

Nanopartiküllerin Erkek Üreme Sistemine Toksik Etkileri

The Toxic Effects of Nanoparticles on Male Reproductive System: Review

Pınar ERKEKOĞLU,^a
Nida KOYUNCU,^a
Belma KOÇER GÜMÜŞEL^a

^aFarmakoloji Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 19.10.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 12.12.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Pınar ERKEKOĞLU
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmakoloji Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/ TURKEY
erkekp@yahoo.com

ÖZET Nanopartiküllerin (NP'ler) boyutları 1-100 nm arasındadır ve günümüzde birçok alanda kullanılmaktadır. Tıp ve sağlık alanlarında gelecek yıllarda yaygın kullanıma sahip olacakları öngörülmektedir. Ancak, insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. NP'ler difüzyon ve endositoz ile hücre içine alınır. Sonrasında NP'ler hücreyle temas ettiğinde hücredeki enerji üretimi değişebilir/bozulabilir. Ayrıca, hücre içine alınmalarını takiben, "reaktif oksijen türleri (ROT)"nin oluşumuna neden olabilirler. Yüksek düzeylerde intraselüler ROT oluşumu sonrası lipid peroksidasyonunda artış, protein oksidasyonu, hücre membranının parçalanması ve DNA zincir kırıkları gibi hasarlar oluşabilir. Ayrıca, NP'nin tipine göre immün yanıt görülebilir. Bazılarının erkek üreme sisteminde yapısal ve işlevsel bozukluklara neden olabileceği gösterilmiştir. Kemiriciler üzerinde yapılan çalışmalarda, NP'lerin erkek üreme sistemindeki farklı hücre tiplerinde (özellikle Leydig ve Sertoli hücrelerinde) hücre canlılığını, çoğalmasını ve hücrelerdeki farklı genlerin ifadesini etkilediği belirtilmiştir. Sperm hücrelerinin de sayı, hareketlilik ve morfolojilerini etkileyebileceği bildirilmiştir. Ayrıca, seks hormonları, folikül stimüle edici homon ve lüteinize edici hormon düzeylerini değiştirdikleri ve testiste histopatolojik değişikliklere neden olduğu görülmüştür. Son yıllarda NP'lerin üreme sistemi üzerine etkileri konusunda yapılan çalışmalar hız kazanmış olsa da, bu konuda daha çok mekanistik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışma kapsamında, NP'lerin (dizel egzoz partiküller, titanyum dioksit, mangan (II) oksit, gümüş, karbon, altın ve bakır) erkek üreme sistemi üzerine toksik etkileri literatürdeki in vitro ve in vivo çalışmaların sonuçları sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nanopartiküller; zehirlilik; titanyum dioksit; üreme

ABSTRACT The size of nanoparticles (NPs) are between 1-100 nm and they are frequently used in many areas, nowadays. It can be anticipated that they will be widely used in medicine and healthy sciences in the very near future. However, there are not many studies in literature concerning their adverse effects on human health. NPs are taken into cells by diffusion and endocytosis. When in contact with the cell, they can alter/disrupt energy production. In addition, after they are taken into the cell, they can cause reactive oxygen species (ROS) production. Higher levels of intracellular ROS can lead to increased lipid peroxidation, protein oxidation, cell membrane lysis and DNA strand breaks. Some NPs are shown to cause structural and functional disorders in male reproductive system. Studies conducted on rodents showed that NPs could affect the cell viability and proliferation of different cell types (particularly Leydig and Sertoli cells) and can alter different gene expressions in male reproductive system. They can also affect sperm count, motility and morphology. In addition, they can affect levels of sex hormones, follicle stimulating hormone and luteinizing hormone and can lead to histopathological changes in testis. Although studies on the effects of NPs on male reproductive system gained speed, more mechanistic studies are needed. In this review, the toxic effects of NPs [i.e. diesel exhaust particles, titanium dioxide, manganese (II) oxide, silver, carbon, gold and copper] on male reproductive system are evaluated by presenting the results of in vitro and in vivo studies present in literature.

Key Words: Nanoparticles; toxicity; titanium dioxide; reproduction

Günümüzde nanoteknolojik ürünlerin birçok alanda kullanımı hız kazanmıştır. Nanopartiküller (NP), boyutları 1-100 nm arasında değişen ve ana materyalin yapısına göre farklı özellikler gösteren maddelerdir. NP'ler, kimyasal ve fiziksel özellikleri ile madde özgülüğü açısından aynı maddenin daha büyük ölçekli yapısından ayırt edilebilmektedir.^{1,2}

Nanomateryaller, özellikle sağlık ve tarım alanlarında önemli uygulamalarda kullanılmaktadır.¹ NP'ler tıp ve sağlık alanlarında, özellikle ilaç taşıyıcı sistemlerde yaygın kullanıma sahiptir. Ayrıca antibakteriyel, antikanser ve antiviral özelliklerinden dolayı gelecekte yaygın olarak kullanıma girmeleri beklenmektedir.² Endüstride ve tıpta en yaygın kullanıma sahip olanlar arasında gümüş (Ag), altın (Au), titanyum, çinko, selenyum, demir, platin ve palladyum bazlı üretilen NP'ler sayılabilmektedir.^{3,4} Gıda endüstrisinde de son yıllarda yaygın olarak NP'lerden yararlanılmaktadır.^{1,2} Diğer taraftan, kozmetik endüstrisinde de uzun yıllardır NP'ler kullanımdadır.^{5,6} Gümüş NP (Ag-NP)'ler, uzun ömürlü olmaları ve antibakteriyel etkilerinin uzun süre devam etmesi bakımından tıpta yaygın bir kullanıma sahip duruma gelmiştir. Diğer taraftan Ag-NP'ler, çok farklı alanlarda kullanıldığı için çevreyi en çok etkileyebilecek olan NP olarak değerlendirilmektedir.^{7,8}

NP'lerin hücre içine alınmaları ve takiben toksisitenin ortaya çıkması genel olarak şu şekilde gerçekleşir:^{2,9,10}

1. NP'ler seçici yarı geçirgen hücre duvarından geçerek plazma membranına tutunur,
2. Difüzyon ve endositoz ile hücre içine alınır,
3. NP'ler hücreyle temas ettiklerinde hücredeki enerji üretimi değişebilir/bozulabilir,
4. Hücrelerde "reaktif oksijen türleri (ROT)" oluşabilir,
5. ROT oluşumu sonrası lipit peroksidasyonunda artış, protein oksidasyonu, hücre membranının parçalanması ve DNA zincir kırıkları gibi hasarlar oluşabilir,
6. Antioksidan savunma sistemi baskılanabilir ve glutatyon gibi önemli tiyollerin düzeyleri az-

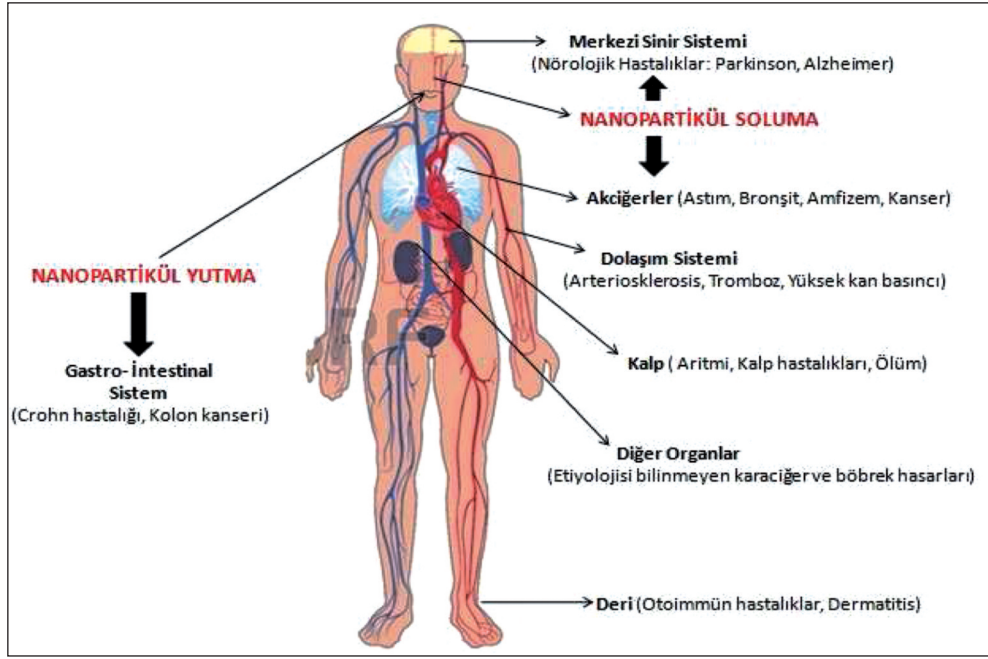
labilir. Ayrıca, antioksidan enzim aktiviteleri değişebilir,

7. Takiben hücre apoptoza veya nekroza gidebilir,
 8. DNA hasarları onarılmaz ve hücre yaşamına devam ederse mutasyonlar ortaya çıkabilir,
 9. NP'nin tipine göre immün yanıt görülebilir.
- NP'lerin yutulması veya inhale edilmesi sonucu ortaya çıkabilecek hastalıklar Şekil 1'de görülmektedir.^{2,9,10}

NANOPARTİKÜLLERİN POLİMER MADDELERLE KAPLANMASI

Kan yolu ile verilen ilaç formülasyonlarında ilacın etki yerine ulaşmasındaki en büyük sınırlayıcı etken mononükleer fagositik sistem [mononuclear phagocytic system (MPS)]'dir. MPS hücreleri tarafından alınan formülasyon parçalanarak hızla vücuttan uzaklaştırılır. Bu durumun önüne geçilmesinde NP'lerin polimer maddeler ile kaplanmasının büyük önemi vardır. Polimerlerle kaplanmanın yararları kısaca şöyle sıralanabilir:¹¹⁻¹³

1. Polietilen glikol (PEG) ile kaplanan nano ve mikropartiküllerin yüzeyleri hidrofilik olur. MPS hücreleri bu yüzeylere tutunamadığı için nano ve mikropartikülleri fagosite ederek sistemik dolaşımdan uzaklaştıramaz. PEG kaplı yüzey sayesinde NP'ler ve mikropartiküller MPS tarafından tanınmadığı için sistemik dolaşımda daha uzun süre kalır, erken salımı önlenir ve böylece artan permeabilite ve alıkonma [enhanced permeability and retention (EPR)] etkisinden yararlanarak pasif hedeflendirmeye uygun ilaç formülasyonları oluşturulur.
2. Polimer maddelerle kaplama NP'lerin zararlı etkilerinin maskelenmesini sağlar. Polimer maddeler ve özellikle PEG türevleriyle kaplanan NP'lerin sitotoksik ve/veya inflamatuvar özellikleri azalır. Bu da özellikle medikal uygulamalarda büyük yarar sağlayabilir.
3. Polimer maddelerle kaplama NP'lerin stabilite ve çözünürlüğünü artırabilir. Özellikle NP yapısındaki ilaçlar için bu önemlidir.



ŞEKİL 1: İnsan vücudunun NP'lere maruz kalma yolları, etkilenen organlar ve ortaya çıkabilecek hastalıklar.

4. Aktif NP'lerin polimerle kaplanması ile metabolize edici enzimlerin bu maddeleri kısa sürede parçalamasını önleyebilir. Böylece ilacın etki bölgesine değişmeden ulaşması sağlanabilir.

Bütün bu nedenlerden dolayı NP'lerin polimer maddelerle kaplanması toksik etkileri azaltır; beklenen ve istenen etkilerin ise daha belirgin görülmesini sağlar. Kaplama işleminde en çok kullanılan polimer maddeler Tablo 1'de görülmektedir.

NANOPARTİKÜLLERİN ERKEK ÜREME SİSTEMİNE TOKSİK ETKİLERİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

NP'lerin erkek üreme sistemine toksik etkileriyle ilgili çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar NP'lerin bazılarının erkek üreme sistemine toksik etkilerinin olabileceğini belirlemiştir. Endüstri, tıp ve sağlık alanında yaygın olarak kullanılan NP'lerin toksik etkileri in vitro ve in vivo çalışmaların sonuçları değerlendirilerek verilecektir.

1. İN VİTRO ÇALIŞMALAR

Farklı in vitro çalışmalarda, NP'lerin erkek üreme sistemi hücrelerini olumsuz etkileyebileceği göste-

TABLO 1: Nanopartikül kaplamada kullanılan polimerler.

Polimer tipleri	Polimer isimleri	
Sentetik polimerler	Poli (laktit)	
	Poli (laktit-ko-glikolit)	
	Poli (ε-kaprolakton)	
	Poli (izobütil siyanoakrilat)	
	Poli (n-bütil siyanoakrilat)	
	Poli (akrilat)	
	Poli (metakrilat)	
Doğal polimerler	Kitosan	
	Aljinat	
	Jelatin	
	Albumin	
Blok kopolimerler	Poli (laktit)-poli (etilen glikol) (PLA-PEG)	
	Poli (epsilon-kaprolakton)-ko-poli (etilen glikol) (PCL-PEG)	
	Poli (heksadesilsiyanoakrilat)-ko-poli (etilen glikol) (PHDCA-PEG)	
	Poli (etilen) (PE)	
	Poli (etilen glikol) (PEG) 200-300-400-600	
	Poli (etilen glikol) (PEG) 1000-1500-4000-6000	
	Kolloidal stabilizanlar	Dekstran
		Poli (vinil alkol)
Tween® 20 veya Tween® 80		

rilmiştir. Komatsu ve ark.nın yaptığı çalışmada, fare Leydig TM3 hücrelerde dizel egzoz partikülleri (DEP), TiO₂ ve karbon siyahının (CB) NP'lerinin toksik etkileri transmisyon elektron mikroskobu (TEM) veya alan emisyonlu tip taramalı elektron mikroskobu/enerji dispersif X-ışını spektroskopisi (FE-SEM/EDS) kullanılarak belirlenmiştir. Ayrıca, NP'lerin sitotoksitesi ve uygulandıkları gen üzerindeki etkileri incelenmiştir. TiO₂'in sitotoksik etkisi diğer NP'lere göre daha fazla bulunmuştur. Leydig hücrelerinde çoğalma TiO₂ veya DEP uygulaması ile geçici olarak baskılanmıştır. Oksidatif stres için hassas bir belirteç olan hem oksijenaz-1 (HO-1)'in, DEP uygulanan hücrelerde önemli ölçüde ifadesi artmıştır. CB ve DEP mitokondriyal kolesterol transferini kontrol eden steroidojenik akut düzenleyici proteinin (StAR) gen ifadesini hafif bir şekilde artırmıştır. Bu çalışmanın sonunda, Leydig hücreleri tarafından alınan DEP, TiO₂ ve CB'nin NP'lerin canlılığını, çoğalmasını ve gen ifadesini etkilediği belirlenmiştir.¹⁴

TiO₂ NP'lerinin erkek üreme sistemi üzerinde potansiyel bir toksisiteye neden olduğu belirtilmiştir. Ancak, TiO₂ NP'lerin erkek üreme sistemine toksisitesinin altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Hong ve ark., TiO₂ NP'lerine maruz kalan 28 günlük ICR farelerin Sertoli hücrelerinden izole edilmiş primer kültürde hücre canlılığı, apoptotik sitokin düzeyleri, apoptoz, oksidatif stres ve antioksidan kapasite ile ilgili bazı genlerin ifadelerini incelemişlerdir. 5 ile 30 µg/mL arasındaki konsantrasyonlarda TiO₂ NP'lerine maruziyet, doz-bağımlı olarak laktat dehidrogenazın salımında artışa, hücre canlılığında azalmaya ve apoptoz artışına neden olmuştur. TiO₂ NP'leri Sertoli hücrelerine alındığında, mitokondri veya endoplazmik retikulum aracılı apoptotik değişimler görülmüş; intraselüler ROT üretimini artması, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin ve mitokondriyal membran potansiyelinin azalması ve sitokrom c'nin salımı gerçekleşmiştir. Ayrıca, TiO₂ NP'ler, Sertoli hücrelerinde sitokrom-c, Baks, kaspaz-3, glukoz-düzenleyici protein 78 [glucose-regulated protein 78 (GRP/78)], C/EBP homolog proteini ve kaspaz-12'nin ifadesinde artışa; Bcl-2'nin ise ifadesinde azalmaya

neden olmuştur. Bütün bu sonuçlar, TiO₂ NP'lerinin doz-bağımlı olarak ROT üretimi, kaspazların aktivasyonunun, sitokrom-c salımının ve mitokondriyal membran potansiyelinin azalmasına neden olabileceğini ve sonuçta da apoptozun indüklenmesine yol açabileceğini göstermiştir.¹⁵

2. İN VİVO ÇALIŞMALAR

Amorf nanosilika parçacık (nSP) uygulamalarının tıp, kozmetik ve gıda gibi alanlarda kullanımı giderek artmaktadır. Çeşitli bilimsel alanlarda NP boyutunun küçülmesi yarar sağlayabilmekte; ancak potansiyel risk de oluşturabilmektedir. Morishita ve ark.nın yaptıkları çalışmada, sistemik olarak uygulanan amorf nSP'nin testislere dağılımı ve histolojik etkileri değerlendirilmiştir. Erkek BALB/c farelere 70 nm (nSP 70) ve takiben 300 nm (nSP 300) nSP kuyruk veninden enjekte edilmiştir. Yirmi dört saat sonunda bu parçacıkların intra-testiküler dağılımı TEM ile analiz edilmiştir. nSP 70, spermatozoidlerin çekirdeklerinde ve Sertoli hücrelerinde saptanmıştır. nSP 300 ise testiste gözlenmemiştir. Daha sonra, farelere birbirini takip eden iki günde her gün 0,4 ya da 0,8 mg nSP 70 kuyruk veninden intravenöz (IV) yolla enjekte edilmiştir. Son enjeksiyondan 48 saat ve 1 hafta sonra testisler incelenmiştir. nSP 70 uygulanan farelerin testislerindeki histolojik bulgular kontrol fareleri ile farklılık göstermemiştir. Sonuçta, 70 nm çapındaki nSP'nin, kan testis bariyerini geçebildiğini, ancak spermatozoidlerin nükleer membranında ve testiste ciddi hasar yapmadığı belirlenmiştir.¹⁶

Li ve ark.nın yaptıkları çalışmada, üreme fonksiyonu üzerine NP içeriği zengin olan dizel egzozun (NR-DE, 20-300 nm) etkileri araştırılmıştır. Sekiz haftalık erkek F344 sıçanlar 12 deney grubuna ayrılarak: NR-DE düşük (15,37 mg/m³, 2,27 × 10⁵ partikül/cm³), orta (36,35 mg/m³, 5,11 × 10⁵ partikül/cm³) veya yüksek (168,84 mg/m³, 1,36 × 10⁶ partikül/cm³) konsantrasyonlarda temiz hava ile 4, 8 ve 12 hafta (5 saat/gün, 5 gün/hafta) boyunca maruz bırakılmıştır. NR-DE'ye 4 veya 8 hafta boyunca maruz kalma sonucu sıçanların vücut ağırlığı değişmemiştir. Ancak, 12 hafta boyunca düşük veya yüksek konsantrasyonda NR-DE uygulanan sıçanların vücut ağırlıkları kontrol grubuna göre

azalmıştır. Rölatif testis, epididimis, seminal vezikül ve prostat ağırlıkları 4, 8 ve 12 hafta boyunca NR-DE'ye maruz kalan bütün sıçanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde artmıştır. Ayrıca, düşük konsantrasyon NR-DE'ye 4 hafta boyunca maruz kalan sıçanların böbrek üstü bezi ağırlığı anlamlı bir şekilde artmıştır. Bütün gruplarda, plazma luteinize edici hormon (LH) ve follikül stimüle edici hormon (FSH) konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik gözlenmiştir. Plazma testosteron konsantrasyonları 4 veya 8 hafta boyunca düşük veya orta konsantrasyon NR-DE uygulanması sonucunda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde artmıştır. Plazma immünreaktif (IR-) inhibin konsantrasyonları, 4 hafta süreyle orta veya yüksek konsantrasyon NR-DE ya da 12 hafta süreyle yüksek konsantrasyon NR-DE'ye maruz kalan sıçanlarda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış göstermiştir. 4 haftada düşük veya yüksek konsantrasyonda NR-DE uygulanmasının sonucunda testis inhibin konsantrasyonunda da artış olmuştur. Bu sonuçlara göre, NR-DE inhalasyonunun erkek üreme sistemine toksik etki gösterebileceği ve endokrin bozucu etkisinin olduğu belirtilmiştir.¹⁷

Negahdary ve ark.nın yaptığı çalışmada, endüstride yoğun kullanılan Mn_2O_3 NP'lerin erkek üreme sistemi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Wistar erişkin erkek sıçanlar (n=40) dört eşit gruba ayrılmıştır. Üç gruba Mn_2O_3 (~70 nm) çözeltisinin 100, 200 ve 400 ppm konsantrasyonları 14 gün süreyle oral yoldan uygulanmıştır. Kontrol grubuna göre Mn_2O_3 NP'lerine maruz kalan sıçanlarda LH, FSH ve testosteron düzeyleri anlamlı derecede azalmıştır. Ayrıca testiste spermatogonial hücreler, primer spermatosit, spermatit ve Leydig hücrelerinde önemli ölçüde azalma gözlenmiştir. Ayrıca, Mn_2O_3 NP'lerin testiste histopatolojik değişiklikler oluşturduğu belirlenmiştir.¹⁸

Gümüş NP'ler son zamanlarda biyoteknoloji ve biyomedikal uygulamalarda çok fazla ilgi görmektedir. Bununla birlikte, bu NP'lerin üreme organları üzerine toksisitesi hakkında çok fazla in vivo bilgi bulunmamaktadır. Thakur ve ark.nın yaptığı çalışmada, Wistar sıçanların testis histolojisi üzerine Ag-NP (5-20 nm)'lerin etkileri incelen-

miştir. On altı adet Wistar sıçanlar rastgele iki gruba ayrılmıştır. Doksan gün boyunca deney grubuna ise (Grup-2) Ag-NP (20 µg/kg/gün) uygulanmıştır. Histolojik incelemelerde spermatojenik hücrelerde bozulma ve testiste histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Ayrıca, Ag-NP'lere maruz kalan hayvanların germ hücrelerinde nekroz, spermatogonial ve Leydig hücrelerinde anormal fibroblast benzeri bir görünüm, komşu Sertoli hücreleri arasında anormal boşluk ve mitokondride yapısal hasar gözlenmiştir. Sonuç olarak, Ag-NP'lerin spermatogenezi ve spermatojenik hücrelerin sayısını önemli ölçüde etkilediği gözlenmiştir.¹⁹

Miresmaeili ve ark.nın yaptığı çalışmada, farklı dozlarda Ag-NP (70 nm)'lerinin sıçan spermatozoasının akrozomunda ve spermatojenik hücrelerin sayısı üzerine etkileri değerlendirilmiştir. 32 erkek Wistar sıçana (n=8/grup) Ag-NP'leri farklı dozlarda (25, 50, 100 veya 200 mg/kg), tek spermatogenez döneminde (48 gün), oral gavajla her 12 saatte bir uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise (n=8) 12 saatte bir gavajla distile su verilmiştir. Testis kesitlerinde histolojik değerlendirmeler yapılmıştır. Üçlü boyama protokolü sonucunda akrozom reaksiyonunda kontrol grubu ve sadece 25 mg/kg AgNP uygulanan deney grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. 50, 100 ve 200 mg/kg uygulama yapılan deney gruplarında, spermatozoanın yanı sıra primer spermatositler ve spermatitlerin sayısında da önemli bir azalma görülmüştür. Ancak, bütün gruplar arasında Sertoli hücre sayısında ve seminfer tübül çapında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Çalışma sonunda, Ag-NP'lerin doz-bağımlı olarak spermatogenezde, spermatojenik hücrelerin sayısında ve aynı zamanda sperm hücrelerindeki akrozom reaksiyonu üzerinde akut ve önemli etkileri olabileceği belirlenmiştir.²⁰

Yoshida ve ark. yaptıkları çalışmada, CB NP'lerinin erkek farelerin üreme fonksiyonları üzerine istenmeyen etkilerini araştırmak için, CB NP'lerini üç farklı boyutta (14, 56 ve 95 nm) intratrakeal yoldan (her hafta 10 kez 0,1 mg/fare) uygulamıştır. 14- ve 56-nm boyutlarında CB NP'lere maruz kalan gruplarda serum testosteron düzeyleri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Histolojik in-

celemeler, seminifer tübülde birtakım sıvı dolu kececikler oluştuğunu göstermiştir. Ayrıca, parçacık sayısının erkek üreme sistemine etkisi de araştırılmıştır. Parçacık sayısı kontrollü olan 14 nm boyutundaki NP'lere maruz kalan grupta, 56 nm boyutundaki NP'lere maruz kalan gruptan daha az ters etki göstermiştir. Bu sonuçlar, CB NP'lere maruziyetin, farelerin üreme fonksiyonları üzerine istenmeyen etkilerinin olabileceğini göstermiştir. Ayrıca, erkek üreme sisteminde CB NP'lerin toksik etkilerinin hem parçacık kütlelerine hem de partikül sayısına bağlı olduğu belirtilmiştir.²¹

Çözünür CB nanotüpler görüntüleme uygulamalarında umut vaat etmektedir. Ayrıca CB nanotüpler kemik, kıkırdak, kas ve sinir dokusu oluşturulması için doku mühendisliğinde biyo-yıkılabilir polimerik nanokompozit olarak kullanılmaya başlanmıştır. Çeşitli raporlar ile CB nanotüplerin in vivo toksisitesi değerlendirilmiş; ancak erkek üreme sistemi üzerindeki etkileri yeteri kadar incelenmemiştir. Bai ve ark.nın çalışmasında, erkek farelere IV olarak CB nanotüp uygulamasının (1 mg/mL) fertilité ve testis üzerindeki etkileri incelenmiştir. 96 adet erkek BALB/c fare rastgele seçilerek her grupta 8 fare olacak şekilde toplam 12 adet grup oluşturulmuştur (15 günlük tek doz, 15 günlük çoklu doz, kontroller için 60 günlük çoklu doz ve 90 günlük çoklu doz grupları). CB nanotüplerin testislerde biriktiği, 15 gün uygulama sonrasında oksidatif strese ve seminifer epitel kalınlığında azalmaya neden olduğu belirlenmiş; ancak oluşan hasar 60 ve 90. günlerde onarılmıştır. Hayvanların sperm sayısı, niteliği, bütünlüğü ve seks hormonlarının düzeyleri CB uygulamasından en uzun süreli uygulama (90 gün) sonunda bile etkilenmemiştir. Ayrıca, CB nanotüplere maruz bırakılan erkek fareler ile çiftleştirilen dişi farelerin doğum sayısı, maruz kalmayan erkek farelerle çiftleştirilen dişi farelerin doğum sayısından farklı bulunmamıştır.²²

Ramdhan ve ark.nın çalışmasında, düşük (22,5±0,2 çapta, 15,4±1,0 µg/m³ kütlede, 2,27×10⁵/cm³), orta (26,1±0,5 nm, 36,4±1,2 µg/m³, 5,11×10⁵/cm³) ve yüksek (27,1±0,5 nm, 168,8±2,7 µg/m³, 1,36×10⁶/cm³) konsantrasyonlarda NR-DE NP (20-30 nm)'lerini 1 ve 2 ay (5 saat/gün, 5

gün/hafta) boyunca erkek Fischer 344 türü sıçanlara inhalasyonla uygulanmıştır. Düşük ve orta konsantrasyonlara maruz kalan sıçanların plazma testosteron düzeyi belirgin derecede yüksek bulunmasına rağmen, yüksek konsantrasyonlara maruz bırakılan sıçanlarda bu durum gözlenmemiştir. Düşük ve orta NR-DE'ye 1 ve 2 ay boyunca maruz kalan sıçanlarda steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) ve sitokrom P450 (P450_{scc}) mRNA'larının yan zincir bölünmeleri ve bu proteinlerin testiküler ifadelerinde meydana gelen artış ile plazma testosteron seviyelerindeki artış arasında belirgin bir korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca, 1 ay boyunca testiste büyüme hormon reseptör [growth hormone receptor (GH-R)] ifadesinde de önemli ölçüde artış olmuştur. Düşük konsantrasyon NR-DE NP'leri uygulanan sıçanlarda testiküler insülin benzeri büyüme faktörü I-mRNA ve hepatik mikrozomal sitokrom P450 2C11-mRNA düzeylerinde ve bunların ilgili protein ifadelerinde de artış gözlenmiştir.²³

Au NP'lerin hastalıkların tanı ve tedavisinde gelecekte geniş bir kullanım alanına sahip olabileceği; ancak in vivo toksikolojik etkilerinin de olabileceği belirtilmiştir. Au-NP'lerin toksisitesinde cinsiyetin önemli olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Chen ve ark. yaptıkları çalışmada, farklı boyutlardaki (4,4, 22,5, 29,3 ve 36,1 nm) Au-NP (4000 µg/kg, 200 µL; intraperitonel (Ip) olarak, 28 gün boyunca iki günde bir)'lerin dişi ve erkek farelerde oluşturdukları toksik etkiyi karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir. 22,5 nm Au-NP'lerine maruz kalan erkek farelerde dişi farelere göre daha ciddi enfeksiyon ve inflamasyon oluşmuştur. 22,5, 29,3 ve 36,1 nm Au-NP'ler, dişi farelerde erkek farelere göre daha fazla böbrek hasarına neden olurken, 4,4 ve 22,5 nm Au-NP'ler erkek farelerde dişi farelere göre daha fazla karaciğer hasarına neden olmuştur. Ancak, her iki cinsiyette de üreme sisteminde belirgin bir toksisite belirlenmemiştir. Bu bulgular, cinsiyet farklılığının Au-NP'lerinin in vivo toksisitesi için önemli unsurlardan biri olabileceğini göstermiştir.²⁴

Geleneksel Çin tıbbında Tripterygium Wilfordii Hook F (TWHF) "tripterygium glikozitleri"ni içerir ve romatoid artrit, sistemik lupus eritematöz

ve deri hastalıklarını da kapsayan otoimmün ve inflamatuvar hastalıkları tedavi etmek için klinik olarak kullanılan bir bitkidir. Ancak, yüksek potansiyel toksisiteye sahip olduğu için klinikte kullanımını sınırlıdır. Erkek üreme sistemine de toksik etkilerinin olduğu daha önce yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir. Katı lipit NP [solid lipid nanoparticles (SLN)] içeren taşıma sistemlerinin çözünürlük ve biyoyararlanımını artırma, toksisiteden korunmayı sağlama ve farmakolojik aktiviteyi artırma gibi biyoaktif bitki ekstraktlarının geleneksel formülasyonlara kıyasla önemli avantajlara sahip ve daha az toksik olduğu bildirilmiştir. Triptolit (TP) bu bitkiden elde edilen majör aktif diterpenoid triepoksittir ve Xue ve ark. yaptıkları çalışmada, SLN taşıma sistemlerinin etkisini belirlemek için TP molekülünü kullanmışlardır. TP'nin NP içeren ve içermeyen formülasyonlarının kan düzeylerinin belirlenmesi için 14 adet Sprague–Dawley sıçanlar rastgele ayrılarak iki grup oluşturulmuştur. Bir gruba serbest TP (450 µg/kg), diğer gruba ise TP-SLN formülasyonu (450 µg/kg) verilmiştir. Dozlamadan önce ve ilaç uygulandıktan 0,083, 0,17, 0,25, 0,33, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3 ve 4 saatler sonrasında kan düzeyleri elde edilmiştir. 36 adet sıçan ise dokulara dağılım çalışması için altı eşit gruba rastgele ayrılmıştır. Sıçanların yarısına oral gavajla TP (450 µg/kg), diğer yarısına da TP-SLN (450 µg/kg) uygulanmıştır. Dozlamadan sonraki 15, 45 ve 90 dk'larda karaciğer, böbrek, dalak, akciğer ve testisten kan örnekleri alınmıştır. Nanoformülasyon uygulamasından sonra eğri altında kalan alan [area under the curve (AUC)]'da anlamlı bir artış, önemli ölçüde daha uzun T_{max} [maksimum plazma konsantrasyonunun (C_{max})'ın gözlenmesi için geçen süre] ve ortalama alıkoyma zamanı [mean residence time (MRT)] (0-t) ($p < 0,005$) ve C_{max} 'da önemli derecede azalma belirlenmiştir. Dokulara dağılım çalışmasının sonuçlarına göre, TP-SLN grubunda plazma, karaciğer, böbrek ve testislerde TP konsantrasyonları azalır iken, akciğer ve dalakta TP konsantrasyonları artmıştır. Testiküler dokudaki TP konsantrasyonu TP-SLN grubunda serbest TP grubuna göre daha düşük düzeylerde bulunmuştur.²⁵

Diyabetin erkek üreme bozukluklarına neden olduğu ve fertilitiyi etkilediği bilinmektedir. Bal

ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, Wistar erkek sıçanlarda diyabet oluşturmak için streptozotosin (STZ) uygulanmış ve güçlü biyo-antioksidan olduğu bilinen hidrate C_{60} fullerenin ($C_{60}HyFn$, 3-72 nm), sıçanlarda STZ ile indüklenen diyabette testiküler disfonksiyonları etkileyip etkilemediği değerlendirilmiştir. Sıçanlar kendi aralarında altışar hayvan içeren dört farklı gruba ayrılmıştır: (1) Kontrol grubu, (2) $C_{60}HyFn$ uygulanmış diyabetik olmayan grup (30 nM dozda, ~22 ng/mL), (3) STZ-diyabetik grup (~50 mg/kg), (4) $C_{60}HyFn$ uygulanmış diyabetik grup (12 nM, ~9 ng/mL). İki ve dördüncü gruptaki sıçanlara 5 hafta boyunca günde 4 g/kg dozda $C_{60}HyFn$ uygulanmıştır. Diyabetik sıçanlarda, sağ cauda epididimis, seminal vezikül ve prostat, rölatif ağırlığında, sperm hareketliliğinde ve epididimal sperm konsantrasyonunda kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olmuştur ($p < 0,001$); ancak $C_{60}HyFn$ uygulanan dördüncü grupta bu durum gözlenmemiştir. $C_{60}HyFn$ tek başına uygulandığında, testis dokularında herhangi bir toksik etkiye neden olmamıştır. Hematoksilen ve eozin (H&E) boyamada, germinal hücrelerde azalma, disorganizasyon, deskuamasyon, dejenerasyonu kapsayan histopatolojik değişimler ve diyabetik sıçanların testislerinde konjesyon ve belirgin interstisyel ödem görülmüştür. $C_{60}HyFn$ uygulanması ile histopatolojik değişimlerin düzeltilmesini ve Johnsen testiküler puanında anlamlı artış olduğunu göstermiştir. Ayrıca, $C_{60}HyFn$ uygulanması, STZ tarafından indüklenen testiküler apoptozu azaltmıştır. Diyabetik sıçanlarda serum testosteron, testis glutatyon (GSH) ve alfa-tokoferol düzeylerinde anlamlı azalma ve testis lipit peroksidasyon düzeylerinde ise artış görülmüş; $C_{60}HyFn$ uygulanan diyabetik sıçanlarda ise bu parametrelerde önemli ölçüde düzelme belirlenmiştir. Ayrıca, $C_{60}HyFn$ uygulaması diyabetik olan ve olmayan sıçanlarda bazı önemli doymamış yağ asit düzeylerinin anlamlı ölçüde yükselmesini sağlamıştır. Sonuç olarak, $C_{60}HyFn$ uygulamasının diyabetin yol açtığı oksidatif stresi, testis disfonksiyonunu ve spermatojenik bozuklukları düzelttiği belirlenmiştir.²⁶

Çok yakın bir zamanda yapılan çalışmada, Ag-NP'ler ve Ag mikropartiküller Wistar erkek sıçan-

lara IV olarak farklı dozda (5 mg/kg ve 10 mg/kg), sürede (1 gün, 7 gün, 28 gün) ve partikül boyutlarında (20 nm ve 200 nm) uygulanmıştır. Bütün gruplarda Ag-NP'lerin plazma LH, plazma ve testis seks hormon düzeylerini etkilediği belirlenmiştir. 7 ve 28 günlük uygulamalardan sonra plazma ve testiküler testosteron ve dihidrotestosteron düzeyleri azalmış, 5 α -redüktaz ve aromataz ifadeleri belirgin bir şekilde azalmıştır. Ayrıca StAR, Cyp11a1, Hsd3b1, Hsd17b3 ve Srd5a1 mRNA düzeyleri belirgin bir şekilde düşmüştür.²⁷

Bütün bu çalışmalar özetlenecek olursa, NP'lerin testiste histopatolojik değişikliklere neden olduğu, spermatogenezi bozduğu, testosteron, LH ve FSH gibi üreme ile ilgili hormonların düzeylerini değiştirdiği belirlenmiştir.¹⁶⁻²⁷ Bazı NP'lerin ise kan testis bariyerine ve spermatositlerin nükleer membranlarına ciddi bir testis hasarı yapmadan geçebildiği görülmüştür.²² NP'lerden bazılarının mitokondriyal kolesterol transferini kontrol eden StAR ve P450scc'nin protein ifadesini etkilediği görülmüştür.¹⁶ Ayrıca, NP'lerin hücre kültürlerinde intraselüler ROT düzeylerini artırarak oksidatif strese yol açtığı, antioksidan enzimlerin aktivitelerini değiştirdiği, lipid peroksidasyon ve protein oksidasyonuna neden olduğu belirlenmiştir.^{14,15} NP'lerin hücre kültürlerinde (sertoli hücreleri) apoptozla ilgili enzimlerin (kaspazlar) ifadelerini ve apoptotik ve pro-apoptotik gen ifadelerini değiştirdiği görülmüştür.¹⁵

Yukarıda belirtilen çalışmalar Tablo 2 ve 3'te görülmektedir.

SONUÇ

Erkek üreme sistemi özellikle de gelişme döneminde, çevresel kimyasal maddelerin, enfeksiyon ajanlarının ve çeşitli fiziksel ajanların etkilerine açıktır. Başta endokrin bozucu kimyasal maddeler olmak üzere birçok kimyasal maddenin testiste yapısal ve işlevsel değişikliğe neden olduğu, sperm parametrelerini etkilediği ve sonuçta fertilité üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu bilinmektedir.²⁸⁻³¹ Son yıllarda yapılan araştırmalar ise günümüzde endüstri, tıp, sağlık, kozmetik ve gıda gibi birçok alanda çok sık kullanılan NP'lerin genel olarak erkek üreme sistemi üzerine olumsuz etki oluşturduğunu göstermiştir.^{32,33} Bu etkiler geçici olabileceği gibi yaşam boyu da devam edebilir. Özellikle sıklıkla maruz kalınan NP'lerin erkek üreme sistemiyle ilgili hormon düzeylerini etkileyebildiği, testis yapısını bozabildiği ve sperm parametrelerini değiştirebildiği gösterilmiştir. Erkek üreme sistemindeki bu istenmeyen etkilerin önlenmesi için NP'lerin PEG gibi polimerlerle kaplanması önerilmektedir.^{25,26} Bunun için en uygun polimer seçilmeli ve araştırmalarla bu polimer kaplamanın uygunluğu ve toksik etkileri değerlendirilmelidir.^{34,35}

Sonuç olarak, NP'lerin erkek üreme sisteminin yapı ve işlevini olumsuz yönde etkileyebileceği ve reprotoksik etkilerinin olabileceği söylenebilir. Bu etkilerin azaltılabilmesi için toksik etkisi çok düşük olan tanısal amaçlı olarak veya tedavi de güvenliliği ve etkinliği kanıtlanmış NP'ler kullanılmalıdır. Bu konuda yapılmış çalışmalar olsa da özellikle daha fazla mekanistik araştırmalara gereksinim vardır.

TABLO 2: Nanopartiküllerin erkek üreme sistemine toksik etkilerini inceleyen in vitro çalışmalar.

Çalışma	Hücre türü	Kullanılan nanopartikül	Nanopartikül boyutu	Nanopartikül konsantrasyonu	Çalışma sonucu
Komatsu ve ark. (2008) ¹⁴	Leydig hücreleri	DEP TiO ₂ NP'leri CB NP'ler	25-70 nm 14 nm	10, 30, 100 µg/mL 10, 30, 100 µg/mL 10, 30, 100 µg/mL	DEP, TiO ₂ ve CB NP'lerin hücre canlılığını, çoğalmasını ve gen ifadesini olumsuz yönde etkilediği görülmüştür
Hong ve ark. (2016) ¹⁵	Sertoli hücreleri	TiO ₂ NP'leri	5-6 nm	5 ve 30 µg/mL	ROT üretimi ve kaspazların aktivasyonu artmıştır Sitokrom-c salınımı ve mitokondriyal membran potansiyeli azalmıştır TiO ₂ NP'lerinin apoptoza yol açabileceği belirlenmiştir

DEP: Dizel egzoz partiküller, CB: Karbon siyahı, NP: Nanopartikül, ROT: Reaktif oksijen türleri, TiO₂: Titanyum dioksit.

TABLO 3: Nanopartiküllerin erkek üreme sistemine toksik etkilerini inceleyen in vivo çalışmalar.

Çalışma	Hayvan türü	Kullanılan nanopartikül	Nanopartikül boyutu	Nanopartikül konsantrasyonu, uygulama yolu ve süresi	Kontrol grubu uygulaması	Çalışmanın sonucu
Morishita ve ark. (2012) ¹⁶	BALB/c erkek fare	nSP	70 nm ve 300 nm	0,4 ya da 0,8 mg IV yoldan kuyruktan 2 gün	Salin uygulaması IV yoldan kuyruktan 2 gün	nSP'lerin kan-testis bariyerine ve spermatozoidlerin nükleer membranlarına ciddi testis hasarı yapmadan geçebildiği görülmüştür
Li ve ark. (2009) ¹⁷	Sekiz haftalık F344 erkek sıçan	NR-DE	20-300 nm	Düşük (15,37 mg/m ³ , 2,27x105 parçacık/cm ³); orta (36,35 mg/m ³ , 5,11x 05 parçacık/cm ³); yüksek (168,84 mg/m ³ , 1,36x106 parçacık/cm ³) konstrasyonlarda inhalasyon yoluyla 4, 8 ve 12 hafta (5 saat/gün, 5 gün/hafta)	Temiz hava uygulaması	NR-DE inhalasyonunun erkek üreme sisteminin endokrin aktivitesini bozduğu belirtilmiştir
Negandary ve ark. (2015) ¹⁸	Wistar erkek sıçan	Mn ₂ O ₃	~70 nm	100, 200 ve 400 ppm konsantrasyonları oral yoldan 14 gün	Eşit hacimlerde tuzlu su çözeltisi	Mn ₂ O ₃ NP'ler, FSH, LH ve testosteron düzeylerinde ve testis sitolojisinde önemli ölçüde azalmaya yol açmıştır
Thakur ve ark. (2014) ¹⁹	Wistar erkek sıçan	Ag-NP	5-20 nm	20 µg/kg/gün oral yoldan 14 gün	90 gün boyunca oral yoldan musluk suyu	Germ hücrelerinde oluşan nekroz, spermatogonial ve Leydig hücrelerinde histopatolojik değişiklikler belirlenmiştir Komşu Sertoli hücreleri arasında anormal boşluk ve mitokondride yapısal hasar gözlenmiştir
Miresmaeli ve ark. (2013) ²⁰	Wistar erkek sıçan	Ag-NP'leri	70 nm	25, 50, 100 veya 200 mg/kg konsantrasyonlarda oral yoldan 48 gün boyunca her 12 saatte bir	Oral yoldan 48 gün boyunca, her 12 saatte bir damıtılmış su	AgNP'lerin spermatogenezde, spermatojenik hücrelerin sayısında ve sperm hücrelerindeki akrozom reaksiyonunu etkilediği olduğu belirlenmiştir
Yoshida ve ark. (2007) ²¹	ICR erkek fare (5 haftalık)	CB NP'ler	14, 56 ve 95 nm	0,1 mg/fare, taşıyıcı içinde intratrakeal yoldan, her hafta 10 kez	Sadece taşıyıcı uygulaması	14- ve 56-nm boyutlu CB NP'lere maruz kalan gruplarda testosteron düzeyleri yüksek bulunmuştur Seminifer tübülde bir takım sıvı dolı kesecikler oluşmuştur 14-nm boyutundaki NP'lerin, 56-nm boyutundaki NP'lere göre daha düşük toksik etkilerinin olduğu görülmüştür CB NP'lerin etkilerinin, parçacık kütleleri yerine partikül sayısına bağlı olduğu görülmüştür
Bai ve ark. (2010) ²²	BALB/c erkek fare	CB nanotüp (amin ve karboksilat ile fonksiyonelleştirilmiş)	belirlenmemiş	1 mg/mL konsantrasyonda IV olarak kuyruk veninden, 15 günlük tek doz uygulaması, 15 günlük çoklu doz CB nanotüp uygulaması, 60 günlük çoklu doz ve 90 günlük çoklu doz grupları	Sadece taşıyıcı (PBS) uygulaması	CB nanotüpler erkek farelerin üreme işlevlerini olumsuz yönde etkilememiştir CB nanotüpler, çiftleşme sonrası doğum başarısını etkilememiştir
Ramadhan ve ark. (2009) ²³	Fischer 344 erkek sıçan	NR-D	20-30 nm	Düşük (22,5 ± 0,2 çapta, 15,4 ± 1,0 µg/m ³ kütlede, 2,27 x 105/cm ³); orta (26,1 ± 0,5 nm, 36,4 ± 1,2 µg/m ³ , 5,11 x 105/cm ³); yüksek (27,1 ± 0,5 nm, 168,8 ± 2,7 µg/m ³ , 1,36 x 106/cm ³) konsantrasyonlarda 1 ve 2 ay (5 saat/gün, 5 gün/hafta), havayoluyla	Temiz hava uygulaması	NR-DE maruziyeti sonucunda testosteron biyosentezini bozulmasını önlemek için GHR uyarılması aracılığıyla SIAR ve P450csc ifadelerinin arttırıldığı belirtilmiştir Bir ay boyunca testiste GHR ifadesinde önemli ölçüde artış olmuştur Düşük konsantrasyon uygulanan sıçanlarda; testiküler insülin benzeri büyüme faktörü I-mRNA ve hepatik mikrozomal sitokrom P450 2C11-mRNA düzeylerinde ve bunların ilgili protein ifadelerinde de artış gözlenmiştir

devamı. →

TABLO 3: Devamı

Çalışma	Hayvan türü	Kullanılan nanopartikül	Nanopartikül boyutu	Nanopartikül konsantrasyonu, uygulama yolu ve süresi	Kontrol grubu uygulaması	Çalışmanın sonucu
Chen ve ark. (2013) ²⁴	C57 dişi ve erkek fare	Au-NP	4,4, 22,5, 29,3 ve 36,1 nm	4.000 µg/kg, 200 µL İp olarak, 28 gün boyunca iki günde bir	Uygulama yok	29,3 ve 36,1 nm Au-NP'ler dişi farelerde erkek farelere göre daha fazla böbrek hasarına neden olurken; 4,4 ve 22,5 nm Au-NP'ler erkek farelerde dişi farelere göre daha fazla karaciğer hasarına neden olmuştur
Xue ve ark. (2012) ²⁵	Sprague-Dawley sıçan	TP ve TP-SLN	Belirtilmemiş	Bir gruba TP (450 µg/kg), diğer yarınsına da TP-SLN (450 µg/kg) Gavajla	Belirtilmemiş	Cinsiyet farklılığı Au-NP'lerin in vivo toksisitesi için önemli unsurlardan biri olabilir Testiste TP konsantrasyonları TP-SLN grubunda serbest TP grubuna göre daha düşük düzeylerde bulunmuştur TP-SLN'nin erkek üreme sistemine toksik etkilerinin daha düşük olabileceği belirtilmiştir
Bai ve ark. (2011) ²⁶	Wistar erkek albino sıçan	C ₆₀ HyFn	3-72 nm	30 nm dozda (~22 ng/mL) dozda C ₆₀ HyFn grubu 12 nm (~9 ng/mL) dozda C ₆₀ HyFn (C ₆₀ HyFn+STZ grubu) 50 mg/kg dozda STZ (STZ alan gruplar) 5 hafta boyunca içme suyu içinde	Distile su uygulaması	Diyabetik sıçanlarda serum testosteron, testis GSH ve alfa-tokoferol düzeylerinde anlamlı azalma; testis lipit peroksidasyon seviyelerinde ise artış olmuştur C ₆₀ HyFn uygulaması, STZ-ile indüklenen diyabetin neden olduğu testiküler apoptozu, işlev bozukluğunu ve oksidatif stresi azaltmıştır
Dziendzikowska ve ark. (2016) ²⁷	Wistar erkek albino sıçan	Ag-NP	20 nm ve 200 nm	5 mg/kg ve 10 mg/kg dozda IV olarak kuyruk veninden, farklı sürelerde (1 gün, 7 gün, 28 gün)	IV olarak kuyruk veninden %0,9 NaCl uygulaması	Ag-NP'lerin LH ve plazma ve testis seks hormon düzeylerini etkilediği belirlenmiştir 7 ve 28 günlük uygulamalardan sonra plazma, testiküler testosteron ve dihidrotestosteron düzeyleri azalmıştır 5α-reduktaz ve aromataz ifadeleri belirgin bir şekilde azalmıştır SIAR, Cyp11a1, Hsd3b1, Hsd17b3 ve Srd5a1 mRNA düzeyleri belirgin bir şekilde düşmüştür

Ag-NP: Gümüş nanopartikülleri, Au-NP: Altın nanopartikülleri, GH-R: Büyüme hormon reseptör, GSH: Glutasyon, İp: İntraperitoneal, IV: İntravenöz, LH: Lütinize edici hormon, Mn₂O₃: Mangana (III) oksit, NR-DE: Nanopartikül içeriği zengin olan dizel egzozu, nSP: Amorf nanosilika parçacık, NP: Nanopartikül, P-450: Sitokrom P-450 enzimi, SIAR: Steroidojenik akut düzenleyici protein, STZ: Streptozotisin, TP: Triptolit, TP-SLN: Triptolit-katı lipit nanopartikülleri.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bil-dirmemiştir.

Yazar Katkıları

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamışlardır.

KAYNAKLAR

- Nazir S, Hussain T, Ayub A, Rashid U, MacRobert AJ. Nanomaterials in combating cancer: therapeutic applications and developments. *Nanomedicine* 2014;10(1):19-34.
- Bakand S, Hayes A. Toxicological Considerations, Toxicity Assessment, and Risk Management of Inhaled Nanoparticles. *Int J Mol Sci* 2016;17(6).
- Honarvar Z, Hadian Z, Mashayekh M. Nanocomposites in food packaging applications and their risk assessment for health. *Electron Physician* 2016;8(6):2531-8.
- Barik TK, Sahu B, Swain V. Nanosilica-from medicine to pest control. *Parasitol Res* 2008;103(2):253-8.
- Karahalil B. [Use of nanotechnology in food industry and safety issue]. *GIDA* 2013;38(1):39-46.
- Borowska S, Brzóska MM. Metals in cosmetics: implications for human health. *J Appl Toxicol* 2015;35(6):551-72.
- Golbamaki N, Rasulev B, Cassano A, Marchese Robinson RL, Benfenati E, Leszczynski J, et al. Genotoxicity of metal oxide nanomaterials: review of recent data and discussion of possible mechanisms. *Nanoscale* 2015;7(6): 2154-98.
- McGillicuddy E, Murray I, Kavanagh S, Morrison L, Fogarty A, Cormican M, et al. Silver nanoparticles in the environment: Sources, detection and ecotoxicology. *Sci Total Environ* 2016;575:231-46.
- Fröhlich EE, Fröhlich E. Cytotoxicity of Nanoparticles Contained in Food on Intestinal Cells and the Gut Microbiota. *Int J Mol Sci* 2016;17(4):509.
- Khalili Fard J, Jafari S, Eghbal MA. A Review of Molecular Mechanisms Involved in Toxicity of Nanoparticles. *Adv Pharm Bull* 2015;5(4): 447-54.
- Pratsinis A, Hervella P, Leroux JC, Pratsinis SE, Sotiriou GA. Toxicity of silver nanoparticles in macrophages. *Small* 2013;9(15):2576-84.
- Feltis BN, OKeefe SJ, Harford AJ, Piva TJ, Turney TW, Wright PF. Independent cytotoxic and inflammatory responses to zinc oxide nanoparticles in human monocytes and macrophages. *Nanotoxicology* 2012;6(7):757-65.
- Gref R, Lück M, Quellec P, Marchand M, Delacherie E, Harnisch S, et al. 'Stealth' corona-core nanoparticles surface modified by polyethylene glycol (PEG): influences of the corona (PEG chain length and surface den-
- sity) and of the core composition on phagocytic uptake and plasma protein adsorption. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2000;18(3-4):301-13.
- Komatsu T, Tabata M, Kubo-Irie M, Shimizu T, Suzuki K, Nihei Y, et al. The effects of nanoparticles on mouse testis Leydig cells in vitro. *Toxicol In Vitro* 2008;22(8):1825-31.
- Hong F, Zhao X, Chen M, Zhou Y, Ze Y, Wang L, et al. TiO₂ nanoparticles-induced apoptosis of primary cultured Sertoli cells of mice. *J Biomed Mater Res A* 2016;104(1):124-35.
- Morishita Y, Yoshioka Y, Satoh H, Nojiri N, Nagano K, Abe Y, et al. Distribution and histologic effects of intravenously administered amorphous nanosilica particles in the testes of mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;420(2):297-301.
- Li C, Taneda S, Taya K, Watanabe G, Li X, Fujitani Y, et al. Effects of inhaled nanoparticle-rich diesel exhaust on regulation of testicular function in adult male rats. *Inhal Toxicol* 2009;21(10):803-11.
- Negahdary M, Arefian Z, Dastjerdi HA, Ajdary M. Toxic effects of Mn₂O₃ nanoparticles on rat testis and sex hormone. *J Nat Sci Biol Med* 2015;6(2):335-9.
- Thakur M, Gupta H, Singh D, Mohanty IR, Maheswari U, Vanage G, et al. Histopathological and ultra structural effects of nanoparticles on rat testis following 90 days (Chronic study) of repeated oral administration. *J Nanobiotechnology* 2014;12:42.
- Miresmaeili SM, Halvaei I, Fesahat F, Fallah A, Nikonahad N, Taherinejad M. Evaluating the role of silver nanoparticles on acrosomal reaction and spermatogenic cells in rat. *Iran J Reprod Med* 2013;11(5):423-30.
- Yoshida S, Hiyoshi K, Ichinose T, Takano H, Oshio S, Sugawara I, et al. Effect of nanoparticles on the male reproductive system of mice. *Int J Androl* 2009;32(4):337-42.
- Bai Y, Zhang Y, Zhang J, Mu Q, Zhang W, Butch ER, et al. Repeated administrations of carbon nanotubes in male mice cause reversible testis damage without affecting fertility. *Nat Nanotechnol* 2010;5(9):683-9.
- Ramadhan DH, Ito Y, Yanagiba Y, Yamagishi N, Hayashi Y, Li C, et al. Nanoparticle-rich diesel exhaust may disrupt testosterone biosynthesis and metabolism via growth hormone. *Toxicol Lett* 2009;191(2-3):103-8.
- Chen J, Wang H, Long W, Shen X, Wu D, Song SS, et al. Sex differences in the toxicity of polyethylene glycol-coated gold nanoparticles in mice. *Int J Nanomedicine* 2013;8:2409-19.
- Xue M, Zhao Y, Li XJ, Jiang ZZ, Zhang L, Liu SH, et al. Comparison of toxicokinetic and tissue distribution of triptolide-loaded solid lipid nanoparticles vs free triptolide in rats. *Eur J Pharm Sci* 2012;47(4):713-7.
- Bal R, Türk G, Tuzcu M, Yılmaz O, Ozercan I, Kuloglu T, et al. Protective effects of nanostructures of hydrated C(60) fullerene on reproductive function in streptozotocin-diabetic male rats. *Toxicology* 2011;282(3):69-81.
- Dziendzikowska K, Krawczyńska A, Oczkowski M, Królikowski T, Brzóska K, Lankoff A, et al. Progressive effects of silver nanoparticles on hormonal regulation of reproduction in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016;313:35-46.
- Erkekoglu P, Zeybek ND, Giray B, Asan E, Hincal F. The effects of di(2-ethylhexyl)phthalate exposure and selenium nutrition on sertoli cell vimentin structure and germ-cell apoptosis in rat testis. *Arch Environ Contam Toxicol* 2012;62(3):539-47.
- Erkekoglu P, Zeybek ND, Giray B, Asan E, Arnaud J, Hincal F. Reproductive toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in selenium-supplemented and selenium-deficient rats. *Drug Chem Toxicol* 2011;34(4):379-89.
- Rouiller-Fabre V, Habert R, Livera G. Effects of endocrine disruptors on the human fetal testis. *Ann Endocrinol (Paris)* 2014;75(2): 54-7.
- Knez J. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod Biomed Online* 2013;26(5):440-8.
- Lucas B, Fields C, Hofmann MC. Signaling pathways in spermatogonial stem cells and their disruption by toxicants. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2009;87(1):35-42.
- Lan Z, Yang WX. Nanoparticles and spermatogenesis: how do nanoparticles affect spermatogenesis and penetrate the blood-testis barrier. *Nanomedicine (Lond)* 2012;7(4): 579-96.
- Ai J, Biazar E, Jafarpour M, Montazeri M, Majdi A, Aminifard S, et al. Nanotoxicology and nanoparticle safety in biomedical designs. *Int J Nanomedicine* 2011;6:1117-27.
- Mohammed L, Ragab D, Gomaa H. Bioactivity of Hybrid Polymeric Magnetic Nanoparticles and Their Applications in Drug Delivery. *Curr Pharm Des* 2016;22(22):3332-52.