-DOPA) dönüştürülür. Sonrasında oluşan L-DOPA, dopa dekarboksilaz enzimi aracılığıyla dopamine dönüştürülür (Elsworth ve Roth, 1997). Beyin bölgelerinin çoğunda dopaminerjik nöronlara rastlayabiliriz. Bazal gangliyonlarda bulunup substantia nigradan striatuma projekte olan nigrostriatal sistem ve VTA'dan NAC'ye ve limbik subkortikal alanlara projekte olan mezokortikal sistem bu beyin bölgelerinden ilk ikisidir (Barrett, 2015). Dopamin reseptörleri, D1 ve D2 olmak üzere 2 sınıftan oluşmaktadır. D1 ailesi, D1 ve D5 reseptörlerinden; D2 ailesi ise D2, D3 ve D4 reseptörlerinden meydana gelmektedir. D1 ailesi reseptörler adenil siklazı uyarmakta, D2 benzeri reseptörler ise adenil siklazı inhibe etmektedirler. D2 ailesi reseptörlerin ejakülasyonda kolaylaştırıcı bir etkisi olduğu düşünülmektedir. D3 selektif dopamin reseptör agonistinin (7-OH-DPAT) ve diğer iki D2/D3 agonistlerinin (SND 919 ve B-HT 920) ejakülasyon latensi (EL) değerinde ve ejakülasyon öncesi oluşan intromisyon sayısında (IF) azalma meydana getirdiği gözlenmiştir. Uzun zamandan beri dopaminin, seksüel fonksiyon üzerinde kolaylaştırıcı etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir araştırmada ise Parkinson hastalarına uygulanan L-DOPA'nın, libido ve seksüel gücü arttırdığı gözlenmiştir (Holschbach, 2015). Erektile disfonksiyon (ED) tedavisinde kullanılan apomorfine, sıçanlara sistemik olarak uygulandığında cinsel davranışı kolaylaştırdığı gözlenmiştir. Bununla birlikte apomorfine, seksüel olarak doygunluğa ulaşmış olan erkek sıçanlarda çiftleşmeyi uyarabilmektedir. L-DOPA veya

apomorfın seksüel olarak pasif erkekleri çiftleşme davranışı için aktifleştirebilmekte, ejakülasyon sayısının arttırılmasını sağlayabilmekte, EL ve EF’de azalmaya neden olabilmektedir. Apomorfın aynı anda seksüel olarak doygunluğa erişen erkek sıçanlarda çiftleşmeyi aktive edebilmektedir (Holschbach, 2015).

3.1.4.4.4. Norepinefrin

Norepinefrin sekresyonunun ana kaynağı lokus seruleusta yer alan nöronlardır (Barrett, 2015). Küçük bir alan olan lokus seruleus, pons ve mezensefalon arasındaki kavşakta çift taraflı olarak bulunan ve posterior kısma doğru yerleşim gösterir (Guyton ve Hall, 2017). Norepinefrin, dopaminden sentezlenir ve dopamin β -hidroksilaz enzimi aracılık eder (Robertson ve ark., 1991). Norepinefrin reseptörleri, alfa (α_1 ve α_2) reseptörler ve beta (β_1 ve β_2) reseptörler olmak üzere 2 gruptan meydana gelmektedir (Guyton ve Hall, 2017). Yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular ile adrenerjik ilaçlar ve noradrenalin yolaklarındaki lezyonların birbirleriyle çeliştiği görülmüştür. Noradrenalinin inhibitör kontrolünü sağlayan presinaptik α_2 otoreseptörlerin yohimbin ile inhibisyonu, seksüel olarak pasif olan ve kastre edilmiş iki farklı grup erkekte mount ve intromisyonları arttırabileceği bilinmektedir. Ayrıca yohimbin, seksüel doygunluğu tersine dönüştürebilmektedir. Yapılan çalışmalarda yohimbinin ejakülasyonu ve uzun süreli intromisyon sayısını arttırarak çiftleşmeyi kolaylaştırdığı gözlenmiştir. Bunların sonucunda α_2 otoreseptör blokajının noradrenalin salınımını arttırarak seksüel performansı olumlu yönde etkilediği anlaşılmıştır (Holschbach, 2015).

3.1.4.4.5. Serotonin

Büyük bir kısmı medulla spinaliste bulunan serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), merkezi sinir sisteminde temel olarak serebellum, neokorteks ve limbik sisteme projekte olan rafe çekirdeğinde bulunmaktadır (Barrett, 2015). Serotonin biyosentezi, L-triptofanın triptofan hidroksilaz aracılığıyla 5-hidroksitriptofana (5-HTP) dönüşümü (Chen ve ark., 2017) ve 5-HTP'nin L-aromatik aminoasit dekarboksilaz aracılığıyla 5-HT'ye dönüşümü olmak üzere iki aşamadan meydana gelmektedir (Kuhn ve Hasegawa, 2020). 5-HT çoğunlukla cinsel davranışı inhibe edici özellik gösterir (Holschbach, 2015). İnsanlar ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda 5-HT'nin cinsel davranışta çok önemli bir görev üstlendiği görülmüştür. Serotonerjik nörotransmitter sistemi fonksiyonel, yapısal ve farmakolojik yönden farklılık gösteren 14 reseptör alt tipinden oluşmaktadır. Sinir sistemindeki dağılımları farklı olan bu reseptörler 5-HT1 ile 5-HT7 arası değişen 7 farklı sınıfa ayrılır (Snoeren ve ark., 2014). 5-HT nöronlarının düzenlenmesi negatif geribildirim mekanizması aracılığıyla olmaktadır. Bu mekanizmada farklı presinaptik 5-HT otoreseptörlerinden olan 5-HT1A, 5-HT1B reseptörleri ile 5-HT taşıyıcıları (SERT) ile görevlidir. 5-HT nöronlarının dentrit ve somalarında yer alan 5-HT1A reseptörleri, potasyum kanallarının açılması ile 5-HT nöronlarını inhibe ederler (Snoeren ve ark., 2014). Sinir terminallerinde bulunan 5-HT1B reseptörlerinin aktivasyonu da 5-HT salınımını inhibe edici etki göstermektedir. Sonradan yapılan çalışmalarda 5-HT2A ve 5-HT2C reseptörlerinin de 5-HT salınımını inhibe edici etki gösterdiği tespit edilmiştir. Postsinaptik geribildirim mekanizmaları henüz net olmamakla beraber bu mekanizmaların 5-HT nöron ateşlemelerini inhibe etmek için rafe çekirdeğine projekte olan glutamerjik ve GABAerjik nöronların aktive edildiği prefrontal korteks aracılığı ile görev yapabileceği düşünülmektedir. 5-HT reseptörleri arasında en çok çalışılan reseptör 5-HT1A reseptörüdür ve erkek cinsel davranışı üzerinde kolaylaştırıcı bir etkiye sahiptir

(Holschbach, 2015). 5-HT seviyesi normal iken 5-HT1A reseptörleri seksüel performans için kritik öneme sahip değildir ancak 5-HT seviyesi arttığında son derece önem arz etmektedir. Bu sebeple cinsel davranışın çalışılmasında 5-HT1A reseptörü dikkat çeken bir konu olarak öne çıkmaktadır (Snoeren ve ark., 2014a). Yapılan çalışmalarda 5-HT1A reseptörlerinin yoğun olarak bulunduğu MPOA'ya ve NAC'ye bir agonist olan 8-OH-DPAT'nin mikro-enjeksiyonunun cinsel davranışı kolaylaştırdığı gözlenmiştir. 8-OH-DPAT'nin ejakülasyonu kolaylaştırması cinsel davranış üzerindeki en sık ve belirgin etkisidir. 5-HT2C reseptörlerinin uyarılması 5-HT1A'nın zıttı etkiler oluşturarak ereksiyonun kolaylaşmasına ve ejakülasyonun inhibisyonuna sebep olmaktadır (Holschbach, 2015).

3.1.4.5. Cinsel Fonksiyon Bozukluğu (Seksüel Disfonksiyon)

Genel sağlığın önemli bir parçası olan cinsel sağlık, endokrinolojik, nörolojik ve vasküler sistemler tarafından organize edilen kompleks ve çok yönlü bir süreçle karakterizedir (Jannini, 2017). Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'na (DSM-5) göre cinsel disfonksiyon yani cinsel fonksiyon bozukluğu; arzulama, uyarılma, orgazm ve ağrı ile ilişkili bozukluklar olarak ifade edilmiş olsa da (Cooper, 2018) cinsel disfonksiyonun evrensel olarak kabul edilmiş bir tanımı bulunmamaktadır (Boyle ve ark., 2003; Lewis ve ark., 2004). Genel olarak cinsel fonksiyon bozukluğu, cinsel fonksiyonda rol oynayan normal fizyolojik ve psikolojik süreçlerin bozulması olarak bilinmekte ve genel popülasyonda yaşam kalitesini olumsuz yönde değiştirmektedir (Nathan, 1986). Cinsel fonksiyon bozukluğu hem kadınlarda hem de erkeklerde oldukça yaygındır ve özellikle kadınlarda daha sık görüldüğü kaydedilmiştir. Kadınların %33-60'ında ve erkeklerin ise %8-52'sinde cinsel fonksiyon bozukluğunun görüldüğü bilinmektedir (Bates ve ark., 2020). Kadın ve erkeklerin cinselliğini yani üreme yeteneğini etkileyen

öncül faktörler arasında; obezite veya kilo kaybı, diyet faktörleri, fiziksel aktivite, alkol, sigara, madde (kokain, amfetamin, eroin ve ekstazi gibi) ve antidepresan ilaç kullanımı ile kronik stres bulunmaktadır (Kennedy ve Rizvi, 2009; Mollaioli ve ark., 2020). Örnek verecek olursak bir araştırmada, obezite erkeklerde libido kaybına sebep olurken, kadınlarda ise uyarılma problemlerine sebep olmaktadır ve yine kadınlarda düzenli egzersizin cinsel performansı artırdığı ve cinsel fonksiyon bozukluğunu azalttığı fakat aşırı egzersizin kadın cinselliği üzerinde olumsuz etkileri de olabileceği ifade edilmiştir (Krychman ve ark., 2007; Mollaioli ve ark., 2020). Cinsel yanıt döngüsü, cinsel arzu/ilgi, cinsel uyarılma, orgazm ve çözülme olmak üzere dört aşamadan oluşur. Bu aşamalardan bir ya da daha fazlasında meydana gelen değişiklikler cinsel işlev bozukluğuna yol açabilir. Dolayısıyla, cinsel işlev bozukluğu dört kategoriye ayrılmaktadır;

1. Cinsel istek bozuklukları [hipoaktif cinsel istek bozukluğu (HSDD) ve cinsel isteksizlik bozukluğu],
2. Cinsel uyarılma bozuklukları (dişi cinsel uyarılma bozukluğu ve erkek erektil bozukluk ya da ED),
3. Orgazmik bozukluklar (dişi orgazmik bozukluğu, erkek orgazmik bozukluk ve prematüre ejakülasyon) ve
4. Cinsel ağrı bozuklukları [disparoni (cinsel ilişki sırasında oluşan ağrı) ve vajinusmus] (Rosen, 2000).

Bu bozuklukların her biri kalıcı ya da tekrarlayan özellikler taşıyabilir. Araştırmalar doğrultusunda, düşük cinsel arzu/ilgi (HSDD) ve cinsel uyarılmadaki problemler en yaygın karşılaşılan sorunlar olarak belirlenmiştir. (Snoeren ve ark., 2011).

Cinsel disfonksiyon için evrensel bir tanım geliştirmek ve böylece bu sorunun yaygınlığını daha doğru bir şekilde tespit etmek amacıyla, üroloji ve cinsel tıp alanında

60 ülkeden uzmanların yer aldığı 200 kişilik bir Uluslararası Danışma Komitesi kurulmuş ve bu komite, cinsel disfonksiyonu kadın ve erkeklerin karşılaştığı cinsel zorluklarla tanımlamıştır (Lewis ve ark., 2004). Bu cinsel zorluklar:

- ▲ Israrcı Cinsel Uyarılma Disfonksiyonu: Cinsel istek yokluğunda spontan olarak meydana gelen, intrüsif ve istenmeyen genital uyarılma durumu.
- ▲ Orgazm Disfonksiyonu: Orgazm hissinin eksik olması, gecikmesi veya yoğunluğunun önemli ölçüde azalması durumu.
- ▲ Cinsel İstek Disfonksiyonu: Cinsel ilgi veya istekte azalma.
- ▲ Cinsel Tiksinti: Beklenen veya teşebbüs edilen cinsel aktiviteye yanıt olarak aşırı endişe ve/veya iğrenme duygusu.
- ▲ Kadınlarda Cinsel Uyarılma Bozukluğu: Genital cinsel uyarılma disfonksiyonu, subjektif cinsel uyarılma bozukluğu veya her ikisinin de birlikte olduğu durum olarak tanımlanmıştır. Genital cinsel uyarılma disfonksiyonu, genital uyarılmanın olmaması veya bozulması olarak, subjektif cinsel uyarılma disfonksiyonu ise cinsel uyarılma veya zevk gibi hislerin olmaması veya azalması olarak kaydedilmiştir.
- ▲ Kadınlarda Disparoni: Vajinal penetrasyon girişimi veya tam vajinal penetrasyonla devam eden veya tekrarlayan ağrılı haller.
- ▲ Kadınlarda Vajinismus: Arzu edildiği halde vajinal penetrasyona izin vermede kalıcı veya tekrarlayan güçlük.
- ▲ Erkeklerde ED: Cinsel aktivite için peniste yeterli ereksiyona ulaşamama ve/veya devam ettirememe.
- ▲ Erkeklerde Prematüre Ejakülasyon: Cinsel uyarılmadan önce veya kısa bir süre sonra istenen süreden çok daha erken ejaküle olma durumu.

- ▲ Erkeklerde Gecikmiş Ejakülasyon: Cinsel aktivite sırasında orgazma güçlükle ulaşma hali.
- ▲ Erkeklerde Anejak lasyon: Cinsel uyarımla meydana gelen orgazmda ejakülasyon olmaması durumu.

3.1.4.5.1. Erekt l Disfonksiyon

Erkeklerde cinsel disfonksiyon konusundaki araştırmalar çoğunlukla ED  zerine yoğunlaşmıştır. ED, dünya genelinde erkeklerin yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etki yaratan artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. 1995 yılında ED'den etkilenen erkek sayısı 152 milyonken, bu rakamın 2025 yılına kadar 322 milyona ulaşması beklenmektedir (Kessler ve ark., 2019). Ereksiyona ulaşma ve sürdürmenin fizyolojisi, psikolojik, hormonal, nörolojik ve vasküler yolların entegrasyonunu kapsamaktadır. Bu nedenle, ED birçok patolojinin bir belirtisi olarak değerlendirilir. Bu patolojiler genellikle organik (endokrin, nörolojik, vasküler ve yapısal) ve psikojenik etkenler olarak sınıflandırılır ancak her iki tür de sıklıkla birbiriyle bağlantılıdır ve ayırt edilmesi zor olabilir. ED ile ilişkili en temel risk faktörü yaş olup, artan ED görülme sıklığı yaşlanan nüfusla ilişkilidir (Johannes ve ark., 2000). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından düzenlenen Fikir Birliği Geliştirme Konferansı, ED'yi "tatmin edici cinsel performans için yeterli ereksiyon elde edememe ya da bunu sürdürememe" şeklinde tanımlamıştır (Research, 1992).

3.1.4.5.2. Cinsel Fonksiyon Bozuklu unun Patofizyolojisi

Cinsel fonksiyon bozukluklarında nörolojik, hormonal, vasküler ve psikojenik faktörlerdeki değişimlerin önemli bir rolü bulunmaktadır. Örneğin, nörolojik hastalıklar

(epilepsi ve travmatik beyin yaralanması gibi), endokrin bozukluklar (androjen eksikliği ve hiperprolaktinemi gibi), kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi) ve depresyon, hem kadınlarda hem de erkeklerde cinsel fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir (Basson ve ark., 2010; Shivananda ve Rao, 2016).

Cinsel yanıtta çeşitli nörotransmitterler ve nöropeptitler önemli bir rol oynamaktadır. Cinsel fonksiyon bozukluğu; artan serotonin düzeyi, azalmış dopamin, kolinergik ve α 1-adrenergik reseptörlerin inhibisyonu, nitrik oksit sentazın engellenmesi ve yükselmiş prolaktin seviyesi ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle, artan serotonin düzeyi 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptör agonizmi aracılığıyla cinsel isteği, ejakülasyonu ve orgazmı engellerken, dopamin salınımı cinsel fonksiyonu desteklemektedir (Kennedy ve Rizvi, 2009).

Kadınlarda, vaskülojenik faktörlerdeki herhangi bir fizyolojik bozulma, lubrikasyonda bozukluklara ve klitoral erektil yetmezliğe yol açabilir. Menopoz döneminde östrojen, progesteron ve androjen seviyelerindeki düşüş, vajinal lubrikasyonda ve vajina duvarının kalınlığında azalmaya sebep olur ve bu azalmalar, ağrılı cinsel ilişkiye neden olabilir. Benzer şekilde, testosteron eksikliği kadınlarda cinsel istekte düşüşe yol açarken, prolaktin seviyesinin kronik artışı, libido ve cinsel aktivitede azalmaya neden olmaktadır (Qureshi ve ark., 2007).

Erkeklerde, hormonal ve endokrin bozukluklara bağlı olarak azalmış serum testosteron seviyeleri, düşük libido ve ED'ye yol açabilmektedir. Parkinson hastalığı tedavisinde L-DOPA kullanan erkeklerde artan dopamin seviyeleri ile cinsel aktivitede bir artış gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, psikotik durumlar için kullanılan dopamin antagonistlerinin cinsel aktivitede bir azalmaya neden olduğu da belirtilmiştir (Kaminetsky, 2008).

3.1.4.5.3. Antidepresan-etkili Cinsel Fonksiyon Bozukluğu

Son dönemlerde ilaçların potansiyel yan etkileri arasında cinsel fonksiyon bozukluğu önemli bir konu haline gelmiştir. Cinsel fonksiyon bozukluğu, antihipertansif ve antipsikotik ilaçların kullanımının yanı sıra antidepresan tedavisinin de olumsuz bir yan etkisi olarak değerlendirilmektedir (Montgomery ve ark., 2002).

Yapılan araştırmalar, antidepresan kullanan hastalarda antidepresan ile ilişkili cinsel fonksiyon bozukluğunun insidansının oldukça yüksek olduğunu ve bu sıklığın %24-71 arasında değiştiğini göstermektedir. Bu bozukluğun sıklığı ve şiddeti, kadınlar ve erkekler arasında belirgin bir farklılık göstermemektedir. Özellikle, kullanılan antidepresanın türü ve psikiyatrik bozukluğun şiddeti, cinsel disfonksiyonun varlığı açısından önemli faktörler olarak değerlendirilmektedir (Montejo ve ark., 2019). Birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde etkili bir şekilde kullanılan serotonerjik antidepresanlar, özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), yüksek oranda cinsel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilirken, serotonerjik olmayan ilaçların en düşük cinsel işlev bozukluğuna neden olduğu belirtilmektedir (Kaminetsky, 2008; Montejo ve ark., 2019).

Antidepresan ilaçlar, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla cinsel disfonksiyona yol açabilir (Gregorian ve ark., 2002). Örneğin, SSRI kullanımında sinaptik 5-HT konsantrasyonunun ve 5-HT₂ reseptörlerinin uyarımının artması, mezolimbik dopaminerjik aktivitede azalmaya neden olarak cinsel yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Michael ve O'Keane, 2000). Yakın dönemde SSRI kullanımı ile cinsel yan etkiler arasındaki ilişki daha belirgin gelmektedir. SSRI kullanımına bağlı olarak gelişen cinsel işlev bozukluğu, bozulmuş yaşam kalitesi, klinik belirtilerin kötüleşmesi ve tedavi uyumunun azalması gibi sorunlara yol açabilmektedir. Bu nedenle, SSRI kullanımına

bağlı cinsel işlev bozukluğu yaşayan hastalarda tedavinin kesilmesi sıkça karşılaşılan bir durumdur (Khazaie ve ark., 2015; Montejo ve ark., 2019).

SSRI ile tedavi edilen hastaların %30-50'sinde veya daha fazlasında cinsel istekte, uyarılmada (vajinal lubrikasyon ve ereksiyon), orgazm ve ejakülasyonda azalma olduğu gözlenmiştir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri kullanan hastalar, bu cinsel bozukluklardan birini veya hepsini yaşayabilmektedir (Keltner ve ark., 2002).

3.1.4.5.3.1. Paroksetin

SSRI grubuna dahil olan antidepresanlar arasında fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram, essitalopram ve sertralin bulunmaktadır. Paroksetin, bu grubun en güçlü serotonin geri alım inhibitörü olarak bilinmektedir (Bourin ve ark., 2001; Kennedy ve Rizvi, 2009). Bu antidepresanlar arasında en yüksek cinsel yan etkilere yol açan ilaç paroksetin olup, bunu sırasıyla fluoksetin, sitalopram, sertralin ve fluvoksamin takip etmektedir (Keltner ve ark., 2002).

Paroksetin, klinik kullanım için onaylanan ilk SSRI'lar arasında yer almakta olup 1990'lardan günümüze kadar kullanılmaktadır (Sanchez ve ark., 2014). Potansiyel ve seçici bir serotonin geri alım inhibitörü olan paroksetin, anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, sosyal fobi, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, post travmatik stres bozukluğu, premenstrüel disforik bozukluk ve kronik baş ağrısı tedavisinde kullanılan bir antidepresandır (Bourin ve ark., 2001). Paroksetin, serotonin geri alımında presinaptik aktif membran taşıma mekanizmasını engelleyerek serotonerjik transmisyonu artırır. Bu durum, sinaptik aralıkta endojen serotonin konsantrasyonunun artmasına yol açar ve buna bağlı olarak postsinaptik reseptörlerde serotonerjik aktivitenin artmasını sağlar (Johnson, 1992). Serotonerjik hücre gövdeleri rafe çekirdeğinde yer almakta olup, buradan beyin ve

omuriliğin çeşitli bölgelerine projeksiyon yapar. Serotonerjik sistem, ruh hali, anksiyete, uyku, iştah, cinsel aktivite, motor aktivite ve gastrointestinal fonksiyon gibi çeşitli psikobiyolojik süreçleri modüle etmede önemli bir rol oynamaktadır (Loubinoux ve ark., 2005). SSRI kullanımına bağlı olarak artan serotonin seviyesi hem terapötik etkilere hem de yan etkilere yol açmaktadır. Bu kullanım sonucu mide bulantısı, uyku bozuklukları, cinsel fonksiyon bozukluğu, iştah değişiklikleri, baş ağrısı ve ağız kuruluğu gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (Ferguson, 2001).

Uzun dönem SSRI tedavilerinde en sık karşılaşılan yan etkiler arasında cinsel fonksiyon bozukluğu, kilo alma ve uyku bozuklukları yer almakta olup, bu durumlar hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Klinik araştırmalar, paroksetin kullanımına bağlı olarak hem kadınlarda hem de erkeklerde libido azalması, ED ve vajinal lubrikasyon zorlukları gibi cinsel sorunların ortaya çıktığını göstermektedir. Özellikle kronik tedavi süreçlerinde, orgazmik gecikme ve anorgazmi gibi durumlar, libido azalmasından daha yaygın bir şekilde gözlenmekte ve bu da tedavi gören bireylerin cinsel sağlıkları üzerinde ek bir yük oluşturmaktadır. Bu nedenle, SSRI kullanımının potansiyel yan etkilerinin dikkate alınması, tedavi planlarının oluşturulmasında önem arz etmektedir (Ferguson, 2001; Loubinoux ve ark., 2005).

Paroksetin, D2 reseptörlerini bloke etme özelliğine sahip olduğu için dopaminerjik mezolimbik ödül sistemini etkileyerek cinsel yan etkilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Bunun yanı sıra, paroksetinin hiperprolaktinemi riskini artırması ve nitrik oksidaz aktivitesini azaltması, cinsel işlev bozukluklarının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu mekanizmalar, tedavi gören bireylerde cinsel isteksizlik, ED ve diğer cinsel sorunların görülme olasılığını artırmakta ve dolayısıyla tedavi sürecinde dikkate alınması gereken önemli bir durum oluşturmaktadır (Werneke ve ark., 2006).

3.1.4.5.4. SSRI-etkili Cinsel Fonksiyon Bozukluğu Tedavisi

Antidepresan kaynaklı cinsel fonksiyon bozukluğu için çeşitli tedavi yaklaşımları bulunmaktadır (Lorenz ve ark., 2016). SSRI reçete edilen hastaların bu ilaçları uzun süre kullanma eğilimleri, cinsel işlev bozukluğuna yönelik tedavi stratejilerini daha fazla gündeme getirmektedir. Bu noktada kesin bir tedavi yöntemi olmamakla birlikte, mevcut araştırmalar bu soruna yönelik birkaç potansiyel yaklaşım önermektedir. SSRI kaynaklı cinsel fonksiyon bozukluğunun tedavisi için öngörülen beş yaygın yaklaşım vardır ve bu yaklaşımlar, cinsel fonksiyon bozukluğunun yönetiminde hastanın durumuna ve ihtiyaçlarına göre uyarlanabilir.

- 1) Bekle ve gör (wait and see): Hastaların durumu izlenerek tedavi sürecinin değerlendirilmesi.
- 2) Dozu azaltma: Antidepresan dozunun düşürülerek yan etkilerin azaltılması.
- 3) İlaç tahlilleri (drug holidays): Belirli bir süre ilaç kullanımının durdurulması.
- 4) Antidepresanı değiştirme: Farklı bir antidepresan ile tedaviye devam edilmesi.
- 5) Takviye (augmentation): Ek tedavi yöntemleri veya ilaçlarla mevcut tedavinin desteklenmesi (Keltner ve ark., 2002; Lorenz ve ark., 2016).

3.2. Adipoz (Yağ) Doku ve Üreme Fonksiyonları

Bir zamanlar obezite dokusu olarak tanımlanan adipoz doku, günümüzde soğuga karşı izolasyon sağlayan ve atıl enerji depolayan bir organ olmanın ötesinde, dinamik bir endokrin sistem olarak kabul edilmektedir. Adipoz dokunun bu endokrin rolünü tam olarak anlayabilmek için hem fizyolojik hem de patolojik açıdan incelenmesi son derece önemlidir. Obezite ile artan adipoz dokunun metabolizma üzerindeki etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmış ancak bu etkilerin metabolik sonuçları kısmen belirginleşmiştir.

Literatürde adipoz dokunun üreme sağlığı üzerine etkileri konusunda çok daha az bilgi mevcuttur (Ding ve ark., 2023). Adipoz doku ile üreme arasındaki ilişki, 1960'lı yıllardan beri üzerinde durulan bir konu olup (Uğurlu ve ark., 2023) adipokinlerin, özellikle leptin ve adiponektin'in keşfi ile daha da belirgin hale gelmiştir. Cinsiyetin adipoz dokusu üzerindeki etkilerini, iç organlara karşı deri altı adipoz doku miktarı ve dağılımına ve beyaz adipoz dokunun adipokinlerin üretimindeki rolüne vurgu yaparak ele alıyoruz. Bu bağlamda, adipokinlerin üreme sağlığı üzerindeki etkilerini anlamak gelecekteki araştırmalar için önemli bir temel oluşturabilir.

3.2.1. Adipoz Doku

Adipoz dokunun soğuğa karşı izolasyon sağlayan birçok hücreden oluşan atıl bir enerji depolama organı olduğu ileri sürülmektedir. Adipoz doku hücreleri olarak bilinen adipositler adipokinlerle birlikte lipidlerden türetilen bazı hormonların sentez ve salgısında rol almakta ve bu sebeple aynı zamanda bir endokrin organ olarak da kabul edilmektedir. Farklı boyutlarda olabilen adipositler lipid damlacıklarından oluşmakta ve kahverengi (BAT) ve beyaz adipoz doku (WAT) olmak üzere iki farklı tipte kategorize edilmektedir. Bu farklılıklar, farklı bileşenlere, işlevlere ve metabolik sağlık üzerindeki etkilere sahip ayrı progenitör hücre hatlarından kaynaklanmaktadır. Kahverengi adipoz doku adipositleri, miyojenik faktör 5 (Myf5) işaretini taşıyan progenitör hücrelerle birlikte kökenlerini miyositlerle paylaşırlar. BAT ve miyositlerin sonraki farklılaşması PRDM16 içeren PRD1-BF1-RIZ1 homolog alanının ekspresyonuyla olur. Buna karşılık, beyaz adipoz doku adipositleri Myf5 negatif progenitör hücrelerden köken alırken, adipoz doku ile üreme sağlığı arasındaki bağlantı ile en çok ilişkilendirilen adipositlerde bunlardır.

Vücuttaki genel adipoz dokunun fonksiyonlarını anlamaya yönelik ilk araştırma fikirleri, beyaz adipoz dokunun işlevinin öncelikle enerji depolamak olduğu düşüncesi etrafında şekillenmiştir. Bireysel adipositler, trigliseritlerden oluşan soliter lipid damlacıklarından meydana gelir. Ancak, endokrin salgı hücreleri olarak görev yapan bu adipositler, “adipokinler” olarak bilinen proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinleri üretmektedir. Beyaz adipositlerin dağılımı ve işlevi yaş ilerledikçe gelişim gösterirken genellikle maksimum adipoz doku kütlesine orta yaşlarda ulaşılır. Bunun yanı sıra, etnik köken ve cinsiyet gibi faktörler de beyaz adipoz dokunun miktarını ve dağılımını etkileyerek bireyler arasında önemli farklılıklar oluşturabilmektedir (Saely ve ark., 2011). Bu nedenle, adipoz dokunun fonksiyonlarının anlaşılması, bireysel özelliklerin dikkate alınması açısından büyük bir önem taşımaktadır.

Kahverengi adipoz dokunun varlığı, geleneksel olarak daha küçük memeliler ve çocuklarla ilişkilendirilmiştir. Kahverengi adipoz doku hücreleri, çoklu lipid damlacıkları içerirken, bu damlacıklar küçük vakuoller içerisinde trigliseritleri barındırarak termojenez için bir yakıt işlevi görmektedir. Bu hücrelerin birincil organelleri, termojenik protein olan UCP1’i içeren mitokondrilerdir. UCP1, adenosin trifosfat (ATP) üretimini ve mitokondriyal solunum zincirinin aktivasyonunu ısı üretimi için yönlendirir. Bu süreç, yüksek düzeyde metabolik aktiviteye katkıda bulunarak kahverengi adipoz dokunun glikoz alımını artırmaktadır. Dolayısıyla, kahverengi adipoz dokunun termojenik özelliği, enerji dengesinin sağlanmasında ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Saely ve ark., 2011). Kahverengi adipoz dokunun varlığı, daha sonra yetişkinlerde de doğrulanmış ve bu dokunun vücut kitle indeksi ile vücut adipoz doku yüzdesi arasında negatif bir korelasyon gösterdiği kaydedilmiştir (Saely ve ark., 2011; Virtanen ve ark., 2009). Araştırmalar, kahverengi adipoz dokunun fonksiyonunun hem insanlarda hem de kemirgenlerde yaşla birlikte azaldığını ortaya koymuştur (Saely ve

ark., 2011; Ueno ve ark., 1998). Azalmış kahverengi adipoz dokusuna sahip farelerde, yalnızca obezite oranlarının artmakla kalmadığı, aynı zamanda hipertansiyon, ventriküler hipertrofi ve artmış kalp debisi gibi kardiyovasküler bulguların da gözlemlendiği bildirilmiştir (Cittadini ve ark., 1999). UCP1, termo-nötr koşullar altında artan kilo gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Bu bulgular, kahverengi adipoz dokunun metabolizmadaki rolünü ve vücut sağlığı üzerindeki etkilerini vurgulamaktadır. Yakın zamanlarda, beyaz ve kahverengi adipoz doku arasında bir ara kategori olarak tanımlanan "bej" adipositlerin karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu bej renkli adipositler, beyaz adipoz doku alanları içerisinde dağınık bir şekilde bulunmakta olup, hareketsiz Myf5 negatif öncü hücrelerden kaynaklansalar da tipik olarak kahverengi adipoz dokuda bulunan UCP1'i eksprese ederler (Saely ve ark., 2011). Bej adipositlerin, çeşitli sinyalleme mekanizmaları (özellikle soğuğa maruz kalma veya β -agonist tedavisi) sonrasında ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (Harms ve Seale, 2013). Bu bej renkli adipositlerin, beyaz adipositlerin bazı özelliklerini ve işlevlerini paylaşmalarının yanı sıra, vücut ağırlığının düzenlenmesine de katkıda bulunduğuna inanılmaktadır (Harms ve Seale, 2013).

3.2.2. Seks Steroidleri ve Adipoz Doku

Adipoz doku, özellikle de WAT, kapsamlı bir şekilde incelenen seks steroidlerinin etkisi altındadır (Newell, 2017). Çalışmalar, dihidrotestosteronun mezenkimal kök hücrelerden adiposit farklılaşmasını inhibe ettiğini ve lipolizi uyardığını (Blouin ve ark., 2009; Chazenbalk ve ark., 2013; Gupta ve ark., 2008) ve beyaz adipoz dokunun östrojen reseptörlerini (alfa/beta) ekspresyonunu artırdığını bildirmektedir. Östrojenin beyaz adipoz doku üzerindeki etkisinin kesin mekanizması belirsizliğini korurken, östrojen

reseptörlerinin nakavt edilmesi beyaz adiposit hipertrofisi ve hiperplazisine neden olmakta (Cooke ve ark., 2001) ve hem östrojen hem de androjen reseptörlerinin nakavt edilmesi adipozitenin artmasına yol açmaktadır (Heine ve ark., 2000).

Kadınlar ve erkekler dimorfik vücut adipoz doku bileşimi sergilemektedir. Erkekler merkezi veya abdominal obeziteye daha yatkındır ve kadınlar gluteal ve femoral bölgelerdeki adipoz doku birikimine daha yatkındır (Blouin ve ark., 2008; Blouin ve ark., 2009; Lemieux ve ark., 1993). Ayrıca, uzunlamasına takipte daha düşük testosteron seviyeleri ve seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) ve daha düşük dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEAS) olan erkeklerde adipoz doku rezervlerinin daha fazla olduğu gözlenmiştir (Derby ve ark., 2006; Khaw ve Barrett, 1992; Pasquali ve ark., 1991). Yapılan araştırmalarda kahverengi adipoz dokunun metabolik etkilere de aracılık edebileceği bildirilmiştir (Tchernof ve ark., 1995). Kahverengi adipoz dokunun kadınlara ilişkin verilerinde tutarlılık olmamakla birlikte sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. İlk çalışmalarda, DHEAS ve testosteronun vücut ağırlığı ile bağımsız ilişkisinin olduğu gösterilmiş (Mantzoros ve ark., 1996) olsa bile daha sonra farklı ilişkiler olduğu bildirilmiştir. Menopoz öncesi kadınlarda yüksek testosteron ve merkezi obezitenin (Evans ve ark., 1988) yanı sıra düşük SHBG ve artan vücut (özellikle karın) adipoz dokusu arasındaki ilişkiyi destekleyen veriler söz konusudur (Tchernof ve ark., 1999). Mevcut çalışmalar düşük testosteronun merkezi obezite ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (Pergola ve ark., 1994; Mantzoros ve ark., 1996). Yaş, menopoz öncesi ve menopoz sonrası durum arasındaki farklılıklar ve polikistik over sendromu (PCOS) gibi diğer anormalliklerin varlığı, bu tutarsızlıkların açıklaması olarak öne sürülmüştür. Düşük SHBG ayrıca menopoz sonrası kadınlarda görülen metabolik ve kardiyovasküler risklerle de ilişkilendirilmiştir (Tchernof ve Després, 2000). 1990'ların sonlarında gerçekleştirilen bir çalışmada, ekzojen seks steroidleri alan ve kadınlıktan

erkekliğe geçiş yapan trans bireylerde deri altı adipoz doku miktarı ve adiposit boyutunda azalma ile iç organ yağlanması artış olduğu gösterilmiştir (Elbers ve ark., 1999). Ayrıca, adiposit boyutunda azalma olan erkek ve kadın hastalarda deri altı adipoz dokunun arttığı da kaydedilmiştir (Elbers ve ark., 1999). Bununla birlikte, yaşlanan erkeklerde, yaklaşık 1000 hastayı içeren bir meta-analiz, testosteron tedavisinin toplam vücut adipoz doku miktarında %6,2 oranında bir azalmaya yol açtığını göstermiştir (Isidori ve ark., 2005). Mevcut veriler hem endojen hem de eksojen androjenlerin, erkeklerde ve kadınlarda vücut kompozisyonu üzerinde farklı etkiler gösterdiğini bildirmektedir.

Seks steroidleri ile adipoz doku arasındaki etkileşim tek yönlü değildir ve adipoz dokunun seks steroidleri üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir. Adipoz dokuda periferik seks steroidlerinin düzenlenmesi ve metabolizması tanımlanmış ve vücut kitlesi ve aktivitesinin genç erkeklerde testosteron düzeylerini öngördüğü gösterilmiştir (Mantzoros ve Georgiadis, 1995). Bir dizi çalışma DHT'nin adipoz dokuda inaktif metaboliti 5 α -androstan-3 α ,17 β -diol'e (3 α -diol) dönüştürüldüğünü göstermiştir (Blouin ve ark., 2005; Blouin ve ark., 2003; Blouin ve ark., 2006).

Merkezi obezitesi artmış kişilerin adipoz dokusunda bu enzim AKCR1C2 'nin mRNA'sında (haberci ribonükleik asit) bir artış olduğunu göstermiştir (Wake ve ark., 2007). Adipoz dokuda da bulunan aromataz enzimi testosteronun estradiole dönüşümünü kontrol etmektedir. Bu enzimdeki fonksiyon kaybı mutasyonların, androjen düzeylerinin, merkezi adipoz doku miktarının ve insülin direncinin artmasına neden olmuştur (Jones ve ark., 2001; Simpson, 2000). Genelleştirilmiş obezitesi olan bireylerde yapılan incelemelerde, adipoz dokuda yüksek seviyelerde aromataz mRNA olduğu tespit edilmiştir (Wake ve ark., 2007). Ek olarak artan adipoz dokunun yüksek estradiol düzeylerine sebep olduğu ve bunun da hipotalamusun GnRH ve dolayısıyla luteinizan

hormonun (LH) üretimine daha fazla olumsuz geri bildirim sağlayarak dolaşımdaki testosteronu daha da azalttığı ve bu döngüye hipogonadal obezite adı verildiği teorileştirilmiştir (Cohen, 1999; Kelly ve Jones, 2015).

3.2.2.1. Adipokinler

Beyaz adipositler, adipokinlerin üretimi aracılığıyla çok sayıda endokrin, parakrin ve nöroendokrin sinyalin ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Adipokinlerin sayıları ve işlevleri sürekli olarak evrim geçirirken, bu moleküller arasında leptin, adiponektin, resistin, chemerin ve retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4) gibi önemli bileşenler yer almaktadır. Özellikle üreme ve üreme sağlığı alanında en çok araştırılan adipokinler arasında leptin ve adiponektin öne çıkarken, son dönemlerde keşfedilen yeni adipokinlerin de üreme sağlığı ve patolojisi üzerinde potansiyel etkiler yaratabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, adipokinlerin rolü ve işlevleri, üreme sisteminin düzenlenmesi ve devamlı işleyişi açısından oldukça önemlidir.

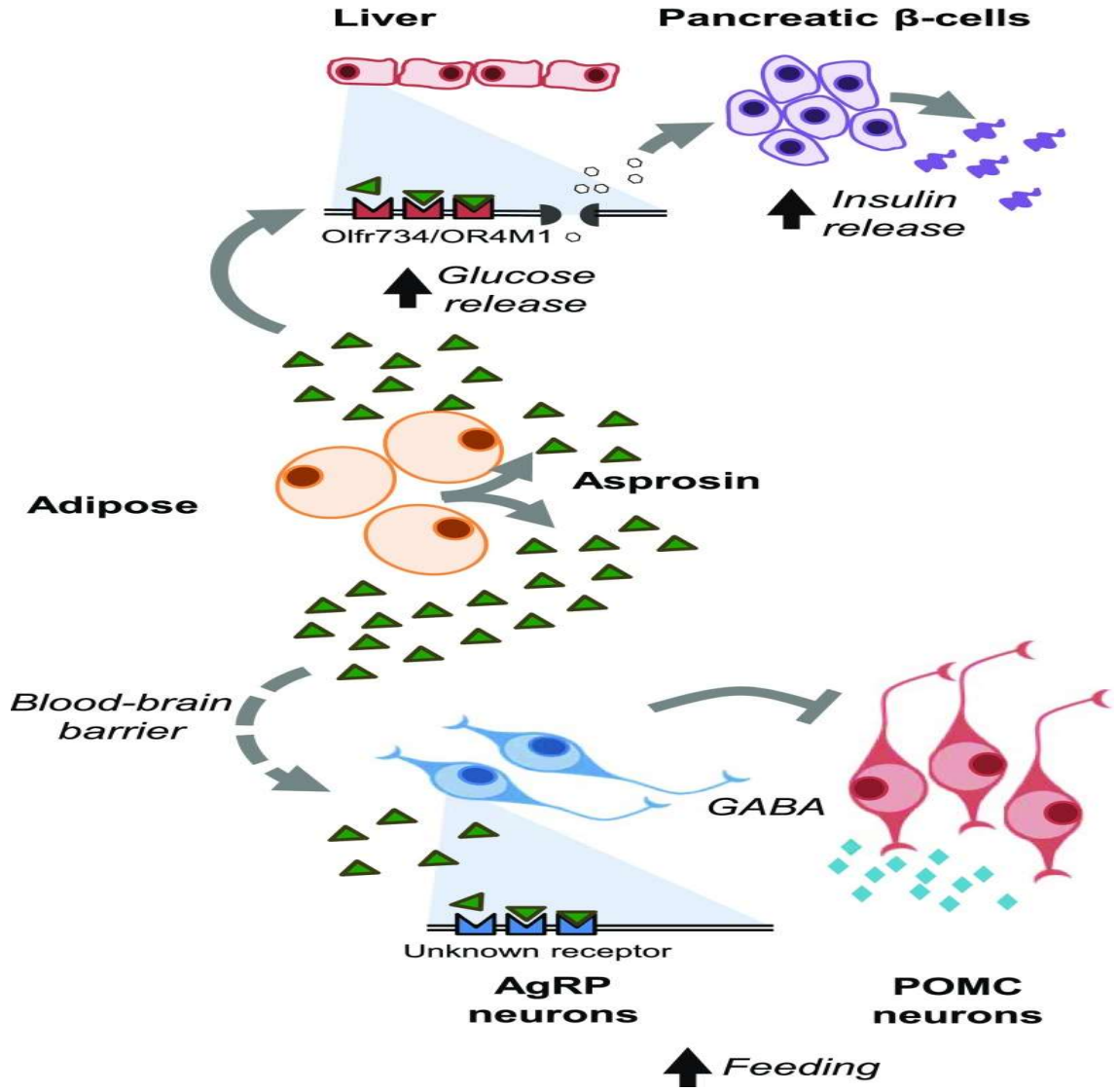
3.2.2.1.1. Asprosin

İnsanda vücut ağırlığının normal ve hastalık durumlarına göre değişiklik gösteren %5-50'lik kısmını oluşturan beyaz adipoz doku, endokrin sinyalleşmenin başlıca kaynaklarından biri olarak büyük bir öneme sahiptir. Bu bağlamda, adipoz dokunun kritik bir endokrin organ olduğunu destekleyen en belirgin örneklerden biri, leptin hormonudur. Leptin, enerji dengesi ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle şiddetli hepatik steto, insülin direnci ve diabetes mellitus gibi durumların ortaya çıkmasına neden olan genel lipodistrofi hastalarında, 2014 yılından itibaren leptin tedavisi için FDA (Food and Drug Administration) onayı verilmiş olması, leptinin bu

hastalıklarla ilişkili potansiyel tedavi seçenekleri arasında yer aldığını göstermektedir. Bu gelişme, leptinin adipoz dokunun endokrin işlevleri üzerindeki kritik etkisini bir kez daha vurgulamaktadır (Sinha, 2014). Genel lipodistrofinin sıklıkla insülin direnciyle ilişkili olmasına rağmen, neonatal progeroid sendromlu (NPS) hastalarda nadir bir parsiyel lipodistrofi formu gelişebilmektedir. Bu hastalar, insüline duyarlı bir metabolik profil sergileyerek öglisemik bir tablo göstermektedirler. Yakın dönemde gerçekleştirilen araştırmalarda, NPS hastalarında profibrillini (FBN1) kodlayan gen üzerinde mutasyonlar tespit edilmiştir (Duerschmid ve ark., 2017). Bu mutasyonların, profibrillinin C-terminal parçalanma ürünü olan asprosinin ekspresyonunu azalttığı ortaya konmuştur (Romere ve ark., 2016). Asprosin, adipoz dokudan salgılanan 140 amino asit uzunluğunda bir polipeptit olup, olgunlaşmış beyaz adipositlerde eksprese edilmekte ve bu sebeple yeni bir adipokin olarak kabul edilmektedir. Bu bulgular, NPS'nin patolojik mekanizmaları hakkında önemli ipuçları sunarak, asprosinin yağ metabolizmasındaki rolünü anlamamıza katkıda bulunmaktadır. Araştırmacılar, asprosin düzeylerinin hem insanlarda hem de kemirgenlerde açlık durumunda belirgin bir artış gösterdiğini saptamışlardır. Bu bulgu, asprosinin, enerji dengesinin düzenlenmesinde ve açlık yanıtında önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Açlıkla ilişkili olarak artan asprosin seviyeleri, metabolizmanın ve adipoz dokunun işlevlerinin anlaşılmasında yeni bir perspektif sunmaktadır.

Son zamanlarda gerçekleştirilen araştırmalar, asprosinin metabolizma ve metabolik hastalıklarda önemli ve karmaşık roller üstlendiğini ortaya koymaktadır (Şekil 2). Rekombinant asprosinin, wild-type farelere tek doz olarak enjekte edilmesi, yalnızca 30 dakika içinde plazma glikoz ve insülin düzeylerinde dikkate değer bir artışa yol açmıştır. Mekanistik açıdan değerlendirildiğinde, asprosin, karaciğer üzerinde doğrudan bir etki göstererek hücre içi cAMP düzeyini artırmakta ve bunu takiben protein kinaz A

(PKA) sinyal yolunu aktive ederek hepatik glikoz üretimini artırmaktadır. Ayrıca, obez insanlarda ve obez fare modellerinde asprosinin plazma düzeylerinin (5-10 nM) obez olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, asprosinin metabolik süreçlerdeki rolünü ve obezite ile ilişkisini daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Asprosinin plazma düzeylerindeki bu artışın, insülin salgılanmasındaki benzer bir artışla birlikte gerçekleşmesi, asprosinin insülin direnciyle ilişkili olabileceğine dair önemli bir kanıt olarak değerlendirilmektedir. Asprosinin etkisinin, asprosine karşı nötralize edici bir antikor kullanılarak veya Fbn1 geninin genetik olarak silinmesi yoluyla engellenmesi, plazma insülin düzeylerini ve karaciğerdeki glikoz üretimini azaltmaktadır. Bu deneysel veriler, asprosinin açlık durumunda indüklenen bir adipokin olduğunu ve karaciğerde glikoz yapımını ve insülin duyarlılığını kontrol etme yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir (Romere ve ark., 2016) (Şekil 2). Bu bulgular, asprosinin metabolik düzenlemedeki rolünü daha iyi anlamamıza katkı sağlamaktadır.



Şekil 2. Dolaşımdaki asprosinin, hepatik glikoz salınımı ve besin alımının merkezi kontrolü üzerindeki etki mekanizması

Asprosin, kan-beyin engelini aşabilme yeteneğine sahip olup, cAMP ikinci haberci sistemi aracılığıyla AgRP nöronlarını uyararak oreksijenik etkisini gösterir. Bu oreksijenik etkinin ortaya çıkışında, POMC nöronlarının inhibisyonunun da önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak, iştahın artması vücutta adipoz doku birikimine ve dolayısıyla vücut ağırlığında artışa yol açmaktadır (Duerrschmid ve ark., 2017). Açlık durumunda karaciğerden glikozun kana serbest bırakılmasıyla eş zamanlı olarak asprosinin plazma düzeyinin arttığı gözlemlenirken, besin alımı sonrasında bu düzeyin tekrar düşmesi beklenmektedir. Böylece asprosinin kan konsantrasyonu,

beslenme ile senkronize bir sirkadiyan ritim göstermektedir. Bu süreçte, karaciğerdeki glikoz salınımı ve hipotalamus üzerindeki etkisiyle iştahın uyandırılması, eş zamanlı fakat farklı mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşmektedir.

Asprosinin karaciğerde glikoz üretimini OLFR734 koku reseptörü aracılığıyla düzenlediği saptanmıştır (Li ve ark., 2019). OLFR734 knockout fareleri, asprosinine karşı zayıflatılmış bir yanıt göstererek, cAMP düzeylerinde ve karaciğerdeki glikoz yapımında azalma ile insülin duyarlılığında bir artışla sonuçlanmaktadır. OLFR734 eksikliği durumunda hem açlık hem de yağdan zengin diyet ile tetiklenen glikoz üretiminin azaldığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, açlık ve obezite durumlarında glikoz homeostazının korunmasında asprosinin kritik bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, asprosinin bu mekanizmadaki önemi, metabolik dengeyi sağlama açısından dikkat çekici bir unsur olarak öne çıkmaktadır.

Yakın tarihte gerçekleştirilen bir çalışmada, asprosin-OLFR734 sinyalleşmesinin sperm motilitesini artırdığı ve dolayısıyla fertilitiyi iyileştirdiği bildirilmektedir (Wei ve ark., 2019). İnfertilite sorunlarının yaklaşık dörtte birinin sperm kalitesiyle ilişkili olduğu göz önüne alındığında, asprosinin bu etkisi, infertilite konusunda potansiyel bir tedavi aracı olarak değerlendirilme imkanı sunmaktadır. Ayrıca, modern yaşam koşullarında evlilik yaşının giderek artması, yaşa bağlı sperm motilitesindeki azalmanın asprosin aracılığıyla düzeltilebileceği öngörüsünü doğurmaktadır. Bu bağlamda, asprosinin hem erkek üreme sağlığı hem de genel fertilitate açısından önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

3.2.2.1.1.1. Asprosinin Moleküler Yapısı, Sentezi ve Sinyalleme

235 kb uzunluğunda ve toplam 66 ekzondan oluşan FBN1, 15q21.1 kromozomunda yer almaktadır (Sakai ve ark., 2016). Bu eksonlar, 2871 amino asit uzunluğunda bir proproteini kodlamaktadır. Daha sonra çevrilen proprotein, olgun fibrillin-1 ve 140 amino asit uzunluğunda asprosin üreten aktifleştirilmiş proteaz furin tarafından C terminalinden bölünür (Lönnqvist ve ark., 1998; Milewicz ve ark., 1995). Asprosinin ana kaynağı beyaz adipoz dokudur ancak FBN1 mRNA'nın akciğer ve kalp gibi çeşitli organlarda yüksek düzeyde eksprese edildiği göz önüne alındığında, asprosinin yalnızca beyaz adipositlerden türetildiğini söylemek biraz dayanaksız olacaktır (Romere ve ark., 2016). Ek olarak β hücreleri hiperlipidemik koşullar altında da asprosin salgılayabilmektedir (Lee ve ark., 2019). Sentezinden sonra asprosin kana salınmakta ve açlık koşullarında plazma konsantrasyonu artmaktadır. Asprosin, periferik hedef dokular üzerinde etkili olmasının yanı sıra kan-beyin bariyerini de geçebilir ve merkezi sinir sistemi (central nervous system/CNS) üzerinde etkiye sahip olabilir (Duerrschmid ve ark., 2017; Romere ve ark., 2016).

Asprosinin, CNS ile periferik dokular ve organlar üzerinde pek çok etkisi olduğu rapor edilmiştir. Bu molekül, çeşitli aşağı yönlü sinyal yolları aracılığıyla iştahın, glikoz metabolizmasının, insülin direncinin (IR), hücre apoptozunun ve diğer önemli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Asprosinin bu çok yönlü etkileri, metabolik denge ve genel sağlık üzerinde önemli sonuçlar doğurabilir bu nedenle araştırmaların bu alanda devam etmesi büyük bir önem taşımaktadır (Duerrschmid ve ark., 2017; Feng ve ark., 2018; Jung ve ark., 2019; Lee ve ark., 2019; Romere ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2019).

Asprosinin merkezi reseptörleri esas olarak hipotalamik kavimli çekirdekte bulunur ve bu durum iştahın artmasına katkı sağlar. Beslenme kontrol merkezi olarak

hipotalamus, iki ana nöron popülasyonuna dayanarak iştahı düzenlemektedir. Bu nöronlar anoreksijenik POMC nöronları ve oreksijenik AgRP nöronlarıdır (Sohn, 2015). Asprosin, oreksijenik AgRP nöronlarının genliğini artırarak ve membran potansiyelini değiştirerek bu nöronların aktivitesini G proteinleri-cAMP-PKA eksenini aracılığıyla artırmaktadır. Ayrıca bu sinyal mekanizması, POMC nöronlarının aktivitesini Gama aminobütirik asit (GABA) bağımlı bir şekilde inhibe ederek gıda alımını teşvik etmekte ve enerji homeostazını düzenlemektedir. Bu etkileşimler, asprosinin iştah kontrolündeki karmaşık rolünü vurgulamaktadır (Duerrschmid ve ark., 2017).

Periferde ana hedef olan organ ve dokular karaciğer, pankreas, iskelet kası ve kalptir. Asprosinin karaciğer üzerindeki biyolojik etkisinin, adenilil siklaz-PKA-cAMP yanıt veren element bağlanma (CREB) yolunu aktive eden ve glukoz üretimine ve salınımına yol açan G protein-bağılı reseptöre (GPCR) bağlı olduğu bildirilmiştir (Romere ve ark., 2016). Son zamanlarda OLFR734'ün bu etkiye aracılık eden asprosin reseptörlerinden biri olduğu belirlenmiş olsa da asprosinin glikojenik fonksiyonundan sorumlu olan tek reseptör OLFR734 reseptörü değildir (Li ve ark., 2019). Asprosin, fare iskelet kası hücrelerinde tam olarak bilinmeyen reseptörlere bağlanarak, PKC δ /SERCA2 aracılı endoplazmik retikulum (ER) stres ve iltihap yollarını aktive ederek insülin duyarlılığını bozmaktadır. Ancak, genellikle insülin direnci (IR) için bir risk faktörü olarak bilinen reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, iskelet kasındaki asprosinin etkilenmemektedir (Jung ve ark., 2019). İlginç bir şekilde asprosinin, ROS üretimini ve proinflamatuvar sitokinlerin artışını sağlamak üzere Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) aracılığıyla β hücrelerinin inflamasyonunu ve apoptozunu teşvik ettiği bilinmektedir. Bu bulgular, asprosinin metabolik bozukluklardaki rolünü ve potansiyel etkilerini anlamamız açısından önemli bir bakış açısı kazandırmaktadır (Lee ve ark., 2019). Tüm bu bulguların aksine asprosin kalpte koruyucu bir rol oynayabilir. Asprosin, glikozun indüklediği

apoptotik fare kardiyomiyositlerinde (MCM'ler) malondialdehit (MDA) ve ROS oluşumunu önemli ölçüde inhibe ederek bu hücreleri kurtarır (Feng ve ark., 2018). Ayrıca, asprosinin ön tedavisiyle miyokardiyal mezenkimal hücreler (MSC'ler), ERK1/2-SOD2 yolunun aktive edilmesi yoluyla oksidatif stres kaynaklı apoptozdan korunabilir (Zhang ve ark., 2019). Ancak asprosinin bu etkilerinden emin olabilmek için doku ve organlardaki spesifik reseptörlerinin tam olarak belirlenmesi gerekmektedir.

Asprosinin glikojenez ve iştah üzerindeki etkileri hâlâ tartışmalı bir konu olarak değerlendirilmektedir (Duerrschmid ve ark., 2017; Jung ve ark., 2019; Li ve ark., 2019; Romere ve ark., 2016; Herrath ve ark., 2019). Yapılan klinik öncesi replikasyon çalışmaları, asprosinin glikojenik ve oreksijenik etkilerini doğrulamada başarısız olmuştur (Herrath ve ark., 2019). Bu çalışmada, zayıf reaktif kalitesinin altta yatan bir faktör olabileceği gözlenmiştir. Gerçekleştirilen bir başka çalışmada, *escherichia coli* (*E. coli*) bakterisinden türetilen his-asprosin (histidinden etiketlenmiş asprosin) kullanılması, asprosinin tamamen saflaştırılmasındaki zorluklar ve bakteriyel proteinin topaklanma eğilimi, bu tür çalışmalardaki sorunların bazı sebepleri olarak gösterilebilir (Romere ve ark., 2016; Herrath ve ark., 2019). Ek olarak, bir *in vivo* çalışmada asprosinin oreksijenik işlevi doğrulanmamış (Jung ve ark., 2019) ve rekombinant asprosin uygulamasının farelerin gıda alımını ve vücut ağırlığını değiştirmedeği gözlenmiştir. Bu durum, asprosin tedavi süresinin yetersizliğine veya farklı deney koşullarına bağlı olabilir (Jung ve ark., 2019). Öte yandan, asprosinin glukoneojenik ve iştah açıcı etkileri iki farklı çalışma ile kesinleşmiştir. İlk olarak, asprosinin glukoneojenik etkisi saptanmış ve bu etkiyi yönlendiren reseptörlerden birinin, daha fazla çözünür olan GST-asprosinini kullanarak keşfedildiği bildirilmiştir (Li ve ark., 2019). Bir başka çalışmada araştırmacılar, rekombinant asprosinin aktivitesinin büyük ölçüde kalitesine bağlı olduğunu ve His-asprosinini *E. coli*'den saflaştırmanın zor olduğunu belirtmişler ve bu da daha önce

gerçekleştirilen çalışmalarda elde edilen bulgularla tutarlıdır (Li ve ark., 2019; Herrath ve ark., 2019). İkinci olarak, gerçekleştirilen başka bir çalışma, deri altından enjekte edilen (bakterilerden türetilen veya memelilerde ifade edilen) tek doz asprosinin kan-beyin bariyerini geçtiğini ve farelerde gıda alımını teşvik ettiğini bildirmiştir (Duerschmid ve ark., 2017). Birlikte ele alındığında, bu farklılıkların nedenleri henüz tam olarak anlaşılmamış olup daha fazla araştırma gerekmektedir. Asprosinin metabolik rolüne ilişkin tartışmaları netleştirmek için asprosin üretim yönteminin dikkate alınması büyük önem taşımaktadır. Üretim sürecindeki değişkenler, elde edilen asprosin formunun biyolojik aktivitesini ve etkilerini etkileyebilir. Bu nedenle, standartlaştırılmış ve güvenilir üretim yöntemlerinin geliştirilmesi, asprosinin işlevlerini daha iyi anlamamıza ve araştırmaların tutarlılığını artırmamıza yardımcı olabilir.

Asprosinin hepatik glikoz üretimine ve gıda alımına aracılık etmede diğer glikojenik ve iştahla ilişkili hormonlarla nasıl etkileşime girdiği tam olarak açıklanmamıştır. Yapılan çalışmalarda glukagon ile benzer şekilde epinefrin, norepinefrin ve glukokortikoidleri içeren diğer hormonların hepatositlerden glikoz salınımını arttırdığı bilinirken ilginç bir şekilde asprosin tedavisinin glukojenik hormon seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığı tespit edilmiştir (Romere ve ark., 2016). Ayrıca glukagonun glikojenik etkilerinin G protein-cAMP-PKA ekseninin aktive edilmesi yoluyla da sağlanabileceği yaygın olarak bilinirken, gerçekleştirilen bir başka çalışmada glukagon reseptörünün inhibe edilmesinin ardından uygulanan asprosinin hepatositler üzerindeki glikojenik etkileri üzerinde hiçbir etki göstermediği görülmüştür (Romere ve ark., 2016). Bu sonuç, asprosinin glikoz salınımını arttırmada glukagon ve diğer glukojenik hormonlardan daha farklı bir yol ile etki ettiğini göstermektedir. İştahı düzenleyici etkilere gelince, aynı ekip tarafından yapılan bir başka çalışmada, asprosin ile mideden salgılanan oreksijenik bir hormon olan ghrelin arasındaki bağlantıyı

incelenmiş ve AgRP nöronlarının kısmi olarak örtüşen bir alt kümesinin hem asprosin hem de ghrelin tarafından aktive edilebileceği ortaya çıkarılmıştır. Ayrıca asprosin eksikliğin grelinin AgRP nöronlarını aktive etme yeteneğinin azalmasına neden olduğunu ve ghrelin reseptörünün asprosinin AgRP nöronlarını aktive edebilmesi için vazgeçilmez olduğunu tespit etmişlerdir. Ek olarak, asprosinin AgRP ve POMC nöronlarını etkileme mekanizmalarının anoreksijenik bir hormon olan leptinden farklı olduğunu, asprosinin antikorlarla nötralize ederek gıda alımını azaltmanın etkisinin leptin sinyalleme sisteminin yokluğunda etkilenmediğini bildirmişlerdir (Duerrschmid ve ark., 2017).

3.2.2.1.1.2. Asprosin ile Üreme Sistemi Arasındaki Yakın İlişkisi

Üreme ve fertilité, enerji metabolizması ile adipoz dokunun endokrin fonksiyonu arasında sıkı bir ilişki içindedir. Enerji metabolizmasını düzenleyen hormonların, üreme ekseninde de doğrudan etkili olduğu bilinmektedir. Örneğin, insülin ve insülin-benzeri büyüme faktörleri over steroidogenezi üzerinde önemli etkilere sahiptir. Bunun yanı sıra temel işlevi tokluğu sağlamak olan leptin hormonu, pubertenin başlamasında kritik bir öneme sahiptir (Poretsky ve ark., 2017). Adipoz dokudan salgılanan asprosinin de leptin gibi üreme sistemi üzerinde bir etkisinin olup olmadığı ise henüz net olarak bilinmemektedir. Bu konuda yapılacak araştırmalar, asprosinin potansiyel rolünü ve etkilerini aydınlatmak açısından büyük bir önem taşımaktadır.

Asprosin seviyesinin, PCOS gibi üreme sistemini etkileyen çeşitli metabolik hastalıklara bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir (Alan ve ark., 2019). PCOS, infertilite ile ilişkilendirilen bir endokrin sistem hastalığıdır ve üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkilediği bilinmektedir. Bu sendrom, başta menstrual fonksiyon bozukluğu olmak üzere

hiperandrojenizm, insülin direnci, pankreatik β hücrelerinde fonksiyon bozukluğu, bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 diyabet, dislipidemi ve visceral obezite gibi çeşitli durumlarla karakterize edilmektedir. Yapılan incelemelerde, PCOS'lu kadınlarda serum asprosin konsantrasyonunun yüksek olduğu görülmüş ve yüksek serum asprosin seviyesinin insülin direncine yol açarak PCOS gelişiminde rol oynayabileceğini öne sürülmüştür. Ancak, asprosin seviyesinin diyabeti bulunmayan PCOS'lu hastalarda daha yüksek, diyabetli hastalarda ise daha düşük olduğu yönünde farklı çalışmalar da mevcuttur (Li ve ark., 2019). Buna karşın, bazı araştırmalar PCOS'lu hastalarda asprosin seviyesinin değişmediğini de ileri sürmektedir (Chang ve ark., 2019). Bu çelişkili veriler, konunun açıklığa kavuşturulması adına daha ileri düzeyde ve kapsamlı çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Özellikle asprosin ve PCOS arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak, bu hastalığın yönetimi ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Dişilerde asprosin ile üreme sistemi arasındaki ilişkiyi gösteren önemli bir başka çalışma, asprosin kodlayan FBN1 geni ile benzerlik gösteren FBN2 geni tarafından kodlanan ve plasentadan salgılanan "placensin" adlı yeni bir hormonun keşfidir (Yu ve ark., 2020). Placensin, insan plasentasının trofoblast hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edilmektedir ve bu hormonun işlevleri üreme sağlığı açısından dikkat çekici bulgular sunmaktadır. Placensin, primer ve immortalize murine hepatositlerinde cAMP üretimini artırarak PKA aktivitesini ve glikoz sekresyonunu teşvik eder. Bu etkiye, glikoneojenik enzimlerin artan ekspresyonu eşlik etmektedir. Ayrıca, placensinin karaciğerde *in situ* perfüzyonu ve *in vivo* enjeksiyonu da glikoz salınımını uyarak metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynar. Immortalize human trofoblastik HTR-8/SVneo hücrelerinde salgılanan placensin, cAMP-PKA sinyalleşmesini tetikleyerek MMP9 transkriptlerinde ve aktivitelerinde artışa yol açarak hücre invazyonunu

hızlandırmaktadır. Serum placensin düzeyleri, gebeliğin farklı dönemlerine göre değişiklik göstermekte olup, özellikle gestasyonel diyabetes mellituslu hastalarda üçüncü trimestırda serum placensin düzeyleri önemli bir artış göstermektedir. Bu durum, plasentadan salgılanan placensinin glikoz sekresyonu ve trofoblast invazyonunu teşvik ettiğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, bu çalışma ile sadece FBN1 geninin değil aynı zamanda FBN2 geninin de işlevleri hakkında yeni bilgilere ulaşılmaktadır. Literatürde, asprosin hormonunun terapötik bir molekül olma potansiyelinin yüksek olduğu öne sürülmektedir. Bu bağlamda, asprosinin üreme sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerinin daha kapsamlı bir şekilde incelenmesi, gelecekte yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

3.3. Tez Çalışmasının Amacı

Asprosinin etkilerine ilişkin olarak sınırlı da olsa gerçekleştirilen çalışmaların ışığında öngördüğümüz hipoteze göre, vücudun enerji rezervleri ile ilgili bilgiyi sinyaller aracılığıyla beyine ileten ve üreme faaliyetlerinin hem fiziksel hem de davranışsal yönlerini kontrol eden bir adipokindir. Bu sinyaller yeterli olgunluğa erişmiş olan periferdeki gonadal yapılar üzerine etki ederek fertilizasyonu başlatmaktadır. Tez çalışmamız ile asprosinin sperm motilitesi üzerindeki etkisinin merkezi mi yoksa periferik orijinli mi olduğu test edilecektir. Bu amaçla erkek sıçanlarda asprosin uygulaması, doğrudan beyin içi infüzyon ile gerçekleştirilecektir. Gonadal aktivite üzerinde ön hipofizden salgılanan FSH ve LH hormonlarının etkisi iyi bilinmektedir. Tez çalışmamızda, ilk defa asprosin uygulanan hayvanlarda serum FSH ve LH düzeylerinin yanı sıra serum testosteron, oksitosin, prolaktin ve kisspeptin düzeyleri de belirlenecektir. Ön hipofizden gonadotropik hormon salgılanması hipotalamusta yer alan GnRH

nöronlarının aktivitesi tarafından düzenlenmektedir. GnRH nöronları embriyolojik dönemde burun mukozasından gelişmekte ve daha sonra hipotalamusa göç etmektedirler. İnsanda görülen Kallmann sendromunda bu göç olayının gerçekleşmemesi sebebiyle hem koku duyusu oluşmamakta hem de infertilite gözlenmektedir. Koku duyusu ve üreme arasındaki bu ilişki sebebiyle, asprosinin etkisini bir koku reseptörü olan OLFR734 aracılığıyla göstermesi üremenin merkezi kontrolünde asprosin ve GnRH nöron aktivitesi arasında bir ilişki olabileceğini akla getirmektedir. Dolayısıyla üreme yeteneğinin başlaması sadece bir enerji olayı olmayıp koku duyusu gibi duysal sisteme ilişkin yapılarda da yeterli olgunlaşmanın tamamlanmasını gerektiren bir biyolojik olay olma ihtimalini güçlendirmektedir. Bu nedenle çalışmamız kapsamında gerçekleştirilecek olan cinsel davranış testleri ile asprosinin üreme faaliyetleri üzerindeki etkisinin belirlenmesi ve üreme-koku ilişkisinin ortaya çıkarılmasına dolaylı katkı sağlanacaktır.

Bu tez çalışmasıyla erkek sıçanlarda;

- 1) Asprosin hormonunun üreme hormonları ve sperm parametreleri (total motilite, sperm konsantrasyonu ve sperm morfolojisi) gibi üreme sistemi bileşenleri üzerindeki etkilerinin açığa çıkarılması,
- 2) Asprosin hormonunun bazı organ ağırlıkları ve bu organlardan alınan doku örneklerindeki histopatolojik etkilerinin belirlenmesi,
- 3) Asprosin hormonunun cinsel davranış üzerindeki etkilerinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olması ve dolayısıyla asprosin hormonunun sıçanlarda gerçekleştirilecek olan davranış testleri ile cinsel davranış parametreleri üzerindeki etkisinin ortaya çıkarılması,
- 4) Paroksetin (SSRI) kullanımına bağlı üreme sisteminde şekillenen olumsuz değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan cinsel fonksiyon bozukluğu tedavisinde asprosinin olası rolünün anlaşılması,

- 5) Asprosin uygulamasının, üreme fonksiyonunda önemli rolleri olan DMH, ARC ve RP3V gibi beyin bölgelerindeki kisspeptin ve RFRP-3 ekspresyonu üzerindeki etkilerinin ve cinsel fonksiyon bozukluğunda meydana gelen farklılıkların açığa çıkarılması amaçlanmıştır.



4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 14.07.2020 tarih ve 10 sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunarak Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi (FÜDAM) ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Hayvanların bakımı ve kullanılmasına ilişkin etik kurallara uyulması hususunda hassasiyet gösterilmiştir.

Bu tez çalışması kapsamında, erkek sıçanlar ile gerçekleştirilen *in vivo* çalışmalar, hazırlık ve davranış testlerinin olduğu 1. aşama, sonrasında değerlendirme ve analiz süreçlerinin yer aldığı 2. aşamadan oluşmaktadır.

1. aşamada;

- ✓ Çalışmaya dahil edilecek sıçanların cinsel davranış testlerine tabi tutularak cinsel yeterlilik açısından değerlendirilmesi,
- ✓ İnfüzyon uygulaması yapılması planlanan sıçanlara sterotaksik cihazda i.c.v. kanül yerleştirilmesi ve iyileşme süreci (2 hafta) akabinde mini-ozmatik pompanın yerleştirilerek infüzyon (28 gün) sağlanması,
- ✓ Paroksetin (SSRI) etkili cinsel fonksiyon bozuklu modeli oluşturulacak sıçanlara oral gavaj ile paroksetin (20 mg/kg) uygulaması,
- ✓ Paroksetin ve asprosin uygulaması sonrası temassız ereksiyon testi ve cinsel davranış testlerinin gerçekleştirilmesi sağlanmıştır.

2. aşamada;

- ✓ Organ ve dokuların histopatolojik değerlendirilmesi,
- ✓ Sperm parametrelerinin değerlendirilmesi,
- ✓ Serum hormon analizleri,

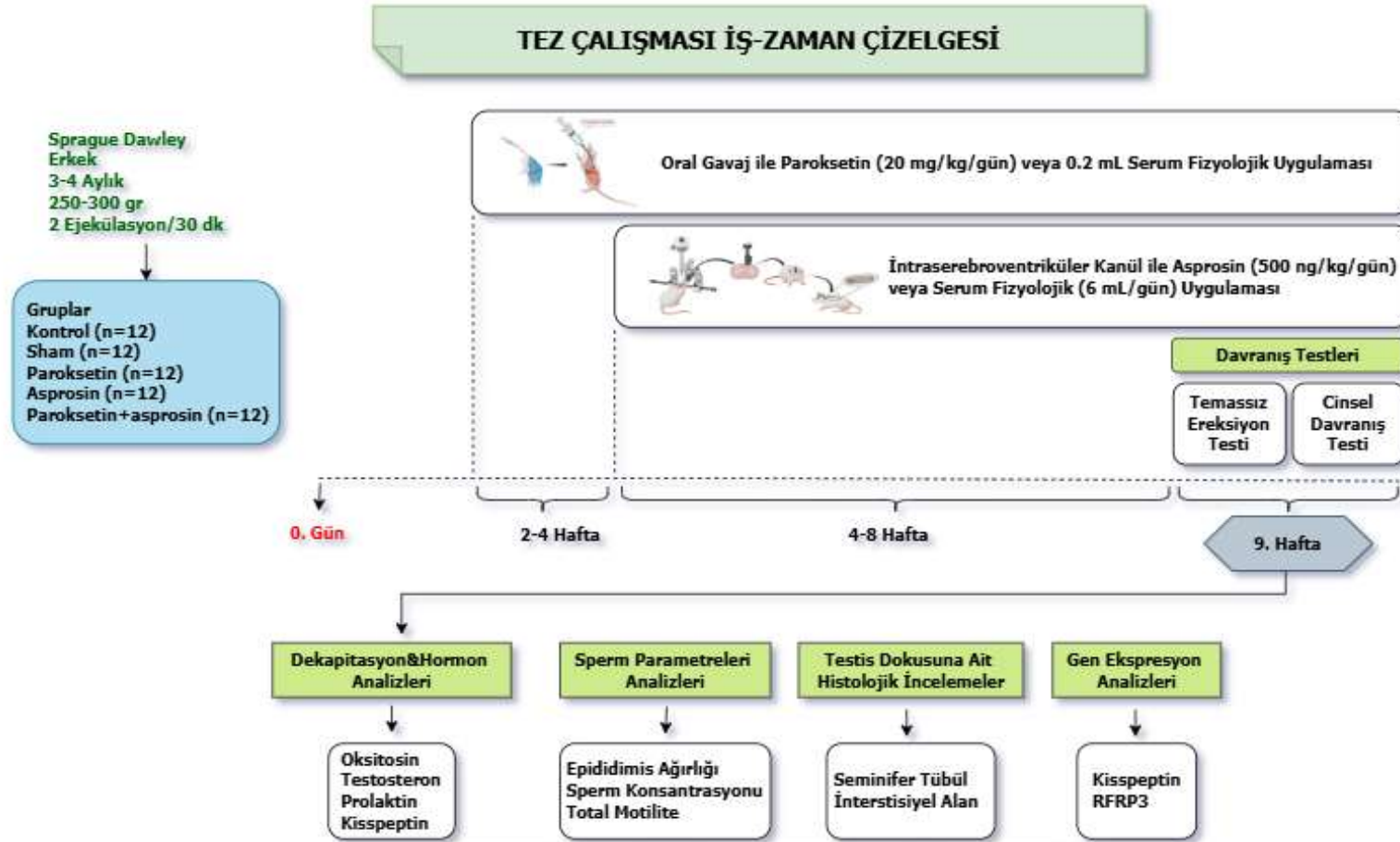
- ✓ Beyin dokusunda mikrodiseksiyon ve mikropanç işlemlerinin gerçekleştirilmesi
- ✓ İlgili beyin bölgelerinde meydana gelen ekspresyon değişikliklerinin Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR) yöntemi ile değerlendirilmesi gerçekleştirilmiştir.

4.1. Hazırlık ve Değerlendirme Süreçleri (1. Aşama)

4.1.1. Deney Hayvanları

Çalışmanın bu aşamasında, ortalama 3-4 aylık, 250-300 gram ağırlığında olan ve cinsel olarak deneyimli (30 dakika içerisinde 2 ejakülasyon gösteren) Sprague-Dawley ırkı 60 adet erkek sıçan kullanılmıştır. Hayvanların ışık düzeni 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık (07.00 am-19.00 pm arasında aydınlık) olacak şekilde ayarlanmıştır. 8 haftalık deney süresince, hayvanların her gün vücut ağırlıkları belirlenmiştir. Yem ve su ise ad libitum verilmiştir. Hayvanlar üzerinde yürütülecek tüm çalışmalarda deney hayvanlarının bakımı ve kullanılmasına ilişkin etik kurallara uygun hareket edilmiştir. Deney grupları:

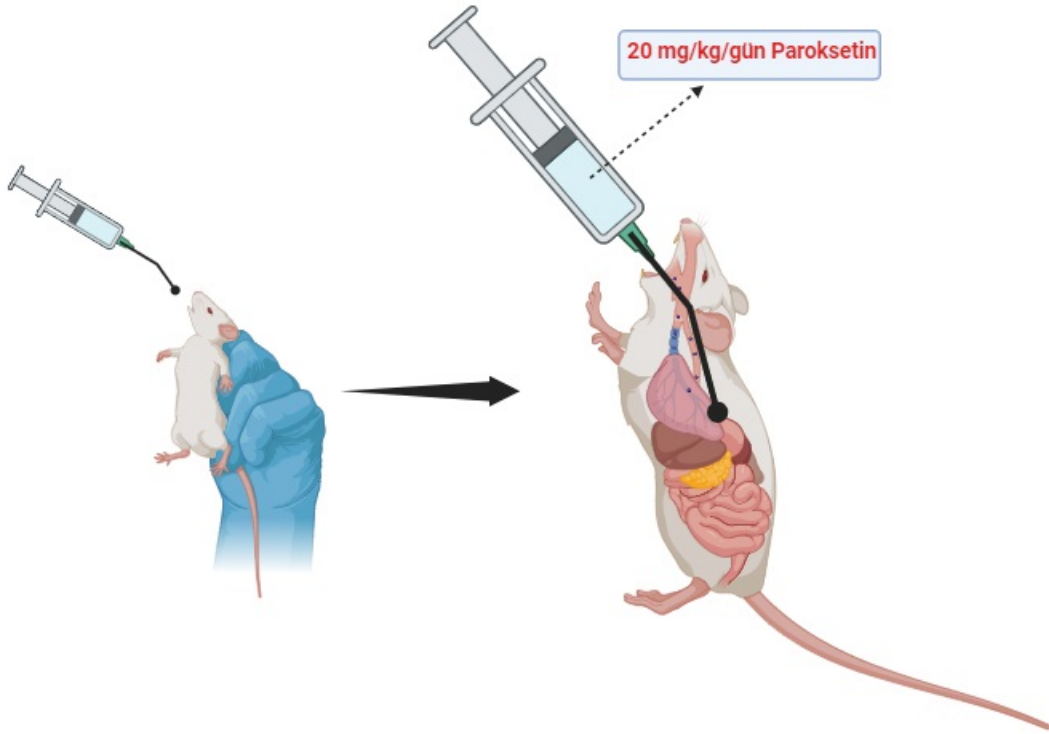
1. Kontrol grubu (n=12)
2. Sham kontrol grubu (n=12)
3. Paroksetin grubu (n=12)
4. Asprosin grubu (n=12)
5. Paroksetin+asprosin grubu (n=12) olarak belirlenmiştir.



Şekil 3. Çalışma iş planına ait şekilsel anlatım

4.1.1.1. Paroksetin-etkili Cinsel Fonksiyon Bozukluğu Modeli Oluşturma

Paroksetin ve paroksetin+asprosin gruplarında yer alan sıçanlara 8 hafta süre ile her gün 20 mg/kg paroksetin 10:00-12:00 saatleri arasında verildi (de Jong ve ark., 2005). Paroksetin uygulamaları yapılırken oral gavaj yöntemi kullanıldı (Şekil 4).



Şekil 4. Oral gavaj yönteminin şekilsel anlatımı

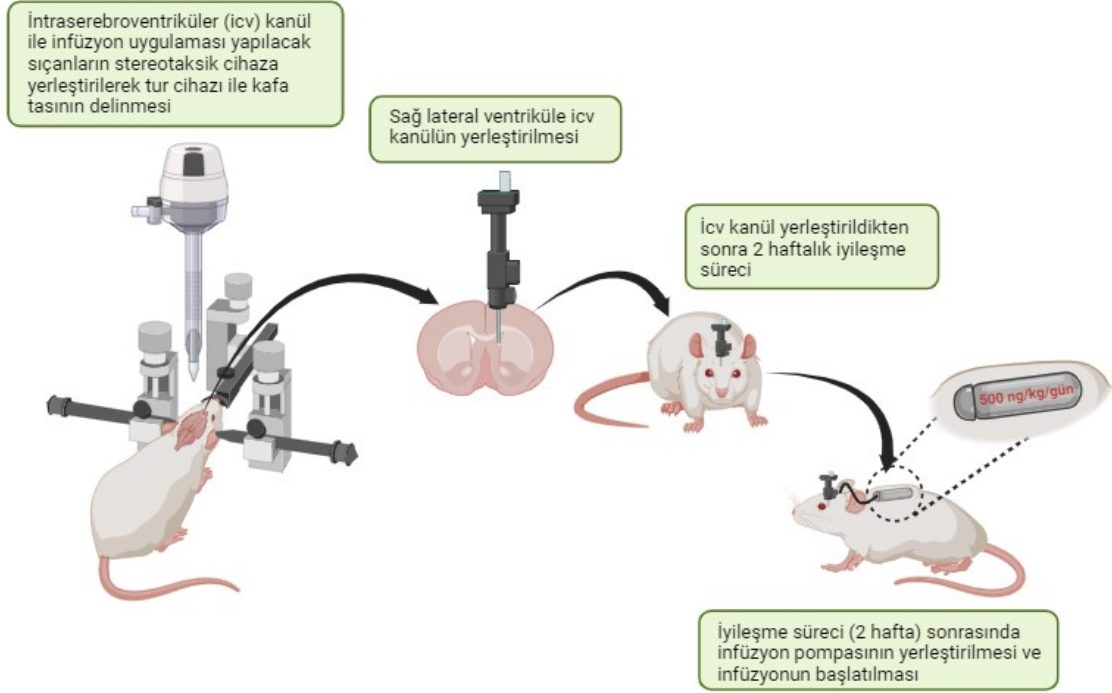
Günlük uygulanan paroksetin dozu her bir hayvanın vücut ağırlığına göre belirlenip 0.2 mL hacimde serum fizyolojik ile verilmiştir. Verilen paroksetin dozları günlük olarak hazırlandı. Etkin maddesi paroksetin olan Paxil film tabletler ise eczaneden temin edildi.

Paroksetin uygulaması 2 hafta boyunca devam etmiştir ve paroksetin uygulamasının sonunda sıçanlara cinsel davranış testleri yapılarak ve paroksetin-etkili cinsel fonksiyon bozukluğunun olup oluşmadığı teyit edildi. Cinsel fonksiyon bozukluğunun teyit edildiği bu süre zarfında (ortalama 4 hafta boyunca) ve devamında

mini-ozmotik pompa ile asprosin salınımı süresince (28 gün); paroksetin ve paroksetin+asprosin gruplarında yer alan tüm hayvanlara paroksetin uygulaması yapılmaya devam edilmiştir. Böylece hayvanlarda toplamda ortalama 8 hafta boyunca paroksetin uygulaması gerçekleştirildi.

4.1.2. Stereotaktik Cerrahi ve İntraserebroventriküler (i.c.v.) Asprosin İnfüzyonu

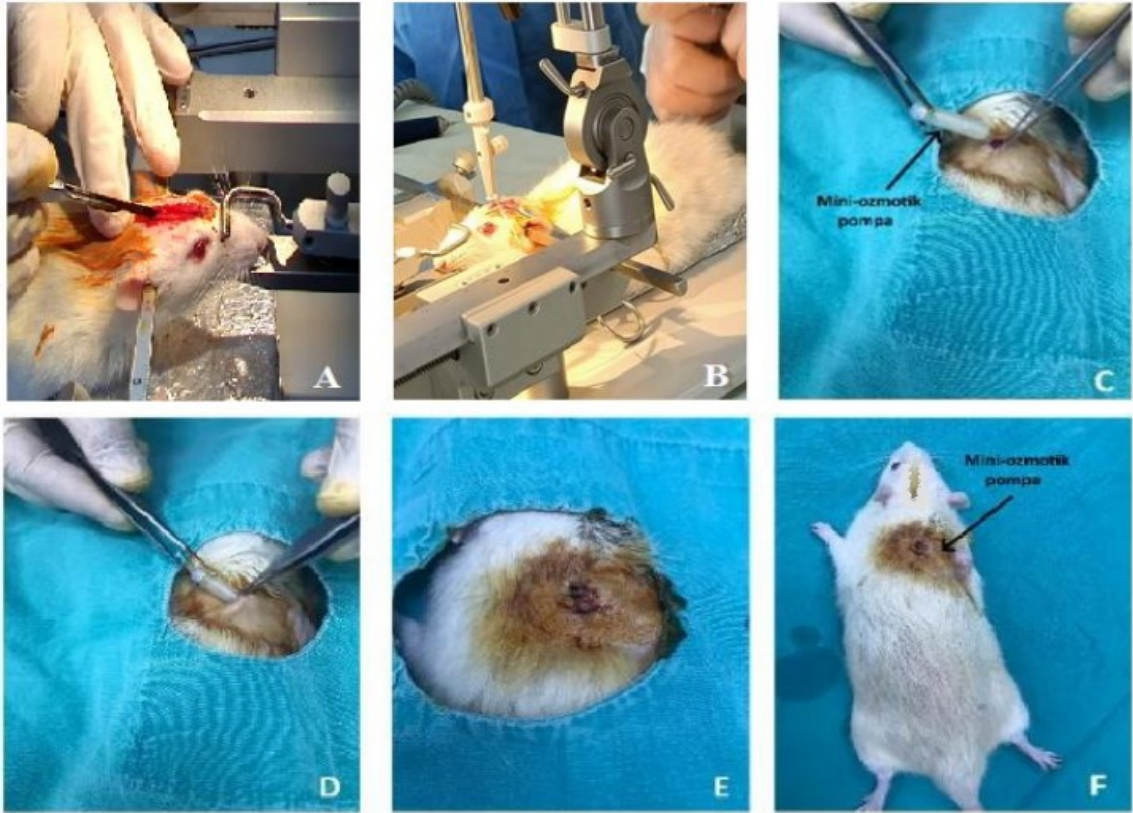
İ.c.v. kanül ve mini ozmotik pompa; sham kontrol, asprosin ve paroksetin+asprosin grubunda yer alan sıçanlara yerleştirilmiştir. Sham kontrol grubuna asprosinin çözücüsü olarak kullanılan serum fizyolojik, asprosin ve paroksetin+asprosin gruplarında yer alan tüm sıçanlara ise asprosin salınımını gerçekleştirmek üzere i.c.v. kanül ve mini ozmotik pompa (Alzet, model 2004, Durect Corp, Cupertino, CA, USA) yerleştirilmiştir (Şekil 5). İ.c.v. kanül ameliyatı yapılacak sıçanlara ameliyat öncesinde 10 mg/kg xylazine (Rompun, Alfazyne, Hollanda) ve 40 mg/kg ketamine HCl (Ketalar, Richter Pharma AG, Avustralya) ile genel anestezi protokolü uygulanmıştır. Anestezik madde uygulaması sonrası pedal refleks kontrolü yapılarak refleks alınamayan sıçanların anestezide girdiğinden emin olunup ameliyat öncesi hazırlık işlemlerine başlanmıştır. Sıçanların kafa derisindeki kıllar tıraş edildikten sonra povidon iyot (%10) ile dezenfeksiyon sağlandıktan sonra stereotaksik cihaza (Rodent Stereotaxic Instruments, Harvard Apparatus, ABD) yerleştirilen sıçanların frontal ve parietal alanın orta hatından bistüri (2.0) ile ortalama 3 cm insizyon yapılarak cilt doku kesilmiştir (Operasyon süresince hayvanlar sabit 37 °C sıcaklıkta sıcaklık veren taban ısıtması üzerinde tutuldu).



Şekil 5. İntraserebroventriküler (i.c.v.) kanülün ve mini ozmotik pompanın yerleştirilme sürecinin şekilsel anlatımı

Lateral ventriküle kanül yerleştirilmek üzere sterotaksik cihaza yerleştirilen sıçanların bregma noktası referans alınarak gerekli ölçümler yapılmış ve i.c.v. kanülün yerleştirileceği lateral ventrikülün lokasyonu belirlenmiştir (Paxinos ve Watson, 2006). Sıçan beyin atlasından yararlanılarak her bir hayvanın bregma noktası referans alınmış ve lateral ventrikülün iz düşümü hesaplanmıştır (Bregmaya göre anterior-posterior düzlemde: 0,90 mm, lateral düzlemde:1,4mm ve vertikal düzlemde 4 mm). Lateral ventrikül bölgesi olarak tespiti yapılan noktaya tur cihazı ile 0,3-0,5 cm derinlikte delik açılarak lateral ventriküle ulaşılmıştır. İntraserebroventriküler alana kanül implante edilmiş (Şekil 6-A, 6-B), kanül ile mini ozmotik pompa arasındaki bağlantıyı sağlayacak sıvı seti servikal bölgeden torakal bölgeye doğru sırt derisi altına yerleştirilmiştir. İntraserebroventriküler kanül dış pastası ile kafatasına sabitlenerek insizyon alanına basit sütür (3/0 cerrahi sütür) atılıp yara dudakları birleştirilip i.c.v. kanül ameliyatı tamamlanmıştır. İ.c.v. kanül yerleştirildikten sonra insizyon alanının tam iyileşmesi için 10

gün beklenilmiş ve tam iyileşme sonrası mini-ozmotik pompa yerleştirilmiştir (Demir ve ark., 2021). Mini ozmotik pompa yerleştirilmeden önce i.c.v. kanül ameliyatıyla aynı anestezi protokolü uygulanarak sırt bölgesine 2 cm kesi atılıp mini ozmotik pompa yerleştirilmiştir (Şekil 6-C, 6-D). Mini ozmotik pompanın pompalama hızı saatte 0.25 μ L olup günde 6 μ L'dir ve pompalama süresi ise 28 gündür.



Şekil 6. İntraserebroventriküler (i.c.v.) kanülün ve mini ozmotik pompanın yerleştirilmesi **A)** Anestezi altına alınmış olan sıçanda i.c.v. kanülün yerleştirilmesi için sterotaksik cihazda insizyon alanının açılması, **B)** İ.c.v. kanülün lateral ventriküle yerleştirilmesi, **C-D)** Mini ozmotik pompanın yerleştirilmesi, **E)** Mini-ozmotik pompa yerleştirildikten sonra bu bölgenin 3.0 ipek iplik ile kapatılmış görüntüsü, **F)** İ.c.v. kanül ve mini ozmotik pompa yerleştirilmiş sıçanın genel görüntüsü

Mini ozmotik pompa aracılığıyla asprosin ve paroksetin+asprosin gruplarında yer alan her bir sıçanın lateral ventrikülüne, deiyonize suda çözdürülen asprosinin (500 ng/kg/gün) 28 gün boyunca, günde 6 μ L hacimde sürekli salınımı gerçekleştirilmiştir. Sham

kontrol grubunda yer alan sıçanların lateral ventrikülüne ise mini ozmotik pompayla aynı süre zarfında ve aynı pompalama hızıyla serum fizyolojik salınımı gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubunda yer alan hayvanlara ise deney süresince herhangi bir madde uygulaması veya cerrahi işlem yapılmamıştır.

4.1.3. Cinsel Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Hayvanların 2 haftalık iyileşme sürecinin akabinde, tüm gruplarda yer alan sıçanlara cinsel davranış testleri uygulanmıştır. Bu aşamada hayvanlarda, Temassız Ereksiyon Testi (TET) ve Cinsel Davranış Testi (CDT) olmak üzere 2 farklı test yapılmıştır.

Anabilim Dalı laboratuvarlarımızda gerçekleştirilen cinsel davranış testlerinden biri olan temassız ereksiyon testi esnasında elde edilmiş erkek sıçanın dişi sıçanın kokusunu alıp ulaşmaya çalıştığı keşif görüntüsü Şekil 7’de verilmiştir.



Şekil 7. Temassız ereksiyon testinde erkek sıçanın engelin diğer tarafındaki dişi sıçanı tanımak ve ona ulaşmak için keşif yaptığı an

Serbest cinsel davranış deneyinde ise engelsiz bir çiftleşme düzeneği söz konusudur ve Şekil 8’de gösterildiği gibi çiftleşme öncesi dönemde anogenital koklama ile cinsel uyarımın feromonal etkileri en açık şekilde gösterilmiştir.



Şekil 8. Erkek sıçanın cinsel davranış testi esnasında dişi sıçanın anagenital bölgesini koklaması (Anogenital keşif)

Sıçanlarda paroksetin-etkili cinsel fonksiyon bozukluğu üzerinde kronik asprosin uygulamasının etkisini değerlendirmek için CDT ve TET yapılarak sıçanların cinsel motivasyonu ve cinsel performansı belirlenmiştir. TET esnasında cinsel motivasyon ve cinsel içgüdü düzeyleri belirlenirken CDT esnasında sıçanların cinsel motivasyonu ve cinsel performansı belirlenmiştir. Sıçanlarda ideal çiftleşme zamanı, hayvanların aktif olduğu yani karanlık dönemde oldukları zaman aralığıdır (Chan ve ark., 2010). Dolayısıyla, cinsel davranış testleri; cinsel davranış laboratuvarında karanlık fazda (19:00-21:00 saatleri arasında) ve kırmızı ışık altında gerçekleştirilmiştir. Tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen tüm cinsel davranış testleri; cinsel davranış laboratuvarının video kayıt sistemiyle (LimeLight system) kayıt altına alınmıştır.

CDT’de savunmasız çiftleşme düzeneği (non-paced mating apparatus) (40x40x40 cm) kullanılmıştır. Bu testte; dişi ve erkek sıçan birlikte test alanına/düzenegine yerleştirilir ve bu düzenekte dişi hayvanın erkek hayvandan kaçabileceği bir alan yoktur. Dolayısıyla hayvanlar sürekli olarak birbiriyle temas halindedir (Adams ve ark., 2012; Snoeren ve ark., 2011). Hayvanların CDT’lerini gerçekleştirmeden önce, test düzeneğine adaptasyonun sağlanması amacıyla, alanda cinsel uyarıcı olmadan sıçanlar bireysel olarak düzeneğe birkaç gün bırakılmışlardır.

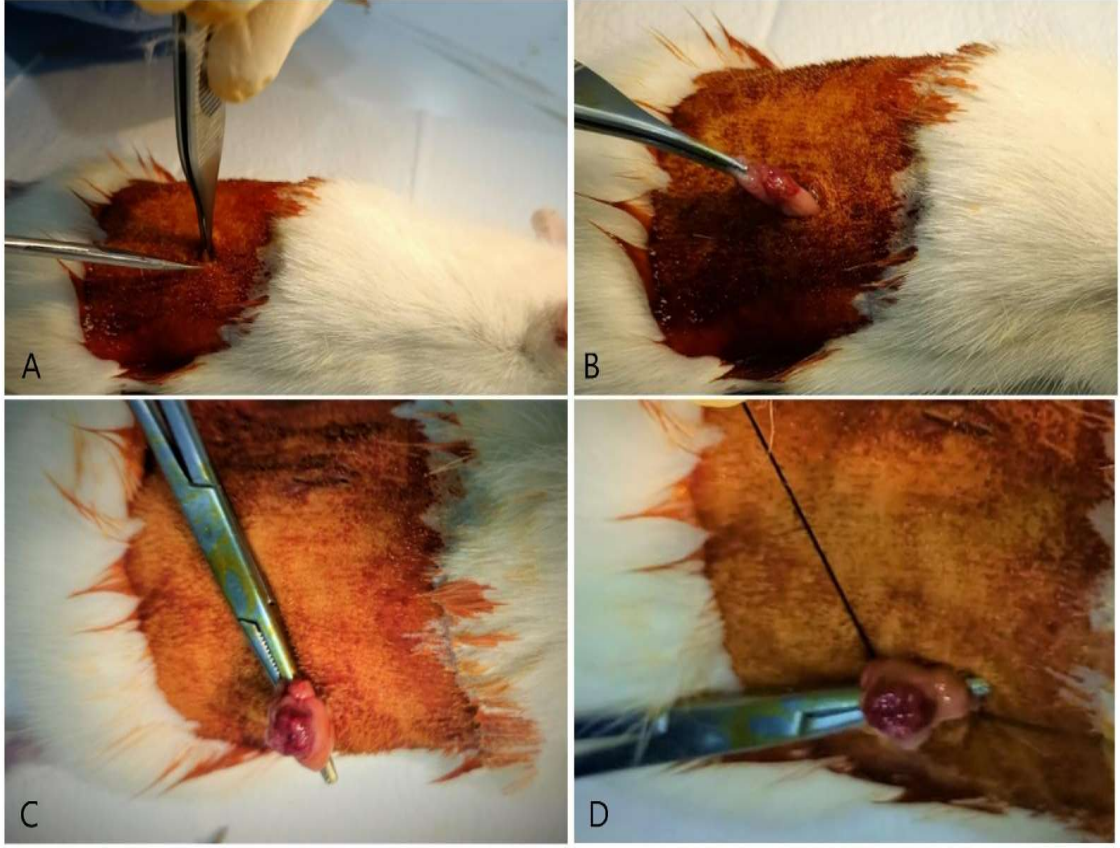
4.1.4. Test Hayvanları

Cinsel davranış testlerinde kullanılan Sprague-Dawley ırkı dişi sıçanlar, birden fazla testte kullanılacakları için olası gebelikleri önlemek amacıyla overektomi (OVX) işlemine tabi tutulmuştur. Ardından, bu hayvanlara Cinsel Davranış Testi'nden (CDT) 48 saat önce 10 µg östradiol (Sigma-Aldrich, ABD) ve 4 saat önce de 500 µg progesteron (Sigma-Aldrich, ABD) susam yağında çözündürülerek 0.1 mL hacminde subkutan olarak enjekte edilmiştir (Jones ve ark., 2013). Bu hormon uygulamaları sayesinde, dişi sıçanlar östrus fazına alınmış ve bu aşamada erkek sıçanlarla cinsel davranış testleri gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem, dişi sıçanların cinsel döngülerini düzenleyerek deneylerin doğruluğunu artırmayı hedeflemektedir.

4.1.4.1. Overektomi (OVX) İşlemi

Erkek hayvanların cinsel davranış testlerinde esnasında kullanılacak olan 20 adet Sprague-Dawley ırkı dişi sıçan birden çok testte kullanılacağı için ve bu sıçanların olası gebeliğini önlemek amacıyla OVX yapılmıştır. OVX yapılacak sıçanlara ameliyat öncesinde 10 mg/kg xylazine (Rompun) ve 40 mg/kg ketamine HCl (Ketalar) ile genel

anestezi protokolü uygulanmıştır. Anestezi uygulaması yapılan hayvanlara pedal refleks kontrolü yapılarak refleks alınamayan sıçanların anesteziye girdiğinden emin olunup ameliyat öncesi hazırlık işlemlerine başlanmıştır. Hayvanların sırt bölgesindeki kıllar tıraş edildikten sonra povidon iyot (%10) ile dezenfekte edilip subkostal hatta 2 cm insizyon yapılarak cilt-cilt altı doku ve ardından kas doku kesilmiştir (Şekil 9-A). Yağ doku içerisindeki overler batin dışına alınıp ligasyon yapıldıktan sonra overler eksize edilmiştir (Şekil 9-B, 9-C, 9-D). Kas dokuya devamlı suture, cilde ise basit suture (3/0 cerrahi suture) atılarak yara dudakları birleştirilip OVX tamamlanmıştır. OVX ameliyatı sonrası tam iyileşme için 14 gün beklenmiş ve tam iyileşme sağlanana kadar povidon iyotla ilk hafta her gün ikinci hafta gün aşırı olacak şekilde yara yeri pansumanı yapılmıştır. Daha sonra bu hayvanlara, TET'in veya CDT'nin 48 saat öncesinde 10 µg östradiol (Sigma-Aldrich, ABD) uygulanırken ve yine bu testlerin 4 saat öncesinde 500 µg progesteron (Sigma-Aldrich, A.B.D.) susam yağında çözülürerek 0.1 mL hacminde subkutan olarak uygulanmıştır. Ekzojen hormon uygulaması sayesinde östrus fazına alınan dişi sıçanlar ile cinsel davranış deneyleri gerçekleştirilmiştir.

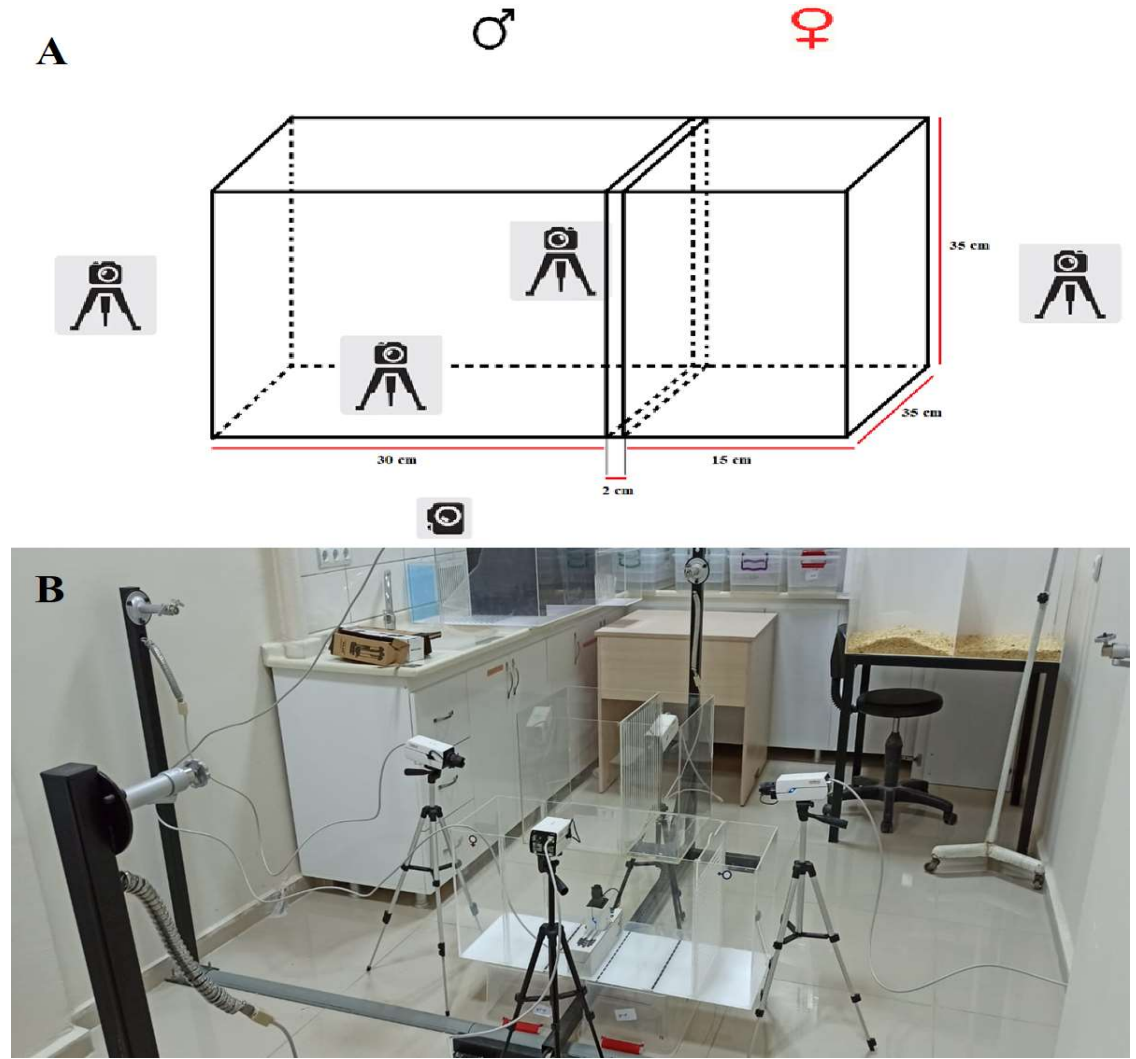


Şekil 9. Overektomi uygulaması **A)** Cilt insizyonu, **B)** Overin batın içinde tespit edilmesi, **C)** Overin batın dışına alınması, **D)** Overin eksizyonu

4.1.5. Temassız Ereksiyon Testi (TET)

İ.c.v. kanül ve mini ozmotik pompa yerleştirildikten sonra iki haftalık iyileşme periyodunun tamamlanmasının ardından aynı hafta içerisinde TET başlanmıştır. Bu testin yapılma amacı asprosin uygulamasının erkek sıçanların cinsel motivasyonu ve cinsel içgüdüğü üzerindeki etkilerini belirlemektir. Feromonların etkisinin aracılığıyla gerçekleştirdiğimiz TET, motivasyonel davranışların belirlenmesinde kullanılan bir testtir. Bu testte gerçekleşen ereksiyonlar özellikle feromonların aracılık ettiği steroid bağımlı ereksiyonlardır (Kondo ve ark., 1997). TET’te, erkek sıçanın cinsel olarak aktif dişiği görmesi, koklaması ve duyması sağlanmış fakat dokunması engellenmiştir. Buna bağlı olarak erkek sıçan dişi sıçandan olfaktör uyarı alarak temassız ereksiyon gerçekleşir.

TET’te, dikdörtgen şeklindeki pleksiglas bir kafes 3 mm kalınlığındaki bir ızgara yardımıyla erkek (30x35x35 cm) ve dişi (15x35x35 cm) sıçanın yerleştirileceği iki bölmeye ayrılmış ve ızgaranın koku, ses ve görüntüye geçirgen olup teması engellemesi sağlanmıştır. Deney düzeneği etrafına, erkek sıçanın her açıdan görüntüsünü sağlayacak lateral ve ventral kameralar yerleştirilmiştir. TET deney düzeneğine ait şematik görüntü (Şekil 10-A) ve asıl deney düzeneği (Şekil 10-B) aşağıda gösterilmiştir.

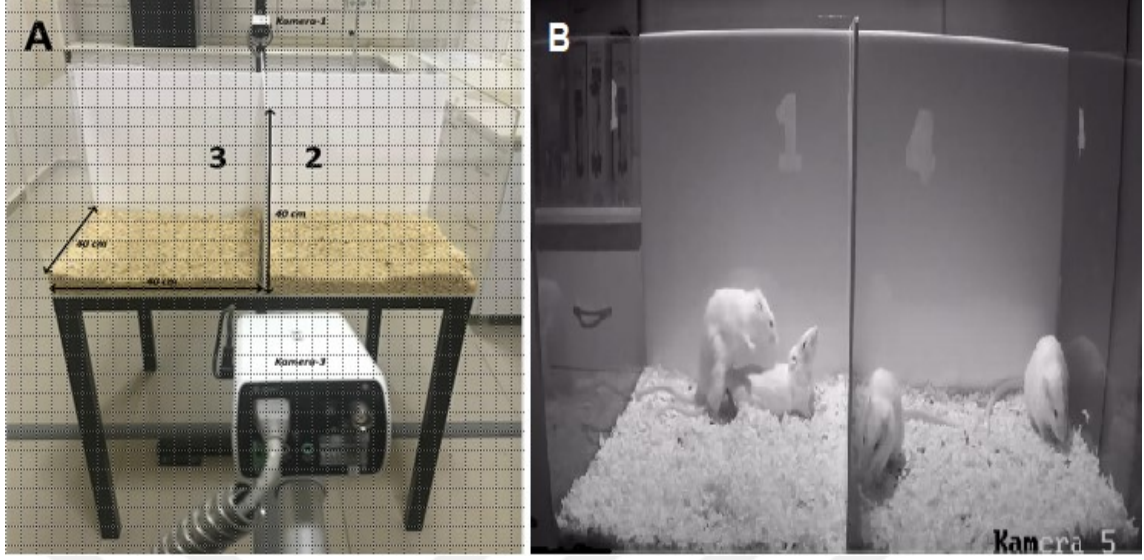


Şekil 10. A) Temassız ereksiyon testi deney düzeneğinin şematik gösterimi, B) Temassız ereksiyon testi deney düzeneği

TET kızılötesi ışık altında, döngünün karanlık fazında (19.00-21.00) gerçekleştirilerek erkek sıçanın ortama 5 dakikalık adaptasyon sürecinden sonra diğer bölmeye dişi sıçan bırakılarak erkek sıçanın hareketleri 15 dakika boyunca puanlanmıştır. Genital bölge yalama, kalça fleksiyonu (stereotipik hareketler) ve glansın kep şeklinde genişleyip aşırı dilate olması 1 temassız ereksiyon (TE) olarak puanlanmış ve ereksiyon sayıları tespit edilmiştir. Temassız ereksiyon testi deneyinde erkek sıçanların dişi sıçana ulaşmak için aradaki ızgarayı koklama-yalama-tırmalama süreleri (keşif süresi), ereksiyona ulaştığı ilk zaman (ilk TE zamanı) ve temassız ereksiyon sayıları tespit edilerek asprosin uygulamasının erkek sıçanın cinsel motivasyonundaki olası etkileri araştırılmıştır.

4.1.6. Cinsel Davranış Testi (CDT)

Temassız Ereksiyon Testi (TET) tamamlanan tüm sıçanlara, 3-4 günlük bir dinlenme sürecinin ardından Cinsel Davranış Testi (CDT) uygulanmıştır. CDT sırasında, oral gavaj yöntemi ile paroksetin verilen gruptaki sıçanlara paroksetin uygulanmaya devam edilmiştir; bu grup, paroksetin ve paroksetin+asprosin olarak iki alt gruba ayrılmıştır. CDT deneyleri, saat 19:00 ile 21:00 arasında gerçekleştirilmiş olup, bu saat dilimi sıçanların doğal davranışlarını en iyi şekilde yansıttığı düşünülmüştür. Bu testte, küp şeklinde bir pleksiglas kafes (40x40x40 cm) kullanılarak savunmasız çiftleşme düzeneği oluşturulmuştur. Erkek sıçan, overektomi (OVX) uygulaması sonrası östrus fazına alınan dişi sıçan ile, karanlık bir ortamda ve kızılötesi ışık kaynağı altında çiftleşme düzeneğine yerleştirilmiştir. Deney süresi boyunca, 30 dakika boyunca üç farklı açıdan kayıtlar alınarak cinsel davranışlar detaylı bir şekilde belgelenmiştir (Şekil 11). Bu yöntem, çiftleşme davranışlarının ve etkileşimlerin analizi için önemli bir veri kaynağı sağlamaktadır.



Şekil 11. Erkek sıçanların cinsel fonksiyon değerlendirilmesinin yapıldığı deney düzenekleri. **A)** Savunmasız çiftleşme düzeneği, **B)** Savunmasız çiftleşme düzeneğinin 1 ve 4 numaralı kafeslerinde gerçekleştirilen cinsel davranış testi

Sıçanların 28 günlük infüzyon sürecinin son haftasında, Cinsel Davranış Testi (CDT) gerçekleştirilmiş ve i.c.v. kronik asprosin uygulamasının erkek sıçanların hem cinsel motivasyonu hem de cinsel performansı üzerindeki etkileri belirlenmiştir. Asprosin/serum fizyolojik uygulaması ve paroksetin uygulamasının devam ettiği günlerde, erkek sıçan ile test hayvanı olan aktif dişi sıçan savunmasız çiftleşme düzeneğine yerleştirilmiş ve 30 dakika boyunca üç farklı açıdan video kayıtları alınmıştır. Alınan kayıtlar sonrasında, erkek sıçanların cinsel davranışlarına dair çeşitli parametreler analiz edilmiştir. Bu analizler, cinsel motivasyon düzeyleri, çiftleşme süresi ve performans gibi kriterleri içermekte olup, elde edilen veriler üzerinden istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır. Böylece, asprosin ve paroksetin uygulamalarının cinsel davranış üzerindeki etkileri daha detaylı bir şekilde incelenmiş ve sonuçlar karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. Bu çalışma, asprosin hormonunun cinsel davranışlar üzerindeki potansiyel etkilerini anlamaya yönelik önemli bir katkı sağlamaktadır.

4.1.6.1. Erkek Sıçanlarda Cinsel Davranış ve Evreleri

Erkek sıçanlardaki cinsel davranış serisi, üç ana aşamadan oluşmaktadır: çiftleşme öncesi faz (precopulatory veya introductory faz), çiftleşme fazı (copulatory faz) ve ejakülatör faz (executive faz). Bu aşamalar, cinsel davranışların birbirinden ayrılmasını sağlasa da bağımsız değildir ve her biri diğerini etkilemektedir (Snoeren ve ark., 2014). Cinsel davranışlar, prekopulatuvar fazda başlar. Bu aşamada, erkek sıçanlar dişi sıçana yaklaşarak karşılıklı etkileşimlerde bulunur. Bu etkileşimler, dişi sıçanın cinsel reseptivitesini anlamak ve çiftleşme için uygunluk durumunu değerlendirmek amacı taşır (Snoeren ve ark., 2014). Dişi sıçanın tepkileri, erkeğin davranışlarını yönlendirmekte ve bu süreçte cinsel motivasyon ile hazırlık seviyesini belirlemektedir. Ayrıca erkek; prekopulatuvar fazdan önce çevreyi koklar, inceler ve rastgele adımlarla çevresini tarar. Böylece çevrenin güvenliği hakkında bilgi edinmiş olur. Bu evre tarama veya başlatma fazı olarak isimlendirilir. Örneğin ortamda diğer erkekler tarafından salınmış herhangi bir alarm feromonu varlığı erkek cinsel davranışı inhibe eder (Veening ve Coolen, 2014). Bu fazda her iki partner de birbirini uyarmak için karşılıklı olarak 50 kHz frekansa sahip ultrasonik sesler çıkarabilirler (Hull ve Dominguez, 2007).

4.1.6.1.1. Çiftleşme Öncesi Faz (Precopulatory veya Introductory)

Erkek hayvanların çiftleşme için uygun olduklarını ifade etme biçimleri türden türe farklılık gösterir. Erkek sıçanlarda çiftleşme öncesi faz, dişi sıçana yaklaşmak ve cinsel uyarımın feromonal ipuçlarını elde etmek için dişi sıçanın anogenital bölgesini koklama veya dişi hayvanın yüzünü inceleme gibi hareketlerden meydana gelmektedir. Erkek hayvan, dişiye yaklaşırken dişinin arzu edilirliliğini ve çiftleşme isteği hakkında da

bilgi sahibi olur. Erkeğin ilk hareketleri çoğunlukla dişinin yüzünü ve takiben anogenital bölgesini koklayıp incelemektir. Bu hareketin amacı kemosensoryel ya da görsel yolla dişinin reseptiflik düzeyi anlaşılmasına çalışılır (Hull ve ark., 2006). Bu davranışlara bağlı olarak, erkek hayvanın limbik sistemindeki spesifik beyin bölgelerinde nöronal aktivite uyarılır (Hull ve Dominguez, 2007; Snoeren ve ark., 2014).

Sıçanlarda cinsel davranış prekopulatuvar, kopulatuvar ve ejakülatuvar faz olmak üzere 3 ana kısımdan meydana gelir. Cinsel davranışlar prekopulatuvar fazla başlar ve karşılıklı etkileşimler, karşı cinse yaklaşma ile seksüel reseptiviteyi anlamak amaçlanır (Snoeren ve ark., 2014). Ayrıca erkek; prekopulatuvar fazdan önce çevreyi koklar, inceler ve rastgele adımlarla çevresini tarar. Böylece çevrenin güvenliği hakkında bilgi edinmiş olur. Bu evre tarama veya başlatma fazı olarak isimlendirilir. Örneğin ortamda diğer erkekler tarafından salınmış herhangi bir alarm feromonu varlığı erkek cinsel davranışı inhibe eder (Veening ve Coolen, 2014).

4.1.6.1.2. Çiftleşme Fazı (Copulatory)

Erkek sıçanın çiftleşme fazını tekrarlı olarak sergilenen mount ve intromisyon hareketleri oluşturur (Snoeren ve ark., 2014).

4.1.6.1.2.1. Mount (Tırmanma)

Erkek hayvanın dişi hayvanın arkasına yaklaşarak her iki ön bacağıyla dişinin sırt yan kısımlarını sıkıca kavraması olarak tanımlanmaktadır. Erkek dişiye arkadan yaklaşır, yan kısımlarından sıkıştırarak şekilde sarılır ve seri şeklinde 19–23 Hz’lik frekanslarla (Hull ve Dominguez, 2007) pelvik itme hareketi yapmaya başlar, dişi ise bu sıra bir hareket göstermez. Bu itme hareketleri esnasında erkek genellikle bir ya da iki arka

bacağını kullanır ve penisi çoğunlukla erektedir. Dişi bu esnada vajinasını açık hale getirmek için lordosis postürü alır (sırt kısmını düzleştirerek ya da konkavlaştırarak) ve kuyruğunu bir tarafa doğru çeker. Mountta erkek hayvan neredeyse her zaman pelvisini ittirilmesiyle dişi hayvanın klitorisile doğrudan temas halindedir ve buna bağlı olarak dişi hayvanın klitoral uyarımı gerçekleşir. Mountlar 5-10 saniyelik kısa aralıklarla gerçekleştirilir (Pérez ve Kuhn, 2015; Heijkoop ve ark., 2018; Neville, 2006).

4.1.6.1.2.2. İntromisyon (Vajinal Penetrasyon)

İntromisyon, çiftleşme olayını tanımlar. Mount gibi karakterize edilmekte fakat mounttan farklı olarak hayvanın pelvisini ileri doğru ittirerek penisin vajinaya girmesi söz konusudur. Erkek sıçan dişinin vajinasını tespit ederse derinlemesine ve intravajinal olan bir itme hareketi yapar ve ardından hemen sıçrama yaparak geri çekilir. Bu davranış biçimi güvenilir olarak penil insersiyon ile ilişkilendirilir (Snoeren, 2010) ayrıca bu, sıçanlarda ve diğer kemirgenlerde intromisyonun ölçüsü olarak kullanılır. Fare ve diğer bazı türlerde erkek, intromisyon boyunca tekrarlayan intravajinal itme hareketleri sergiler. Ejakülasyondan önce meydana gelen intromisyonların sayısı fertilitenin desteklenmesinde önemli bir etkidir. Ejakülasyon öncesi intromisyon sayısında olan artış ejakülattaki sperm sayısını artırır ve spermin dişiye geçişini kolaylaştırır (Adler ve Toner, 1986; Toner ve ark., 1987). Vajinal intromisyonundan hemen sonra erkek hayvan dişiden ayrılır ve penisin şişliğini indirmek için penisini yalar (Ågmo, 1997; Besong ve ark., 2018; Snoeren ve ark., 2014). Hem anogenital keşif hem de çiftleşme fazındaki tüm bu davranışlar erkek hayvanın cinsel motivasyonunu/istek (libido) yansıtan parametrelerdir (Heijkoop ve ark., 2018).

4.1.6.1.3. Ejakülatör Faz (Executive)

Mount ve intromisyon serilerinden sonra erkek hayvan ejakülasyona ulaşır. Ejakülasyon derin penetrasyon olup emisyon ve atılma olmak üzere 2 fazdan meydana gelmektedir. Emisyonda, seminal sıvının üretraya salgılanması ve hareketi söz konusu iken; atılma fazında üretral içeriğin güçlü ejeksiyonu gerçekleşmektedir. Bu iki faz son derece senkronize bir şekilde meydana gelmektedir (Besong ve ark., 2018; Chan ve ark., 2010; Snoeren ve ark., 2014). Erkek sıçanlarda ejakülasyona ulaşmak için genellikle 10-20 intromisyon gereklidir ve bu intromisyonlar ortalama 2-10 dakika sürmektedir. Toplam 7-8 ejakülasyondan sonra erkek sıçanlar seksüel doygunluğa ulaşır ve genellikle 1-3 gün boyunca cinsel bir aktivite göstermezler (Hull ve Dominguez, 2007). Bir ejakülasyondan sonra, erkek hayvan tekrar herhangi bir cinsel davranışa başlamadan önce ortalama 5 dakika dinlenir ki bu döneme ejakülasyon sonrası aralık denir (Chan ve ark., 2010; Snoeren ve ark., 2014). Ejakülatör faz erkek hayvanın cinsel performansını (potency) yansıtır (Ågmo, 1997). Ejakülasyon sonrası erkek hayvan kendisini temizler ve dinlenme dönemi olarak da tanımlayabileceğimiz postejakülatuar aralık (PEI) oluşur (Hull ve Dominguez, 2007). PEI, bazı türlerde 30 saniye gibi çok kısa bir süreken bazı türlerde saatlerce hatta günlerce sürebilmektedir (Dewsbury, 1972). Sıçanlarda ise 5-10 dakika kadardır (Snoeren ve ark., 2014).

4.1.7. Çiftleşmede Kullanılan Standart Cinsel Davranış Testinin Amaçları ve Elde Edilen Verilerin Analizi ve Yorumlanması

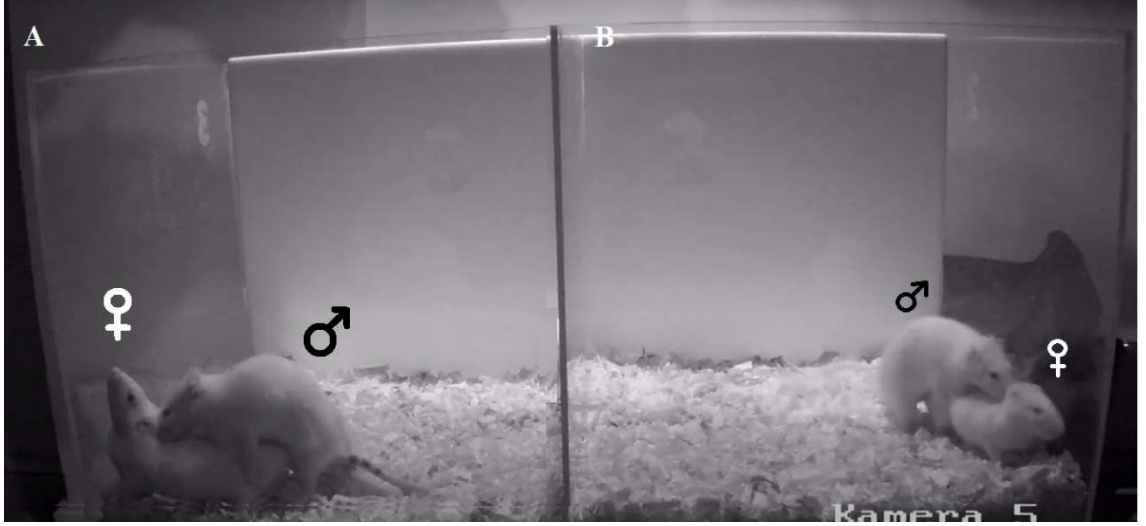
Erkek cinsel davranışının laboratuvar testleri çoğunlukla erkeğin çiftleşme ihtimalini arttırmak amaçlı düzenlenir. Erkeğin durumunu yansıtan kayıtların ölçümünün güvenilir sonuçlar verebilmesi için erkeğe reseptif bir partner sunulur. Dişi hayvan erkek

hayvana sunulmadan erkek ortama alıştırılıp, seksüel etkileşimin çevre kaynaklı süre değişimini engellemek adına erkek hayvana belirli süreler verilmektedir. Eğer erkek belirlenen süreçte çiftleşmeye başlamazsa yanındaki dişi değiştirilir. Ayrıca bu durum, erkeğin her zaman alışkın olduğu partnerine karşı olan ilgisizliğinden de kaynaklanabilir. Test şartları hayvanların etkileşimlerini farklı açılardan olumsuz etkileyebilmektedir. Buna rağmen cinsel davranışı tamamen göstermelerine olanak sağlanır. Cinsel davranışta test uzunluğu genellikle hem davranışsal hem de zamansal ölçümler sonucunda belirlenmektedir. Örneğin bir erkeğe çiftleşmeye başlaması için belirli bir süre tanınır. Eğer erkek çiftleşmeye başlarsa çiftleşmeyi tamamlaması için belirli bir süre verilir (örneğin ejakülasyona ulaşması için ilk intromisyondan itibaren 30 dakika). Bu kriteri de karşılıyor ise çiftleşmeye devam etmesi için yine belirli bir süre tanınır (örneğin ejakülasyon sonrası intromisyon için 15 dakika) (Pfaff ve Joels, 2016).

4.1.7.1. Çiftleşme Faktör Analizi

Çiftleşme süreci, kavramsal olarak çok sayıda kategorinin bir araya gelmesi ile tamamlanan bir süreçtir:

- ▲ **İntromisyon latensi (IL);** hayvanların bir araya geldiği ilk andan ilk intromisyona kadar geçen süreyi ifade etmektedir (Şekil 12-A).
- ▲ **Mount latensi (ML);** hayvanların bir araya geldiği ilk andan ilk mounta kadar geçen süreyi ifade etmektedir (Şekil 12-B).



Şekil 12. A) İntromisyonun (vajinal penetresyon) gerçekleştiği görüntü, B) Mountun (tırmanma) gerçekleştiği görüntü

- ▲ **Ejakülasyon latensi (EL);** ilk intromisyonundan ilk ejakülasyona kadar geçen süreyi ifade etmektedir (Test süresince, ejakülasyon göstermeyen hayvanlar için ejakülasyon latensi 30 dakika olarak kabul edilmiştir). Ejakülasyon derin penetrasyon sonucu gerçekleşir ve ejakülasyon esnasında erkek sıçanın kollarını açarak hareketsiz bir duruş sergilemesi söz konusudur (Şekil 13).



Şekil 13. Cinsel davranış testi esnasında 3 numaralı bölmede erkek sıçanın dişi sıçan ile derin penetrasyonu sonrası ejaküle olup kollarını açarak hareketsiz kaldığı an

- ▲ **İntromisyon frekansı (IL/IF);** 30 dakika içerisinde gerçekleşen toplam intromisyon sayısını ifade etmektedir (Pfaff ve Joels, 2016).
- ▲ **Mount frekansı (ML/MF);** 30 dakika içerisinde gerçekleşen toplam mount sayısını ifade etmektedir (Pfaff ve Joels, 2016).
- ▲ **Ejakülasyon frekansı (EL/EF);** 30 dakika içerisinde gerçekleşen toplam ejakülasyon sayısını ifade etmektedir.
- ▲ **Post ejakulatör interval (ejakülasyon sonrası aralık) (PEI);** ilk ejakülasyondan sonra hayvanın göstermiş olduğu ilk mount ya da intromisyona kadar geçen süreyi ifade etmektedir.
- ▲ **İntromisyon oranı (IO);** toplam intromisyon sayısının toplam mount ve intromisyon sayısına bölünmesiyle elde edilen değerdir (IF/MF+IF) (Heijkoop ve ark., 2018).
- ▲ **Çiftleşme oranı (ÇO);** toplam mount ve intromisyon sayısının ilk mount/intromisyondan ejakülasyona kadar geçen süreye bölünmesiyle elde edilen değerdir (Grønli ve ark., 2005; Heijkoop ve ark., 2018).

Tüm bu parametreler ile birlikte, cinsel davranış yoğunluğunun genel bir bilimsel ölçütü olarak ifade edilen cinsel aktivite indeksinin (CAİ) belirlenmesinde aşağıdaki formül kullanılmıştır.

$$CAİ = \log (1/ML \times t) + \log (1/IL \times t) + \log (1/EL \times t) \sqrt{(MF + IF) + Y}$$

Bu formülde “t” cinsel davranış testinin süresini saniye olarak ifade etmekte olup 1800 olarak kullanılmıştır. “Y” ise hayvan ejakülasyon gösterdiğinde 4 ve

göstermediğinde ise 0 olarak alınmıştır. Mount, intromisyon ve ejakülasyon latensleri ise saniye olarak kullanılmıştır (Agmo ve ark., 1987).

MF ve IF, libido (seksüel arzulama) ve potensin ayracı; ML ve IL ise seksüel uyarılmanın ayracı olarak kullanılırlar. Ayrıca MF ve IF’de meydana gelen artış ve ML ve IL’de oluşan azalış, libido ve potensdeki artışı ifade etmektedir (JianFeng ve ark., 2012). Bununla birlikte intromisyon, penil kasların aktivitesinde uyum ve yeterli ereksiyon olmadan gerçekleşmeyeceği için IF değeri ereksiyon kalitesinin bir işareti olarak da kabul edilmektedir (Snoeren ve ark., 2014). IO değeri ise, ereksiyonun bir ayracıdır ve tarafsız bir potens ölçüm değeri olarak değerlendirilmektedir (Allouh, 2015). EL değerinde oluşacak azalma ise çoğunlukla cinsel davranışın kolaylaştığı anlamına gelir. Genellikle bu durumla birlikte IO’da artış görülür veya ejakülasyondan önceki intromisyon sayılarının azalması yani ejakülasyon eşiğinde düşme görülür (Heijkoop ve ark., 2018).

4.1.8. Deneyin Sonlandırılması

Deneyin sonlandırılması için cinsel davranış testlerinin tamamlanmış olması esas alınmıştır. Deneyin son gününde hayvanlar anesteziye alınmadan dekapite edilmiştir. Ardından sıçanların kafatası açılarak beyinleri çıkarılıp kuru buz üzerinde dondurularak analiz yapılncaya kadar -80 °C’de muhafaza edilmiştir. Dekapitasyonu takiben hayvanlardan alınan kan numuneleri 4500 rpm hızda 5 dakika santrifüj edilmiş (Hettich, Almanya) ve elde edilen serum örnekleri analiz yapılncaya kadar -20 °C’de saklanmıştır. Dekapitasyon sonrası çıkarılan beyin dokusu kuru buz üzerine alınarak dondurulmuş ve mikrodiseksiyon ve mikropanç işlemleri gerçekleştirilene kadar -80 °C’de muhafaza edilmiştir. Ayrıca histolojik analizler için testis dokuları bouin solüsyonuna (MOSLAB,

Türkiye) alınmıştır. Sıçanların epididimisleri ise sperm parametrelerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır.

4.2. Değerlendirme ve Analiz Süreçleri (2. Aşama)

4.2.1. Histolojik Değerlendirmeler ve İncelemeler

4.2.1.1. Testis

Kronik asprosin uygulamasının testis üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla, deney sonunda testis dokuları sırasıyla %10'luk formaldehit ve bouin solüsyonlarında fiksasyon işlemine tabi tutuldu. Bouin solüsyonunda fiks edilen testis dokuları sırasıyla %50'lik, %60'lık ve %70'lik etanol ile yıkandı. Yıkanan dokular rutin histolojik takip serilerinden (Tablo 1) geçirilerek parafine (Sigma-Aldrich Paraplast Embedding Media, U.S.A) gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Hazırlanan preparatlara Hematoksilen-Eozin (HveE) ve Masson'un üçlü boyaması uygulandı. Testis hasarının tespiti için her bir kesitteki histopatolojik bulgular semikantitatif olarak skorlandı: yok (0), çok az (1), orta (2), yoğun (3). Ayrıca tüm preparatlarda x20'lik büyütmede rastgele seçilmiş alanlarda her bir grup için 200 adet seminifer tübülde çap ve germinal epitel kalınlığı ölçümü yapıldı.

Tablo 1. Histolojik Doku Takip Basamakları

Basamak	İşlem	Süre
1	%70 Alkol	2 Saat
2	%80 Alkol	1 Saat
3	%96 Alkol	1 Saat
4	%96 Alkol	1 Saat
5	%100 Alkol	1 Saat
6	%100 Alkol	1 Saat
7	Ksilol	1 Saat
8	Ksilol	1 Saat
9	Sert Parafin (Etüv İçerisinde)	Gece boyu
10	Gömme	

4.2.2. Sperm Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Kronik asprosin uygulamasının sperm parametreleri üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla, deney sonunda sıçanların sağ kauda epididimisi alınarak epididimis ağırlığı, sperm konsantrasyonu ve total motilite belirlenmiştir. Bu amaçla, her bir hayvanın sağ kauda epididimisi Tris buffer solüsyonu içerisinde bir bistüri yardımıyla iyice parçalanarak spermelerin sıvıya geçişi sağlanmıştır. Öncelikli olarak sıcaklığı 38 °C'ye ayarlanmış mikroskobun ısıtma tablasına bir lam yerleştirilerek ısıtılmıştır. Ardından bu lama 38 °C'deki 200 µL Tris buffer solüsyonu [3.63 g Tris (hidroksimetil) aminometan (Merck-Millipore, Almanya), 0.5 g glukoz (Merck-Millipore, Almanya), 1.99 g sitrik asit (Merck-Millipore, Almanya) ve 100 mL distile su] damlatılmıştır. Daha sonra her bir hayvanın sağ kauda epididimisinden kesi yapılarak alınan ve spermatozoon içeren bir damla süspansiyon (yaklaşık 5-10 µL) 38 °C'deki Tris buffer solüsyonu üzerine damlatılmış ve bir lamel yardımıyla karıştırılarak homojen hale getirilmiştir. Hemen ardından ışık mikroskobunun 400'lük büyütmesinde motilite tayini yapılmıştır. Değerlendirmede, her bir hayvana ait örnek için 3 farklı mikroskop sahası incelenmiş ve

incelenen bu sahaların ortalama değerleri % motilite oranı olarak hesaplanmıştır (Türk ve ark., 2008).

Sperm konsantrasyonunun tayini için hemositometrik yöntem kullanılmıştır. Deney sonunda her bir hayvandan alınan sağ kauda epididimis, petri kutusu içerisinde yer alan 1 mL serum fizyolojikte bir bistüri yardımıyla iyice parçalanmıştır. Ardından epididimal dokudaki tüm spermatozoonların sıvıya geçmesi için bu karışım oda sıcaklığında 4 saat inkübasyona bırakılmıştır. Bekleme süresi tamamlandıktan sonra, spermatozoon içeren süpernatant eritrosit pipetinin 0.5 çizgisine kadar ve %1'lik eozin solüsyonu (Merck-Millipore, Almanya) ise 101 çizgisine kadar çekilmiş ve homojenizasyonun sağlanması için pipet kısa bir süre baş ve işaret parmağı arasında çalkalanmıştır. Daha sonra pipetteki karışımdan yaklaşık 10 µl Improved Neubauer sayım lamına alınmış ve 400 küçük kareye düşen spermler sayıldıktan sonra hesaplama yapılarak sağ kauda epididimal dokudaki sperm sayısı belirlenmiştir (Türk ve ark., 2008).

4.2.3. Hormon Analizleri

Tez çalışmasının bu aşamasında, kronik asprosin uygulamasının üreme hormonları üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla, deney sonunda alınan serum numunelerinden ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay/Enzim Bağlantılı İmmunosorbent Testi) yöntemiyle FSH, LH, testosteron, oksitosin, prolaktin ve kisspeptin seviyeleri ölçölmüştür. Ölçülen hormonlara ait kitler ve kitlerin hassasiyeti ile ölçüm aralıkları aşağıda verilmiştir:

- ▲ Rat spesifik FSH ELISA kitinin (E-EL-R0391; Elabscience, ABD) hassasiyeti 1.88 ng/mL olup ölçüm aralığı 3.13-200 ng/mL'dir. Deney sonunda standartlar ve serum numunelerinden FSH plate'i için elde edilen optik dansiteler otomatik

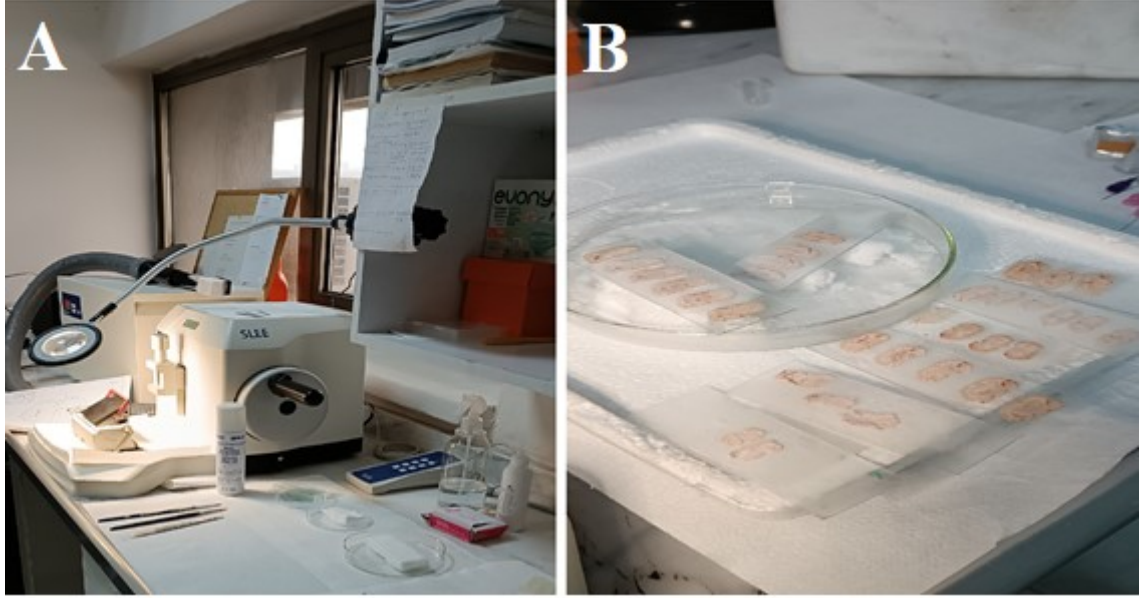
ELISA plate okuyucuda (Thermo Scientific, ABD) 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür.

- ▲ Rat spesifik LH ELISA kitinin (E-EL-R0026; Elabscience, ABD) hassasiyeti 0.94 mIU/mL olup ölçüm aralığı 1.56-100 mIU/mL'dir. Deney sonunda standartlar ve serum numunelerinden LH plate'i için elde edilen optik dansiteler otomatik ELISA plate okuyucuda (Thermo Scientific, ABD) 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür.
- ▲ Rat spesifik testosteron ELISA kitinin (E-EL-0155; Elabscience, ABD) hassasiyeti 0.17 ng/mL olup ölçüm aralığı 0.31-20 ng/mL'dir. Deney sonunda standartlar ve serum numunelerinden testosteron plate'i için elde edilen optik dansiteler otomatik ELISA plate okuyucuda (Thermo Scientific, ABD) 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür.
- ▲ Rat spesifik oksitosin ELISA kitinin (E-EL-0029; Elabscience, ABD) hassasiyeti 9.38 pg/mL olup ölçüm aralığı 15.63-1000 pg/mL'dir. Deney sonunda standartlar ve serum numunelerinden oksitosin plate'i için elde edilen optik dansiteler otomatik ELISA plate okuyucuda (Thermo Scientific, ABD) 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür.
- ▲ Rat spesifik prolaktin ELISA kitinin (E-EL-R3006; Elabscience, ABD) hassasiyeti 1.88 ng/mL olup ölçüm aralığı 3.13-200 ng/mL'dir. Deney sonunda standartlar ve serum numunelerinden prolaktin plate'i için elde edilen optik dansiteler otomatik ELISA plate okuyucuda (Thermo Scientific, ABD) 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür.
- ▲ Rat spesifik kisspeptin ELISA kitinin (E-EL-R2530; Elabscience, ABD) hassasiyeti 46.88 pg/mL olup ölçüm aralığı 78.13-5000 pg/mL'dir. Deney sonunda standartlar ve serum numunelerinden kisspeptin plate'i için elde edilen

optik dansiteler otomatik ELISA plate okuyucuda (Thermo Scientific, ABD) 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür.

4.2.4. Beyin Dokusunda Mikrodiseksiyon ve Mikropanç İşlemleri

Dekapitasyonu takiben hayvanların kafaları alınarak, oksipito-frontal yönde her iki paryeto-temporal sütür hatları boyunca kemik dokuları kesilmiş ve künt diseksiyonla hassas bir şekilde çıkarılan beyin dokusu kuru buz üzerine alınarak donması sağlanmıştır. Ön frontal bölge ve serebellumun distal bölgesi düzgün bir şekilde kesilen beyinin ventral yüzeyi alta, frontal yüzü üste gelecek şekilde, -25 °C'ye ayarlanmış soğutmalı mikrotomun (Leitz, Wetzlar, Almanya) platformuna dondurucu jel (Leica Instrument, Nussloch, Almanya) yardımıyla sabitlenerek tutturulmuştur (Şekil 14-A). Sıçan beyin atlasından elde edilen sterotaksik koordinatların rehberliğinde 1 mm kalınlıktaki koronal mikrodiseksiyonlarla korpus kallozuma ulaşılmıştır. Elde edilecek kesitlerden DMH, ARC ve RP3V hipotalamik bölgeleri micro-panç yöntemiyle diseksiyon mikroskobu kullanılarak çıkarılmıştır (Şekil 14-B). Panç işlemi 0.3 ve 0.7 µm iç çapa sahip özel panç iğneleriyle gerçekleştirilmiş ve panç yapılan hipotalamik çekirdek dokuları hemen kuru buza temas ettirilerek çözünmemeleri sağlanmış ve kuru buz kabındaki plastik ependorf tüplere yerleştirilmiştir. DMH, ARC ve RP3V içeren ependorf tüplere internal standart olarak 50 µl 3,4 dihidroksibenzilamin hidrobromid (DHBA) ile 100 µl 0.1M HCl ilave edilmiştir. Vorteks ile homojenize oluncaya kadar 5-6 dk karıştırıldıktan sonra numuneler santrifüj cihazına alınmıştır. +4 °C sıcaklıkta 3000 devir/dk hızında 10 dk. santrifüj edildikten sonra tüplerin üst bölgesinde kalan berrak süpernatant mikropipetle alınarak 0,5 ml'lik ependorf tüplere koyulmuştur. İçinde çökelti kalan diğer tüplerle birlikte kuru buz kabında dondurularak analiz edilinceye kadar derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.



Şekil 14. A) Soğutmalı mikrotom cihazı. **B)** Koronal mikrodiseksiyonlar ve 0.3-0.7 µm çapında panç işlemi yapılmış kesitler

4.2.4.1. RNA İzolasyonu, cDNA Sentezi ve Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR)

Beynin DMH, ARC ve RP3V bölgelerinde cinsel davranışla ilişkili nöropeptitler ve bunlara ait reseptörlerden olan *kisspeptin* (*Kiss1*) gen ifadesi ve RF-amide ilişkili peptit-3 (*RFRP*) gen ifadesi analizleri qPCR ile gerçekleştirilmiştir. qPCR analizleri Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD'dan Prof. Dr. Bayram YILMAZ ve Dr. Öğr. Üyesi. Cihan Süleyman ERDOĞAN tarafından yapılmıştır.

4.2.4.1.1. RNA İzolasyonu ve cDNA Sentezi

Yabanıl tip hayvanların bir kısmı anestezi altında %0,9'luk NaCl çözeltisi ile transkardiyak yolla perfüze edildi ve beyin diseksiyonu sağlandı. Ardından diseksiyonu sağlanan beyinlerden vibratom yardımıyla ARC bölgesini içeren 250 µm kalınlığında

kesitler alındı. Elde edilen kesitlerden ARC bölgesi diseke edildi ve RNA izolasyonu öncesi -80 °C’de muhafaza edildi.

Dokuların üzerine 500 µL TRIzol ve paslanmaz çelik boncuklar (NextAdvance, SSB14B-RNA) eklendikten sonra homojenizatörde (Bullet Blender® Storm 24, NextAdvance) beş dakika süre ile 10. hız kademesinde homojenizasyonu gerçekleştirildi. Homojenatın ardından 10,000 x G’de iki dakika santrifüje alındı ve RNA içeren üst faz 1,5 mL’lik temiz tüplere aktarıldı. Ardından TRIzol’ün üzerine 500 µL %100 etanol eklenerek karışım solüsyon iyice karıştırıldı. Sonrasında total RNA izolasyonu, RNA izolasyon kiti (Direct-zol RNA Miniprep Plus Kit; Zymo Research, R2072) kullanılarak ve üretici tarafından belirtilen protokol uygulanarak gerçekleştirildi.

Elde edilen RNA örneklerinin saflık ve konsantrasyonları NanoDrop™ 2000 spektrofotometre (Thermo Scientific™, ND-2000) kullanılarak belirlendi. Her RNA örneğinden eşit miktarda RNA’dan cDNA sentezi, cDNA sentez kiti (iScript™ cDNA Synthesis Kit; BioRad, 1708891) kullanılarak ve üretici tarafından belirtilen protokol uygulanarak gerçekleştirildi. Sentezlenen cDNA örnekleri qPCR analizleri için kullanılabilecek kadar -20 °C’de muhafaza edildi.

4.2.4.1.2. Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR)

Kronik asprosin uygulamasının DMH, ARC ve RP3V beyin bölgelerindeki kisspeptin ve RFRP3 nöronları ile ilgili transkriptlerin ifadelerine etkileri qPCR yöntemiyle incelendi. qPCR reaksiyonları Sybr Green temelli reaksiyon karışımı (SsoAdvanced Universal SYBR Green Supermix, BioRad, 172-5271) kullanılarak InstaQ96 qPCR cihazı (HiMedia) gerçekleştirildi.

Numunelerden genomik DNA'yı çıkarmak için numuneler DNase ile işlendi. İzole edilmiş RNA'nın miktarı belirlendi ve cDNA, üreticinin talimatlarına göre rastgele primerler ve oligo (dT) ve eşit miktarlarda RNA (50-100 ng) içeren ters transkripsiyon kiti (iScript™ cDNA Sentez Kiti, Bio-Rad, 1708891) kullanılarak senteziz gerçekleştirildi. Hedef transkriptlere yönelik primerler, *kisspeptin*, *RFRP3* ve referans transkripti β -Actin (Oligomer Biyoteknoloji, Türkiye), çevrimiçi primer tasarım aracı Primer3web sürüm 4.1.0 (<https://primer3.ut.ee/>) kullanılarak tasarlandı. Primerler 250 nM konsantrasyonda kullanıldı. Diziler, CFX96 Dokunmatik Gerçek Zamanlı PCR Tespit Sisteminde (Bio Rad) SsoAdvanced™ Universal SYBR® Green Supermix (Bio Rad, 1725270) kullanılarak qPCR ile amplifiye edildi. Primer dimerlerin yokluğu doğrulandı ve her primer için erime eğrisi analizinde tek bir belirgin tepe noktası gözlemlendi. Kontrol grubuna karşı göreceli gen ifadeleri, $2^{-\Delta\Delta C_t}$ yöntemi kullanılarak değerlendirildi ve kontrol grubuna göre kat değişim olarak ifade edilmiştir (Rao ve ark., 2013).

Reaksiyon başına kullanılan karışımının içerikleri Tablo 2’de listelenmiştir. Referans gen olarak β -Aktin kullanılmıştır. Primerlerin dizileri Tablo 3’te verilmiştir. qPCR reaksiyon döngüleri F: ileri; R: Geri Tablo 4’te verilmiştir. Her reaksiyon sonrası erime eğrisi oluşturulup primer dimerleşmesi olmadığı gösterilmiştir.

Tablo 2. Bir reaksiyon tüpü için (10 μ L) qPCR reaksiyon içeriği

	Hacim (μ L)
cDNA	1
İleri primer (10 μ M)	0,25
Geri primer (10 μ M)	0,25
Master mix (2x)	5
dH ₂ O	3,5

Tablo 3. qPCR deneylerinde kullanılan primerlerin dizileri

Primer	Dizi (5'→3')	Erişim numarası
Kiss1_F	GGAAGCTCGTTAATGCCTGGC	NM_181692.2
Kiss1_R	AGGCTGACATGTCCTTCTCG	
Rfrp-3_F	TCAAGAGCAACCTAGGAAAC	AB040288.1
Rfrp-3_R	ATACTGACAGGAATGATGGC	
β -Aktin_F	TCTTCCAGCCTTCCTTCCTG	NM_031144
β -Aktin_R	CACACAGAGTACTTGCGCTC	

Tablo 4. *Kisspeptin* ve *RFRP3* için qPCR döngüleri

Döngü	Sıcaklık (°C)	Süre (sn)	Döngü sayısı
İlk denatürasyon	95	30	1
Denatürasyon	95	15	
Tavlama	47	20	45
Uzama	60	20	

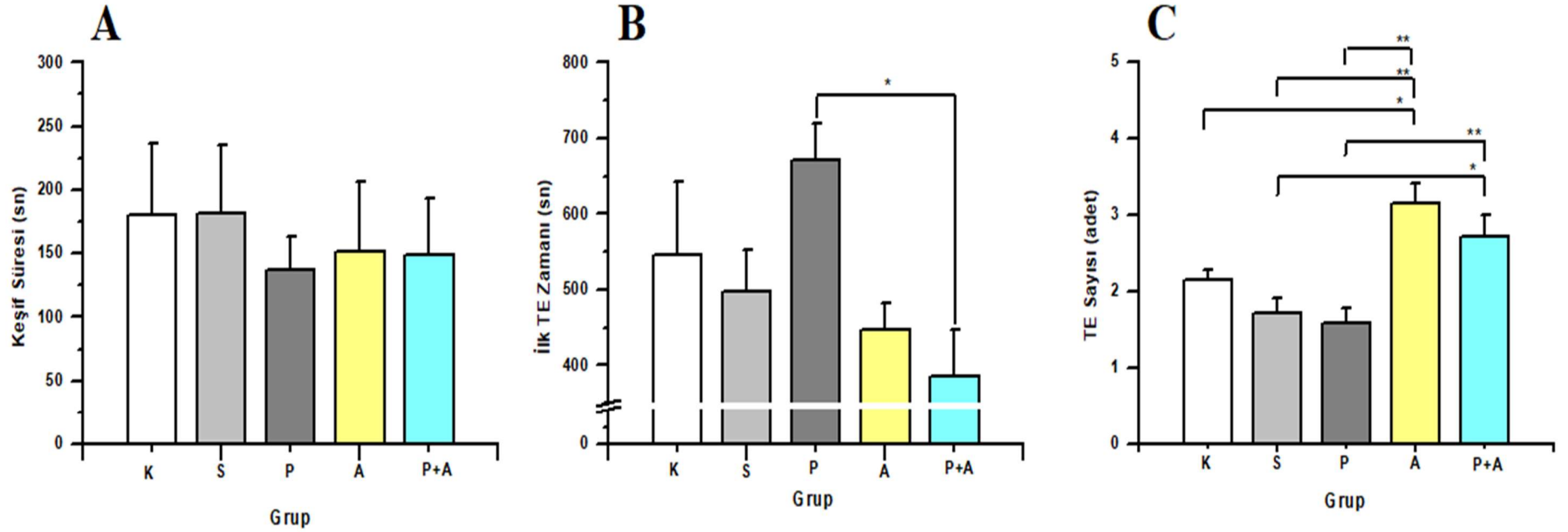
4.2.5. İstatistiksel Analiz

Tez çalışmasının tüm deneysel aşamalarında elde edilen veriler, istatistiksel açıdan SPSS 23.0 for Windows programı, Origin 8.0 ve GraphPad Prism yazılımı (GraphPad Software, ABD) kullanılarak değerlendirilmiş ve ortalama $\pm$ standart hata (ort $\pm$ SH) olarak verilmiştir. Verilerin dağılımının normalliğini doğrulamak için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Aykırı veri analizi ROUT metodu (Q= %1) ile gerçekleştirildi (Motulsky ve Brown, 2006). Kontrol grupları ile paroksetin ve asprosin uygulanan deney grupları arasındaki karşılaştırmalar, parametrik veriler için unpaired Student's t-testi ile gerçekleştirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesi ve gruplar arası farklılıklar için tek yönlü varyans analizi ve bu analizi takiben post-hoc Dunnett's testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen veriler için non-parametrik test olan Mann-Whitney U-testi kullanılmıştır. Tüm testlerde *p* değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

5.1. Temassız Ereksiyon Testi (TET)

Temassız ereksiyon testinde kronik i.c.v. asprosin uygulamasının, paroksetin etkili cinsel fonksiyon bozukluğu olan sıçanlara kıyasla ilk TE zamanını ($p<0.05$) azalttığı, TE sayısı artırdığı ($p<0.01$), belirlenmiş, ayrıca asprosin grubu sıçanlarında TE sayısının kontrol grubuna kıyasla arttığı ($p<0.05$) görülmüştür (Şekil 15). TET'e ait diğer parametrelerde asprosin ve kontrol grubu sıçanları arasında farklılık gözlenmemiştir.



Şekil 15. Temassız ereksiyon testi sonuç grafikleri. **A)** Keşif süresi (Erkek sıçanın dişi sıçana ulaşmaya çalışma süresi), **B)** İlk TE zamanı (İlk ereksiyonun meydana gelme süresi) **C)** TE sayısı (Test süresi boyunca meydana gelen toplam ereksiyon sayısı)

Veriler $\text{ort} \pm \text{SH}$ şeklinde verilmiştir, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, one-way ANOVA ve Post-Hoc Tukey testi, $n=12$). K: Kontrol, S: Sham kontrol, P: Paroksetin, A: Asprosin, P+A: Paroksetin+asprosin grubunu ve TE: Temassız ereksiyonu temsil etmektedir

5.2. Cinsel Davranış Testi (CDT)

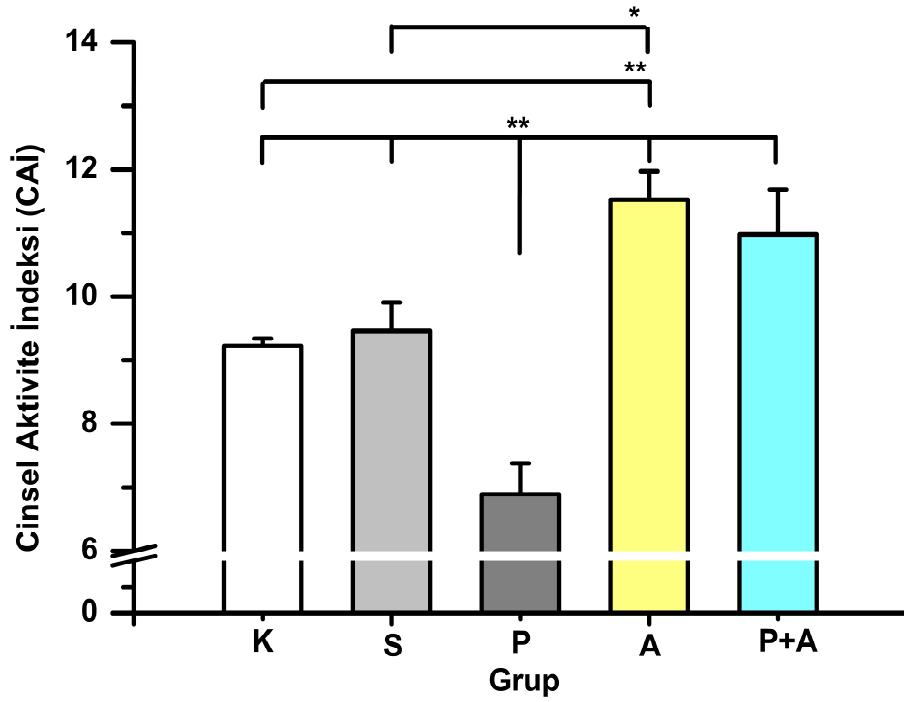
Cinsel davranış testinde kronik i.c.v. asprosin uygulamasının cinsel davranış parametreleri üzerine etkileri Tablo 5’te gösterilmiştir. İntraserebroventriküler asprosin uygulamasının paroksetin etkili cinsel fonksiyon bozukluğu olan sıçanlara kıyasla mount latensini, intromisyon latensini ve ejakülasyon latensini azalttığı tespit edilmiştir ($p<0.01$). Bunun yanı sıra kronik i.c.v. asprosin uygulamasının mount frekansını, intromisyon frekansını, ejakülasyon frekansını, çiftleşme oranını ve CAİ’yi artırdığı belirlenmiştir ($p<0.01$). Ayrıca asprosin grubunda ejakülasyon frekansı, mount frekansı, çiftleşme oranı ve CAİ’nin kontrol grubuna kıyasla arttığı belirlenmiştir ($p<0.01$). Yapılan analizlerde diğer parametrelerde gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.

Cinsel davranış testlerinde, kronik paroksetin ve/veya asprosin uygulamasının üreme davranışı üzerindeki etkileri, cinsel davranış deneyleri sonucunda elde edilen verilerinde hesaba katılarak elde ettiğimiz CAİ sonucu ile de belirlenmiştir. Yapılan CDT’de elde edilen sonuçlara göre kontrol grupları (kontrol ve sham kontrol) CAİ’leri arasında farklılık gözlenmemiştir. Paroksetin uygulaması yapılan paroksetin grubu sıçanlarında kontrol gruplarına kıyasla CAİ azalmıştı ($p<0.01$). Kronik asprosin uygulamasının yapıldığı yani asprosin grubu ve paroksetin+asprosin grubu sıçanlarının CAİ’i sham kontrol grubuna göre arttığı görüldü ($p<0.01$). Asprosin uygulamasının yapıldığı asprosin ve paroksetin+asprosin grupları arasında CAİ yönünden farklılık yoktu ancak asprosin ve paroksetin+asprosin gruplarındaki CAİ cinsel fonksiyon bozukluğu oluşturulan paroksetin grubuna göre artış göstermişti ($p<0.01$) (Şekil 16).

Tablo 5. Erkek sıçanlarda paroksetin ve/veya asprosin uygulamasının cinsel davranış üzerindeki etkileri

Gruplar	Kontrol	Sham kontrol	Paroksetin	Asprosin	Paroksetin+asprosin
ML (s)	110.875±7.824	113.376±25.685	292.625±38.813	34.625±1.882 ^{##}	20.428±4.329 ^{##}
IL (s)	123.5±23.296	88.75±16.454	158.25±54.159	70.428±5.964 [#]	37.857±5.783 ^{##}
EL (s)	703.125±18.586	661. ±45.616	1110.5±74.751	714.125±20.294 ^{##}	717.333±139.037 ^{##}
MF	2.375±0.119	3.5±0.614	2.125±0.21	9.25±1.229 ^{** ##}	6±0.654 ^{* #}
IF	43.375±1.461	44.876±2.029	29.25±1.827	48.375±4.228 ^{##}	43.571±3.463 [#]
EF	1.75±0.106	2±0	1±0 [*]	2.5±0.123 ^{** ##}	1.857±0.294 ^{##}
PEI (s)	398.375±5.268	356.713±16.564	408±10.437	403.5±11.132	337.166±12.722 ^{##}
IO	0.947±0.003	0.873±0.011	0.929±0.008	0.834±0.02 ^{** ##}	0.879±0.01 [*]
ÇV (%)	0.065±0.001	0.1±0.018	0.029±0.002	0.081±0.006 ^{** ##}	0.092±0.019 ^{##}

Veriler ort ± SH olarak gösterilmiştir (* $p<0.05$; ve ** $p<0.01$; kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, # $p<0.05$; ve # $p<0.01$; paroksetin grubuyla karşılaştırıldığında)



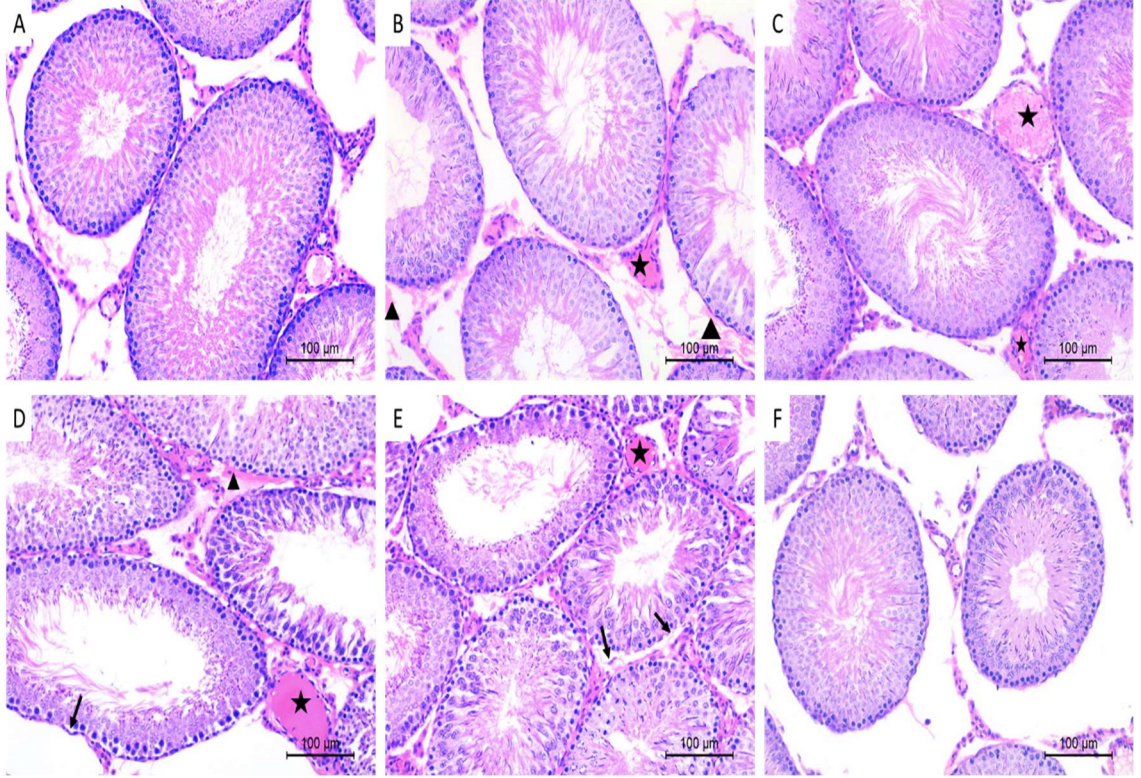
Şekil 16. Paroksetin ve/veya asprosin uygulamasının CAİ üzerindeki etkileri. Veriler ort $\pm$ SH olarak gösterilmiştir

* $p < 0.05$; ve ** $p < 0.01$ anlamlı farklılık olarak belirlenmiştir (one-way ANOVA ve Post-Hoc Tukey testi, $n=12$). K: Kontrol, S: Sham kontrol, P: Paroksetin, A: Asprosin ve P+A: Paroksetin+asprosin grubunu temsil etmektedir

5.3. Histolojik Değerlendirmeler

Kontrol grubuna ait kesitlerde seminifer tübüller ve interstisyel alan normal histolojik görünümdeydi (Şekil 17-A). Sham kontrol grubuna ait kesitlerde interstisyel alanda ödem ve vasküler konjesyon (Şekil 17-B), asprosin grubunda ise vasküler konjesyon (Şekil 17-C) tespit edildi. Ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sham kontrol ve asprosin gruplarındaki histopatolojik değişiklikler istatistiksel açıdan önemsizdi. Paroksetin grubunda kontrol grubuna kıyasla interstisyel alandaki ödemde ve vasküler konjesyonda artış ile seminifer tübül bazal membranlarında ayrılmalar tespit edildi ($p < 0.05$). Ayrıca bu grupta yer yer seminifer tübül germinal epitel dejenerasyonu

izlendi (Şekil 17-D, 17-E). Paroksetin+asprosin grubunda ise paroksetin grubu ile kıyaslandığında tüm histopatolojik değişikliklerde anlamlı bir azalma izlendi. Bu gruptaki kesitler kontrol grubuna oldukça benzerdi ($p<0.05$) (Şekil 17-F). Gruplardaki tüm sıçanlara ait kesitler incelenerek bu bulgulara göre histoskor tablosu oluşturuldu (Tablo 6 ve 7).



Şekil 17. Testis dokusu histolojik görünümü. **A)** Kontrol grubu: Normal görünümlü germinal epitel, Sertoli hücreleri, bazal membran ve interstisyel alan. **B)** Sham kontrol grubu: İnterstisyel alanda ödem (üçgen) ve vasküler konjesyon (yıldız). **C)** Asprosin grubu: Vasküler konjesyon (yıldız). **D)** Paroksetin grubu: Seminifer tübül bazal membranında ayrılma (ok), vasküler konjesyon (yıldız) ve interstisyel alanda ödem (üçgen). **E)** Paroksetin grubu: Seminifer tübül bazal membranında ayrılma (ok) ve vasküler konjesyon (yıldız). **F)** Paroksetin + Asprosin grubu: Normal görünümlü germinal epitel, Sertoli hücreleri, bazal membran ve interstisyel alan. Hematoksilen ve Eozin (x200)

Tablo 6. Testis dokularına ait histolojik skor tablosu

Gruplar	Kontrol	Sham kontrol	Paroksetin	Asprosin	Paroksetin+asprosin	<i>p</i> değeri
İnterstisyel ödem	0.166±0.166	0.333±0.210	2.333±0.210 ^{a,b,c,d}	0.500±0.223	0.333±0.210	0.000
Vasküler konjesyon	0.000±0.000	1.500±0.223 ^a	2.666±0.208 ^{a,b,d}	2.333±0.333 ^{a,d}	0.833±0.166 ^c	0.000
Bazal membranda ayrılma	0.000±0.000	0.333±0.210	2.166±0.307 ^{a,b,c,d}	0.333±0.210	0.166±0.166	0.000

Değerler ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur; ^a: Kontrol grubuna kıyasla, ^b: Sham kontrol grubuna kıyasla, ^c: Asprosin grubuna kıyasla, ^d: Paroksetin+Asprosin grubuna kıyasla *p*<0.05

Tablo 7. Testis dokusuna ait histomorfometrik ölçümler

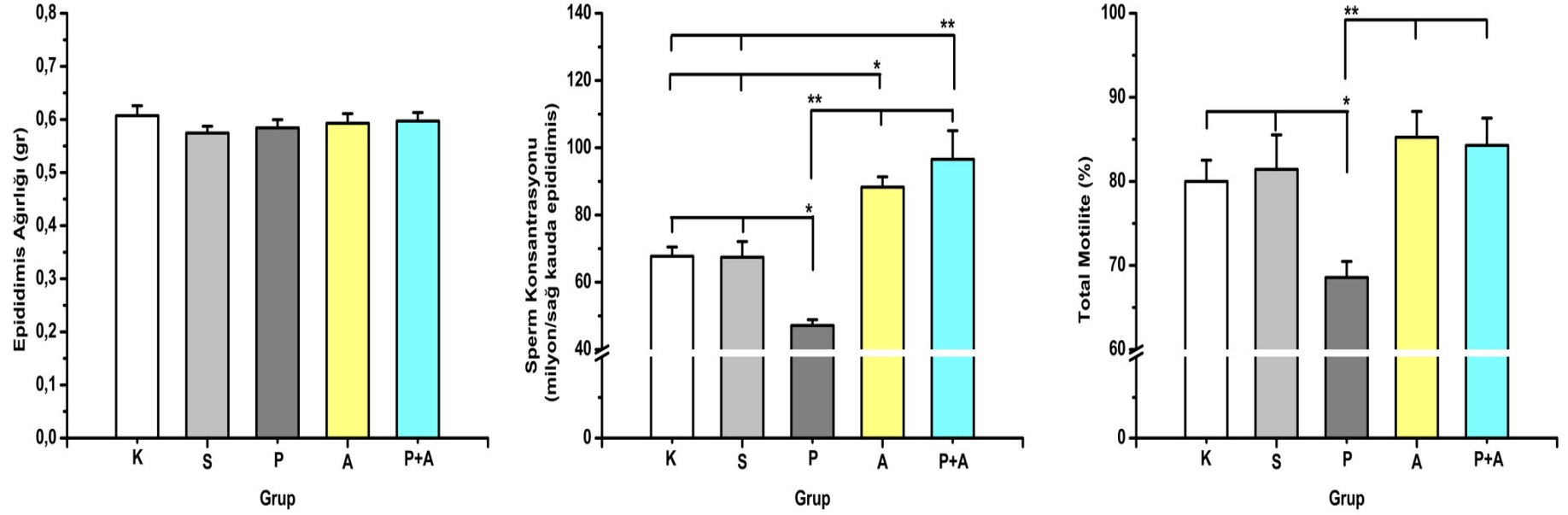
Gruplar	Kontrol	Sham kontrol	Paroksetin	Asprosin	Paroksetin+asprosin	<i>p</i> değeri
Seminifer tübül çapı	260.884±3.573	275.019±3.812	257.101±4.627 ^b	262.984±3.774	295.878±3.977 ^{a,b,c}	0.000
Germinal epitel kalınlığı	74.884±1.529	78.883±1.371 ^c	77.327±1.710 ^c	85.696±1.787 ^{a,b}	90.313±1.809 ^{a,b}	0.000

Değerler ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur; ^a: Kontrol grubuna kıyasla, ^b: Sham kontrol grubuna kıyasla, ^c: Asprosin grubuna kıyasla *p*<0.05

5.4. Sperm Parametreleri

Kontrol, sham kontrol, paroksetin, asprosin ve paroksetin+asprosin gruplarına ait sperm parametreleri Şekil 18’de verilmiştir. Kontrol ve sham kontrol gruplarına ait epididimis ağırlığı, sperm konsantrasyonu ve total motilite oranları verilerinin benzerlik gösterdiği görülmüştür. Deney grupları arasında epididimis ağırlığı yönünden herhangi bir farklılık görünmezken, paroksetin-etkili cinsel fonksiyon bozukluğu modeli oluşturulan paroksetin grubunda sperm konsantrasyonu ve total motilitenin kontrol ve sham kontrol gruplarına göre azaldığı tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Şekil 18-A). Benzer şekilde, sperm konsantrasyonunun kontrol ve sham kontrol gruplarına göre kronik asprosin uygulanan asprosin ($p<0.05$) ve paroksetin+asprosin gruplarında ($p<0.01$) arttığı tespit edilmiştir (Şekil 18-B). Ayrıca total motilite değeri, kontrol ve sham kontrol grubuna kıyasla paroksetin grubunda azalırken ($p<0.05$) aynı değer kronik asprosin uygulaması yapılan asprosin ve paroksetin+asprosin grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($p<0.01$) (Şekil 18-C).

Sonuç olarak, deney grupları arasında epididimis ağırlığı açısından farklılık gözlenmemiştir ancak paroksetin uygulaması ile cinsel fonksiyon bozukluğu oluşturulan paroksetin grubuna kıyasla asprosin uygulanan asprosin ve paroksetin+asprosin gruplarında sperm konsantrasyonu ve total motilitenin arttığı tespit edilmiştir ($p<0.01$) (Şekil 18-B, 18-C).



Şekil 18. İntraserebroventriküler (i.c.v.) kronik asprosin uygulamasının **A)** Epididimis ağırlığı **B)** Sperm konsantrasyonu, **C)** Total motilite (sperm motilitesi) üzerine etkileri

Veriler ort $\pm$ SH olarak gösterilmiştir. * $p < 0.05$; ve ** $p < 0.01$ anlamlı farklılık olarak belirlenmiştir (one-way ANOVA ve Post-Hoc Tukey testi, $n=12$). K: Kontrol, S: Sham kontrol, P: Paroksetin, A: Asprosin ve P+A: Paroksetin+asprosin grubunu temsil etmektedir

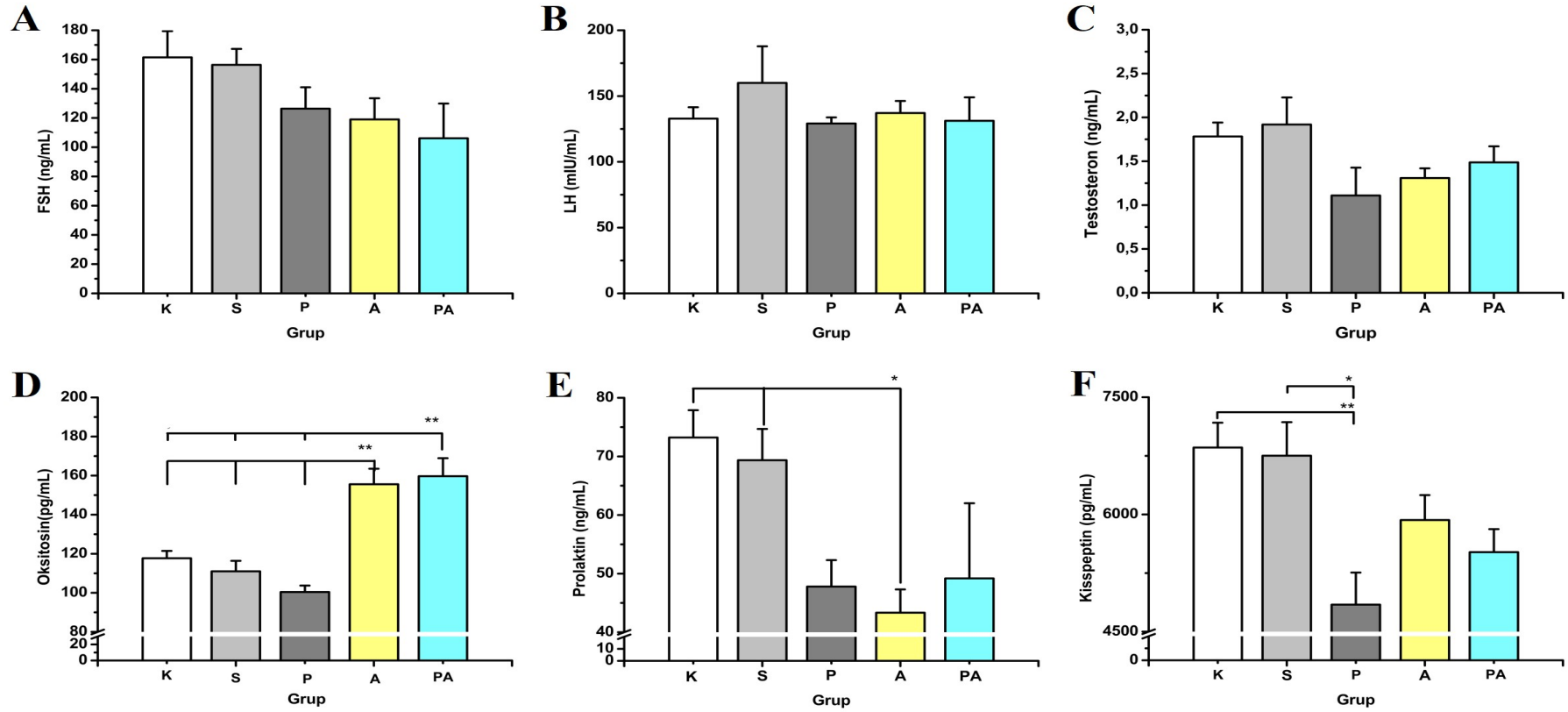
5.5. Serum Hormon Seviyeleri

Kontrol, sham kontrol, paroksetin, asprosin ve paroksetin+asprosin gruplarına ait serum FSH, LH, testosteron, oksitosin, prolaktin ve kisspeptin seviyeleri şekilde gösterilmiştir. Çalışmamız sonucunda elde edilen verilerde, paroksetin ve/veya kronik asprosin uygulamasının serum FSH, LH ve testosteron seviyelerini değiştirmediği ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 19-A, 19-B, 19-C).

Grupların serum oksitosin değerlerini incelediğimizde, paroksetin uygulamasının serum oksitosin düzeyini değiştirmediği ancak kronik asprosin uygulanan asprosin ve paroksetin+asprosin gruplarında arttığı görüldü ($p<0.01$) (Şekil 19-D).

Serum prolaktin seviyesi ise paroksetin uygulanan paroksetin ve paroksetin+asprosin gruplarında azalmıştı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ancak paroksetin uygulaması yapılmadan sadece kronik asprosin uygulaması yapılan asprosin grubundaki serum prolaktin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$) (Şekil 19-E).

Çalışmamızın bir diğer parametresi olan serum kisspeptin seviyesini incelediğimizde, paroksetin ve/veya asprosin uygulamalarının kontrol ve sham kontrol gruplarına kıyasla kisspeptin seviyesini azalttığı ancak sadece paroksetin uygulanan paroksetin grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Şekil 19-F).

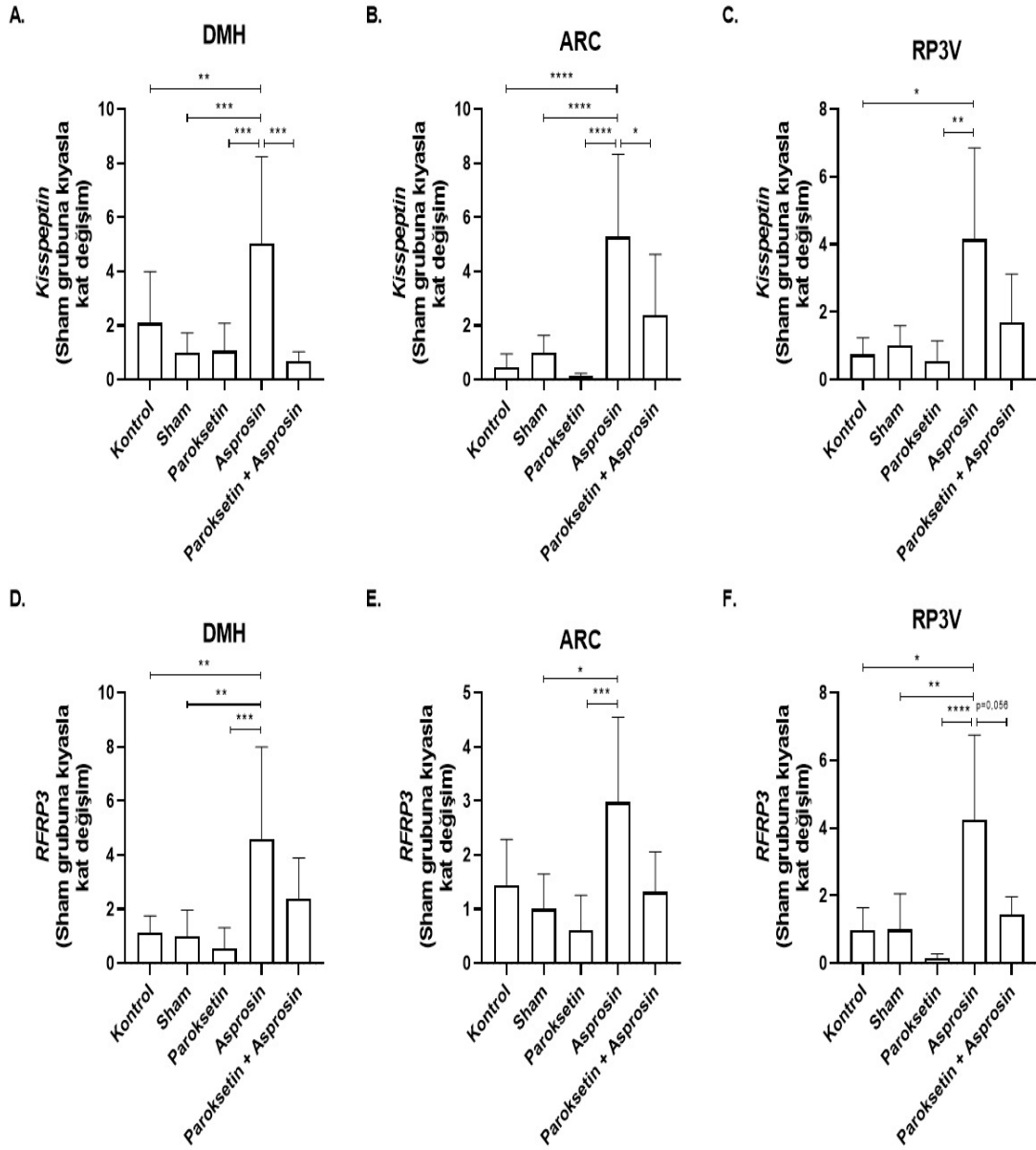


Şekil 19. Paroksetin ve/veya asprosin uygulaması. **A)** Serum FSH seviyesi. **B)** Serum LH seviyesi. **C)** Serum testosteron seviyesi. **D)** Serum oksitosin seviyesi. **E)** Serum prolaktin seviyesi **F)** Serum kisspeptin seviyeleri üzerine etkileri.

Veriler ort $\pm$ SH olarak gösterilmiştir. * $p < 0.05$; ve ** $p < 0.01$ anlamlı farklılık olarak belirlenmiştir (one-way ANOVA ve Post-Hoc Tukey testi, $n=12$). K: Kontrol, S: Sham kontrol, P: Paroksetin, A: Asprosin ve P+A: Paroksetin+asprosin grubunu temsil etmektedir

5.6. Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR) ile Gen İfadesi Analizi

Çalışmamızda, paroksetinin hipotalamusun DMH, ARC ve RP3V bölgelerinde *Kisspeptin* ve *RFRP3* ifadeleri üzerinde bir etkisi bulunamamıştır (Şekil 20-A, 20-F). Buna karşın asprosin uygulanan grupta DMH bölgesindeki *Kisspeptin* ve *RFRP3* ifadeleri kontrol, sham kontrol ve paroksetin gruplarına kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$; Şekil 20-A ve Şekil 20-D). Paroksetin+asprosin grubunda *Kisspeptin* seviyeleri asprosin grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunsa da bu gruptaki *Kisspeptin* seviyeleri diğer gruplara kıyasla anlamlı farklılık göstermemiştir (Şekil 20-A, 20-C). Bununla birlikte, paroksetin+asprosin grubunda *RFRP3* seviyeleri DMH, ARC ve RP3V bölgelerinde diğer gruplara benzer bulunmuştur (Şekil 20-A, 20-C).



Şekil 20. PCR testi sonuç grafikleri. **A)** DMH bölgesindeki *Kisspeptin* gen ifadesi, **B)** ARC bölgesindeki *Kisspeptin* gen ifadesi, **C)** RP3V bölgesindeki *Kisspeptin* gen ifadesi, **D)** DMH bölgesindeki *RFRP3* gen ifadesi, **E)** ARC bölgesindeki *RFRP3* gen ifadesi **F)** RP3V bölgesindeki *RFRP3* gen ifadesi

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$; one-way ANOVA ve Post-Hoc Tukey testi, $n = 12$

6. TARTIşMA

İnsan vücudundaki en büyük organlardan biri olan adipoz dokudan salgılanan adipokinlerin enerji metabolizması üzerine etkinliğini inceleyen çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen (Kershaw ve Flier, 2004) üreme fonksiyonları üzerindeki etkinliğini araştırın çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Adipoz doku rezervinin az veya çok olmasının farklı canlı türlerinde üreme fonksiyon kazanımını yani cinsel olgunlaşma sürecini ve doğurganlığı etkilediği tespit edilmiş (Mircea ve ark., 2007) ve bu nedenle yakın tarihte adipoz dokudan sekrete edilen adipokinlerin üreme sistemi ve fertilité üzerine etkileriyle ilgili çalışma sayısı artış göstermeye başlamıştır (Budak ve ark., 2006). Bu dönemde yapılan çalışmalar neticesinde adiponektin, leptin ve resistin gibi adipokinlerin gonadlara etki etme ihtimali olduğu ve HHG aksın fonksiyonlarının düzenlenmesinde de olumlu etkileri olabileceği düşünülmüştür (Dupont ve ark., 2014; Tersigni ve ark., 2011). Yakın tarihte tanımlanmış adipokinlerden biri olan asprosinin de açlık esnasında adipoz dokudan sentezlenerek dolaşıma salındığı bilinmektedir (Romere ve ark., 2016). Ancak birçok metabolik süreçte önemli roller üstlendiği bilinen ve OLFR734 olfaktör reseptörü aracılığıyla etkinlik gösterdiği için koku duyusuyla da ilişkilendirebileceğimiz asprosinin üreme sistemi yani üreme fonksiyonları üzerindeki nöroendokrin etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca ülkemiz ve dünya genelinde kullanımı yaygınlaşan antidepresanların sebep olduğu cinsel işlev bozukluğu da üreme sağlığını ve bunun yanında üreme başarısızlıklarını artırmaktadır. Kan beyin bariyerini geçen bir adipokin olan asprosinin, hem üreme fonksiyonlarındaki potansiyel rolünü öğrenmek için hem de bir antidepresan olan paroksetin ile indüklenmiş cinsel fonksiyon bozuklukları (Giatti ve ark., 2022; Higgins ve ark., 2010; Jing ve Wilson, 2016) üzerindeki etkisini belirlemeyi hedefledik. Tez çalışmamız kapsamında yaptığımız

incelemeler ve gerçekleştirdiğimiz deneyler sonucunda asprosinin, paroksetin ile indüklenmiş erkek cinsel fonksiyon bozukluğunda koku duyusunu, testiküler dejenerasyonu, sperm parametrelerindeki olumsuz değişiklikleri, üremenin merkezi kontrolünde görev alan bazı beyin bölgelerinde meydana gelen nöronal değişiklikleri, üreme davranışını ve üreme fonksiyonunu iyileştirici yönde etkilediğini gördük. Asprosinin SSRI kaynaklı cinsel işlev bozuklukları üzerindeki tespit edilen bu yan etkileri hafifletme kapasitesinin klinik pratik açıdan önemli katkılar sağlayacağı kanaatindeyiz.

6.1. Kronik Asprosin Uygulamasının Temassız Ereksiyon Testi ile Belirlenen Koku Performansı ve Cinsel İstek Üzerine Etkileri

Erkek sıçanlarda kronik asprosin uygulamasının koku performansı ve koku performansı üzerinden üremeyi olası teşvik edici etkisi temassız ereksiyon testi yapılarak incelenmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda kronik asprosin uygulamasının bir SSRI olan paroksetin ile indüklenmiş cinsel fonksiyon bozukluğu olan erkek sıçanlarda üremeyi teşvik ettiği ve uzamış olan ilk TE süresini kısaltıp, paroksetin ile azalmış olan TE sayısını artırdığı gözlenmiştir. Çalışmamız, erkek sıçanlarda ekzojen asprosin uygulamasının koku alma performansını artırdığını ve kokunun üreme davranışını teşvik edici önemli bir güç olduğunu gösteren önemli kanıtlar sunmaktadır.

Olfaktör reseptör OLFR734 üzerinden etkinlik gösterdiği bilinen asprosinin üreme üzerindeki etkinlik yolağını belirlemek ve üreme nöroendokrinolojisi alanındaki ileri adımların atılabilmesi için olfaktör nöronlar ile GnRH nöronları arasındaki ilişkinin incelenmesi oldukça önemlidir. Olfaktör nöronlar ile GnRH nöronları arasındaki ilişkinin açıklanabilmesi, feromonları üreme davranışı ile ilgili belirleyici bir kimyasal yapmaktadır (Rekwot ve ark., 2001). Ek olarak embriyolojik gelişim sürecinde, GnRH

nöronlarının hipotalamusa göçünün olfaktör nöronların öncülüğünde meydana gelmesi, bu süreçteki herhangi bir bozukluğun cinsel disfonksiyona sebep olmasına neden olabilir (Kotan ve ark., 2020). Feromonlara ait bilgiler olfaktör nöronlar tarafından duyulup GnRH nöronlarına iletilerek gonadotropin salınımını yani dolaylı olarak üreme fonksiyonlarını ve üreme davranışını etkileyebilir. Bu bilgiler ışığında, olfaktör nöronlar ile GnRH nöronları arasındaki ilişkinin incelenmesi, koku ve üreme davranışı arasındaki ilişkinin yanı sıra üreme biyolojisi ve nöroendokrinolojisi alanlarında da ileri çalışmalar yapılabilmesi için oldukça önemlidir. Yakın tarihte gerçekleştiren birçok araştırmada, cinsel dürtü ve üreme davranışının kontrolünde koku alma duyusunun ve feromonların önemli rolleri olduğu tespit edilmiştir (Brennan ve Kendrick, 2006; Keller ve ark., 2008; Restrepo ve ark., 2004). Bir başka araştırma da ise, koku duyusunun karşı cinsin tanınmasının yanı sıra potansiyel eş olmaya uygun adayın seçimini yapmada da önemli bir değerlendirme ölçütü olduğu görülmüştür (Hurst, 2009). Bu düşünceden hareketle, asprosinin etkinliğini olfaktör reseptör üzerinden göstermesi ve adipoz doku artışıyla dolaşımdaki konsantrasyonunun artması, koku alma yeteneğinin gelişmesine ve dolaylı olarak üreme performansına da pozitif yönde katkı sağladığını düşünmekteyiz. Koku ve üreme fonksiyonları arasındaki fizyolojik mekanizmanın netlik kazanması için asprosinin üreme performansına etkisinin incelenmesi oldukça önemlidir.

Tez çalışmamız kapsamında gerçekleştirdiğimiz TET’de elde ettiğimiz veriler, asprosinin cinsel iç güdüyü artırarak erkek üremesini teşvik ettiğini göstermiş olup erkek üreme davranışının kontrolünde de önemli roller alabileceğini göstermektedir. Erkek üreme davranışı ile yüksek oranda korelasyon gösteren testosteron hormon düzeyinin farklılık göstermemesi ise asprosinin erkek üreme sistemi üzerindeki pozitif etkilerini sadece hormonal yollardan değil olfaktör reseptörler aracılığı ile koku performansının iyileştirilmesiyle de sağlayabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan gerçekleştirilen

bir başka çalışmada, paroksetinin sperm DNA yapısını bozarak cinsel disfonksiyona sebep olduğunun tespit edilmesi, asprosin uygulamasının sperm DNA yapısının bozulmasını engelleyerek cinsel işlev bozukluğunu iyileştirme ihtimalini güçlendirmektedir (Tanrikut ve ark., 2010). Bu bağlamda çalışmamıza ait verilerin reseptör düzeyinde yapılacak yeni ileri araştırmalara yol gösterir nitelikte olduğu kanaatindeyiz.

6.2. Kronik Asprosin Uygulamasının Cinsel Davranış Testi ile Belirlenen Cinsel Motivasyon ve Cinsel Performans Üzerine Etkileri

Asprosin uygulamasının paroksetin indüklü cinsel fonksiyon bozukluğu oluşturulmuş sıçanlardaki cinsel motivasyon ve cinsel performans üzerine etkisini araştırmak için CDT deneyleri yapılmış ve sonrasında alınan kan örnekleri ile üreme davranışının kontrolünde önemli rolleri olan bazı hormonların serum düzeyleri incelenmiştir. CDT deneylerinde kronik asprosin uygulaması ile cinsel motivasyonun ve cinsel performansın arttığı gözlenmiştir. CDT'nin tüm parametrelerinin özeti, bir başka deyişle genel ölçütü niteliğinde olan CAİ (Sadeghzadeh ve ark., 2018), sadece paroksetin uygulanan gruplarda kontrol grubuna kıyasla azalırken, asprosin uygulaması yapılan deney gruplarında kontrol grubuna göre artış göstermiş ve paroksetinin neden olduğu cinsel fonksiyon bozukluğunun asprosin uygulamasıyla iyileştiği yani asprosinin erkek üreme başarısını artırdığı tespit edilmiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verileri birlikte değerlendirdiğimizde, asprosinin erkek sıçan cinsel davranışı üzerinde pozitif yönde önemli etkilere sahip olduğu ve erkek sıçan cinsel fonksiyon bozukluğu modelinde üreme başarısını önemli ölçüde artırdığı görülmüştür.

Asprosinin erkek üreme fonksiyonları üzerindeki bu destekleyici ve iyileştirici etkisini hangi fizyolojik mekanizmalar üzerinden gösterdiğini tespit etmek için daha ileri çalışmalar yapılması oldukça önemlidir ancak literatürdeki bazı çalışmalar bu etkinin hangi fizyolojik mekanizmalar ile gerçekleşebileceği konusunda bazı fikirler sunmaktadır. Bir çalışmada cinsel fonksiyon bozukluğu modeli oluşturmak için kullandığımız paroksetinin, seratonin reseptörleri üzerinde etkinlik gösterdiğini ve seratonin reseptörlerinin başta testis olmak üzere vas deferens ve epididimis gibi üreme alanlarında bulunarak kasılma gevşeme mekanizmasında görev aldığı ve bu bölgeye olması gereken kan akışının düzenlenmesinde rol oynadığı ifade edilmiştir (Collin ve ark., 1996; Trejo ve ark., 2007). Tez çalışmamız ile aynı ekseninde olan bu veriler, asprosin uygulamasına bağlı olarak erkek sıçan cinsel davranışındaki cinsel motivasyon ve cinsel performans artışında üreme alanlarına olan kan akışındaki artışın da rolü olabileceğini düşündürmektedir. Sadece kontrol grubuna kıyasla değil paroksetin uygulayarak cinsel fonksiyon bozukluğu modeli oluşturduğumuz paroksetin grubuna kıyasla da hem asprosin grubunda hem de paroksetin+asprosin grubunda cinsel motivasyon ve cinsel performansta artış meydana gelmesi üreme alanlarına olan kan akışının üreme başarısının artmasında önemli bir etken olma ihtimalini güçlendirmektedir.

Paroksetin ile cinsel fonksiyon bozukluğu oluşturulmuş bir başka çalışmada ise, sperm DNA yapısının bozulduğu, spermatogenez sürecini değiştirdiği ve testosteron seviyesini azaltarak veya sperm emisyon ve ejakülasyonunu bozarak cinsel fonksiyon bozukluğuna sebep olduğu bildirilmektedir (Tanrikut ve ark., 2010). Ayrıca paroksetinin testise olan kan akımını değiştirmesi ve sperm DNA yapısında bozukluğa sebep olması asprosinin OLFR734 reseptörü üzerinden testise olan kan akışını düzenleyerek sperm yapısını da korumuş olabileceği ihtimalini güçlendirmektedir. Ek olarak, asprosin uygulamasının serum oksitosin düzeyini artırması, cinsel davranış testlerinde

ejekülasyona ulaşmanın daha kolay olmasının bir diğer nedeni olabilir. Oksitosinin kasılma mekanizmasında ve doğal olarak ejakülasyon esnasında spermin ilerleyişinde itici güç olma ihtimali göz ardı edilmemelidir. Diğer yandan yapılan başka bir çalışma ise, cinsel davranışın merkezi kontrolünde önemli görevler alan NAC'de ki dopamin artışının erkek cinsel davranışını olumlu etkilediğini bildirmiştir (Fiorino ve Phillips, 1999; Liu ve ark., 1998). Ek olarak yine erkek sıçanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, cinsel davranışın merkezi kontrolünde nöradrenalinergic aktivitenin de önemli olduğu ve üremeyi teşvik ettiği bildirilmiştir (Bitran ve Hull, 1987). Ek olarak, ligand-reseptör düzeyinde yakın tarihte yapılan bir başka çalışmada, asprosin uygulamasının cAMP sinyallemesini artırıp G proteini aracılığıyla etkinlik gösteren OLFR734 reseptör yoluyla sperm parametrelerinde pozitif yönde düzenleyici rol oynadığı ve erkek üremesini desteklediği bildirilmiştir (Sathoria ve ark., 2024). Paroksetin gibi SSRI grubu antidepresanların sinaptik aralıktaki serotonin birikimiyle testise olan kan akışını bozarak cinsel fonksiyon bozukluğuna sebep olması ve asprosin reseptörü OLFR734'ün testiste yüksek miktarda ifade edilmesi, asprosinin erkek üremesi üzerindeki pozitif ve iyileştirici etkilerini bu reseptör üzerinden gösterdiği ihtimalini güçlendirmektedir.

Erkek üremesinin yanı sıra dişi üremesinde de önemli etkileri olduğu tespit edilen asprosinin foliküler büyümeyi teşvik ettiği ve foliküler fazda yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (Leonard ve ark., 2021; Maylem ve ark., 2022). Ek olarak olfaktör nöronlar ile GnRH nöronları arasındaki ilişki asprosinin koku duyusu yoluyla üreme davranışı ile ilişkilendirilebileceğini gösteren bir başka önemli faktördür (Rekwot ve ark., 2001). Çalışmamız ile benzer şekilde dişi sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir başka çalışmada, kronik asprosin uygulamasının koku performansını, erkek tercih oranını ve anogenital araştırma davranışını arttırdığı ve asprosin uygulamasını takiben serum

oksitosin ve östradiol seviyelerinin yükselttiğinin bildirilmesi (Oz ve ark., 2023) dışı üreme fonksiyonu üzerinde de paralel etkileri gösterebileceği ihtimalini artırmaktadır.

Tez çalışmamız kapsamında gerçekleştirdiğimiz bu test, erkek sıçanın üremeyi çağrıştıran sosyal ve cinsel uyarılara karşı motivasyonunu, performansını ve aktiflik derecesini belirlemeyi amaçlamıştır. Çalışmamızın cinsel davranış ile ilgili mevcut sonuçları, bir SSRI olan paroksetin ile indüklenen cinsel aktivite bozukluğunu asprosinin cinsel motivasyonu ve cinsel performansı artırarak iyileştirdiği yönündedir. Özellikle erkek üremesinde etkili nöral yolların sorgulanması erkek üreme problemlerinin tedavisinde potansiyel rolünün anlaşılması açısından çok önemlidir. Çalışmamız asprosinin erkek üreme davranışı üzerindeki etkinliğini inceleyen ilk çalışmadır ve bu bağlamda asprosinin etkilerini ve terapötik potansiyelini belirlemek için daha kapsamlı ileri çalışmalar planlanmalıdır.

6.3. Kronik Asprosin Uygulamasının Testis Dokusu Üzerine Etkileri

SSRI'lerin testis histolojisinde ve üreme hormonlarının seviyelerinde negatif etkileri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Gerçekleştirilen bir çalışmada paroksetinin spermatogenezi bozarak geç spermatid ve geç spermatozoa oluşumunu engellediği ve serum FSH ve testosteron seviyelerini anlamlı olarak düşürdüğü belirtilmiştir (Erdemir ve ark., 2014). Bir başka çalışmada sertralin uygulamasıyla indüklenen oksitadif stresin ve değişen LH ve testosteron düzeylerinin sıçanlarda sperm konsantrasyonunu azaltarak, anormal sperm morfolojisini ve sperm DNA hasarını arttırarak sperm parametrelerini olumsuz etkilediği ve normal testis morfolojisinde hasara neden olduğu görülmüştür (Atli ve ark., 2017). Ek olarak fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada paroksetin uygulamasının testis ve epididimis ağırlığını, sperm sayısını ve

testosteron seviyelerini anlamlı oranda azalttığı, anormal morfolojili sperm sayısını ve oksidatif stresi arttırdığı bulunmuştur (Saikia ve ark., 2023).

Çalışmamız kapsamında gerçekleştirilen histolojik incelemelerde, kontrol grubunda seminifer tübüllerin ve interstisyel alanın normal histolojik yapısı gözlenirken, sham kontrol ve asprosin gruplarında vasküler konjesyon ve sham kontrol grubunda ödem tespit edilmiştir ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Öte yandan paroksetin grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede interstisyel ödem, vasküler konjesyon ve seminifer tübül bazal membranlarında ayrılmalar gözlemlenmiştir. Paroksetin+asprosin grubunda ise, paroksetin grubuna kıyasla tüm histopatolojik değişikliklerde anlamlı bir iyileşme görülmüştür ve kontrol grubuna oldukça benzer bir histolojik yapı belirlenmiştir. Mezenkimal stromal hücrelerde iskemik kalp hastalığı modeli çalışmasında, asprosinin antioksidan seviyesini artıran ERK1/2-SOD2 yolağının aktivasyonu yoluyla apoptozu ve reaktif oksijen türevlerinin (ROS) oluşumunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2019). Ek olarak COVID-19 hastalarında yapılan bir çalışmada azalan serum asprosin seviyelerine paralel olarak oksidatif strese yükselme gözlemlenmiştir (Zhang ve ark., 2019). Buna karşın tip 2 diyabet hastalarını kapsayan bir çalışmada ise yüksek serum asprosin seviyeleri artan 4-hidroksinonenal ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin gibi oksidatif stres belirteçleriyle korele bulunmuştur (Alobaidi ve Samarra, 2020). Asprosin hormonunun koku reseptörü olarak da görev yapan OLFR734'e bağlanarak etkilerini gösterdiği bildirilmiştir (Li ve ark., 2019). OLFR734'ün asprosin tarafından aktivasyonu cAMP seviyelerinde artışa ve bu yolağın aktivasyonuna sebep olduğu daha önce yapılan araştırmalarda kayıtlara geçmiştir (Li ve ark., 2019). cAMP sinyalleşmesinin, farklı hücre tipleri ve dokularda oksidatif stres yanıtlarının modüle edilmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Çalışmalar cAMP/PKA yolu aktivasyonunun mitokondriyal dinamikleri ve fonksiyonu etkileyerek oksidatif strese

karşı hücrel cevabı etkileyebileceğini göstermiştir. PKA yolağı, antioksidan genlerin ekspresyonunu düzenleyen çeşitli transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonunda rol oynamaktadır. Örneğin PKA, antioksidan yanıt elemanlarının (ARE'ler) önemli düzenleyicisi olan NRF2'yi regüle ederek oksidatif stres cevabına katkıda bulunur (Kulkarni ve ark., 2014). Obez farelerde yapılan bir çalışma ise PKA/ERK/NRF2 sinyal aksının infertilitede iyileşmede rol aldığını raporlamıştır (Shan ve ark., 2021). Tüm bu bilgiler ışığında, çalışmamızda gözlemlediğimiz asprosinin testis histolojisi üzerindeki iyileştirici etkilerinin, paroksetin kaynaklı ROS miktarının asprosin tarafından azaltılarak oksidatif stres kaynaklı hasarın azalmasıyla ilişkili olabilme ihtimalini güçlendirmektedir.

6.4. Kronik Asprosin Uygulamasının Sperm Parametreleri Üzerine Etkisi

İnfertilite vakalarının %25'inden fazlası erkek sperm kalitesinin düşük olmasına dayandırılmakta (Templeton, 1995) ve erkek infertilitesinin temel sebepleri arasında çevresel toksinler, madde bağımlılığı ve psikotik bozukluklar olmak üzere bir çok faktör yer almaktadır (Cooper ve ark., 2010; Irvine, 1998; Templeton, 1995). Bu araştırmalar erkek üreme fonksiyonlarındaki bozulmaların önemli bir kısmının etiolojisinin psikotik bozukluklar ile paralel süreçteki SSRI kullanımıyla ilişkili olduğunu savunmaktadır.

Yapılan literatür incelemelerinde birçok araştırmanın SSRI'lerin sperm parametreleri üzerinde olumsuz etkileri olduğunu bildirmiş olsada birkaç çalışma sperm parametrelerini etkilemediğini göstermiştir. Bir çalışmada sperm parametreleri normal olan erkeklerde paroksetinin, anormal sperm DNA fragmentasyonuna sebep olduğu bulunmuş (Tanrikut ve ark., 2010) ve bu etkisini oksidatif stresi artırarak gösterdiği düşünülmüştür (Erdemir ve ark., 2014). SSRI'lerin semen kalitesi üzerine etkilerini araştıran bir başka çalışmada, paroksetin uygulamasının sıçanlarda sperm sayısında

anlamli azalmaya ve ölü veya anormal sperm sayısında ise anlamli artışa neden olduğu bildirilmiştir (Hashim ve ark., 2020). Benzer sonuçların elde edildiği farklı araştırmalar ise postnatal paroksetin maruziyetinin, sperm sayılarında anlamli azalmaya sebep olduğu gözlenirken (Yardımcı ve ark., 2019) paroksetin uygulanan sıçanların seminal vezikül sıvısında fruktoz, E vitamini, magnezyum ve potasyum seviyelerini anlamli olarak azalttığı tespit edilmiştir (Gulcu Bulmus ve ark., 2020). Tez alışmamızda ise, kontrol ve sham gruplarına kıyasla paroksetin uygulamasının epididimis ağırlığı, sperm konsantrasyonu ve total motilite değerlerini azaltırken, kronik asprosin uygulamasının hem normal sıçanlarda hem de paroksetin ile bozukluk oluşturulmuş sıçanlarda sperm parametrelerinde iyileşmeler sağladığı gözlenmiştir.

Sperm parametreleri üzerinde iyileştirici etkinliğini tespit ettiğimiz asprosinin birçok metabolik süreçte rol aldığını ve etkilerini G proteinine bağlı reseptör ailesinden olan OLFR734 reseptörü yoluyla gösterdiğini biliyoruz. Yakın tarihte gerçekleştirilen bir çalışmada, OLFR734'ün testislerde yüksek miktarda ifade edildiği ve asprosin-OLFR734 sinyal aksının sperm ilerleyici hareketliliğini destekleyerek fertilitiyi arttırdığının bildirilmesi (Wei ve ark., 2019) kronik asprosin uygulamasının sperm parametreleri üzerindeki iyileştirici etkisini, testislerde yüksek miktarda ifade edilen OLFR734 reseptörlerine bağlanarak sağladığı ihtimalini güçlendirmektedir. Bir başka çalışmada ise intratestiküler asprosin uygulamasının steroidogenez belirteçlerini, sperm sağ kalımı ve sperm sayılarını arttırdığı ve hücre apoptozunu baskılayarak spermatogenez i teşvik ettiği belirtilmiştir (Maurya ve ark., 2022). Aynı alışma, asprosinin bu etkilerinin testiste insülin duyarlılığını (insülin reseptörü) ve glikoz alımını indükleyen asprosin-OLFR734 sinyallemesi ile gerçekleştirilebileceğini öngörmüştür (Maurya ve ark., 2022). Ek olarak, asprosinin hipotalamik GnRH ifadesini, serum LH, FSH ve testosteron seviyelerini

arttırması da paroksetin kaynaklı sperm parametrelerindeki düşüşü iyileştirmesindeki etkinin görülmesini açıklayabileceği öne sürülmüştür (Keskin ve ark., 2021).

Çalışmamız kapsamında elde edilen verilerden biri de kronik asprosin uygulamasının serum testosteron seviyesini değiştirmeden serum oksitosin düzeyini artırmasıydı. Asprosinin serum oksitosin düzeyini artırması sperm parametreleri üzerindeki iyileştirici etkisini oksitosin vasıtasıyla gerçekleştirme ihtimalini düşündürmektedir. Bu düşünceden hareketle oksitosinin sperm parametreleri üzerine etkinliğini araştıran çalışmaları incelediğimizde sperm parametrelerini olumlu etkilediğini bildiren birçok çalışma olduğunu gördük. Bu nedenle asprosinin sperm parametreleri üzerindeki iyileştirici etkisini serum oksitosin seviyesini artırarak sağlaması potansiyeli yüksek ihtimallerimizden biri oldu. Yaptığımız literatür incelemelerinde, oksitosinin sperm motilitesini artırarak sperm hareketliliğini sağladığı, sperm hücrelerinin yapısal bütünlüğünü koruyarak morfolojik anomalileri azalttığı, sperm üretiminde aksamalara yol açabilecek faktörlerden biri olan inflamasyonu baskıladığı (Szeto ve ark., 2020) ve kan damarlarının kasılıp gevşeme mekanizmasını etkileyerek testislerdeki besin oksijen dengesini sağladığı bildirilmiştir (Duziński ve ark., 2014; Lymperi ve ark., 2023). Ejekülasyonun endokrin bir destekcisi olan oksitosinin özellikle düz kasların kasılma gevşeme mekanizmasında rolü olması, damarları etkileyerek testislere olan kan akışını artırmasına ve spermatogenezi yani sperm üretimini teşvik etmesine sebep olabilir. Bu bağlamda çalışmamız verileri, asprosinin sperm kemotaksisini hangi mekanizma ile etkilediğini araştıran yeni araştırmalara yol gösterici olacaktır.

6.5. Kronik Asprosin Uygulamasının Üreme Hormonları Üzerine Etkisi

Çalışmamız, asprosinin sağlıklı erkek sıçanların cinsel fonksiyonlarını pozitif yönde etkilemesinin yanı sıra cinsel disfonksiyonlu erkek sıçanlarda da cinsel davranışları anlamlı düzeyde iyileştirdiği gözlenmiştir. Elde ettiğimiz bu verilerden hareketle olumlu veya iyileştirici olarak nitelendirebileceğimiz bu etkilerinin altında yatan potansiyel hormonal ve nöroendokrin mekanizmalar detaylı olarak incelenmiştir. Bu etkinin, FSH, LH ve testosteron gibi klasik HHG aks bileşenlerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmaksızın gerçekleştiği görülmüştür. Paroksetin özelinde bakıldığında, erkek sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar paroksetin uygulamasının serum FSH, LH ve testosteron seviyelerini etkilemediğini göstermiştir (Erdemir ve ark., 2014; Yardımcı ve ark., 2019). Dişi sıçanlar üzerinde asprosin ve pubertal gelişim arasındaki ilişkiyi sorgulamak üzere gerçekleştirdiğimiz bir başka çalışmamızda ise asprosin uygulamasının serum FSH ve östrojen düzeyini artırırken kisspeptin ve LH düzeyini değiştirmedini tespit etmiştik (Kacar ve ark., 2024). Yakın tarihli bu çalışmalarla birlikte elde ettiğimiz yeni bulgular, asprosinin üreme sistemi üzerindeki etkilerinin klasik endokrin aks dışında, alternatif nöroendokrin ve metabolik yollar üzerinden ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Adipokinlerin özellikle enerji metabolizması ile immün, kardiyovasküler ve endokrin sistemler arasında köprü kuran biyoaktif moleküller olduğunu ve vücut enerji dengesini algılayarak merkezi sinir sistemi aracılığıyla fizyolojik yanıtları düzenlediğini unutmamak gerekir (Taylor, 2021). Yapılan çalışmalarda, üreme fizyolojisinin enerji dengesine son derece duyarlı olması, yeterli enerji rezervlerinin bulunamaması durumunda üreme kapasitesinin sınırlandırılması veya infertil düzeyde işlevini yitirmesi ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Quennell ve ark., 2009). Bu bağlamda, enerji metabolizması ile üreme sistemi arasındaki bu çift yönlü ilişki göz ardı edilmeyecek kadar

önemlidir. Bu düşünceden hareketle, asprosin-enerji-üreme ilişkisini sorgulamadan hemen önce bir başka adipokin olan leptinin bu ilişkinin en iyi tanımlanmış örneklerinden biri olduğunu söylemek daha doğru olacaktır. Leptin düzeyleri, vücudun enerji rezervlerine göre belirlenir ve merkezi sinir sistemine enerji durumu hakkında bilgi verir (Friedman ve Halaas, 1998). Özellikle hipotalamusta yer alan kisspeptin nöronları, leptin reseptörleri aracılığıyla leptin sinyalini algılayarak GnRH salınımını başlatır (Quennell ve ark., 2009). Bu yolla, enerji yeterliliği olduğunda HHG aksı aktive edilerek fertilité sağlanır. Enerji eksikliği durumlarında ise leptin düzeyleri düşer, GnRH salınımı baskılanır ve anovulasyon veya amenore gibi üreme bozuklukları ortaya çıkabilir. Bir başka adipokin olan adiponektin ise leptinden farklı olarak enerji harcamasını artırıcı ve iştahı baskılayıcı etkilere sahiptir; ayrıca testiküler steroidogenez üzerinde inhibitör etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Roumaud ve Martin, 2015). Tüm bu bilgiler çalışmamızda, asprosinin FSH, LH ve testosteron düzeylerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmaksızın üreme davranışını iyileştirmesinin altında yatan mekanizmanın leptin ve adiponektin gibi klasik adipokinlerden farklı bir mekanizma ile gerçekleşebileceğini düşündürmektedir.

Asprosinin serum oksitosin düzeylerini artırması ve serum prolaktin düzeylerini azaltması ise çalışmamızın bir diğer önemli bulgusudur. Serum oksitosin düzeyindeki bu artışın altında yatan muhtemel mekanizmayla ilgili literatürde herhangi bir çalışma olmadığı görülmüştür. Ancak asprosin uygulamasının anti-inflamatuar özellikleri olduğu ve anjiyogenezde de önemli rollerinin olması çalışmamıza ait sonuçları fibrozisin de etkileyebileceğini düşündürmektedir. Oksitosin, yalnızca sosyal bağlanma ve maternal davranışlarla sınırlı olmayan; erkeklerde cinsel motivasyon, ereksiyon ve ejakülasyon gibi temel davranışlarda da aktif rol alan önemli bir nöropeptittir (Meston ve Frohlich, 2000). Asprosin uygulamasının oksitosin düzeylerinde artışa neden olması, cinsel

davranış üzerindeki etkilerinde oksitosinerjik sistemin güçlü bir aracılık mekanizma olabileceğini düşündürmektedir. Literatürdeki çalışmaları incelediğimizde leptinin de oksitosin salınımını artırabileceği bildiren çalışmalar olması asprosinin de cinsel davranış üzerindeki olumlu etkilerini oksitosin üzerinden destekleyebileceği ihtimalini akla getirmektedir (Blevins ve Ho, 2013). Asprosinin doğrudan cinsel davranışlara aracılık eden oksitosin sistemini aktive etmesinin asprosin-üreme ilişkisini nöroendokrin sistem düzeyinde özgün bir konuma taşıdığını söyleyebiliriz. Çalışmamıza ait bir başka bulgu olan serum prolaktin düzeylerinin yalnızca asprosin grubunda anlamlı olarak azalmış olması da dikkat çekici bir başka bulgudur. Yaptığımız literatür incelemelerinde yüksek prolaktin düzeyleri ile erkeklerde libido azalması ve ED arasında bir paralellik olduğu görülmüştür (Fiala ve ark., 2021). Yapılan incelemelerde, SSRI grubu antidepresanların, dopaminerjik tonusu baskılayarak prolaktin düzeylerini artırdığı bildirilmektedir (Kim ve Park, 2013; Park, 2017). Bizim çalışmamızda ise, asprosinin prolaktin düzeyini azaltıcı etkisi, olasılıkla dopaminerjik sistem üzerinde düzenleyici bir etki göstermesine bağlı olabilir. Bu etki, cinsel davranışları olumlu yönde etkileyen bir diğer mekanizma olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamız bulgularından olan serum kisspeptin düzeylerinin ise paroksetin uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde azaldığı görülmüştür. Bu bulgu, serotonerjik sistemin hipotalamik kisspeptin nöronları üzerindeki baskılayıcı etkisine işaret etmektedir (Gulcu Bulmus ve ark., 2020; Palasz ve ark., 2020). Asprosinin uygulandığı gruplarda ise serum kisspeptin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgu, asprosinin kisspeptin sistemi üzerinde doğrudan bir aktivasyon sağlamadığını, ancak paroksetin kaynaklı baskılanmayı da kompanse etmediğini göstermektedir. Bu durum, asprosinin etkisinin kisspeptin-GnRH hattı

üzerinden değil, daha çok nöropeptit sistemler (örneğin oksitosin) aracılığıyla gerçekleşme ihtimali olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, adipokinlerin enerji homeostazı ile üreme fonksiyonları arasındaki bağlantıdaki rolleri, literatürde çok sayıda çalışmayla desteklenmişken, asprosin gibi yeni tanımlanan adipokinlerin bu eksen üzerindeki etkileri henüz net olarak ortaya konmamıştır. Çalışmamızdan elde edilen bulgular, asprosinin enerji metabolizmasından bağımsız olarak doğrudan nöroendokrin sistemleri etkileyerek erkek üreme davranışlarını düzenleyebileceğini göstermektedir. Bu yönüyle asprosin, yalnızca bir metabolik düzenleyici değil, aynı zamanda olası bir nöroendokrin modülatör olarak da değerlendirilebilir (Duerrschmid ve ark., 2017; Romere ve ark., 2016). Bu bağlamda, asprosinin cinsel disfonksiyon tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilebileceği kanaatindeyiz ancak bu hipotezin doğrulanması için doz-cevap ilişkisini araştıran, uzun dönemli ve moleküler düzeyde detaylandırılmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.6. Kronik Asprosin Uygulamasının Gen İfadesi Analizleri Üzerine Etkisi

Çalışmamızda asprosin uygulamasının erkek üreme fizyolojisi üzerindeki merkezi etkileri araştırılmak üzere, üremenin merkezi kontrolünde önemli rolleri olan ARC (Harter ve ark., 2018), RP3V (Zhang ve ark., 2014) ve DMH (Stincic ve ark., 2021) hipotalamik çekirdeklerindeki *Kisspeptin* ve yine aynı bölgelerdeki *RFRP3* ifadeleri değerlendirilmiştir. Üremenin nöroendokrin düzenlemesinde kritik rol oynayan bu nöropeptitlerin, asprosinin cinsel davranış ve sperm parametreleri üzerindeki etkilerine aracılık edebilme olasılığı üzerinde durulmuştur. Çalışmamız verilerinde, cinsel disfonksiyon modeli oluşturulmuş sıçan beyinlerine ait hipotalamusun DMH, ARC ve

RP3V bölgelerinde, kontrol ve sham kontrol grubuna kıyasla *Kisspeptin* ve *RFRP3* ifadeleri üzerinde bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Buna karşın asprosin uygulanan grupta DMH bölgesindeki *Kisspeptin* ve *RFRP3* ifadelerinin kontrol, sham kontrol ve paroksetin gruplarına kıyasla arttığının görülmesi, asprosinin merkezi sinir sistemi üzerinde doğrudan veya dolaylı etkiler meydana getirebileceğini ve bu etkilerin, söz konusu nöropeptit sistemler aracılığıyla üreme davranışı ve spermatogenez üzerinde düzenleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Maurya ve ark., 2022; Maurya ve Singh, 2022; Özdede ve ark., 2023). Öte yandan, ARC ve RP3V bölgelerinde bu nöropeptitlerin ekspresyonlarında herhangi bir anlamlı değişiklik gözlenmemiş olması, DMH'nin bu süreçte özgül bir rol üstlenmiş olabileceğini düşündürmektedir. qPCR çalışmamızın diğer verilerini değerlendirdiğimizde, paroksetin+asprosin grubunda *Kisspeptin* seviyelerinin asprosin grubuna kıyasla DMH, ARC ve RP3V bölgelerinde azaldığını ancak bu gruptaki *Kisspeptin* seviyelerinin diğer deney grupları ile arasında farklılık olmadığını gördük. Bununla birlikte, paroksetin+asprosin grubunda *RFRP3* seviyeleri DMH, ARC ve RP3V bölgelerinde diğer gruplarla benzer seviyelerde seyretmiştir.

Kisspeptin, hipotalamusta GnRH salınımını doğrudan uyararak HHG aksının aktivasyonunda görev alan önemli faktörlerden biridir. Çalışmamızda, DMH bölgesinde gözlenen *Kisspeptin* ekspresyonundaki artışın, teorik olarak HHG aksını uyarma potansiyeline rağmen, serum FSH, LH ve testosteron düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum, asprosinin etkilerinin sadece klasik endokrin aks aracılığıyla değil, aynı zamanda limbik sistem ve hipotalamik davranış merkezleriyle etkileşerek cinsel motivasyon ve davranış üzerinde etkili olabileceği ihtimalini doğurmaktadır (Hoffmann ve ark., 2020). Bu doğrultuda, asprosin uygulaması ile cinsel davranışta meydana gelen iyileşmenin, artan *Kisspeptin* ekspresyonu ile ilişkili olabilme olasılığının bir diğer kuvvetli ihtimal olabileceği kanaatindeyiz.

RFRP3, genellikle GnRH nöronları üzerinde inhibitör etkiler gösteren bir nöropeptit olarak bilinse de farklı nörofizyolojik roller üstlenebilme yeteneğine sahiptir. DMH bölgesinde artan *RFRP3* ekspresyonunun, asprosinin enerji dengesi ve üreme sistemleri arasındaki ilişkileri düzenleyebileceği düşünülmektedir. Literatürde, *RFRP3*'ün enerji durumu, stres ve metabolik sinyallerle senkronize çalışarak üreme davranışlarını modüle edebileceği yönünde bulgular mevcuttur (Huo ve ark., 2020). Bu bağlamda, asprosinin *RFRP3* ekspresyonunu artırması, davranışsal ve spermatolojik iyileşme ile bağlantılı olabileceği ihtimalini doğurmaktadır. Bu durum, *RFRP3*'ün inhibitör etkisinden saparak farklı bir işlev kazanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamıza ait diğer veri dizilerini gözardı etmeyecek olursak serum hormon düzeyleri ve cinsel davranış verileri *Kisspeptin* ve *RFRP3* ifadelerindeki bölgesel değişikliklerin açıklanmasında farklı fikirler verebilir. Asprosin uygulamasının oksitosin düzeylerini artırması ve prolaktin düzeylerini düşürmesi, bu hormonların cinsel davranış ve üreme üzerindeki etkilerini değiştirebileceği ihtimalini akla getirmektedir. Oksitosin, erkeklerde sosyal etkileşim, cinsel motivasyon ve ejakülasyon süreçlerinde kritik bir rol oynarken; prolaktin artışı genellikle cinsel isteksizlikle ilişkilidir. Bu bağlamda, asprosin tarafından indüklenen oksitosin artışı ve prolaktin düşüşü, artan *Kisspeptin* ve *RFRP3* ekspresyonunun davranışsal ve spermatogenetik sonuçlarını destekleyen bir mekanizma oluşturmuş olabilir. Ayrıca, yalnızca paroksetin uygulanan grupta serum kisspeptin düzeylerinde bir azalma gözlenmiş olması, bu durumun, SSRI sınıfı bir ilaç olan paroksetinin cinsel disfonksiyon üzerindeki etkilerini, kisspeptin sisteminin baskılanması yoluyla gerçekleştirebileceği olasılığını kuvvetlendirmektedir. Ancak, paroksetinin hipotalamik düzeyde gen ekspresyonunda herhangi bir değişikliğe neden olmaması, paroksetinin bu etkisinin post-transkripsiyonel düzeyde veya peptit yıkım mekanizmaları aracılığıyla gerçekleşmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızın qPCR verileri, asprosinin erkek üreme fizyolojisi üzerindeki etkilerinde, özellikle DMH bölgesinde artan *Kisspeptin* ve *RFRP3* ekspresyonunun merkezi bir rol oynayabileceği ihtimalinin güçlü yönlerini ortaya koymaktadır. Bu iki nöropeptitin eş zamanlı artışı, asprosinin cinsel davranış ve sperm kalitesi üzerindeki olumlu etkilerine aracılık ediyor olabilir. Asprosin, bu iki nöropeptit aracılığıyla erkek üreme fizyolojisini modüle eden bir nöropeptiterjik düzenleyici olarak görev alıyor olabilir. Bununla birlikte, bu mekanizmaların doğruluğu ve geçerliliği, daha ileri çalışmalarla ve özellikle transgenik modellerde incelenmelidir.

Tez çalışmamız kapsamında elde ettiğimiz sonuçlar asprosinin erkek üreme fizyolojisini olumlu yönde etkilediğini ve SSRI kaynaklı cinsel fonksiyon bozukluklarında iyileştirici etkilere sahip bir ajan olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, asprosinin nöroendokrin üreme aksında ve dolayısıyla üremenin temel mekanizmasında bir rolü olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, asprosinin erkeklerde cinsel fonksiyon bozuklukları ve dolayısıyla erkek infertilitesi tedavisinde terapötik bir ajan olma potansiyelinin olduğu öngörülmektedir. Çalışmamızın mevcut pozitif etkilerinin hangi fizyolojik mekanizmalar ile gerçekleştiğinin tam olarak anlaşılabilmesi ve bu alandaki karanlık alanların aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara referans olabileceği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

- Adams, S., Heckard, D., Hassell, J., & Uphouse, L. (2012). Factors influencing fluoxetine-induced sexual dysfunction in female rats. *Behavioural brain research*, 235(1), 73-81.
- Adler, N. T., & Toner, J. P., Jr. (1986). The effects of copulatory behavior on sperm transport and fertility in rats. *Ann N Y Acad Sci*, 474, 21-32. doi:10.1111/j.1749-6632.1986.tb27995.x
- Ågmo, A. (1997). Male rat sexual behavior. *Brain Research Protocols*, 1(2), 203-209.
- Agmo, A., Paredes, R., & Fernández, H. (1987). Differential effects of GABA transaminase inhibitors on sexual behavior, locomotor activity, and motor execution in the male rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 28(1), 47-52.
- Alan, M., Gurlek, B., Yilmaz, A., Aksit, M., Aslanipour, B., Gulhan, I., . . . Taner, C. E. (2019). Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 35(3), 220-223. doi:10.1080/09513590.2018.1512967
- Allouh, M. Z. (2015). Effects of swimming activity on the copulatory behavior of sexually active male rats. *Int J Impot Res*, 27(3), 113-117. doi:10.1038/ijir.2014.42
- Alobaidi, M. B. A., & Al-Samarrai, R. R. H. (2020). Correlation between serum asprosin level and oxidative stress in Iraqi patients with type II diabetes mellitus. *Sys Rev Pharm*, 11(12), 1729-1733.
- Angoa-Pérez, M., & Kuhn, D. M. (2015). Neuroanatomical dichotomy of sexual behaviors in rodents: a special emphasis on brain serotonin. *Behav Pharmacol*, 26(6), 595-606. doi:10.1097/fbp.0000000000000157
- Arendash, G. W., & Gorski, R. A. (1983). Effects of discrete lesions of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area or other medial preoptic regions on the sexual behavior of male rats. *Brain Res Bull*, 10(1), 147-154. doi:10.1016/0361-9230(83)90086-2
- Argiolas, A., & Melis, M. R. (2013). Neuropeptides and central control of sexual behaviour from the past to the present: a review. *Progress in neurobiology*, 108, 80-107.
- Atli, O., Baysal, M., Aydogan-Kilic, G., Kilic, V., Ucarcan, S., Karaduman, B., & Ilgin, S. (2017). Sertraline-induced reproductive toxicity in male rats: evaluation of possible underlying mechanisms. *Asian J Androl*, 19(6), 672-679. doi:10.4103/1008-682x.192637
- Barrett KE, B. S., Boitano S, Brooks HL, Gökbel H. (2015). *Ganong'un tıbbi fizyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Basson, R., Rees, P., Wang, R., Montejo, A. L., & Incrocci, L. (2010). Sexual function in chronic illness. *The journal of sexual medicine*, 7(1_Part_2), 374-388.
- Bates, J. N., Kohn, T. P., & Pastuszak, A. W. (2020). Effect of thyroid hormone derangements on sexual function in men and women. *Sexual Medicine Reviews*, 8(2), 217-230.
- Beach, F. A. (1976). Sexual attractivity, proceptivity, and receptivity in female mammals. *Hormones and Behavior*, 7(1), 105-138.

- Beaver, J. D., Lawrence, A. D., van Ditzhuijzen, J., Davis, M. H., Woods, A., & Calder, A. J. (2006). Individual differences in reward drive predict neural responses to images of food. *J Neurosci*, 26(19), 5160-5166. doi:10.1523/jneurosci.0350-06.2006
- Bentley, G., Perfito, N., Ukena, K., Tsutsui, K., & Wingfield, J. (2003). Gonadotropin-inhibitory peptide in song sparrows (*Melospiza melodia*) in different reproductive conditions, and in house sparrows (*Passer domesticus*) relative to chicken-gonadotropin-releasing hormone. *Journal of neuroendocrinology*, 15(8), 794-802.
- Bentley, G. E., Jensen, J. P., Kaur, G. J., Wacker, D. W., Tsutsui, K., & Wingfield, J. C. (2006). Rapid inhibition of female sexual behavior by gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH). *Hormones and Behavior*, 49(4), 550-555.
- Besong, E. B., Ateufack, G., Babiaka, S. B., & Kamanyi, A. (2018). Leaf-Methanolic Extract of *Pseudopanax arboreus* (Araliaceae) (L. F. Phillipson) Reverses Amitriptyline-Induced Sexual Dysfunction in Male Rats. *Biochem Res Int*, 2018, 2869727. doi:10.1155/2018/2869727
- Bitran, D., & Hull, E. M. (1987). Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 11(4), 365-389.
- Blevins, J. E., & Ho, J. M. (2013). Role of oxytocin signaling in the regulation of body weight. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 14, 311-329.
- Blouin, K., Blanchette, S., Richard, C., Dupont, P., Luu-The, V., & Tchernof, A. (2005). Expression and activity of steroid aldoketoreductases 1C in omental adipose tissue are positive correlates of adiposity in women. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 288(2), E398-E404.
- Blouin, K., Boivin, A., & Tchernof, A. (2008). Androgens and body fat distribution. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 108(3-5), 272-280.
- Blouin, K., Richard, C., Bélanger, C., Dupont, P., Daris, M., Laberge, P., . . . Tchernof, A. (2003). Local androgen inactivation in abdominal visceral adipose tissue. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(12), 5944-5950.
- Blouin, K., Richard, C., Brochu, G., Hould, F.-S., Lebel, S., Marceau, S., . . . Tchernof, A. (2006). Androgen inactivation and steroid-converting enzyme expression in abdominal adipose tissue in men. *Journal of Endocrinology*, 191(3), 637-649.
- Blouin, K., Veilleux, A., Luu-The, V., & Tchernof, A. (2009). Androgen metabolism in adipose tissue: recent advances. *Molecular and cellular endocrinology*, 301(1-2), 97-103.
- Bourin, M., Chue, P., & Guillon, Y. (2001). Paroxetine: a review. *CNS drug reviews*, 7(1), 25-47.
- Boyle, F., Cook, M., Purdie, D., Najman, J., & Dunne, M. (2003). Sexual dysfunction in the Australian population. *Australian Family Physician*, 32(11).
- Brennan, P. A., & Kendrick, K. M. (2006). Mammalian social odours: attraction and individual recognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361(1476), 2061-2078.

- Budak, E., Sánchez, M. F., Bellver, J., Cerveró, A., Simón, C., & Pellicer, A. (2006). Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertility and sterility*, 85(6), 1563-1581.
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *Journal of personality and social psychology*, 67(2), 319.
- Chan, J. S., Waldinger, M. D., Olivier, B., & Oosting, R. S. (2010). Drug-induced sexual dysfunction in rats. *Curr Protoc Neurosci, Chapter 9*, Unit 9.34. doi:10.1002/0471142301.ns0934s53
- Chan, J. S., Waldinger, M. D., Olivier, B., & Oosting, R. S. (2010). Drug-Induced Sexual Dysfunction in Rats. *Current protocols in neuroscience*, 53(1), 9.34. 31-39.34. 11.
- Chang, C. L., Huang, S. Y., Hsu, Y. C., Chin, T. H., & Soong, Y. K. (2019). The serum level of irisin, but not asprosin, is abnormal in polycystic ovary syndrome patients. *Sci Rep*, 9(1), 6447. doi:10.1038/s41598-019-42061-9
- Chazenbalk, G., Singh, P., Irge, D., Shah, A., Abbott, D. H., & Dumesic, D. A. (2013). Androgens inhibit adipogenesis during human adipose stem cell commitment to preadipocyte formation. *Steroids*, 78(9), 920-926.
- Chen, Y., Xu, H., Zhu, M., Liu, K., Lin, B., Luo, R., . . . Li, M. (2017). Stress inhibits tryptophan hydroxylase expression in a rat model of depression. *Oncotarget*, 8(38), 63247.
- Christensen, A., Bentley, G. E., Cabrera, R., Ortega, H. H., Perfito, N., Wu, T. J., & Micevych, P. (2012). Hormonal regulation of female reproduction. *Horm Metab Res*, 44(8), 587-591. doi:10.1055/s-0032-1306301
- Christensen, B. S., Grønbaek, M., Pedersen, B. V., Graugaard, C., & Frisch, M. (2011). Associations of unhealthy lifestyle factors with sexual inactivity and sexual dysfunctions in Denmark. *The journal of sexual medicine*, 8(7), 1903-1916.
- Cittadini, A., Mantzoros, C. S., Hampton, T. G., Travers, K. E., Katz, S. E., Morgan, J. P., . . . Douglas, P. S. (1999). Cardiovascular abnormalities in transgenic mice with reduced brown fat: an animal model of human obesity. *Circulation*, 100(21), 2177-2183.
- Clavijo, R. I., & Hsiao, W. (2018). Update on male reproductive endocrinology. *Translational andrology and urology*, 7(Suppl 3), S367.
- Cohen, P. (1999). The hypogonadal–obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone–estradiol shunt—a major factor in the genesis of morbid obesity. *Medical hypotheses*, 52(1), 49-51.
- Collin, O., Damber, J., & Bergh, A. (1996). 5-Hydroxytryptamine—a local regulator of testicular blood flow and vasomotion in rats. *Reproduction*, 106(1), 17-22.
- Comminos, A. N., & Dhillon, W. S. (2018). Emerging Roles of Kisspeptin in Sexual and Emotional Brain Processing. *Neuroendocrinology*, 106(2), 195-202. doi:10.1159/000481137

- Comninou, A. N., Wall, M. B., Demetriou, L., Shah, A. J., Clarke, S. A., Narayanaswamy, S., . . . Dhillon, W. S. (2017). Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans. *J Clin Invest*, 127(2), 709-719. doi:10.1172/jci89519
- Cooke, P. S., Heine, P. A., Taylor, J. A., & Lubahn, D. B. (2001). The role of estrogen and estrogen receptor- α in male adipose tissue. *Molecular and cellular endocrinology*, 178(1-2), 147-154.
- Cooper, R. (2018). *Diagnosing the diagnostic and statistical manual of mental disorders*: Routledge.
- Cooper, T. G., Noonan, E., Von Eckardstein, S., Auger, J., Baker, H. G., Behre, H. M., . . . Mbizvo, M. T. (2010). World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Human reproduction update*, 16(3), 231-245.
- de Jong, T. R., Pattij, T., Veening, J. G., Waldinger, M. D., Cools, A. R., & Olivier, B. (2005). Effects of chronic selective serotonin reuptake inhibitors on 8-OH-DPAT-induced facilitation of ejaculation in rats: comparison of fluvoxamine and paroxetine. *Psychopharmacology*, 179, 509-515.
- De Pergola, G., Triggiani, V., Giorgino, F., Cospite, M., Garruti, G., Cignarelli, M., . . . Giorgino, R. (1994). The free testosterone to dehydroepiandrosterone sulphate molar ratio as a marker of visceral fat accumulation in premenopausal obese women. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 18(10), 659-664.
- De Vries, G. J., Rissman, E. F., Simerly, R. B., Yang, L. Y., Scordalakes, E. M., Auger, C. J., . . . Arnold, A. P. (2002). A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. *J Neurosci*, 22(20), 9005-9014. doi:10.1523/jneurosci.22-20-09005.2002
- DeLamater, J., & Karraker, A. (2009). Sexual functioning in older adults. *Current psychiatry reports*, 11(1), 6-11.
- Demir, I., Tekin, S., Vardi, N., & Sandal, S. (2021). Intracerebroventricular salusin- β infusion to rats increases hypothalamus-pituitary-testicular axis hormones. *General and comparative endocrinology*, 310, 113820.
- Derby, C. A., Zilber, S., Brambilla, D., Morales, K. H., & McKinlay, J. B. (2006). Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *Clinical endocrinology*, 65(1), 125-131.
- Dewsbury, D. A. (1972). Patterns of copulatory behavior in male mammals. *Q Rev Biol*, 47(1), 1-33. doi:10.1086/407097
- Dhillon, W. (2008). Kisspeptin: a novel regulator of reproductive function. *Journal of neuroendocrinology*, 20(8), 963-970.
- Dhillon, W. S., Chaudhri, O. B., Patterson, M., Thompson, E. L., Murphy, K. G., Badman, M. K., . . . Bloom, S. R. (2005). Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(12), 6609-6615. doi:10.1210/jc.2005-1468
- Diaz-Arjonilla, M., Schwarcz, M., Swerdloff, R., & Wang, C. (2009). Obesity, low testosterone levels and erectile dysfunction. *International journal of impotence research*, 21(2), 89-98.

- Ding, Y., Deng, Q., Yang, M., Niu, H., Wang, Z., & Xia, S. (2023). Clinical Classification of Obesity and Implications for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Treatment. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 3303-3329.
- Duerrschmid, C., He, Y., Wang, C., Li, C., Bournat, J. C., Romere, C., . . . Chopra, A. R. (2017). Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med*, 23(12), 1444-1453. doi:10.1038/nm.4432
- Dupont, J., Reverchon, M., Bertoldo, M. J., & Froment, P. (2014). Nutritional signals and reproduction. *Molecular and cellular endocrinology*, 382(1), 527-537.
- Duziński, K., Knecht, D., & Środoń, S. (2014). The use of oxytocin in liquid semen doses to reduce seasonal fluctuations in the reproductive performance of sows and improve litter parameters—a 2-year study. *Theriogenology*, 81(6), 780-786.
- Elbers, J., Asscheman, H., Seidell, J., & Gooren, L. J. (1999). Effects of sex steroid hormones on regional fat depots as assessed by magnetic resonance imaging in transsexuals. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 276(2), E317-E325.
- Elbers, J. M., Asscheman, H., Seidell, J. C., Megens, J. A., & Gooren, L. J. (1997). Long-term testosterone administration increases visceral fat in female to male transsexuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(7), 2044-2047.
- Elbers, J. M., de Jong, S., Teerlink, T., Asscheman, H., Seidell, J. C., & Gooren, L. J. (1999). Changes in fat cell size and in vitro lipolytic activity of abdominal and gluteal adipocytes after a one-year cross—sex hormone administration in transsexuals. *Metabolism*, 48(11), 1371-1377.
- Elsworth, J. D., & Roth, R. H. (1997). Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease. *Experimental neurology*, 144(1), 4-9.
- Erdemir, F., Atilgan, D., Firat, F., Markoc, F., Parlaktas, B. S., & Sogut, E. (2014). The effect of sertraline, paroxetine, fluoxetine and escitalopram on testicular tissue and oxidative stress parameters in rats. *International braz j urol*, 40, 100-108.
- Erdemir, F., Atilgan, D., Firat, F., Markoc, F., Parlaktas, B. S., & Sogut, E. (2014). The effect of sertraline, paroxetine, fluoxetine and escitalopram on testicular tissue and oxidative stress parameters in rats. *Int Braz J Urol*, 40(1), 100-108. doi:10.1590/s1677-5538.Ibju.2014.01.15
- Erenel, A. Ş., & Kılınç, F. N. (2013). Does obesity increase sexual dysfunction in women? *Sexuality and Disability*, 31, 53-62.
- Esfahani, S. B., & Pal, S. (2018). Obesity, mental health, and sexual dysfunction: A critical review. *Health psychology open*, 5(2), 2055102918786867.
- Evans, D., Barth, J., & Burke, C. (1988). Body fat topography in women with androgen excess. *International journal of obesity*, 12(2), 157-162.
- Feng, J., Yang, Y., Yang, Y., & Pei, H. (2018). GW29-e0080 The protective role of Asprosin against diabetes in cardiomyocytes. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(16S), C2-C2.

- Ferguson, J. M. (2001). SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 3(1), 22.
- Fiala, L., Lenz, J., & Sajdlova, R. (2021). Effect of increased prolactin and psychosocial stress on erectile function. *Andrologia*, 53(4), e14009.
- Fiorino, D. F., & Phillips, A. G. (1999). Facilitation of sexual behavior and enhanced dopamine efflux in the nucleus accumbens of male rats afterd-amphetamine-induced behavioral sensitization. *Journal of Neuroscience*, 19(1), 456-463.
- Friedman, J. M., & Halaas, J. L. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395(6704), 763-770.
- Giatti, S., Di Domizio, A., Diviccaro, S., Cioffi, L., Marmorini, I., Falvo, E., . . . Melcangi, R. C. (2022). Identification of a novel off-target of paroxetine: Possible role in sexual dysfunction induced by this SSRI antidepressant drug. *Journal of Molecular Structure*, 1268, 133690.
- Giuliano, F., Pfaus, J., Balasubramanian, S., Hedlund, P., Hisasue, S.-i., Marson, L., & Wallen, K. (2010). Experimental models for the study of female and male sexual function. *The journal of sexual medicine*, 7(9), 2970-2995.
- Grant, L. D., & Stumpf, W. E. (1975). Hormone Uptake Sites in Relation to CNS Biogenic Amine Systems. *Anatomical neuroendocrinology*, 1, (pp. 445-463).
- Gregorian Jr, R. S., Golden, K. A., Bahce, A., Goodman, C., Kwong, W. J., & Khan, Z. M. (2002). Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Annals of Pharmacotherapy*, 36(10), 1577-1589.
- Gresham, R., Li, S., Adekunbi, D. A., Hu, M., Li, X. F., & O'Byrne, K. T. (2016). Kisspeptin in the medial amygdala and sexual behavior in male rats. *Neurosci Lett*, 627, 13-17. doi:10.1016/j.neulet.2016.05.042
- Grønli, J., Murison, R., Fiske, E., Bjorvatn, B., Sørensen, E., Portas, C. M., & Ursin, R. (2005). Effects of chronic mild stress on sexual behavior, locomotor activity and consumption of sucrose and saccharine solutions. *Physiology & behavior*, 84(4), 571-577.
- Gulcu Bulmus, F., Canpolat, S., Sahin, Z., Bulmus, O., Serhatlioglu, I., & Kelestimur, H. (2020). Kisspeptin and RF9 prevent paroxetine-induced changes in some parameters of seminal vesicle fluid in the male rats. *Andrologia*, 52(4), e13538. doi:10.1111/and.13538
- Gulcu Bulmus, F., Canpolat, S., Sahin, Z., Bulmus, O., Serhatlioglu, I., & Kelestimur, H. (2020). Kisspeptin and RF9 prevent paroxetine-induced changes in some parameters of seminal vesicle fluid in the male rats. *Andrologia*, 52(4), e13538.
- Gupta, V., Bhasin, S., Guo, W., Singh, R., Miki, R., Chauhan, P., . . . Flanagan, J. N. (2008). Effects of dihydrotestosterone on differentiation and proliferation of human mesenchymal stem cells and preadipocytes. *Molecular and cellular endocrinology*, 296(1-2), 32-40.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2017). *Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji*: Güneş Tıp Kitabevleri.

- Harms, M., & Seale, P. (2013). Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature medicine*, 19(10), 1252-1263.
- Harter, C. J. L., Kavanagh, G. S., & Smith, J. T. (2018). The role of kisspeptin neurons in reproduction and metabolism. *J Endocrinol*, 238(3), R173-r183. doi:10.1530/joe-18-0108
- Hashim, W. S., Taher, I. A., & Ali, S. A. M. (2020). Physiological dysfunctions in rats resulted from paroxetine. *EurAsian Journal of BioSciences*, 14, 4435-4438.
- Heijkoop, R., Huijgens, P. T., & Snoeren, E. M. S. (2018). Assessment of sexual behavior in rats: The potentials and pitfalls. *Behav Brain Res*, 352, 70-80. doi:10.1016/j.bbr.2017.10.029
- Heimer, L., & Larsson, K. (1967). Impairment of mating behavior in male rats following lesions in the preoptic-anterior hypothalamic continuum. *Brain Research*, 3(3), 248-263., 3(3), 248-263.
- Heine, P., Taylor, J., Iwamoto, G., Lubahn, D., & Cooke, P. (2000). Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor- α knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(23), 12729-12734.
- Herbison, A. E. (2008). Estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the rodent: the case for the rostral periventricular area of the third ventricle (RP3V). *Brain research reviews*, 57(2), 277-287.
- Higgins, A., Nash, M., & Lynch, A. M. (2010). Antidepressant-associated sexual dysfunction: impact, effects, and treatment. *Drug, healthcare and patient safety*, 141-150.
- Hoffman, G. E., & Sladek, J. R., Jr. (1980). Age-related changes in dopamine, LHRH and somatostatin in the rat hypothalamus. *Neurobiol Aging*, 1(1), 27-37. doi:10.1016/0197-4580(80)90021-4
- Hoffmann, J. G., Xie, W., & Chopra, A. R. (2020). Energy regulation mechanism and therapeutic potential of asprosin. *Diabetes*, 69(4), 559-566.
- Holschbach, M. A. (2015). Peripartum plasticity in the serotonergic dorsal raphe: Implications for postpartum socioemotional behavior and physiology. *Michigan State University*.
- Hrabovszky, E., Ciofi, P., Vida, B., Horvath, M. C., Keller, E., Caraty, A., . . . Kallo, I. (2010). The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *Eur J Neurosci*, 31(11), 1984-1998. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07239.x
- Hull, E., Wood, R., & McKenna, K. (2006). The neurobiology of male sexual behavior in: Neill JD. and Pfaff DW (eds) The physiology of reproduction. In: Elsevier press: New York.
- Hull, E. M., & Dominguez, J. M. (2007). Sexual behavior in male rodents. *Hormones and Behavior*, 52(1), 45-55.
- Huo, K., Li, X., Hu, W., Song, X., Zhang, D., Zhang, X., . . . Wang, X. (2020). RFRP-3, the mammalian ortholog of GnIH, is a novel modulator involved in food intake and glucose homeostasis. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 194.

- Hurst, J. L. (2009). Female recognition and assessment of males through scent. *Behavioural brain research*, 200(2), 295-303.
- Irvine, D. S. (1998). Epidemiology and aetiology of male infertility. *Human reproduction*, 13(suppl_1), 33-44.
- Isidori, A. M., Giannetta, E., Greco, E. A., Gianfrilli, D., Bonifacio, V., Isidori, A., . . . Fabbri, A. (2005). Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: A meta-analysis. *Clinical endocrinology*, 63(3), 280-293.
- Jannini, E. A. (2017). SM= SM: The interface of systems medicine and sexual medicine for facing non-communicable diseases in a gender-dependent manner. *Sexual Medicine Reviews*, 5(3), 349-364.
- Jayasena, C., Dhillon, W., & Bloom, S. (2009). Kisspeptins and the control of gonadotropin secretion in humans. *Peptides*, 30(1), 76-82.
- JianFeng, C., PengYing, Z., ChengWei, X., TaoTao, H., YunGui, B., & KaoShan, C. (2012). Effect of aqueous extract of *Arctium lappa* L. (burdock) roots on the sexual behavior of male rats. *BMC Complement Altern Med*, 12, 8. doi:10.1186/1472-6882-12-8
- Jiménez-Trejo, F., Tapia-Rodríguez, M., Queiroz, D. B., Padilla, P., Avellar, M. C. W., Manzano, P. R., . . . Gutiérrez-Ospina, G. (2007). Serotonin concentration, synthesis, cell origin, and targets in the rat caput epididymis during sexual maturation and variations associated with adult mating status: morphological and biochemical studies. *Journal of Andrology*, 28(1), 136-149.
- Jing, E., & Straw-Wilson, K. (2016). Sexual dysfunction in selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and potential solutions: a narrative literature review. *Mental Health Clinician*, 6(4), 191-196.
- Johannes, C. B., Araujo, A. B., Feldman, H. A., Derby, C. A., Kleinman, K. P., & McKINLAY, J. B. (2000). Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *The Journal of urology*, 163(2), 460-463.
- Johnson, A. (1992). Paroxetine: a pharmacological review. *International clinical psychopharmacology*, 6, 15-24.
- Johnson, M. A., Tsutsui, K., & Fraley, G. S. (2007). Rat RFamide-related peptide-3 stimulates GH secretion, inhibits LH secretion, and has variable effects on sex behavior in the adult male rat. *Hormones and Behavior*, 51(1), 171-180.
- Jones, M. E., Thorburn, A. W., Britt, K. L., Hewitt, K. N., Misso, M. L., Wreford, N. G., . . . Robertson, K. M. (2001). Aromatase-deficient (ArKO) mice accumulate excess adipose tissue. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 79(1-5), 3-9.
- Jones, S. L., Farrell, S., Gregory, J. G., & Pfaus, J. G. (2013). Sensitization of sexual behavior in ovariectomized rats by chronic estradiol treatment. *Hormones and Behavior*, 64(1), 8-18.
- Jung, T. W., Kim, H. C., Kim, H. U., Park, T., Park, J., Kim, U., . . . Jeong, J. H. (2019). Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol*, 234(11), 20888-20899. doi:10.1002/jcp.28694

- Kacar, E., Oz, Z. D., Serhatlioglu, I., Kaya Tektemur, N., Ozdede, M. R., Yalcin, T., . . . Orhan, S. U. (2024). Asprosin-induced alterations in female rat puberty and reproductive hormonal profiles. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 1-9.
- Kaminetsky, J. (2008). Epidemiology and pathophysiology of male sexual dysfunction. *International journal of impotence research*, 20(1), S3-S10.
- Kaplan, H. S. (2013). *Sexual desire disorders: Dysfunctional regulation of sexual motivation*: Routledge.
- Kaprara, A., & Huhtaniemi, I. T. (2018). The hypothalamus-pituitary-gonad axis: Tales of mice and men. *Metabolism*, 86, 3-17.
- Karsch, F. J., Bowen, J. M., Caraty, A., Evans, N. P., & Moenter, S. M. (1997). Gonadotropin-releasing hormone requirements for ovulation. *Biology of Reproduction*, 56(2), 303-309.
- Kawashima, S., & Takagi, K. (1994). Role of sex steroids on the survival, neuritic outgrowth of neurons, and dopamine neurons in cultured preoptic area and hypothalamus. *Horm Behav*, 28(4), 305-312. doi:10.1006/hbeh.1994.1026
- Keller, M., Baum, M. J., & Bakker, J. (2008). Olfactory control of sex-recognition and sexual behavior in mice. In *Chemical Signals in Vertebrates 11* (pp. 241-250): Springer.
- Kelly, D., & Jones, T. (2015). Testosterone and obesity. *Obesity Reviews*, 16(7), 581-606.
- Keltner, N. L., McAfee, K. M., & Taylor, C. L. (2002). Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspectives in psychiatric care*, 38(3), 111.
- Kennedy, S. H., & Rizvi, S. (2009). Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *Journal of clinical psychopharmacology*, 29(2), 157-164.
- Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2548-2556.
- Keskin, T., Erden, Y., & Tekin, S. (2021). Intracerebroventricular asprosin administration strongly stimulates hypothalamic-pituitary-testicular axis in rats. *Mol Cell Endocrinol*, 538, 111451. doi:10.1016/j.mce.2021.111451
- Kessler, A., Sollie, S., Challacombe, B., Briggs, K., & Van Hemelrijck, M. (2019). The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU international*, 124(4), 587-599.
- Khaw, K.-T., & Barrett-Connor, E. (1992). Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Annals of epidemiology*, 2(5), 675-682.
- Khazaie, H., Rezaie, L., Payam, N. R., & Najafi, F. (2015). Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with fluoxetine, sertraline and trazodone; a randomized controlled trial. *General hospital psychiatry*, 37(1), 40-45.
- Kim, S., & Park, Y.-M. (2013). Serum prolactin and macroprolactin levels among outpatients with major depressive disorder following the administration of selective serotonin-reuptake inhibitors: a cross-sectional pilot study. *PLoS One*, 8(12), e82749.

- Kingsberg, S. A., Clayton, A. H., & Pfau, J. G. (2015). The female sexual response: current models, neurobiological underpinnings and agents currently approved or under investigation for the treatment of hypoactive sexual desire disorder. *CNS drugs*, 29, 915-933.
- Kizer, J. S., Muth, E., & Jacobowitz, D. M. (1976). The effect of bilateral lesions of the ventral noradrenergic bundle on endocrine-induced changes of tyrosine hydroxylase in the rat median eminence. *Endocrinology*, 98(4), 886-893. doi:10.1210/endo-98-4-886
- Kondo, Y., Sachs, B. D., & Sakuma, Y. (1997). Importance of the medial amygdala in rat penile erection evoked by remote stimuli from estrous females. *Behavioural brain research*, 88(2), 153-160.
- Kotan, L. D., Dilek, S. Ö., Akkuş, G., Turan, İ., Yüksel, B., & Topaloğlu, A. K. (2020). Hipogonadotropik hipogonadizm ve kallmann sendromunda yeni tanımlanan DCC/NTN1 mutasyonları. *International Journal of Advances in Engineering and Pure Sciences*, 32(1), 68-72.
- Kriegsfeld, L. J., Gibson, E. M., Williams III, W. P., Zhao, S., Mason, A. O., Bentley, G. E., & Tsutsui, K. (2010). The roles of RFamide-related peptide-3 in mammalian reproductive function and behaviour. *Journal of neuroendocrinology*, 22(7), 692-700.
- Kriegsfeld, L. J., Mei, D. F., Bentley, G. E., Ubuka, T., Mason, A. O., Inoue, K., . . . Silver, R. (2006). Identification and characterization of a gonadotropin-inhibitory system in the brains of mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(7), 2410-2415.
- Krychman, M. L., Gubili, J., Pereira, L., Holstein, L., & Cassileth, B. (2007). Female sexual enhancers and neutraceuticals. *Current Sexual Health Reports*, 4, 177-182.
- Kuhn, D. M., & Hasegawa, H. (2020). Tryptophan hydroxylase and serotonin synthesis regulation. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 31, pp. 239-256): Elsevier.
- Kulkarni, S. R., Donepudi, A. C., Xu, J., Wei, W., Cheng, Q. C., Driscoll, M. V., . . . Slitt, A. L. (2014). Fasting induces nuclear factor E2-related factor 2 and ATP-binding Cassette transporters via protein kinase A and Sirtuin-1 in mouse and human. *Antioxid Redox Signal*, 20(1), 15-30. doi:10.1089/ars.2012.5082
- Lee, T., Yun, S., Jeong, J. H., & Jung, T. W. (2019). Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol*, 486, 96-104. doi:10.1016/j.mce.2019.03.001
- Lemieux, S., Prud'homme, D., Bouchard, C., Tremblay, A., & Després, J.-P. (1993). Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness. *The American journal of clinical nutrition*, 58(4), 463-467.
- Leonard, A., Shill, A. L., Thackray, A., Stensel, D., & Bishop, N. C. (2021). Fasted plasma asprosin concentrations are associated with menstrual cycle phase, oral contraceptive use and training status in healthy women. *European journal of applied physiology*, 121, 793-801.
- Leranth, C., MacLusky, N. J., Shanabrough, M., & Naftolin, F. (1988). Catecholaminergic innervation of luteinizing hormone-releasing hormone and glutamic acid decarboxylase immunopositive neurons in

- the rat medial preoptic area. An electron-microscopic double immunostaining and degeneration study. *Neuroendocrinology*, 48(6), 591-602. doi:10.1159/000125068
- Lewis, R. W., Fugl-Meyer, K. S., Bosch, R., Fugl-Meyer, A. R., Laumann, E. O., Lizza, E., & Martin-Morales, A. (2004). Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *The journal of sexual medicine*, 1(1), 35-39.
- Li, E., Shan, H., Chen, L., Long, A., Zhang, Y., Liu, Y., . . . Wang, Y. (2019). OLF734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metab*, 30(2), 319-328.e318. doi:10.1016/j.cmet.2019.05.022
- LIU, L., BANKS, S. M., BARNES, K. M., & SHERINS, R. J. (1988). Two-year comparison of testicular responses to pulsatile gonadotropin-releasing hormone and exogenous gonadotropins from the inception of therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 67(6), 1140-1145.
- Liu, Y.-C., Sachs, B. D., & Salamone, J. D. (1998). Sexual behavior in male rats after radiofrequency or dopamine-depleting lesions in nucleus accumbens. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 60(2), 585-592.
- Lorenz, T., Rullo, J., & Faubion, S. (2016). *Antidepressant-induced female sexual dysfunction*. Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.
- Loubinoux, I., Tombari, D., Pariente, J., Gerdelat-Mas, A., Franceries, X., Cassol, E., . . . Chollet, F. (2005). Modulation of behavior and cortical motor activity in healthy subjects by a chronic administration of a serotonin enhancer. *Neuroimage*, 27(2), 299-313.
- Lönnqvist, L., Reinhardt, D., Sakai, L., & Peltonen, L. (1998). Evidence for furin-type activity-mediated C-terminal processing of profibrillin-1 and interference in the processing by certain mutations. *Hum Mol Genet*, 7(13), 2039-2044. doi:10.1093/hmg/7.13.2039
- Lymperi, S., Neofytou, E., Vaitopoulou, C., Bazioti, M.-G., Kalyvianaki, K., Chatzimeletiou, K., . . . Kolibianakis, E. M. (2023). Oxytocin preprotein and oxytocin receptor mRNA expression is altered in semen samples with abnormal semen parameters. *Reproductive BioMedicine Online*, 46(2), 363-370.
- Mantzoros, C. S., & Georgiadis, E. I. (1995). Body mass and physical activity are important predictors of serum androgen concentrations in young healthy men. *Epidemiology*, 6(4), 432-435.
- Mantzoros, C. S., Georgiadis, E. I., Evangelopoulou, K., & Katsilambros, N. (1996). Dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone are independently associated with body fat distribution in premenopausal women. *Epidemiology*, 513-516.
- Maurya, S., Krishna, A., Lal, B., & Singh, A. (2022). Asprosin promotes steroidogenesis and spermatogenesis with improved glucose metabolism in adult mice testis. *Andrologia*, 54(11), e14579. doi:10.1111/and.14579

- Maurya, S., & Singh, A. (2022). Asprosin modulates testicular functions during ageing in mice. *General and comparative endocrinology*, 323, 114036.
- Maylem, E. R. S., Spicer, L. J., Atabay, E. P., Atabay, E. C., Batalha, I., & Schutz, L. F. (2022). A potential role of fibrillin-1 (FBN1) mRNA and asprosin in follicular development in water buffalo. *Theriogenology*, 178, 67-72.
- Meston, C. M., & Frohlich, P. F. (2000). The neurobiology of sexual function. *Archives of general psychiatry*, 57(11), 1012-1030.
- Michael, A., & O'Keane, V. (2000). Sexual dysfunction in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 15(5), 337-345.
- Milewicz, D. M., Grossfield, J., Cao, S. N., Kielty, C., Covitz, W., & Jewett, T. (1995). A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *J Clin Invest*, 95(5), 2373-2378. doi:10.1172/jci117930
- Mircea, C. N., Lujan, M. E., & Pierson, R. A. (2007). Metabolic fuel and clinical implications for female reproduction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 29(11), 887-902.
- Mollaioli, D., Ciocca, G., Limoncin, E., Di Sante, S., Gravina, G. L., Carosa, E., . . . Jannini, E. A. F. (2020). Lifestyles and sexuality in men and women: the gender perspective in sexual medicine. *Reproductive biology and endocrinology*, 18, 1-11.
- Montejo, A. L., Calama, J., Rico-Villademoros, F., Montejo, L., González-García, N., & Pérez, J. (2019). A real-world study on antidepressant-associated sexual dysfunction in 2144 outpatients: the SALSEX I study. *Archives of sexual behavior*, 48, 923-933.
- Montgomery, S., Baldwin, D., & Riley, A. (2002). Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *Journal of affective disorders*, 69(1-3), 119-140.
- Motulsky, H. J., & Brown, R. E. (2006). Detecting outliers when fitting data with nonlinear regression—a new method based on robust nonlinear regression and the false discovery rate. *BMC bioinformatics*, 7, 1-20.
- Nathan, S. G. (1986). The epidemiology of the DSM-III psychosexual dysfunctions. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 12(4), 267-281.
- Neville, M. C. (2006). Lactation and its hormonal control. In *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction* (pp. 2993-3054): Elsevier.
- Newell-Fugate, A. (2017). The role of sex steroids in white adipose tissue adipocyte function. *Reproduction*, 153(4), R133-R149.
- Ohtaki, T., Shintani, Y., Honda, S., Matsumoto, H., Hori, A., Kanehashi, K., . . . Fujino, M. (2001). Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature*, 411(6837), 613-617. doi:10.1038/35079135
- Osugi, T., Ukena, K., Bentley, G., O'Brien, S., Moore, I., Wingfield, J., & Tsutsui, K. (2004). Gonadotropin-inhibitory hormone in Gambel's white-crowned sparrow (*Zonotrichia leucophrys*

- gambelii): cDNA identification, transcript localization and functional effects in laboratory and field experiments. *Journal of Endocrinology*, 182(1), 33-42.
- Oz, Z. D., Kacar, E., Serhatlioglu, I., Ozdede, M. R., Atila, B., Horoz, M. A., . . . Kelestimur, H. (2023). The Effects of Chronic Asprosin Administration on Sense of Smell and Sexual Behavior in Female Rats. *Neuroendocrinology*, 113(8), 822-833. doi:10.1159/000530274
- Özdede, M. R., Öz, Z. D., Tektemur, N. K., Güngör, İ. H., Çakır, A., Türk, G., . . . Yılmaz, B. (2023). Asprosin May Play Important Roles in Spermatogenesis. *Acta Physiologica*, 237.
- Pałasz, A., Piwowarczyk-Nowak, A., Suszka-Świtek, A., Bogus, K., Filipczyk, Ł., Vecchia, A. D., . . . Krzystanek, M. (2020). Escitalopram as a modulator of proopiomelanocortin, kisspeptin, Kiss1R and MCHR1 gene expressions in the male rat brain. *Molecular Biology Reports*, 47, 8273-8278.
- Park, Y.-M. (2017). Serum prolactin levels in patients with major depressive disorder receiving selective serotonin-reuptake inhibitor monotherapy for 3 months: a prospective study. *Psychiatry investigation*, 14(3), 368.
- Pasquali, R., Casimirri, F., Cantobelli, S., Melchionda, N., Labate, A. M. M., Fabbri, R., . . . Bortoluzzi, L. (1991). Effect of obesity and body fat distribution on sex hormones and insulin in men. *Metabolism*, 40(1), 101-104.
- Paxinos, G., & Watson, C. (2006). *The rat brain in stereotaxic coordinates: hard cover edition*: Elsevier.
- Pensato, S., Cusmai, R., Pasquetti, M., Merli, N., & Galli, C. (2020). The Sexuality as the Less Known Feature of Human Life.
- Pfaff, D. W., & Joels, M. (2016). *Hormones, brain and behavior*: Academic Press.
- Pfaus, J. G. (2009). Pathways of sexual desire. *The journal of sexual medicine*, 6(6), 1506-1533.
- Pfaus, J. G., Kippin, T. E., & Centeno, S. (2001). Conditioning and sexual behavior: a review. *Hormones and Behavior*, 40(2), 291-321.
- Poretsky, L., Islam, J., Avtanski, D., Lin, Y. K., Shen, Y. L., Hirth, Y., . . . Seto-Young, D. (2017). Reproductive effects of irisin: Initial in vitro studies. *Reprod Biol*, 17(3), 285-288. doi:10.1016/j.repbio.2017.05.011
- Quennell, J. H., Mulligan, A. C., Tups, A., Liu, X., Phipps, S. J., Kemp, C. J., . . . Anderson, G. M. (2009). Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology*, 150(6), 2805-2812.
- Qureshi, S., Ara, Z., Qureshi, V. F., Al-Rejaie, S., Aleisa, A., Bakheet, S., . . . Qureshi, M. F. (2007). Sexual dysfunction in women: An overview of psychological/psychosocial, pathophysiological, etiological aspects and treatment strategies. *Pharmacogn Rev*, 1, 41-48.
- Rao, X., Huang, X., Zhou, Z., & Lin, X. (2013). An improvement of the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method for quantitative real-time polymerase chain reaction data analysis. *Biostatistics, bioinformatics and biomathematics*, 3(3), 71.

- Rekwot, P., Ogwu, D., Oyedipe, E., & Sekoni, V. (2001). The role of pheromones and biostimulation in animal reproduction. *Animal reproduction science*, 65(3-4), 157-170.
- Research, N. I. o. H. O. o. M. A. o. (1992). *NIH Consensus Statement* (Vol. 10): National Institutes of Health, Office of Medical Applications of Research.
- Restrepo, D., Arellano, J., Oliva, A. M., Schaefer, M. L., & Lin, W. (2004). Emerging views on the distinct but related roles of the main and accessory olfactory systems in responsiveness to chemosensory signals in mice. *Hormones and Behavior*, 46(3), 247-256.
- Robertson, D., Haile, V., Perry, S. E., Robertson, R. M., Phillips 3rd, J., & Biaggioni, I. (1991). Dopamine beta-hydroxylase deficiency. A genetic disorder of cardiovascular regulation. *Hypertension*, 18(1), 1-8.
- Romere, C., Duerrschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F., . . . York, B. (2016). Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*, 165(3), 566-579.
- Romere, C., Duerrschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F., . . . Chopra, A. R. (2016). Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*, 165(3), 566-579. doi:10.1016/j.cell.2016.02.063
- Rosen, R. C. (2000). Prevalence and risk factors of sexual dysfunction in men and women. *Current psychiatry reports*, 2(3), 189-195.
- Rosen, R. C., Cappelleri, J. C., & Gendrano, N. r. (2002). The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *International journal of impotence research*, 14(4), 226-244.
- Roumaud, P., & Martin, L. J. (2015). Roles of leptin, adiponectin and resistin in the transcriptional regulation of steroidogenic genes contributing to decreased Leydig cells function in obesity. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 24(1), 25-45.
- Rowland, D. L., McNabney, S. M., & Mann, A. R. (2017). Sexual function, obesity, and weight loss in men and women. *Sexual Medicine Reviews*, 5(3), 323-338.
- Sadeghzadeh, M., Shirpoor, A., Khalaji, N., Naderi, R., Samadi, M., & Rasmi, Y. (2018). The Effect of Chronic Ethanol Consumption on Sexual Motivation and Behavior of Adult Male Wistar Rats in the Copulatory Phase. *Addict Health*, 10(3), 190-197. doi:10.22122/ahj.v10i3.577
- Saely, C. H., Geiger, K., & Drexel, H. (2011). Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*, 58(1), 15-23.
- Saikia, Q., Hazarika, A., & Kalita, J. C. (2023). Isoliquiritigenin ameliorates paroxetine-induced sexual dysfunction in male albino mice. *Reprod Toxicol*, 117, 108341. doi:10.1016/j.reprotox.2023.108341
- Sakai, L. Y., Keene, D. R., Renard, M., & De Backer, J. (2016). FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*, 591(1), 279-291. doi:10.1016/j.gene.2016.07.033

- Salehi, M. S., Shirazi, M. R. J., Zamiri, M. J., Pazhoohi, F., Namavar, M. R., Niazi, A., . . . Zarei, A. (2013). Hypothalamic expression of KiSS1 and RFamide-related peptide-3 mRNAs during the estrous cycle of rats. *International journal of fertility & sterility*, 6(4), 304.
- Sanchez, C., Reines, E. H., & Montgomery, S. A. (2014). A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: are they all alike? *International clinical psychopharmacology*, 29(4), 185.
- Santen, R. (1975). Is aromatization of testosterone to estradiol required for inhibition of luteinizing hormone secretion in men? *The Journal of clinical investigation*, 56(6), 1555-1563.
- Sar, M. (1984). Estradiol is concentrated in tyrosine hydroxylase-containing neurons of the hypothalamus. *Science*, 223(4639), 938-940. doi:10.1126/science.6141639
- Sarvestani, F. S., Tamadon, A., Koochi-Hosseiniabadi, O., Nezhad, S. M., Rahmanifar, F., Shirazi, M. R. J., . . . Niazi, A. (2014). Expression of RFamide-related peptide-3 (RFRP-3) mRNA in dorsomedial hypothalamic nucleus and KiSS-1 mRNA in arcuate nucleus of rat during pregnancy. *International journal of fertility & sterility*, 8(3), 333.
- Sathoria, P., Chuphal, B., Rai, U., & Roy, B. (2024). Asprosin regulates male reproduction in teleosts: an in vitro study in *Channa punctata*. *Journal of Endocrinology*, 263(3).
- Schneider, J. E. (2004). Energy balance and reproduction. *Physiology & behavior*, 81(2), 289-317.
- Seegal, R. F., & Goldman, B. D. (1975). Effects of photoperiod on cyclicity and serum gonadotropins in the Syrian hamster. *Biology of Reproduction*, 12(2), 223-231.
- Seminara, S., & Crowley Jr, W. (2008). Kisspeptin and GPR54: discovery of a novel pathway in reproduction. *Journal of neuroendocrinology*, 20(6), 727-731.
- Seminara, S. B., Messenger, S., Chatzidaki, E. E., Thresher, R. R., Acierno Jr, J. S., Shagoury, J. K., . . . Hendrick, A. G. (2003). The GPR54 gene as a regulator of puberty. *New England Journal of Medicine*, 349(17), 1614-1627.
- Shan, W., Lu, S., Ou, B., Feng, J., Wang, Z., Li, H., . . . Ma, Y. (2021). PACAP ameliorates the fertility of obese mice through PAC1/PKA/ERK/Nrf2 signal axis. *J Endocrinol*, 248(3), 337-354. doi:10.1530/joe-20-0316
- Sharma, R., Biedenharn, K. R., Fedor, J. M., & Agarwal, A. (2013). Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reproductive biology and endocrinology*, 11(1), 1-15.
- Shivananda, M. J., & Rao, T. S. (2016). Sexual dysfunction in medical practice. *Current Opinion in Psychiatry*, 29(6), 331-335.
- Silveira, L. G., Noel, S. D., Silveira-Neto, A. P., Abreu, A. P., Brito, V. N., Santos, M. G., . . . Latronico, A. C. (2010). Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(5), 2276-2280. doi:10.1210/jc.2009-2421
- Simerly, R. B., & Swanson, L. W. (1986). The organization of neural inputs to the medial preoptic nucleus of the rat. *J Comp Neurol*, 246(3), 312-342. doi:10.1002/cne.902460304

- Simerly, R. B., & Swanson, L. W. (1988). Projections of the medial preoptic nucleus: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin anterograde tract-tracing study in the rat. *J Comp Neurol*, 270(2), 209-242. doi:10.1002/cne.902700205
- Simpson, E. R. (2000). Genetic Mutations Resulting in Loss of Aromatase Activity in Humans and Mice. *The Journal of the Society for Gynecologic Investigation: JSGI*, 7, S18-S21.
- Sinha, G. (2014). Leptin therapy gains FDA approval. *Nat Biotechnol*, 32(4), 300-302. doi:10.1038/nbt0414-300b
- Smith, J. T., Cunningham, M. J., Rissman, E. F., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2005). Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology*, 146(9), 3686-3692.
- Snoeren, E. (2010). *In search for animal models of female sexual dysfunction*. Thesis, Utrecht University, the Netherlands, 1983: 16-19,
- Snoeren, E. M., Bovens, A., Refsgaard, L. K., Westphal, K. G., Waldinger, M. D., Olivier, B., & Oosting, R. S. (2011). Combination of Testosterone and Vardenafil Increases Female Sexual Functioning in Sub-Primed Rats. *The journal of sexual medicine*, 8(4), 989-1001.
- Snoeren, E. M., Veening, J. G., Olivier, B., & Oosting, R. S. (2014a). Serotonin 1A receptors and sexual behavior in female rats: a review. *Pharmacol Biochem Behav*, 121, 43-52. doi:10.1016/j.pbb.2013.11.017
- Snoeren, E. M., Veening, J. G., Olivier, B., & Oosting, R. S. (2014). Serotonin 1A receptors and sexual behavior in male rats: a review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 121, 102-114.
- Snoeren, E. M., Veening, J. G., Olivier, B., & Oosting, R. S. (2014b). Serotonin 1A receptors and sexual behavior in male rats: a review. *Pharmacol Biochem Behav*, 121, 102-114. doi:10.1016/j.pbb.2013.11.007
- Sohn, J. W. (2015). Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep*, 48(4), 229-233. doi:10.5483/bmbrep.2015.48.4.272
- Spratt, D. I., O'Dea, L. S., Schoenfeld, D., Butler, J., Rao, P. N., & Crowley Jr, W. F. (1988). Neuroendocrine-gonadal axis in men: frequent sampling of LH, FSH, and testosterone. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 254(5), E658-E666.
- Stark, C. P. (2005). Behavioral effects of stimulation of the medial amygdala in the male rat are modified by prior sexual experience. *J Gen Psychol*, 132(2), 207-224. doi:10.3200/genp.132.2.207-224
- Stincic, T. L., Qiu, J., Connors, A. M., Kelly, M. J., & Rønnekleiv, O. K. (2021). Arcuate and Preoptic Kisspeptin Neurons Exhibit Differential Projections to Hypothalamic Nuclei and Exert Opposite Postsynaptic Effects on Hypothalamic Paraventricular and Dorsomedial Nuclei in the Female Mouse. *eNeuro*, 8(4). doi:10.1523/eneuro.0093-21.2021
- Stolérú, S., Grégoire, M. C., Gérard, D., Decety, J., Lafarge, E., Cinotti, L., . . . Comar, D. (1999). Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav*, 28(1), 1-21. doi:10.1023/a:1018733420467

- Sussman, E. M., Chudnovsky, A., & Niederberger, C. S. (2008). Hormonal evaluation of the infertile male: has it evolved? *Urologic Clinics of North America*, 35(2), 147-155.
- Svenaeus, F. (2014). Diagnosing mental disorders and saving the normal: American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, American Psychiatric Publishing: Washington, DC. 991 pp., ISBN: 978-0890425558. Price: \$122.70. *Medicine, Health Care and Philosophy*, 17, 241-244.
- Szeto, A., Cecati, M., Ahmed, R., McCabe, P. M., & Mendez, A. J. (2020). Oxytocin reduces adipose tissue inflammation in obese mice. *Lipids in health and disease*, 19, 1-11.
- Tanrikut, C., Feldman, A. S., Altemus, M., Paduch, D. A., & Schlegel, P. N. (2010). Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertil Steril*, 94(3), 1021-1026. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.04.039
- Tanrikut, C., Feldman, A. S., Altemus, M., Paduch, D. A., & Schlegel, P. N. (2010). Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertility and sterility*, 94(3), 1021-1026.
- Taylor, E. B. (2021). The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clinical Science*, 135(6), 731-752.
- Tchernof, A., & Després, J.-P. (2000). Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin, and obesity in men and women. *Hormone and Metabolic Research*, 32(11/12), 526-536.
- Tchernof, A., Després, J.-P., Dupont, A., Bélanger, A., Nadeau, A., Prud'homme, D., . . . Labrie, F. (1995). Relation of steroid hormones to glucose tolerance and plasma insulin levels in men: importance of visceral adipose tissue. *Diabetes Care*, 18(3), 292-299.
- Tchernof, A., Toth, M. J., & Poehlman, E. T. (1999). Sex hormone-binding globulin levels in middle-aged premenopausal women. Associations with visceral obesity and metabolic profile. *Diabetes Care*, 22(11), 1875-1881.
- Teles, M. G., Bianco, S. D., Brito, V. N., Trarbach, E. B., Kuohung, W., Xu, S., . . . Latronico, A. C. (2008). A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med*, 358(7), 709-715. doi:10.1056/NEJMoa073443
- Templeton, A. (1995). Infertility-epidemiology, aetiology and effective management. *Health bulletin*, 53(5), 294-298.
- Terasawa, E., & Fernandez, D. L. (2001). Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocrine reviews*, 22(1), 111-151.
- Tersigni, C., Di Nicuolo, F., D'Ippolito, S., Veglia, M., Castellucci, M., & Di Simone, N. (2011). Adipokines: new emerging roles in fertility and reproduction. *Obstetrical & gynecological survey*, 66(1), 47-63.
- Thompson, R. H., & Swanson, L. W. (2003). Structural characterization of a hypothalamic visceromotor pattern generator network. *Brain research reviews*, 41(2-3), 153-202.

- Tiwari, A., Pragya, P., Ram, K. R., & Chowdhuri, D. K. (2011). Environmental chemical mediated male reproductive toxicity: *Drosophila melanogaster* as an alternate animal model. *Theriogenology*, 76(2), 197-216.
- Toner, J. P., Attas, A. I., & Adler, N. T. (1987). Transcervical sperm transport in the rat: the roles of pre-ejaculatory behavior and copulatory plug fit. *Physiol Behav*, 39(3), 371-375. doi:10.1016/0031-9384(87)90237-x
- Topaloglu, A. K., Tello, J. A., Kotan, L. D., Ozbek, M. N., Yilmaz, M. B., Erdogan, S., . . . Yuksel, B. (2012). Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med*, 366(7), 629-635. doi:10.1056/NEJMoa1111184
- Tsutsui, K., Saigoh, E., Ukena, K., Teranishi, H., Fujisawa, Y., Kikuchi, M., . . . Sharp, P. J. (2000). A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release. *Biochemical and biophysical research communications*, 275(2), 661-667.
- Türk, G., Sönmez, M., Aydin, M., Yüce, A., Gür, S., Yüksel, M., . . . Aksoy, H. (2008). Effects of pomegranate juice consumption on sperm quality, spermatogenic cell density, antioxidant activity and testosterone level in male rats. *Clinical nutrition*, 27(2), 289-296.
- Ubuka, T., Kim, S., Huang, Y.-c., Reid, J., Jiang, J., Osugi, T., . . . Bentley, G. E. (2008). Gonadotropin-inhibitory hormone neurons interact directly with gonadotropin-releasing hormone-I and-II neurons in European starling brain. *Endocrinology*, 149(1), 268-278.
- Ueno, N., Oh-ishi, S., Segawa, M., Nishida, M., Fukuwatari, Y., Kizaki, T., . . . Ohno, H. (1998). Effect of age on brown adipose tissue activity in the obese (ob/ob) mouse. *Mechanisms of ageing and development*, 100(1), 67-76.
- Uğurlu, A. K., Bideci, A., Demirel, A. M., Kaplanoğlu, G. T., Dayanır, D., Gülbahar, Ö., . . . Çamurdan, M. O. (2023). Is blue light exposure a cause of precocious puberty in male rats? *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1190445.
- Van De Poll, N. E., & Van Dis, H. (1979). The effect of medial preoptic--anterior hypothalamic lesions on bisexual behavior of the male rat. *Brain Res Bull*, 4(4), 505-511. doi:10.1016/0361-9230(79)90035-2
- Veening, J., & Coolen, L. (2014). Neural mechanisms of sexual behavior in the male rat: emphasis on ejaculation-related circuits. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 121, 170-183.
- Virtanen, K. A., Lidell, M. E., Orava, J., Heglind, M., Westergren, R., Niemi, T., . . . Enerbäck, S. (2009). Functional brown adipose tissue in healthy adults. *New England Journal of Medicine*, 360(15), 1518-1525.
- von Herrath, M., Pagni, P. P., Grove, K., Christoffersson, G., Tang-Christensen, M., Karlsen, A. E., & Petersen, J. S. (2019). Case Reports of Pre-clinical Replication Studies in Metabolism and Diabetes. *Cell Metab*, 29(4), 795-802. doi:10.1016/j.cmet.2019.02.004

- Wake, D. J., Strand, M., Rask, E., Westerbacka, J., Livingstone, D. E., Soderberg, S., . . . Walker, B. R. (2007). Intra-adipose sex steroid metabolism and body fat distribution in idiopathic human obesity. *Clinical endocrinology*, 66(3), 440-446.
- Wei, F., Long, A., & Wang, Y. (2019). The Asprosin-OLFR734 hormonal signaling axis modulates male fertility. *Cell Discov*, 5, 55. doi:10.1038/s41421-019-0122-x
- Werneke, U., Northey, S., & Bhugra, D. (2006). Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(6), 384-397.
- Wintermantel, T. M., Campbell, R. E., Porteous, R., Bock, D., Gröne, H.-J., Todman, M. G., . . . Schütz, G. (2006). Definition of estrogen receptor pathway critical for estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone neurons and fertility. *Neuron*, 52(2), 271-280.
- Wray, S. (2002). Development of gonadotropin-releasing hormone-1 neurons. *Frontiers in neuroendocrinology*, 23(3), 292-316.
- Wray, S. (2010). From nose to brain: development of gonadotrophin-releasing hormone-1 neurones. *Journal of neuroendocrinology*, 22(7), 743-753.
- Yardimci, A., Ulker, N., Bulmus, O., Kaya, N., Colakoglu, N., Ozcan, M., . . . Kelestimur, H. (2019). Effects of long-term paroxetine or bupropion treatment on puberty onset, reproductive and feeding parameters in adolescent male rats. *Andrologia*, 51(6), e13268. doi:10.1111/and.13268
- Yin, H., Ukena, K., Ubuka, T., & Tsutsui, K. (2005). A novel G protein-coupled receptor for gonadotropin-inhibitory hormone in the Japanese quail (*Coturnix japonica*): identification, expression and binding activity. *Journal of Endocrinology*, 184(1), 257-266.
- Yu, Y., He, J. H., Hu, L. L., Jiang, L. L., Fang, L., Yao, G. D., . . . Sun, Y. P. (2020). Placensin is a glucogenic hormone secreted by human placenta. *EMBO Rep*, 21(6), e49530. doi:10.15252/embr.201949530
- Yuri, K., & Kawata, M. (1994). Region-specific changes of tyrosine hydroxylase-immunoreactivity by estrogen treatment in female rat hypothalamus. *Brain Res*, 645(1-2), 278-284. doi:10.1016/0006-8993(94)91661-6
- Zhang, J., Yang, L., Lin, N., Pan, X., Zhu, Y., & Chen, X. (2014). Aging-related changes in RP3V kisspeptin neurons predate the reduced activation of GnRH neurons during the early reproductive decline in female mice. *Neurobiol Aging*, 35(3), 655-668. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.038
- Zhang, Z., Tan, Y., Zhu, L., Zhang, B., Feng, P., Gao, E., . . . Sun, Y. (2019). Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci*, 231, 116554. doi:10.1016/j.lfs.2019.116554
- Zhao, S., Zhu, E., Yang, C., Bentley, G. E., Tsutsui, K., & Kriegsfeld, L. J. (2010). RFamide-related peptide and messenger ribonucleic acid expression in mammalian testis: association with the spermatogenic cycle. *Endocrinology*, 151(2), 617-627.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Fatih TAN	
Program/Anabilim Dalı: Tıp/Fizyoloji	
Eğitim Bilgileri	
Yüksek Lisans: Fırat Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Enstitüsü-Tıp Prog.-Fizyoloji	
Lisans: Ordu Üniversitesi-Sağlık Yüksekokulu-Hemşirelik Bölümü	
Araştırma Deneyimi	
1	İzole Organ Banyo Düzeninin Kurulumu ve Verilerin Takibi ELİSA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) Yöntemi ve Verilerin Analizi Stereotaksik Cerrahi ile Beyin İnfüzyon Kiti Yerleştirme ve İlaç İnfüzyonu Mikroton ile Mikropanç İşlemi PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) Yöntemi ile DNA İzolasyonu ve Analizi Ratlarda in vivo CDT (Cinsel Davranış Testi) Takibi ve Verilerin Skorlanması Deney Hayvanlarında Vajinal Smear Yöntemi ile Menstrual Siklus Takibi Deney Hayvanlarında Puberte Takibi
2	Microsoft Office, GraphPad Prism, SPSS, Origin, EndNote
İş Deneyimi	
1	Fırat Üniversitesi-Hemşire-2013-2022
2	Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi-Öğretim Görevlisi-2022
Akademik Eserler Listesi	
No	Yazar(lar), Tarih, Eser Adı, Eser künyesi
1	Kaçar, E., Tan, F., Sahinturk, S., Zorlu, G., Serhatlioglu, I., Bulmus, O., ... & Kelestimur, H. (2023). Modulation of melatonin receptors regulates reproductive physiology: the impact of agomelatine on the estrus cycle, gestation, offspring, and uterine contractions in rats. <i>Physiological Research</i> , 72(6), 793.
2	Kacar, E., Oz, Z. D., Serhatlioglu, I., Kaya Tektemur, N., Ozdede, M. R., Yalcin, T., ... & Kelestimur, H. (2025). Asprosin-induced alterations in female rat puberty and reproductive hormonal profiles. <i>Archives of Physiology and Biochemistry</i> , 131(1), 24-32.
3	Çimen, B., Aslan, A., Beyaz, S., Gok, O., Baspinar, S., Tan, F., & Ozercan, I. H. (2024). The Role of Lycium barbarum (Goji Berry) in Apoptosis and Autophagy in the Experimental Ulcerative Colitis Model. <i>Pharmaceutical Chemistry Journal</i> , 58(2), 282-289.
4	Serhatlioglu, I., Ozcan, M., Kacar, E., Kuloglu, T., Tektemur, N. K., Bulmus, F. G., ... & Kelestimur, H. (2023). TRPM2 may be involved in high fructose corn syrup-induced anxiety-like behavior in adult male rats. <i>Cellular and Molecular Biology</i> , 69(3), 13-22.
5	Toprakoglu, N., Aslan, A., Beyaz, S., Gok, O., Erman, O., Tan, F., ... & Erman, F. (2023). The Role of EGCG on the Expression of p38 MAPK, IL-6 and TNF- α Biomarker Proteins in the Cisplatin Induced Kidney Damage in Rats. <i>Biology Bulletin</i> , 50(4), 555-565.
6	Oz, Z. D., Kacar, E., Serhatlioglu, I., Ozdede, M. R., Atila, B., Horoz, M. A., ... & Kelestimur, H. (2023). The effects of chronic asprosin administration on sense of smell and sexual behavior in female rats. <i>Neuroendocrinology</i> , 113(8), 822-833.
7	Kacar, E., Bulmus, O., Ercan, Z., Kavuran, I. B., Zorlu, G., Tan, F., ... & Kelestimur, H. (2023). Treadmill exercise has healing effects on obesity-induced sexual behavior disorder through kisspeptin and kiss1R expression in male rats. <i>Cellular and Molecular Biology</i> , 69(3), 8-12.