

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROPRANOLOL, METOPROLOL SÜKSİNAT VE KARVEDİLOL  
KULLANIMININ RAT TESTİSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF PROPRANOLOL, METOPROLOL  
SUCCINATE AND CARVEDILOL ON RAT TESTIS**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Hüseyin EREN**

**TRABZON - 2013**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROPRANOLOL, METOPROLOL SÜKSİNAT VE KARVEDİLOL  
KULLANIMININ RAT TESTİSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF PROPRANOLOL, METOPROLOL  
SUCCINATE AND CARVEDILOL ON RAT TESTIS**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr.Hüseyin EREN**

**Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Abdullah SİVRİKAYA**

**TRABZON - 2013**

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 Erkek Üreme Sistemi ve Testis .....	2
2.1.1 Testis Anatomisi .....	2
2.1.2 Testis Histolojisi ve Spermatogenez .....	3
2.2 Beta Adrenerjik Sistem .....	4
2.2.1 Propranolol .....	4
2.2.2 Metoprolol Süksinat .....	5
2.2.3 Karvedilol .....	6
3. MATERYAL VE METOT .....	8
4. BULGULAR .....	11
5. TARTIŞMA .....	17
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	21
7. ÖZET .....	22
8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY) .....	23
9. KAYNAKLAR .....	24

## 1. GİRİŞ

Beta adrenerjik reseptör blokörleri bu reseptörleri reversibl bir şekilde bloke ederek sempatoadrenal sistem stimülasyonunun veya tonusunun ya da beta-mimetik(agonist) ilaçların, çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini kompetitif bir şekilde antagonize ederler. Beta adrenerjik reseptör blokörleri hipertansiyon, stabil angina, taşiaritmiler, akut myokard infarktüsü, hipertiroidizm, kardiyomyopati(hipertrofik obstruktif), kronik konjestif kalp yetmezliği, migren, feokromositoma, glokom, anksiyete, portal hipertansiyon gibi hastalıklarda kullanılabilen ilaçlardır. Etkileri genelde B1 ve B2 reseptörleri üzerinedir. Çok azı alfa reseptörleri de etkilemektedir. Farmakokinetik açıdan selektif ve non-selektif olarak iki gruba ayrılmaktadırlar. Propranolol non-selektif beta blokörlerin prototipi olup, beta1 ve beta 2 reseptörlerde yarışmalı antagonizmaya sahiptir. Metoprolol Süksinat selektif beta-blokör olup sadece beta1 reseptörler üzerine etkilidir. Karvedilol, alfa1, beta1 ve beta2 adrenerjik reseptör blokajı özelliği olan bir adrenerjik reseptör blokeridir(1).

Propranololun kronik kullanımı sonucu testis üzerine olan olumsuz etkileri hayvan çalışmaları ile ortaya konulmuş olup, bu çalışmalar neticesinde seminifer tübüllerin bir kısmında dejenerasyon, nekroz, fibrinöz materyal birikimi, germinal epitelyum hiposelülaritesi ve distrofik kalsifikasyonlar tesbit edilmiştir. Bu çalışmada propranolol kullanımı sonucu rat testisinde oluşan histopatolojik toksik durumun metoprolol süksinat ve karvedilol ile oluşup oluşmayacağını araştırmak ve sonuçta propranolol ile gelişen olumsuz etkilerden sorumlu adrenerjik reseptör tipinin ortaya konulması amaçlanmıştır(2, 3).

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Erkek üreme sistemi ve testis

#### 2.1.1 Testis anatomisi

Funiculus spermaticusa asılı durumda bulunan testisler, yaklaşık olarak 4-5 cm uzunluğunda, 2.5 cm genişliğinde, 3 cm kalınlığında ve 10-14 gram ağırlığındadır.

Testisin iki yüzü, iki kenarı ve iki ucu vardır. Testisin eksenini yukarıdan-aşağıya, dıştan içe, önden-arkaya doğru meyilli bulunur.

**Yapısı:** Testis **lamina visceralis**, **tunica albuginea** ve **tunica vasculosa** olmak üzere üç tabaka ile sarılmıştır.

Tunica vaginalis testis, fascia spermatica internanın iç, testisin de dış yüzünü saran seröz zarıdır(peritoneum). Tunica vaginalis testis iki yapraktan oluşur. Fascia spermatica internaya yapışan kısma lamina parietalis(periorchium), testisi örten kısma lamina visceralis(epiorchium) denir.

Lamina visceralis epididymisin büyük kısmı ile arka kenarının medial bölümü hariç, testisi örter ve bu iki oluşumu birbirine bağlar.

Lamina parietalis peritoneumun fascia spermatica internayı döşeyen kısmıdır. Lamina parietalisin iç yüzü düzdür ve mezotel ile kaplıdır.

**Tunica albuginea:** Testisi saran mavimsi-beyaz renkli, sıkı yapılı fibröz bir tabakadır. Tunica albugineayı, arka kenarı hariç olmak üzere, dıştan tunica vaginalis testisin iç yaprağı olan lamina visceralis örter.

**Mediastinum testis:** Yarım bölme şeklindeki bu yapının ön ve yan kısımlarından çıkan bölmeler, testisi saran tunica albugineaya tutunurlar. **Septula testis** denilen bu bölmeler testisi piramit şeklinde boşluklara ayırır. Tabanı periferik, tepesi ise mediastinum testise bakan bu boşluklarda **tubuli seminiferi contorti** ve **tubuli seminiferi recti** denilen tüp şeklinde bezler bulunur.

**Tunica vasculosa:** Tunica albugineanın iç yüzünde bulunan damar ağı tabakasıdır. Tunica vasculosa tunica albugineanın iç yüzünü ve tüm bölmelerin yüzlerini döşer. Böylece, testisin içindeki tüm lobuli testisi de sarmış olur.

Tunica albuginea ve septula testisler arasındaki boşluklarda uzun tüplerin oluşturduğu bez kümeleri bulunur. Sayıları 200-300 arasında değişen bu bez kümelerine **lobuli testis** denir. Piramit şeklinde olan lobuli testislerin taban kısımları perifere, tepe kısımları ise mediastinum testise yönelmiştir. Her bir lobçuk bir ila üç veya daha fazla küçük tüpler şeklinde bezden oluşur. Kıvrıntılı seyri nedeniyle dolaylı bu tüplere **tubuli seminiferi contorti** denilir. Bu tüplerin sayısı her bir testiste yaklaşık 400-600 arasındadır. Lobçukların mediastinum testise bakan tepe kısımlarında bu boruların seyri gittikçe düzleşir ve birbirleriyle birleşerek sayıları 20 ile 30'a iner. Bu düz borulara **tubuli seminiferi recti** denir. Mediastinum testisin fibröz dokusu içine giren bu kanallar seyri esnasında birbirleriyle anastomoz yaparak **rete testis** denilen ağı oluştururlar. Rete testis mediastinum testisin üst bölümünde sayıları 12 ila 15 arasında değişen kanallara dönüşür. **Ductuli efferentes testis** denilen bu kanallar tunica albugineayı delerek dışarı çıkarlar ve önce düz uzandıktan sonra kalınlaşıp kıvrıntılı bir seyirle **lobuli conipdidiymis** adındaki lopçukları oluştururlar. Ductuli efferentes testisler caput epididymisde **ductus epididymidis** denilen kanala açılır. Ductus epididymidis testisin arka kenarında kümeler oluşturarak corpus ve cauda epididymidisi oluşturur.

**Arterleri:** Aortanın dalı olan a. testicularisden beslenir.

**Venleri:** Testis ve epididymidisin venleri önce funiculus spermaticusun saran bir ağ şeklinde plexus pampiniformisi, daha sonra da birbirleriyle birleşerek v. testicularisi oluştururlar. Sağ taraf v. cava inferiora, sol taraf v. renalis sinistraya açılır.

**Lenfatik drenaj:** Yüzeysel ve derin olarak iki grupta toplanıp v. testicularisi takip ederek aortanın ön ve yan tarafındaki lenf nodüllerine açılırlar.

**Sinirleri:** T10-11. medulla spinalis segmentlerinden kaynaklanan sempatik lifler,damarlarının çevresindeki plexuslar aracılığı ile gelir(4).

### 2.1.2 Testis Histolojisi ve Spermatogenez

Çift organlar halindeki testisler, hem spermleri üretir, hem de androjenleri üreterek salgılar. Bu işlevleri göze alındığında testisler, bileşik, tübüler, halokrin, iç salgı ve dış salgı bezi gibi düşünülebilir. Bu bakımdan, hormonal bir kontrol düzeneği testislerin çalışması için gerekli olmaktadır. Hormonal kontrol düzeneği, hipofiz-Leydig hücreleri ve Sertoli hücreleri arasındaki düzgün ilişkilerle ayarlanır. Bu ilişkilerde endokrin ve parakrin yollar kullanılır. Testis tunica albugineanın testis içine uzanan kesintili bağ dokusu ile bölmelere ayrılır. Bu bölmelerin herbirine lobül denir. Lobüllerin içerisinde seminifer tübüller bulunur. Seminifer tübüller seminifer epitel ile döşeli kanallardır. Seminifer epitel iki farklı hücre grubu içerir. Birinci grup hücreler germ hücreleri olan spermatogenetik hücrelerdir. Diğer hücreler ise

germ hücrelerine destek olan ve onları besleyen Sertoli hücreleridir. Sertoli hücreleri bazal membrandan tübül lümenine kadar uzanan prizmatik hücrelerdir. Spermatogenetik hücreler ise Sertoli hücrelerinin lateral uzantıları ile oluşan bölmelerde yerleşmişlerdir. Bu iki hücre grubu arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri kantestis bariyerini oluşturur. Seminifer tübüllerin iyon, aminoasit, karbonhidrat ve protein içeriği kan ve lenf içeriğinden oldukça farklıdır. Kantestis bariyeriyle oluşan bu fark germ hücrelerinin kan yolu ile gelen zararlı maddelere karşı korunmasını sağlar. Spermatogenetik hücrelerin birbiri üzerine sıralanımı farklı gelişim aşamaları gösterir. Bunlardan bazal membrana en yakın olan spermatogonyumlardır. Lümeneye en yakın bulunan, daha olgun hücreler ise spermatidlerdir. Lümeneye ise spermiyumlar bulunur. Seminifer tübüllerin enine kesitinde spermatogenetik hücreler temel özellikleri ile birbirlerinden ayırt edilebilirler. İnsanlarda spermatogenez ve spermiyogenez yaklaşık 9 haftalık bir sürede tamamlanır. Herhangi bir tübülde bu dönemde oluşan bütün aşamaları görmek genellikle mümkün olmaz. Bazal membranın hemen üzerinde yer alan spermatogonyumlar mitoz bölünme ile spermatogenetik hücreleri oluşturan ana hücrelerdir. Spermatogonyum tipA hücreleri heterokromatik veya ökromatik oval nükleuslu hücrelerdir. Spermatogonyum tipA'nın mitoz bölünmesiyle oluşan Spermatogonyum tipB ise kromatini nükleusun periferinde yoğunlaşmış , yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleoluslu hücrelerdir. Her iki spermatogonyum da soluk boyanan az miktarda sitoplazmaya sahiptirler. Heterokromatik nükleuslu tipA spermatogonyumlarının ana hücreler olduğu düşünülmektedir. Bir seri bölünmeden sonra tipA spermatogonyumlarından tipB spermatogonyumları oluşur. TipB spermatogonyumlarının mitoz bölünmesi ile primer spermatositler oluşur. Primer spermatositlerin birinci mayoz bölünmesi ile sekonder spermatositler oluşur. Bu bölünme ile primer spermatositin diploid kromozom sayısı haploide inmiş olur. Sekonder spermatositlerin ikinci mayoz bölünmesi sonucunda ise spermatidler oluşur. Bu hücreler haploid kromozom ve DNA içeriğine sahiptirler. Spermatidlerin farklı olarak hareketli spermatozoonlara (sperm) dönüşmesine spermiyogenez denir. Bu olaylar testislerde gerçekleşir(5).

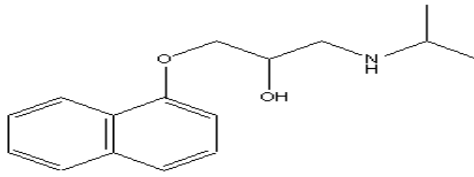
## **2.2 Beta adrenerjik sistem**

### **2.2.1 Propranolol**

1960'ların ortasında, önce angina pectoris tedavisi için klinik uygulamaya girmiştir. İlaç olarak rasemik şekli kullanılır. Etkin olan levo izomeridir; dekstro şekli levo şeklinden 10 ile 100 kat arasında daha az etkilidir. Tam bir antagonisttir, intrinsik sempatomimetik etkinlik göstermez(1).

Propranolol'un tedavi dozlarında oluşturduğu etkilerin büyük bir kısmı kalp ve diğer

organların beta-adrenerjik reseptörlerini bloke etmesine bağlıdır. Kalp damar sisteminde , kalbin kontraktlilitesini ve atışını azaltarak etkisini gösterir. Beyin damarları hariç, koronoller ve böbrekler dahil bütün damar yataklarında kan akımını azaltır. Propranolol kronik uygulamada hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını düşürür. Bronş ve bronşiyollerde  $\beta_2$  reseptörlerini bloke etmek suretiyle hava yollarının rezistansında artma yapar ve solunum hacmini azaltır. Yağ dokusunda  $\beta_1$  etkisi ile lipolizi inhibe eder. Karaciğerde glikojenolizi artırarak hiperglisemiye azaltır. Pankreastan insülin salgısını azaltır. Bu etkileri  $\beta_2$  inhibisyonuyla yapar. Kanda trigliseridlerin düzeyini artırdığı, Yüksek dansiteli lipoprotein düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir. İnsan tiroid hormonu T4'ün T3'e dönüşünü inhibe eder. Böbrekte jukstaglomerüler aparat'tan renin salgısını inhibe ederler. Santral sinir sistemine geçerek santral yan etkiler yababilir. Adrenalin ve beta-mimetiklerin etkisi olan tremoru önleyebilir.(1). Propranolol'un kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmektedir.



Propranolol

Şekil 1:Propranolol'ün kimyasal yapısı

### 2.2.2 Metoprolol Süksinat

Metoprolol Süksinat,  $\beta_1$ -selektif beta-blokerdir, kalpteki  $\beta_1$  reseptörlerini, periferik damarlar ve bronşlardaki  $\beta_2$  reseptörlerini bloke etmek için gereken dozlardan daha düşük dozlarda bloke eder. Metoprolol Süksinat'ın beta stimule edici etkisi yoktur ve membran stimule edici etkisi çok düşüktür. Beta reseptör blokerlerin negatif inotropik ve kronotropik etkileri vardır. Metoprolol Süksinat tedavisi, fiziksel ve mental stres sırasında salgılanan katekolaminlerin etkisiyle ortaya çıkan kalp hızı, kalp debisi ve kan basıncı artışını azaltır. Adrenal bezlerden adrenalin salgısının yükselmesi ile birlikte görülen stres durumlarında, metoprolol süksinat normal fizyolojik vasküler dilatasyonu engellemez(6).

Metoprolol Süksinat, terapötik dozlarda, bronş kasları üzerinde, selektif olmayan beta blokerlere göre daha az kontraksiyona neden olur. Metoprolol Süksinat'ın bu özelliği, bronşiyal astım ya da ilerlemiş obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda  $\beta_2$ -agonistleri ile birlikte tedavi olanağı sağlar(6).

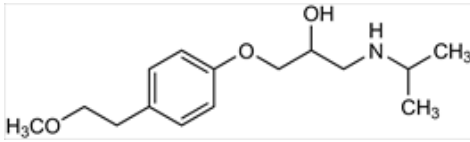


Metoprolol Süksinat, insülin salgılanmasını ve karbonhidrat metabolizmasını, selektif olmayan beta blokerlere göre daha az etkiler, bu nedenlerle diabetes mellitus hastalarında da kullanılabilir(6).

Metoprolol Süksinat, selektif olmayan beta blokerlere göre hipoglisemideki taşikardi gibi, kardiyovasküler yanıtları daha az etkiler ve kan şekerinin normal düzeye dönmesi daha hızlıdır. Metoprolol Süksinat tedavisinin başlangıcında periferik direnç artışı görülebilir. Ancak uzun süreli tedavide, kan basıncının düşmesi, periferik direncin azalmasına ve kalp debisinin değişmemesine bağlı olabilir. Orta/ağır hipertansiyonu olan erkek hastalarda metoprolol süksinat ölüm riskini azaltır. Elektrolit dengesizliğine neden olmaz(6).

Kronik kalp yetmezliğindeki etkileri: Uzun süreli tedavide semptomlarda genel bir iyileşme görülmüştür. Ayrıca metoprolol süksinat tedavisinin ejeksiyon fraksiyonunu arttırdığı ve sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu hacimlerini azalttığı gösterilmiştir(6).

Metoprolol süksinat ile taşiaritmilerde sempatotolitik aktivitenin artışına bağlı etkiler bloke edilerek pacemaker hücrelerde otomatizasyonun azalması ve ayrıca supraventriküler ileti zamanının uzaması ile kalp hızının düşmesi sağlanır. Metoprolol Süksinat, miyokard enfarktüsünün tekrarlama riskini ve özellikle miyokard enfaktüsünden sonraki ani ölüm riskini azaltır(6). Metoprolol Süksinat'ın kimyasal yapısı Şekil 2'de gösterilmektedir.



metoprolol süksinat

Şekil 2:Metoprolol Süksinat'ın kimyasal yapısı

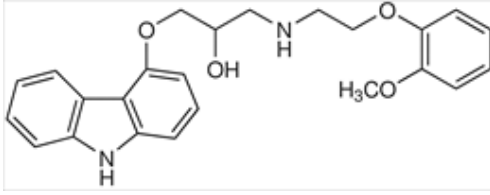
### 2.2.3 Karvedilol

Karvedilol seçici olmayan beta-adrenerjik ve  $\alpha 1$ -reseptör antagonisti özelliği olan, kalp yetersizliği ve miyokard infarktüsü sonrası tedavide klinik etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır. Karvedilolün etkinliği, sadece Kalp yetmezliğinde değil, aynı zamanda koroner arter hastalığı, inme, böbrek yetersizliği, diabetes mellitus ve atriyal fibrilasyon gibi Kalp yetmezliği ile sıklıkla birlikte bulunan hastalıklarda da kanıtlanmıştır(7).

Karvedilol üçüncü nesil, vazodilatör özelliği de olan beta-blokerdir, üç önemli adrenerjik reseptörü de etkiler ( $\beta 1$ ,  $\beta 2$  ve  $\alpha 1$ ). Karvedilol intrinsek sempatomimetik aktivite göstermez. Karvedilol artmış sempatik aktiviteyi diğer beta-antagonistlerden farklı olarak neredeyse tamamen bloke eder. Ayrıca, karvedilol presinaptik  $\beta 2$  uyarımını da engeller ve  $\beta 1$

selektif blokerlerin yaptığı gibi miyokardiyal  $\beta_1$  reseptör yoğunluğunda artmaya neden olmaz. Son olarak karvedilolün vazodilatör etkinliği kronik Kalp yetmezliğinde artan periferik vasküler direnci ve sol ventrikül ard yükünü en aza indirger(7).

Karbonhidrat ve lipid metabolizmasına diğer beta-blokerlerden farklı etkileri vardır; insülin duyarlılığını ve glikoz kullanımını azaltmaz, sonuç olarak insülin ve glikohemoglobin düzeylerini artırmaz. Aslında karvedilol tedavisi sırasında periferde insülin duyarlılığı artar. Karvedilol,  $\beta_1$  selektif blokerler gibi aterojenik dislipidemiye tetiklemez, yani trigliserid düzeyini artırmaz, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL kolesterol) düzeyini azaltmaz(7). Karvedilol'un kimyasal yapısı Şekil 3'de gösterilmektedir.



karvedilol

Şekil 3: Karvedilol'un kimyasal yapısı

### 3. MATERYAL ve METOT

Propranolol, metoprolol süksinat ve karvedilol kullanımının rat testisi üzerine etkilerinin incelenmesinin amaçlandığı bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Bölümü Laboratuvarı ve Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Çalışmada kullanılan Sprague Dawley cinsi, 250–350 gr ağırlığındaki ratlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Toplam 32 adet rat ağırlıklarına göre homojenize edilmiş ve her bir grupta sekiz adet rat olacak şekilde dört gruba ayrılmıştır . Gruplardan üç tanesi ilaç, bir tanesi ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. İlaç gruplarından birincisine propranolol 40 mg/kg dozunda olacak şekilde serum fizyolojik içinde çözülerek oral yolla gavaj ile verilmiştir. İkinci gruba metoprolol süksinat 60 mg/kg dozunda olacak şekilde serum fizyolojik içinde çözülerek oral yolla gavaj ile verilmiştir. Üçüncü gruba karvedilol 30 mg/kg dozunda olacak şekilde serum fizyolojik içinde çözülerek oral yolla gavaj ile verilmiştir. Kontrol grubuna ise serum fizyolojik verilmiştir.

Bütün deney hayvanlarına ilaçları veya fizyolojik serumları her 24 saatte bir oral gavaj yolu ile uygulanmıştır. Uygulamaya 21 gün süre ile devam edilmiştir. Ratlar deney süresince özel koşula tabi olmadan oda sıcaklığında tutulmuştur. Besin ihtiyacı kemirgenler için özel palet yem ve su ile giderilmiştir. Deney hayvanlarının yem ve su ihtiyacı, tutuldukları kafeslerin temizliği ve kontrolü merkezin veteriner hekimi gözetiminde yapılmıştır.

21 gün süren bu deney tamamlandığında bir günlük aradan sonra organların izolasyonu için ratlar yüksek doz ketamin ile sakrifiye edilmiştir .Orta hat insizyondan sonra testisler inguinal kanaldan doğurtulup epididimlerden ayrıldıktan sonra Bouin solüsyonuna konulmuştur.

## **Makroskopik Değerlendirme**

İzole edilen organlar solüsyonlarına konulmadan önce Farmakoloji Laboratuvarındaki hassas terazi ile tartılmıştır. Örnekler daha sonra patolojik incelemenin yapılacağı Patoloji Laboratuvarına teslim edilmiştir.



**Resim 1:** Deneğin anestezi altında erkek üreme organlarının izolasyonu için hazırlanırkenki durumu

## **Histopatolojik inceleme**

Testis dokuları Bouin solüsyonu içinde 24 saat tespit edilmiştir; alkol, ksilol ve parafin serilerinden oluşan rutin takip işlemlerinden sonra parafin bloklara gömülmüştür. Parafin bloklardan 4-5 mikron kalınlığında alınan kesitler hematoksilin-eozin ile boyanmıştır. Kesitler Nikon E 200 model ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir.

Değerlendirmede üç farklı beta-blokör ilacın testisler üzerindeki olası toksik etkilerinin araştırılması hedeflendiğinden, Dianne M. Creasy'in EPA, OECD 416 ve OECD 421

kaynaklarına dayanarak yapmış olduğu bir çalışmada testis için belirlediği kriterleri esas olarak yapılmıştır. Buna göre;

0 - Normal

1 - “Retained spermatid” varlığı

2 - Eksilmiş germ hücre kalınlığı

3 - Çok ekirdekli dev hücre

4 - Kopmuş spermatogenetik hücre varlığı

5 - İntertisyel yapıda değişiklik olması

biçimindeki derecelendirme ile değerlendirilmiştir.

### **İstatistiksel analiz :**

Ağırlık llmesi ile elde edilen veriler tek yönlü Anova istatistiksel analizi ile incelenmiştir. Diğer verileri değerlendirmek için ise Kruskal- Wallis Testi (post hoc olarak Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testi) kullanılmıştır. P değeri 0,05 olarak seçilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Beta-blokör ilaçlarla tedavinin erkek üreme organlarına etkisinin araştırıldığı çalışmada elde edilen veriler incelendiğinde, homojen dağılımın sağlandığı grupların ağırlık verilerinin bulunduğu tablo (Tablo 1) aşağıda verilmektedir.

**Tablo 1:** Tüm deneklerin ağırlık verileri

Denek kodu	Sağ testis (mg)	Sol testis (mg)
Propranolol 1	334	327
Propranolol 2	342	332
Propranolol 3	293	305
Propranolol 4	290	281
Propranolol 5	352	348
Propranolol 6	311	320
Propranolol 7	295	312
Propranolol 8	305	283
Metoprolol Süksinat 1	342	335
Metoprolol Süksinat 2	280	304
Metoprolol Süksinat 3	328	320
Metoprolol Süksinat 4	354	360
Metoprolol Süksinat 5	310	302
Metoprolol Süksinat 6	296	287
Metoprolol Süksinat 7	279	270
Metoprolol Süksinat 8	312	322
Karvedilol 1	267	250
Karvedilol 2	325	315

<b>Karvedilol 3</b>	313	328
<b>Karvedilol 4</b>	266	269
<b>Karvedilol 5</b>	294	291
<b>Karvedilol 6</b>	273	282
<b>Karvedilol 7</b>	312	307
<b>Karvedilol 8</b>	306	315
<b>Kontrol 1</b>	324	329
<b>Kontrol 2</b>	301	296
<b>Kontrol 3</b>	349	356
<b>Kontrol 4</b>	373	380
<b>Kontrol 5</b>	367	361
<b>Kontrol 6</b>	372	365
<b>Kontrol 7</b>	342	350
<b>Kontrol 8</b>	320	329

Ağırlık verileri açısından sağ testis ile sol testis arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sağ testiste Anova istatistiksel analizi ile gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Gruplar arasında alt analizler yapıldığında, Tukey testine göre serum fizyolojik grubu ile karvedilol grubu arasında ağırlık açısından anlamlı fark bulunmuştur. Aynı şekilde sol testiste Anova istatistiksel analizi ile gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Gruplar arasında alt analizler yapıldığında, Tukey testine göre serum fizyolojik grubu ile karvedilol grubu arasında ağırlık açısından anlamlı fark bulunmuştur. Bu dört gruptan elde edilen ağırlık verilerinin istatistiksel analizlerin sonuçları Tablo 2’de sunulmaktadır.

**Tablo 2:** Dört gruptan elde edilen ağırlık verilerine göre hesaplanmış ortalama değer ve standart sapmalar

<b>Gruplar</b>	<b>Sağ testis ağırlığı*</b>	<b>Sol testis ağırlığı**</b>
<b>Propranolol</b>	314+/-23	315+/-24
<b>Metoprolol Süksinat</b>	313+/-28	313+/-27
<b>Karvedilol</b>	295+/-27	313+/-23
<b>Serum fizyolojik</b>	346+/-27	343+/-27

\*Serum fizyolojik ile karvedilol arasında ağırlık açısından farklılık vardır.  
(p=0,005);Tukey testi

\*\* Serum fizyolojik ile karvedilol arasında ağırlık açısından farklılık vardır.  
(p=0,006);Tukey testi

Deney grubundaki deneklerin testislerindeki histopatolojik değerlendirmelerinden elde edilen veriler Tablo 3’te verilmektedir.

**Tablo 3:** Deneklerin histopatolojik inceleme sonrası skorlaması \*

	<b>Denek no.</b>							
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
<b>Popranolol</b>	4	5	3	4	3	4	4	5
<b>Metoprolol Süksinat</b>	1	2	1	0	2	1	1	2
<b>Karvedilol</b>	3	5	4	4	3	3	4	4
<b>Serum fizyolojik</b>	0	1	2	1	1	0	1	2

\* Kruskal – Wallis Testi. (p=0,0003)

Deney grubundaki deneklerin testislerindeki histopatolojik değerlendirmelerinden elde edilen verilerin Kruskal-Wallis istatistiksel analizinden elde edilen veriler sonucunda gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Alt analizlerde deney grubundaki deneklerin testislerindeki histopatolojik değerlendirmelerinden elde edilen verilerin Bonferroni düzeltmeli Mann



Whitney U testi ile istatistiksel analizinden elde edilen veriler sonucunda, serum fizyolojik grubu ile karvedilol grubu arasında, serum fizyolojik grubu ile propranolol grubu arasında, metoprolol süksinat grubu ile propranolol grubu arasında ve metoprolol süksinat grubu ile karvedilol grubu arasında anlamlı fark olduğu ortaya konulmuştur. Elde edilen veriler Tablo 4'te verilmektedir.

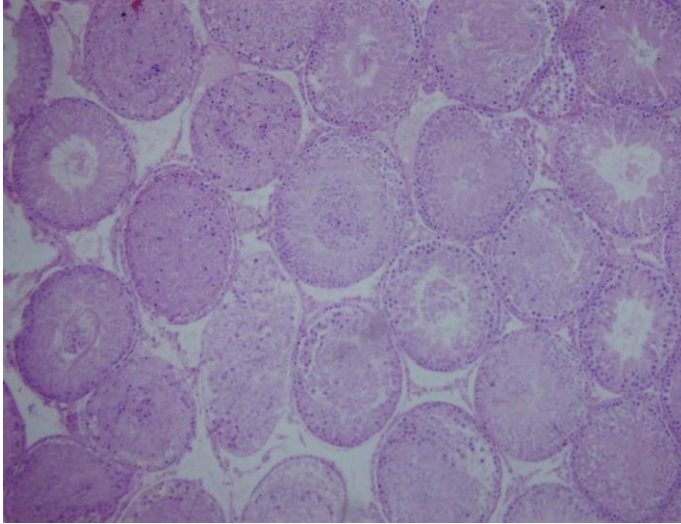
**Tablo 4:** Grupların birbirleri ile kıyaslanması\*

<b>Serum fizyolojik-Karvedilol</b>	P=0,0005
<b>Serum fizyolojik-Propranolol</b>	P=0,0005
<b>Serum fizyolojik-Metoprolol süksinat</b>	P>0,0083
<b>Metoprolol-Karvedilol</b>	P=0,0005
<b>Propranolol-Karvedilol</b>	P>0,0083
<b>Metoprolol Süksinat-Propranolol</b>	P=0,005

\* Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi

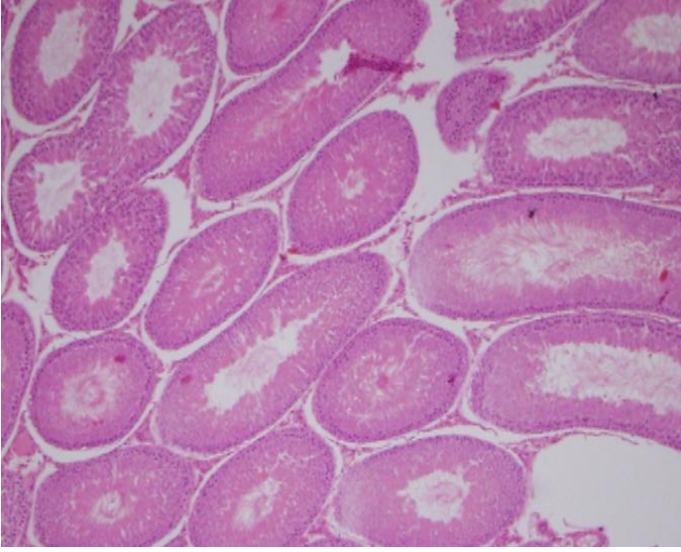
Propranolol kullanan ratlardan birine ait testisin histopatolojik görünümü

Resim 2'de gösterilmiştir.



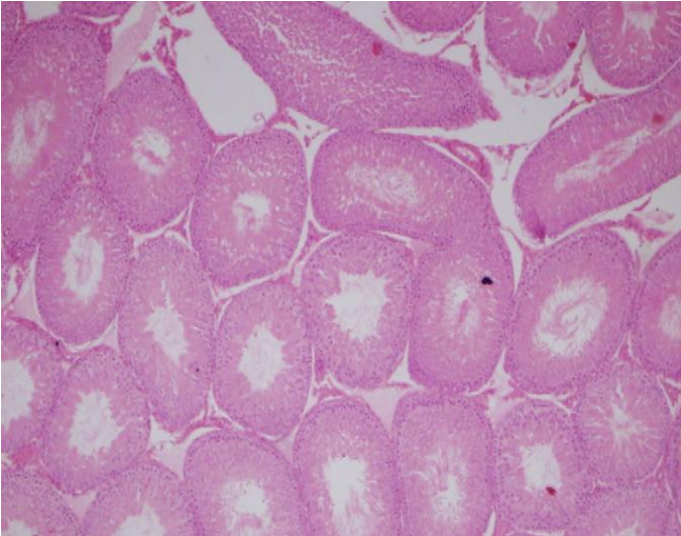
**Resim 2:** Propranolol verilen ratlardan birine ait testisin histopatolojik görünümü

Metoprolol süksinat kullanan ratlardan birine ait testisin histopatolojik görünümü Resim 3'de gösterilmiştir.



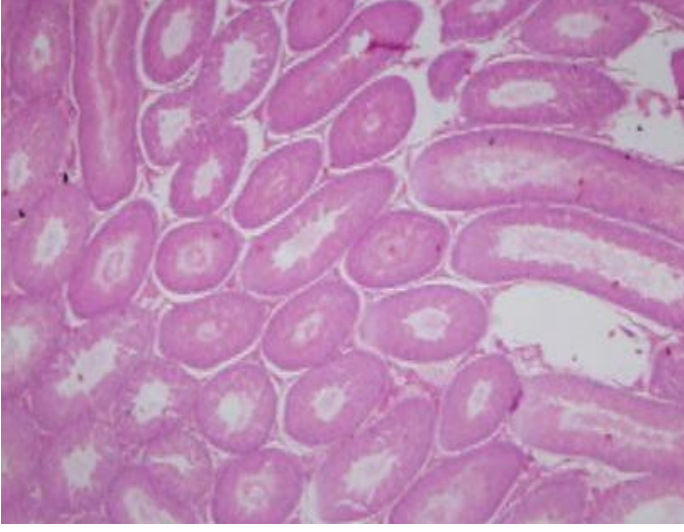
**Resim 3:** Metoprolol süksinat kullanılan ratlardan birine ait testisin histopatolojik görünümü

Karvedilol kullanan ratlardan birine ait testisin histopatolojik görünümü Resim 4'de gösterilmiştir.



**Resim 4:** Karvedilol kullanan ratlardan birine ait testisin histopatolojik görünümü

Serum fizyolojik kullanan ratlardan birine ait testisin histopatolojik görünümü  
Resim 5'de gösterilmiştir



**Resim 5:** Serum fizyolojik kullanılan ratlardan birine ait testisin histopatolojik görünümü

## 5. TARTIŞMA

Beta adrenerjik reseptör blokörleri bu reseptörleri reversibl bir şekilde bloke ederek sempatoadrenal sistem stimülasyonunun veya tonusunun ya da beta-mimetik(agonist) ilaçların, çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini kompetitif bir şekilde antagonize ederler. Etkiledikleri organlar veya dokular üzerinde sempatik sinir sisteminin ve adrenal medulladan salgılanıp kanda dolaşan adrenalinin sürekli etkinliği(tonusu) yoksa, özgül etkileri meydana gelmez. Bu tonik etkinlik ne kadar güçlü ise beta-reseptörlerin bloke edilmesine bağlı özgül ilaç etkileri o kadar fazla olur(1).

Beta-reseptörlerin iki ana tipi vardır: bunlar  $\beta_1$  ve  $\beta_2$ -adrenerjik reseptörlerdir. Bunlardan sonra atipik bir beta-reseptör tipleri olan  $\beta_3$  ve  $\beta_4$  reseptörler tanımlanmıştır. Beta-adrenerjik reseptörlerin çeşitli agonist ve antagonistlere afiniteleri değişiktir(1).

Beta-adrenerjik reseptör molekülleri; duyarlı(hedef) hücrelerde, sitoplazma membranında yerleşmiş olan ve bağlanma noktaları membranın dış yüzünde bulunan ve Gs proteini ile kenetlenen yedi transmembranal segmentli büyük protein molükülleridir(1).

Bu ilaçların temel farmakolojik özelliklerinden en önemlisi selektifliktir. Tedavide kullanılan beta-blokörlerin bir kısmı  $\beta_1$ ve  $\beta_2$  reseptörlerine karşı aynı derecede yüksek afinite gösterirler ve bunların her ikisini de aynı derecede bloke ederler; bunlara selektif olmayan(non-selektif) ilaçlar adı verilir. Buna en önemli örnek Propranolol'dür. Ayrıca  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ 'ye ek olarak  $\alpha_1$  blokaj yapan karvedilol de bu gruba örnek olarak gösterilebilir(1).

Buna karşılık  $\beta_1$  reseptörlerine karşı  $\beta_2$  reseptörlerine kıyasla daha yüksek afinite gösteren selektif ilaçlar vardır. Metoprolol süksinat buna çarpıcı bir örnektir. Diğer bir deyişle bunların  $\beta_1$ -reseptörleri bloke etme güçleri,  $\beta_2$  reseptörleri bloke etme güçlerinden daha fazladır. Bundan dolayı mutad dozlarda;  $\beta_2$  reseptörlerin blokajı aracılığı ile oluşan etkileri(bronkokonstriksiyon, vazokonstriksiyon ve metabolik etkiler gibi) pek belirgin bir derecede oluşturmaksızın, kalpte yeterli derecede bloke edici etki oluştururlar. Çünkü kalpte sempatoadrenal tonusun oluşmasında  $\beta_1$  reseptörler aracılık ederler. Bu nedenle  $\beta_1$ -reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlara kardiyoselektif ilaçlar adı verilir.  $\beta_2$  selektif olarak

bloke eden( alfa-metilpropranolol gibi) maddeler de vardır. Fakat bunların terapotik kullanımı olmamasından ötürü ilaç olarak gelişimleri sağlanmamıştır(1).

Propranolol  $\beta_1$ -  $\beta_2$  selektiftir. İlaç olarak rasemik şekli kullanılır. Etkin olan levo izomeridir.Tam bir antagonisttir. İntrinsik sempatomimetik etkinliği yoktur. Lipofilik bir ilaç olup karaciğerde aktif metabolitine dönüşür. Sitoplazma membranındaki  $Na^+$  kanallarını bloke ederek membranı depolarizasyona karşı stabilize eder(1).

Karvedilol  $\beta_1$ - $\beta_2$  ve  $\alpha_1$  selektiftir. İntrinsik sempatomimetik etkinliği yoktur. Propranolol gibi lipofilik değildir. Membran stabilizasyonu yapmamaktadır(1). Karvedilol artmış sempatik aktiviteyi diğer beta-antagonistlerden farklı olarak neredeyse tamamen bloke eder. Ayrıca, karvedilol presinaptik  $\beta_2$  uyarımını da engeller ve  $\beta_1$  selektif blokerlerin yaptığı gibi miyokardiyal  $\beta_1$  reseptör yoğunluğunda artmaya neden olmaz(7).

Metoprolol Süksinat propranolol ve karvedilol'un aksine selektif bir beta-blokör olup  $\beta_1$  blokaj yapmaktadır. Buna bağlı olarak klinik olarak solunum sisteminde, dolaşım sisteminde ve matabolizmada daha az yan etki oluşturmaktadır(1).  $\beta_2$  reseptörler üzerinden ortaya çıktığı düşünülen bu yan etkilerin testis de de oluşabileceği akla gelmektedir. Gerçekten de yapılan araştırmalarda propranololun testis üzerinde histopatolojik toksik etki oluşturduğu gösterilmiştir(2, 3).

Testisin en önemli fonksiyonlarından biri sperm üretmektir. Testis fonksiyonları yüksek ateş, tüberküloz, erişkin kabakulak virüsü, sitotoksik ilaçlar, opiatlar vb. bir çok hastalık ve faktörden etkilenmektedir. Beta-blokörler genellikle hipertansiyon ve angina pektorisin tedavisinde kullanılır, myokardial infarkt sonrası mortalite oranlarını düşürür. Tirotoksikoz belirtilerini kontrol altına alır. Migren ve anksiyete gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılırlar(8-10). Bandmann yaptığı çalışmada unilateral lumbal sempatektomi sonrası testislerde atrofi ve libido kaybı olduğunu bulmuştur. Yaptıkları çalışmada sperm parametrelerinde düşüklük saptanmıştır(11). Beta-blokörlerin klinik kullanımının artması ile lumbal sempatektomiye benzer şekilde artmış seksüel yan etkiler bildirilmektedir(12-14). Beta-blokörlerle görülen bu yan etkilerin artması onların kimyasal özelliklerine bağlı olduğu düşünülebilir .Propranolol gibi lipofilik yapıda olan beta-blokörlerde seksüel yan etkilerin daha fazla olduğu söylenebilir(15, 16).

Yapılan araştırmalarda beta-blokörlerin testis üzerindeki etkileri çalışılmıştır. Semczuk M'nin insanlarsa yaptığı çalışmada propranolol uygulanımından 60 dakika sonra sperm

motilitesini azalttığı göstermiştir. Doza bağımlı olarak bu kötü etkisinin daha da arttığı görülmüştür(17).

El-Sayed MG ve arkadaşları oral uygulanan beta-adrenerjik reseptör blokörlerinin erkek fertilité parametreleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Ratlara 60 gün boyunca oral olarak metoprolol, propranolol ve atenolol verip testis epididim ve seminal vezikül ağırlıklarını ölçmüş, sperm motilitelerine bakmışlardır .Atenolol'un rat testis, epididim ve seminal vezikül ağırlıkları üzerinde etkisinin olmadıklarını görmüşlerdir. İlaç uygulananın son dozundan sonra ratların sperm motilitelerine bakmışlar ve her üç ilacın da progresif sperm motilité yüzdelerini azalttıklarını görmüşlerdir. Sperm baş ve kuyruk anomalilerinin tedavi gruplarının hepsinde arttığını saptamışlardır. Ayrıca beta-blokör uygulanan ratlarda testosteron seviyelerini düşük bulmuşlardır. Beta-blokörlerin bu etkilerinin ilaçlar kesildikten 60 gün sonra geri döndüğünü yaptıkları yayında anlatmışlardır(18).

Martinez D ve arkadaşları yaptıkları çalışmada erkek ratlarda intraperitoneal olarak uygulanan propranolol'un testislere histolojik olarak zarar verdiğini, seminifer tübüllerdeki germinal hücrelerde nekroza ve deskuamasyona yol açtığını ortaya koymuşlardır(2).

Liaqat Ali ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 56 adet rata 60 gün boyunca intraperitoneal olarak bir mg, iki mg ve dört mg dozda propranolol vermişler, her üç gruptaki deneklerin yarısı 60. günün sonunda kurban edilmiş, kalan yarısı ise 60 gün daha yaşatılmıştır.Yaptıkları çalışmada testis ağırlıkları, seminifer tübül boyutları ve Leydig hücre sayıları arasında anlamlı bir fark bulamamışlar fakat histopatolojik incelemelerinde dört mg propranolol verilen grupta seminifer tübüllerde dejenerasyon, nekroz, fibrinöz materyal artışı, germinel epitelde hiposelülarite ve distrofik kalsifikasyon olduğunu saptamışlardır. Tedavi grubunda ilaç kesildikten sonra histopatolojik değişikliklerin geri döndüğünü görmüşlerdir(3).

Hassan ve arkadaşları yine beta-blokörlere bağılı gelişen fokal seminifer tübül destrüksiyonu, dejenerasyonu, nekroz ve fibrinöz materyal formasyonunu ortaya koymuştur(19).

Razzak ve arkadaşları köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada pindolol ve propranolol'un köpeklerdeki spermatogenez üzerindeki etkilerini araştırmışlar, sperm motilitesi ve morfolojisi üzerinde olumsuz etkileri olduğunu göstermişlerdir. Bu etkilerinin de

beta-blokörlerin Langherhans adacıklarındaki beta hücrelerinden insülin salınımını azaltması sonucu kan şekeri düzeyinin artışına bağlamışlardır(20).

Alexander propranololun spermatogenez ve sperm maturasyonu üzerindeki toksik etkilerini testiküler damarlarda meydana gelen vazokonstruksiyona bağlamıştır(21).

Suzuki ve arkadaşları spermatogenez üzerindeki benzer değişiklikleri atenolol verdikleri hastalarda saptamışlardır(22).

Cardazolol ve bunitrilolunde spermatogenez üzerindeki benzer etkileri Rojem yaptığı çalışmada gözlemlemiştir(23).

Literatürdeki veriler neticesinde beta-blokörlerin spermatogenez ve sperm maturasyonu üzerinde toksik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu etkilerin Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden insülin salınımının azalması, testiküler damarlardaki vazokonstruksiyon ile oluştuğu düşünülmüştür. Ayrıca beta-blokörlerin sperm motilitesini bozduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Beta-blokörlerden propranolol'un germinal hücrelere zarar verdiği görülmüş, yine propranolol'un sperm baş ve kuyruk anomalilerine neden olduğu ortaya konulmuştur. Aynı şekilde yapılan çalışmalar sonucunda beta-blokörlerin testisin morfolojik yapısı üzerinde bozulmalara neden olduğu gösterilmiştir. Biz de yaptığımız çalışmada propranolol, metoprolol süksinat ve karvedilol'un testis üzerindeki histopatolojik etkilerini araştırdık. Propranolol  $\beta_1$ -  $\beta_2$  reseptörleri, Metoprolol Süksinat  $\beta_1$  reseptörleri, Karvedilol  $\beta_1$ -  $\beta_2$  ve  $\alpha_1$  reseptörleri bloke etmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada karvedilol grubunda testis ağırlıklarında azalma tesbit ettik. Liaqat Ali ve arkadaşlarının, Martinez D ve arkadaşlarının, El-Sayed MG ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalara benzer şekilde karvedilol grubunda testis morfolojisinde ve spermelerde bozulmalar gördük. Propranolol grubunda testis ağırlıkları açısından olumsuzluk saptanmazken, benzer olarak testis morfolojisinde ve germ gücrelerde bozulma gördük.. Testisdeki bu morfolojik olumsuz değişiklikleri Johnsen skoruna göre histopatolojik olarak tesbit ettik. Johnsen skoruna göre metoprolol süksinat grubunda morfolojik ve ağırlık açısından anlamlı bir değişiklik saptamadık. Elde edilen veriler ışığında testis üzerinde beta-blokörlerin neden olduğu bu olumsuz etkilerin, karvedilol ve propranolol'un bloke ettiği fakat metoprolol süksinat'ın bloke etmediği  $\beta_2$  reseptörlere bağlı olduğu kanısına varılmıştır.

## 6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Propranolol ve metoprolol süksinat testislerde ağırlık açısından anlamlı değişikliklere neden olmamıştır.
- 2.Karvedilol'un testislerin ağırlıklarında azalmaya neden olduğu gözlenmiştir.
- 3.Beta 1 selektif metoprolol süksinat'ın deneklerin testis histolojisinde anlamlı bozukluğa neden olmadığı gözlenmiştir.
4. Propranolol ve karvedilol testis histolojisinde anlamlı bozulmaya neden olmuştur.
- 5.Propranolol ve karvedilol nedenli testis histolojisi bozulmasının  $\beta$ 2 reseptörlerine bağlı olabileceği kanısına varılmıştır.



## 7. ÖZET

Beta-adrenerjik reseptör blokörlerinin testis morfolojisine ve spermatogeneze olumsuz etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur. Reseptör alt tiplerinin bu olumsuz etkideki payı ise bilinmemektedir. Bu çalışmada, beta-adrenerjik reseptör alt tipleri ile testislerdeki olumsuz etki ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Değişik reseptör alt tip etkisi olan üç beta-adrenerjik reseptör blokörünün (propranolol, metoprolol süksinat, karvedilol) rat testislerinde neden olduğu makroskopik ve histopatolojik değişiklikler incelenmiştir.

Karvedilol tedavisi testis ağırlıklarında azalmaya neden olmuş, ayrıca karvedilol ve propranolol tedavisi testis histolojisinde bozulma ile sonuçlanmıştır. Metoprolol süksinat tedavisi alan grupta ise testis ağırlığı ve histolojisinde değişiklik kaydedilmemiştir.

Metoprolol süksinattan farklı olarak beta-2 adrenerjik reseptörleri de bloke eden karvedilol ve propranolol tedavisi alan gruplarda izlenen histolojik bozulmaların varlığında bu olumsuz etkilerin temelinde beta-2 adrenerjik sistem blokajının sorumlu olabileceği kanısına varılmıştır.

### **Anahtar sözcükler:**

Propranolol, metoprolol süksinat, karvedilol, testis

## **8. İNGİLİZCE ÖZET ( SUMMARY )**

### **Investigation Of The Effects Of Propranolol, Metoprolol Succinate And Carvedilol On Rat Testis**

Treatment with beta-adrenergic receptor blockers is known to have negative effects on testicular histology and spermatogenesis. However, the effects of receptor subtypes are not well-studied. In the current study, we aimed to investigate the responsible receptor subtype in testicular histological deterioration.

Rats were treated with three different beta-adrenergic receptor blockers, and changes in testicular histology were investigated.

Carvedilol treatment caused a decrease in testicular weight. Carvedilol and propranolol treatment had deteriorative effects on testicular histology. Treatment with metoprolol succinate neither caused a decrease in testicular weight nor a deterioration in testicular histology.

It was concluded that deterioration in testicular histology after treatment with propranolol and carvedilol, blocking both beta-1 and beta-2 adrenergic receptors, may be related to beta-2 adrenergic blockage.

#### **Keywords:**

Propranolol, metoprolol succinate, carvedilol, testis

## 9. KAYNAKLAR

1. Oguz K. Tıbbi Farmakoloji. 10 ed2002. 549- 53 p.
2. Martinez D, Barthe D. [Histological study of the action of propranolol on the genital tract of the male rat]. Acta anatomica. 1981;109(4):346-54. Epub 1981/01/01. Etude histologique de l'action du propranolol sur l'appareil genital du rat male.
3. Liaqat Ali, Abdul Khalid Naveed, Liaqat Ali Minhas and Mohammad Tahir. Effects of the Propranolol on Morphology of Adult Rats Testis2008. 19 p.
4. Arıncı K, ElhanA. Anatomi Ders Kitabı1997. 417 9 p.
5. Kadıoğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman M.Ö, Usta M.F ve Kendirci M. Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi Acar Matbaacılık. 35 – 60 p.
6. Dr. Şakir Arslan, Dr. Mustafa Kemal Erol, Dr. Engin Bozkurt, Dr. Fuat Gündoğdu, Dr. Hanifi Yekta Gürlertop, Dr. Hüseyin Şenocak. Kalp yetersizliği olan hastalarda beta-bloker tedavisinin sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına ve fonksiyonel kapasiteye etkisi: Metoprolol süksinat ile karvedilolün karşılaştırılması. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2006;34(6):346-51.
7. Uzm. Dr. Aydan Ongun Özdemir,Doç. Dr. Fatih Sinan Ertaş. Karvedilol: Klinik Kullanımı.
8. Buhler FR, Laragh JA, Bear L. Propranolol inhibition of rennin secretion a specific aproch to diagnosis and treatment of rennin-dependent hypertensive diseases. New Eng J Med. 1972;287:1209-14New Eng J Med.
9. Grants RHE, Keelan P and Kernohan RJ. Multi center trial of propranolol in angina pectoris. AM J Cardiol. 1966;18:361-165.
10. Aronow WS. Management in stable angina. Eng J Med 1973;289:516-20
11. Bandmann F. Weitere Beobachtunen uber die Hondenfktion nach lubaler Grenzstrangresektion. Beitr Klin Chir 1950;181:419.
12. Moss HB and Mrocci. Sexual dysfunction associated with oral anti-hypertensive medication. Gen Hosp Psychiat 1982;4(121-129).
13. Polniecki J and Hamilton M. Subjective cost of antihypertensive treatment. Human Toxicol 1985;4:287-91.

14. Grooge HS, Levines S, Testa MA, Brown B, Butt CJ, Jenkins CD, Kermann GL and Williams GH. The effect of antihypertensive therapy on quality of life. *New Eng J Med* 1986;34(1657-1664).
15. Heel RC Brogden RN, Seight TM and Avery GS. 'Atenolol' A review of its pharmacological properties and therapeutic efficiency in angina pectoris and hypertension. *Drugs* 1079(17):425-60.
16. Mann KV, Abbot EG, Thieboux HJ and Belzer EC. Sexual dysfunction with beta-blocker therapy. More common we think. *Sex Disabil* 1982;5:67-77.
17. Semczuk M. The effects of beta-adrenergic drugs on the human sperm motility in vitro. I. The effects of propranolol and isoprenaline. *Andrologia*. 1987;19 Spec No:256-61. Epub 1987/06/01.
18. el-Sayed MG el-Sayed MT, Elazab Abd el S, Hafeiz MH, el-Komy AA, Hassan E. Effects of some beta-adrenergic blockers on male fertility parameters in rats. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 1998;105(1):10-2.
19. Hassan AB, El-sayed MA, Shkry IM and Mahdy MY. Effect of beta-adrenergic blocker on male rat fertility. *Proc VII Annual Conf Egypt Soc Pharmacol Expt Ther*. 1981:247-56.
20. Razzak MA, Hassan A B and A Gonium EG. Beta- adrenergic blockade and blood sugar in dogs. *J Egypt Med Assoc* 1976;59:65-75.
21. Alexander N.J, Animals models for research on contraception and fertility. Harper and Row p. 1978:106,326.
22. Suzuki H, Tominga T, Kumangai H and Saruta T. Effect of first line antihypertensive agents on sexual dysfunction and sex hormone. *J Hypertens, Suppl*. 1988;6:6449-51
23. Rojem I. Effect of the beta –blocking agent's bunitrolol and carazolol on biological and cardiovascular system. *Ref Inaugural Diss Tierarztliche Hochschule, Hannover*. 1983.