

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

**SİPROTERON ASETAT UYGULAMASI İLE GELİŞEN TESTİS
ZEDELENMESİNİN GİDERİLMESİNDE ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ
ENZİM İNHİBİTÖRÜ İLAÇLARIN ETKİSİ VE
ADJUVAN LH UYGULAMASININ YERİ**

**CYPROTERONE ACETATE-INDUCED TESTICULAR INJURY: PREVENTION
WITH ADJUVANT LH REPLACEMENT THERAPY AND REVERSAL WITH
INHIBITORS OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME**

Uzmanlık Tezi

Dr. Eyüp DİL

TRABZON - 2013

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

**SİPROTERON ASETAT UYGULAMASI İLE GELİŞEN TESTİS
ZEDELENMESİNİN GİDERİLMESİNDE ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ
ENZİM İNHİBİTÖRÜ İLAÇLARIN ETKİSİ VE
ADJUVAN LH UYGULAMASININ YERİ**

**CYPROTERONE ACETATE-INDUCED TESTICULAR INJURY: PREVENTION
WITH ADJUVANT LH REPLACEMENT THERAPY AND REVERSAL WITH
INHIBITORS OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME**

Uzmanlık Tezi

Dr. Eyüp DİL

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Rasin ÖZYAVUZ

TRABZON - 2013

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Prostat kanseri	3
2.1.1 Lokal ileri evre ve ileri evre prostat kanseri	3
2.1.2 Prostat kanseri tedavisinde hormon tedavisi ve androjen reseptör blokajı.....	3
2.1.2.1 Androjen üretimi ve kaynakları	3
2.1.2.2 Prostat kanserinde androjen ablasyonu	4
2.2 Antiandrojenler	6
2.2.1 Steroid yapılı antiandrojenler	6
2.2.2 Antiandrojenlerin farklı endikasyonlarla kullanımı	7
2.3 Hipotalamus hipofiz gonad aksı	8
2.3.1 Hipotalamus	9
2.3.2 Hipofiz	11
2.3.2.1 Gonadotropik hormonlar (LH ve FSH)	11
2.4 Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) ve ADE inhibitörleri	12
2.4.1 Kaptopril	13
2.4.2 Lisinopril	13
3. MATERYAL VE METOT	15
3.1 Makroskopik değerlendirme	17
3.2 Histopatolojik inceleme	17
3.3 İstatistiksel analiz	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	31
7. ÖZET	32
8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	33
9. KAYNAKLAR	34

1. GİRİŞ

Androjen reseptör blokörleri (antiandrojenler) öncelikle küratif tedavi şansı olmayan ileri evre prostat kanserli hastaların tedavisinde kullanılmaktadır (1-2). Antiandrojenler yapılarına göre steroid yapılı olanlar ve steroid yapılı olmayanlar olmak üzere iki grupta incelenmektedir (3). İki grup ilacın da kronik kullanımı sonucu karaciğer, sindirim sistemi ve üreme sistemi üzerine olan yan etkileri insan ve hayvan çalışmaları ile büyük oranda ortaya konulmuştur (4-6). Antiandrojen tedavinin diğer organlar üzerine oluşturdukları yan etki prostat kanserinin tedavisi söz konusu iken nispeten göz ardı edilebilse de bu ilaçların prostat kanseri dışındaki endikasyonlarda kullanımı sırasında oluşturabilecekleri yan etkileri (özellikle üreme sistemi üzerine) ciddi öneme sahip olabilmektedir. Gerçekten de zaman içinde antiandrojenlerin prostat kanseri tedavisi dışında akne, hirsutizm, hepatik porfiriya tedavisinde ve penil cerrahiler sonrasında penil ereksiyonların önlenmesi için kullanımı gündeme gelmiştir (4-7). Antiandrojen ilaçların kullanımının erkek üreme sistemi üzerine etkileri aynı ekibin yaptıkları çalışmada incelenmiş ve steroid yapıda olan siproteron asetatın diğer iki ilahtan (steroid yapılı olmayan) farklı olarak testis üzerinde olumsuz değışikliklere neden olduğu gösterilmiştir . Diğer yandan bir çalışmada anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinden kaptopril tedavisinin Sertoli hücre fonksiyonunu aktive ettiği, spermatositlerin sayısını ve testis dokusunda glukoz alımıyla kan akımını artırdığı belirlenmiştir. Böylece infertil hastalarda gebelik oluşma oranında artış olduğu gözlenmiştir (8). Başka bir çalışmada ADE inhibitörü olan lisinopril tedavisinin sperm sayısı ve hareketliliğini artırdığı tespit edilmiştir (9). Ayrıca ADE inhibitörlerinin ratlarda parsiyel hepatektomiden sonra karaciğer rejenerasyonunu artırdığı tespit edilmiştir (10). Ratlarda ADE inhibitorü olan kaptoprilin mitokondriyal hasar yapan bir ajan uygulanmasından sonra kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etkilerinin olduğu ve sol ventrikül üzerine olumlu etkilerinin olduğu gözlenmiştir (11). ADE inhibitörleri ile bu bilgilerin ışığında inceleme

derinleştirildiğinde ortaya çıkan bir diğer nokta da kaptoprilde lisinoprilden farklı olarak ‘-SH’ grubunun bulunmasıdır (12).

Bu çalışmada siproteron asetat kullanımına bağlı testis hasarının lenmesinde adjuvan LH replasmanın yeri ve siproteron asetat uygulamasının testislerde oluşturduğu histopatolojik etkileri geri getirmek için moleküler yapıları farklı iki ADE inhibitörü olan kaptopril ve lisinoprilin iyi yönde etkisinin olup olmayacağının gösterilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Kanseri

ABD’de erkekler arasında en sık tanısı konulan kanser prostat kanseri olup kansere bağlı ölüm nedeni olarak da ikinci sırada yer almaktadır (13). Prostat kanseri sinsi seyirli bir hastalık olup çoğunlukla prostatın üretradan uzak olan periferik bölgesinden başlaması nedeniyle genellikle erken dönemde semptom vermemektedir. Bu nedenle prostat kanseri genellikle lokal ileri ya da metastatik evreye ulaştığı zaman semptomatik hale gelmektedir(14).

2.1.1. Lokal İleri Evre ve İleri Evre Prostat Kanseri

Lokal ileri evre prostat kanserlerinin (T3-T4 herhangi N , M0 veya T1-T2 , M0) tedavisinde geçmişte olduğu gibi bugün de tartışmalar devam etmektedir. Lokal tümörün eliminasyonu , progresif hastalığı önleme , sağ kalım süresini arttırma, yaşam kalitesini koruma lokal ileri evre hastalıkta tedavinin hedeflerini oluşturmaktadır . Lokalize prostat kanserinin tedavisinde radikal prostatektomi genel olarak altın standart olarak kabul edilirken lokal ileri evre prostat kanserinin tedavisinde izlem , radikal prostatektomi , eksternal radyoterapi , monoterapi şeklinde hormon tedavisi ve konservatif cerrahi seçenekleri bulunmaktadır(15).

2.1.2. Prostat Kanseri Tedavisinde Hormon Tedavisi ve Androjen Reseptör Blokajı

2.1.2.1. Androjen üretimi ve Kaynakları

Prostat kanseri gelişiminde rol oynayan hormonlar testosteron, östrojenler, insülin, leptin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) olarak sayılabilmektedir. IGF-1 kanser hücrelerinde proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozisi düzenlemektedir. IGF-1 düzeyinin serumda 100ng/ml’lik değerin üzerinde olmasının kanser riskini 2 kat

arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır(16). Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda östrojenlerin prostat kanserini indükleyebileceği, ayrıca prostat karsinogenezi ve androjenden bağımsız prostat büyümesini tetikleyebileceği öne sürülmüştür (17-18). 60 yılı aşkın süre ile prostat kanserinin esas tedavisi androjen ablasyonu olmuştur . Çünkü bu hormonun prostat kanserinin başlaması, gelişimi ve devamlılığı için gerekli olduğu, androjenlerin uyardığı hücre proliferasyonu ile apoptozis arasındaki dengenin prostatın normal veya kanseröz büyümesini belirlediği düşünülmüştür (19). Total testosteronun %95'i testisten , %5'i ise adrenal bezlerden salgılanmaktadır . Hipotalamustan LHRH(luteinizing hormone –releasing hormone) ve CRF (Corticotropin releasing factor) hipotalamik portal sisteme pulsatil olarak salınmakta, ön hipofize ulaştıklarında ise buradan lüteinize edici hormon (LH) , folikül stimüle edici hormon (FSH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasını stimüle etmektedirler. LH uyarısı ile Leydig hücrelerinden testosteron salgılanmaktadır. Ayrıca ACTH etkisi ile adrenallerden daha sonra testosteron sentezinde kullanılacak olan prekürsörlerin salınması gerçekleşmektedir. Dolaşımdaki testosteronun büyük kısmı testosteron-östradiol bağlayan globülin (TeBG) , düşük afiniteli protein ve albümine bağlanmaktadır(20). Testosteronun %3'lük kısmı serbest olarak bulunup pasif olarak hücre içine geçtikten sonra 5 alfa redüktaz enzimi aracılığı ile dihidrotestosterona (DHT) dönüşmektedir. DHT sitoplazmada androjen reseptörüne bağlanarak nükleus içerisine girerek m-RNA sentezi artışına ,protein sentezi artışı ve hücre büyümesine neden olmaktadır(21).

2.1.2.2. Prostat kanserinde androjen ablasyonu

Prostat kanserinin hormona duyarlı olduğu anlaşıldıktan ve androjen yükü ile arasındaki ilişkisi kanıtlandıktan sonra prostat kanseri tedavisinde ek tedavi biçimleri geliştirilmiştir . Lokal ileri ve ileri evre prostat kanserli ve küratif tedavi şansı olmayan hastalarda antiandrojen ajanlar kullanılmaya başlanmıştır(20-22) .

Prostat spesifik antijenin (PSA) kullanılmaya başlanması ile birlikte prostat kanserinin erken evrede yakalanma şansının arttığı ve kanser mortalitesinin azaldığı gözlenmiştir(23) . Hastalık tarama çalışmaları ile daha erken evrede yakalanmasına rağmen %10-50 hastada progresyon görülmektedir(24) . Ayrıca yapılan yeni tarama çalışmaları ile tanı anındaki metastatik hasta sayısında azalma saptanırken lokal ve lokal ileri evre hastalık sayısında artış saptanmıştır (25).

Hormon tedavisi , hastalıkta eğer lokal radikal tedavi ile kür sağlanamayacak ise o zaman ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir(26) . Hastaların yaklaşık %80-90’ında tedavinin başlangıcında klinik ve biyokimyasal yanıt alınmaktadır. Bu hastalarda hormonal tedavi ile progresyonsuz sağ kalım süresi 12-33 ay olmaktadır(27). Prostat kanserinde kullanılan hormon tedavisi dolaşımdaki ve prostat dokusundaki androjenlerin medikal kastrasyon ile çekilmesi temeline dayanmaktadır.

Androjen ablasyon tedavisi, ilk kez BPH’li 111 hastanın tedavisi için cerrahi kastrasyon yapılarak uygulanmış ve 1895 yılında White ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır (28). Metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanımı ise 1945 yılında Huggins ve Hodges’in yaptıkları çalışmalardan sonra başlamıştır.Önceleri östrojen ve cerrahi kastrasyon tedavileri denenmiş ve sonuçları VACURG (Veterans Adminsation Cooperative Urological Group) çalışma raporları şeklinde yayımlanmıştır (29).

Androjen ablasyon yöntemleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (30).

Tablo 1. Androjen ablasyon yöntemleri

Androjen kanaklarının ablasyonu	Androjen yapımının inhibisyonu	Antiandrojenler	LHRH veya LH inhibisyonu
Orşiektomi	Aminoglutetimid	Siproteron asetat	DES
	Ketokanozol		Löprolid
		Flutamid	Goserelin
		Bikalutamid	Triptorelin
		Nilutamid	Histrelin
			Cetrorelix
			Abarelix

DES; dietilstilbestrol, LH; luteinizan hormone, LHRH; luteinizan hormon–releasing hormon.

2.2. Antiandrojenler

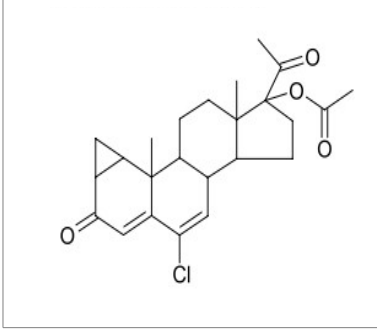
Antiandrojenler steroid yapılı olan ve steroid yapılı olmayan antiandrojenler olarak sınıflandırılır.

2.2.1. Steroid Yapılı Antiandrojenler

Siproteron asetat : siproteron asetat prostat kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanan ilk antiandrojen olarak bilinmektedir(20) Siproteron asetat steroid yapıda bir antiandrojen ilaç olup hem androjen reseptörlerini bloke etmesi hem de progestasyonel etki göstermesi nedeniyle iki farklı mekanizma ile antiandrojenik etkiye neden olmaktadır . Tek başına veya orşiektomi ile birlikte ya da sıcak basmalarını önlemek amacıyla LHRH agonistleri ile tedavinin ilk günlerinde kullanılabilmektedir. Tek başına kullanımda günde 2 ya da 3 kez 100 mg oral dozda kullanılırken sıcak basmalarını önlemek için günlük 50 veya 100 mg lık dozları yeterli sayılmaktadır. Kullanımı sırasında kardiyovasküler yan etkilerinin yanı sıra libido kaybı, erektil disfonksiyon, hepatotoksite ve jinekomasti görülebilmektedir (31). Siproteron asetat (250 mg/gün), DES (3mg/gün) ve medroksiprogesteronun karşılaştırıldığı bir çalışmada, medroksiprogesteronun etkisiz olduğu, diğer iki ilacın etkisinin aynı olduğu sonucuna varılmıştır(32). DES'e göre daha az kardiyovasküler komplikasyonlara yol açmasına rağmen ABD'de daha az kullanıldığı, Avrupa'da ise kombinasyon tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir(20). EORTC tarafından yapılan bir çalışmada, siproteron asetat ve flutamid grupları arasında yaşam süresi, progresyona kadar geçen süre açılarından fark olmadığı, yan etkileri karşılaştırıldığında ise flutamidin daha fazla yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir(33).

Siproteron asetat verilen ratlarda, testis, seminal vezikül, prostat ve adrenal bez ağırlıklarında anlamlı düşüşler görülmüştür(34). Bu ilaç memelilerde fertilitiyi baskılamak için kullanılmış ve Sertoli ve germ hücrelerinde silinmeye neden olduğu ve Leydig hücrelerini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir(35).

Properzi ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada prostat kanserli hastalarda siproteron asetat ve buserelin kullanımı sonucunda spermatogenezin etkilendiği gösterilmiştir(36).



Şekil 1. Siproteron Asetat

2.2.2. Antiandrojenlerin farklı endikasyonlarla kullanımı

Antiandrojenlerin kullanım alanları sadece prostat kanseri tedavisi ile sınırlı kalmamış farklı tıbbi endikasyonlarda da tedavideki yerlerini almışlardır. Antiandrojenlerin prostat kanserinden sonraki en önemli kullanım alanlarından birisi hirsutizm ve akne tedavisi olmuştur.

Akne günümüzde genç kadınları etkileyen kozmetik sorunların başında gelmektedir. Bu hastaların klasik tedavi yöntemlerinin dışında isotretinoin ile tedaviler sonrasında bile relapslar görülmektedir. Tıptaki ilerlemeler ve araştırmalar hormonların akne patogenezinde önemli bir yere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Dihidrotestosteron, testosteron, adrenal prekürsör olan dihidroepiandesteron sülfat, östrojen, büyüme hormonu, insülin like growth faktörlerin akne oluşumunda etkilerinin olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle hormon tedavisi akne tedavisinde önemli bir yere sahip olmaktadır. Bu nedenle flutamid ve siproteron asetat özellikle kadınlarda akne tedavisindeki yerini almıştır(37).

Antiandrojenlerin bir diğer kullanım alanı da libidoyu ve ereksiyonu engellemesi fikrinden yola çıkarak penil ve üretral cerrahiler sonrasında kullanımıdır(48) .

2.3. Hipotalamus Hipofiz Gonad Aksı

Erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın iki temel işlevi vardır. Birincisi, reproduktif performans için gerekli olan seks hormonlarının fizyolojik miktarlarda salgılanmasını kontrol etmek; ikincisi, sağlıklı spermatogenetik hücrelerin oluşmasını ve olgunlaşmasını sağlamaktır. Erkeklerde bu aks hipotalamus, ön hipofiz ve testis olmak üzere üç kompartmandan oluşur.

Hipotalamusta peptid hormon yapısında olan GnRH (gonadotropin releasing hormon) sentezlenir. Bu hormon kısa bir portal venöz sistem ile hipofize taşınır. GnRH hipofizde LH (luteinize edici hormon) ve FSH (folikül stimüle edici hormon) sentezini ve salınımını uyarır. (Şekil 2) Bu iki hormon genel dolaşıma katılarak testislere ulaşırlar. Testislerde gonadal steroid sentezini ve spermatogenezi uyarırlar.

sekresyonunu modüle eder. GnRH kısabir loop ile otonegatif geri beslenme yoluyla kendi sekresyonunu inhibe eder. İnsanlarda GnRH sinir hücreleri, medial bazal hipotalamusta lokalizedir ve suprakiazmatik alanın ventrali, arkuat nükleus ve median eminense kadar yer alan yaygın bir bölgede bulunur.

GnRH hipotalamusta nörosekretuar nöronlarda sentez edilir ve aksoplazmik akım ile median eminense bulunan akson terminallerine taşınır. Buradan iki yönlü akım gösteren bir mikrovasküler portal dolaşım ile pulsatil olarak salınır. Yaklaşık salınım hızı 60-120 dakikada bir atım hızıdır. Kandaki yarılanma ömrü 2-5 dakika kadardır. Buradan hipofize gelen GnRH fonksiyonel bakımdan LH ve FSH' ın pulsatil salınımına neden olur. GnRH' ın pulsatil salınımı önemlidir. Pulsatil olmayan GnRH salınımı gonadotropinler üzerinde stimulan değil; tam tersi inhibitör etki yapmaktadır. Uzun süre etki gösteren GnRH analogları, LH ve testosteron seviyelerini azaltmaktadır.

GnRH üç şekilde ritmik salınım gösterir. Birincisi; mevsimsel salınım yaparak ilkbaharda (haziran-temmuz) en üst düzeye çıkar. İkincisi; melatonin ilişkili olduğu düşünülen sirkadyen ritimde sabah erken saatlerde en yüksek seviyeye çıkar. Üçüncüsü ise; 60-120 dakikada bir pulsatil ritim gösterir.

GnRH salınımında pulsatil atım sıklığındaki değişiklikler, periferik dolaşımdaki LH ve FSH oranını etkilemektedir. Kısa aralıklarla GnRH salınımı, LH/FSH oranını artırırken; uzun aralıklarla GnRH salınımında, bu oran azalmaktadır. Nörotransmitterler, hipofizer gonadotropinler ve gonadal steroidler GnRH salınımının sıklığını ve amplitüdünü etkilemektedir.

Hipotalamusta GnRH' dan başka, somatostatin, galanin, norepinefrin, nöropeptid-Y, nörotensin, beta-endorfin ve dopamin gibi birçok hormon salgılanır. Bu hormonların etkilerini, GnRH üzerinden gerçekleştirdikleri düşünülüyor(39-40).

Opioid peptidler GnRH salınımını inhibe ederler. Opiat alan erkeklerde LH ve testosteron seviyeleri azalır ve seksüel empotans gelişebilir. Spesifik opioid reseptör antagonisti olan naloksan verildiğinde, LH seviyesi yükselir ve pulsatil LH salınımının sıklığı ve amplitüdü artar.

Stres gonadal disfonksiyona neden olabilir. Strese bağlı gonadotropin sekresyonundaki azalma, CRH (kortikotropin releasing hormon) ile olmaktadır. CRH, GnRH salınımı üzerinde baskılayıcı etkiye sahiptir.

2.3.2. Hipofiz

2.3.2.1. Gonadotropik Hormonlar (LH ve FSH)

LH ve FSH, anterior hipofizdeki bazofilik gonadotropik hücrelerden salgılanan, glikoprotein yapısında olan iki kritik heterodimerik hormondur. Alfa ve beta olmak üzere ikipolipeptid zincir içermektedir. Alfa subünitesi LH ve FSH' da, TSH, HCG'de de olduğu gibi diğer hayvan türleri açısından aynıdır. Alfa polipeptid zinciri iki oligosakkarid ile bağlıdır. Beta subünitesi LH, FSH, TSH ve HCG' nin spesifik biyolojik aktivitesinin farklılığını sağlamaktadır. Kovalen olmayan bağlarla alfa ve beta subüniteleri bağlanarak aktif heterodimerik gonadotropik molekülü oluştururlar ve reseptör aracılığıyla etki gösterirler. Endoplazmik retikulumda sentezlendikten sonra bazı modifikasyonlar oluşur. Bu modifikasyonlar bir takım oligosakkarid komponentlerinin ilave edilmesi veya çıkarılması şeklindedir. Ayrıca LH molekülünde terminal karbonhidrat, sialik asit ve sülfat ilaveleri biokimyasal izoform oluşturmaktadır.

Gonadotropinler hipofizden episodik olarak salgılanırlar. LH, erkeklerde 60-120 dakika arayla salgılanır. Bir günlük LH salınımına bakılınca sabah erken saatlerde, ilerleyen saatlere göre %5-15 daha yüksek serum seviyeleri görülür. LH' ın yarı ömrü 1 saattir. Erkeklerde 14 hipotalamik GnRH salınımı ile LH salınımı ve testiküler testosteron salınımları arasında uyum vardır. Erkeklerde LH salınımı primer testosteron tarafından inhibe edilir. Diğer androjenler ve östrojenler de LH salınımını inhibe edebilir.

FSH sertoli hücrelerinde sitümulasyon yaparak seminifer tübül epitelindeki spermatogenezi uyarır. Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin B ise FSH salgısını baskılar. Follistatin, testis ve hipofizden salgılanarak, yüksek derecede aktivin bağlayıcı protein olarak fonksiyon görür. Böylece indirekt olarak FSH salınımı inhibe eder(41). Ayrıca aktivin de sertoli hücresi ve hipofizden salgılanarak FSH sekresyonunu uyarır.

Hipofizden gonadotropinlerin dışında PRL (prolaktin) hormonu da salgılanmaktadır. PRL salınımı dopamin ile inhibe edilir. Hipotalamustan salgılanan TRH (tiroid releasing hormon) ve VIP (vasoaktif intestinal peptid) ise hipofizden prolaktin salınımını stimüle eder. PRL, hipotalamustan GnRH ve hipofizden gonadotropik hormonların salınımını inhibe ederek; dolaylı olarak testiküler fonksiyonları etkilemektedir. Ayrıca doğrudan Leydig hücrelerine ve testislere de etki etmektedir.

2.4. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) ve ADE inhibitörleri

Endotelial, epitelial ve nöroepitelial hücrelerde membrana bağlı ve çözünür formda kan, plazma ve diğer vücut sıvılarında bulunan ADE, Ang-I'i Ang-II'ye dönüştürdüğü ve ayrıca bradikinin ile diğer bazı endojen peptidlerin düzeyini düşürdüğü için, ADE inhibitörleri vücuttaki Ang-II düzeylerini düşürmekte ve bradikinin ile diğer bazı peptidlerin düzeylerini yükseltmektedir. Buna göre, ADE inhibisyonu sonucunda Ang-II düzeyleri düştüğü için antihipertansif etki, opioid peptidlerin düzeyi yükseldiği için analjezi (42) ve bradikinin birikimine bağlı öksürük gibi yan etkiler (43) ortaya çıkmaktadır. ADE inhibitörleri bu etkilerini kompetitif biçimde enzime bağlanıp ADE'yi inhibe ederek ortaya çıkarmaktadır. ADE inhibitörlerinin taşıdıkları (-SH), (-COOH) veya (-POOH) gibi fonksiyonel gruplar ADE'inin katalitik aktif bölgesindeki çinkoya bağlanarak enzimi inhibe etmektedir (44). Kaptopril ve zofinopril'in yapısındaki -SH grubu (SH-donörü olarak) plazminojenden doğal antianjiyojenik olan anjiyostatın'ın oluşumunda rol oynayarak moleküle ilave bir özellik kazandırmaktadır (45).

ADE inhibitörleri, aktif kısımlarının kimyasal yapılarına göre;

- 1) Sülfidril grubu içerenler (kaptopril, zofenopril),
 - 2) Karboksil grubu içerenler (enalapril, lisinopril ve diğerleri),
 - 3) Fosforil grubu içerenler (fosinopril ve seranapril)
- olarak üç grupta sınıflandırılabilirler (46).

Yaygın olarak kabul edilen bir bilimsel görüşe göre, ADE inhibitörlerinin normal hücrelerde sitoprotektif etkileri bulunmaktadır. Bu etkide ADE inhibitörlerinin antioksidan ve serbest radikal süpürücü özellikleri rol oynamaktadır. Molekül yapısında sülfidril (SH) veya tiyol radikali taşımayan ADE inhibitörlerinin daha güçlü ADE inhibisyonu yapmalarına karşın, sülfidril veya tiyol radikali taşıyanların fibröz veya neoplastik hücre büyümesinin kontrolünde daha etkili oldukları belirlenmiştir. Tiyol radikali sayesinde antioksidan özellik kazanan ADE inhibitörleri metalloproteinaz enzimi üzerindeki modulator nitelikleri ile de dikkat çekmektedirler (47).

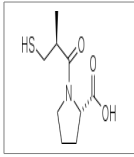
Ayrıca ADE inhibitörlerinin ratlarda parsiyel hepatektomiden sonra karaciğer rejenerasyonunu artırdığı tespit edilmiştir (10).

2.4.1. Kaptopril

Tedaviye ilk giren ADE inhibitörü kaptopril'dir. Oral kullanıldığında hızla absorbe olup antihipertansif etkide bulunur. Yarı ömrü yaklaşık olarak iki saattir. Yarı ömrünün kısalığından dolayı en azından günde iki kez kullanılmalıdır . Atılımı böbrekler aracılığıyla idrarladır (44).

Ratlarda ADE inhibitorü olan kaptoprilin miyokardiyal hasar yapan bir ajan uygulanmasından sonra kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etkileri olduğu ve sol ventrikül üzerine olumlu etkilerinin olduğu gözlenmiştir (11).

Yapılan bir çalışmada anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinden kaptopril tedavisinin Sertoli hücre fonksiyonunu aktive ettiği, spermatositlerin sayısını ve testis dokusunda glukoz alımıyla kan akımını artırdığı belirlenmiştir, böylece infertil hastalarda gebelik oluşma oranında artış olduğu gözlenmiştir (8)

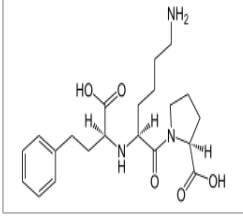


Şekil 3. Kaptopril

2.4.2 Lisinopril

Ön ilaç değildir. Eliminasyon yarı ömrü onüç saat kadardır. Absorbsiyonu besinler tarafından azaltılmaz. Sülfidril grubu içermediğinden nefrotik sendrom, agranülositoz nadiren görülür. Hipertansiyon tedavisi için başlangıçta günde 10 mg lık doz halinde oral alınır. Sonra 20-40 mg a kadar artırılabilir(48).

Bir çalışmada lisinopril tedavisinin sperm sayısı ve hareketliliğini artırdığı tespit edilmiştir (9).



Şekil 4. Lisinopril

3. MATERYAL ve METOT

Siproteron asetat uygulaması ile gelişen testis zedelenmesinin önlenmesinde adjuvan LH replasmanının yerini ve tek başına siproteron asetat kullanımı ile gelişen testis zedelenmesi giderilmesinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaçların etkisini araştırdığımız 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 erkek ratlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Toplam 40 adet rat ağırlıklarına göre homojenize edilmiş ve her bir grupta sekiz adet rat olacak şekilde beş gruba ayrılmıştır. Beş gruba da ondört gün siproteron asetat 25 mg/kg/gün dozunda olacak şekilde 1/3 oranda etil alkol ve serum fizyolojik içinde çözülerek oral yolla gavaj ile verilmiştir. Birinci grub 14 günlük siproteron asetat 25 mg/kg/gün dozunda olacak şekilde 1/3 oranda etil alkol ve serum fizyolojik içinde çözülerek oral yolla gavaj ile beslenme sonrası değerlendirmeye alınmıştır. Sonrasında ikinci gruba siproteron asetatla birlikte LH analogu 80 Ünite/gün verilmiştir. Bu gruptaki denekler 14 günlük uygulama sonrasında değerlendirmeye alınmıştır. Sonrasında otuz gün üçüncü gruba serum fizyolojik oral yolla gavaj ile verilmiştir. Dördüncü gruba otuz gün süreyle kaptopril 30 mg/kg/gün dozunda olacak şekilde serum fizyolojik içinde çözülerek oral yolla gavaj ile verilmiştir . Beşinci gruba otuz gün süreyle 5 mg/kg/gün dozunda olacak şekilde serum fizyolojik içinde çözülerek oral yolla gavaj ile lisinopril verilmiştir.

Tablo-2. Deney Hayvanları

Grup 1	Siproteron asetat verilen grup
Grup 2	Siproteron asetat + LH analoğu(adjuvan) verilen grup
Grup 3	Siproteron asetat ve sonrasında serum fizyolojik verilen grup
Grup 4	Siproteron asetat ve sonrasında lisinopril verilen grup
Grup 5	Siproteron asetat ve sonrasında kaptopril verilen grup

LH analoğu deney hayvanlarına subkutan yolla uygulanmış; diğer ilaçları veya fizyolojik serumları her 24 saatte bir oral gavaj yolu ile uygulanmıştır. 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.

Deney tamamlandığında bir günlük aradan sonra organların izolasyonu için ratlar yüksek doz ketamin ile sakrifiye edilmiştir . Orta hat insizyonu ile karın içi organlar ortaya konulduktan testisler inguinal kanaldan doğurtulup epididimlerden ayrıldıktan sonra Bovin solüsyonuna konulmuştur .

3.1 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 testislerinin izolasyonu için hazırlanırken durumu

3.2.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 antiandrojen 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 alarak yapılmıştır. Buna göre;

0 - Normal

1- “Retained spermatid” varlığı

2 - Eksilmiş germ hücre kalınlığı

3 - Çok çekirdekli dev hücre

4 - Kopmuş spermatogenetik hücre varlığı

5 - İntertisyel yapıda değişiklik olması

olarak derecelendirme ile değerlendirilmiştir.

3.3.İstatistiksel analiz :

Testislerin ağırlık ölçülmesi ile elde edilen veriler tek yönlü Anova İstatistiksel Analizi ile incelenmiştir. Diğer verileri değerlendirmek için ise Kruskal-Wallis Testi (post hoc olarak Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testi) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Siproteron asetat kullanımına bağlı testis hasarının önlenmesinde adjuvan LH replasmanın yeri ve siproteron asetat uygulamasının testislerde oluşturduğu histopatolojik etkileri geri getirmek için moleküler yapıları farklı iki ADE inhibitörü olan kaptopril ve lisinoprilin iyi yönde etkisinin araştırıldığı çalışmada elde edilen veriler incelendiğinde, çalışmanın adjuvan LH replasmasının etkisinin incelendiği bölümünde, homojen dağılımın sağlandığı gruplar arasında testislerin ağırlıkları açısından fark bulunduğu izlendi. Adjuvan olarak LH verilen grubun testis ağırlık değerleri yalnızca siproteron asetat alan gruptan yüksek bulundu. Bir başka deyişle, LH tedavisinin testis ağırlık değerlerini artırdığı izlendi. Testislerin ağırlık verilerinin bulunduğu tablo (Tablo 3) aşağıda verilmektedir.

Tablo 3. Deneklerin (grup 1 ve grup 2) testislerinin ağırlık verileri
(sağ testis ağırlığı + sol testis ağırlığı) (mg olarak)

	Siproteron asetat	Siproteron asetat + LH
Denek 1	2849	3641
Denek 2	2907	3121
Denek 3	2906	3354
Denek 4	2810	3214
Denek 5	2921	2945
Denek 6	2892	3132
Denek 7	2903	3401
Denek 8	2879	3325

Siproteron asetat verilen grup ile siproteron asetata adjuvan olarak LH verilen gruptan elde edilen ağırlık verilerinin istatistiksel analizlerin sonuçları Tablo 4’de sunulmaktadır.

Tablo 4. Siproteron asetat verilen grup ile siproteron asetata adjuvan olarak LH verilen gruptan elde edilen ağırlık verilerine göre hesaplanmış ortalama değer ve standart sapma değerleri ile istatistiksel analiz sonucu

	ortalama $\pm$ standart sapma
Siproteron asetat verilen grup	2883 $\pm$ 037
Siproteron asetata adjuvan olarak LH verilen grup	3267 $\pm$ 212
p=0,000182 (Tek yönlü ANOVA testi)	

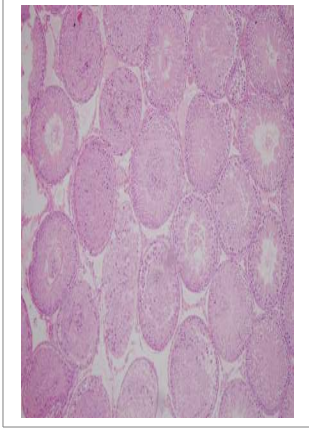
Siproteron asetat verilen grup ile siproteron asetata adjuvan olarak LH verilen gruptan elde edilen testislerinin histopatolojik değerlendirmelerinin sonucunda ulaşılan skorlama değerleri Tablo 5’te verilmektedir.

Tablo 5. Siproteron asetat verilen grup ile siproteron asetata adjuvan olarak LH verilen gruptan elde edilen testislerinin histopatolojik değerlendirmelerinin sonucunda ulaşılan skarlama değerleri

	Siproteron asetat	Siproteron asetat + LH
Denek 1	2	0
Denek 2	2	0
Denek 3	2	0
Denek 4	3	0
Denek 5	3	0
Denek 6	2	0
Denek 7	3	0
Denek 8	3	0

Siproteron asetat verilen grup ile siproteron asetata adjuvan olarak LH verilen gruptan elde edilen testislerinin histopatolojik değerlendirmelerinin sonucunda ulaşılan skarlama değerlerinin istatiksels analizinden elde edilen veriler ile iki grup arasında fark olduğu ortaya konuldu ($p < 0,029$; Kruskal-Wallis testi).

Siproteron asetat kullanan ratlardan birinin testisine ait histolojik görünüm Resim 2'de gösterilmiştir.



Resim 2. Siproteron asetat verilen gruptaki ratlardan birinin testisine ait histolojik görünüm

Çalışmanın, siproteron asetat uygulaması ile gelişen zedelenmenin geri dönüşü ile ilgili olan bölümünde ise, homojen dağılımın sağlandığı gruplar arasında testislerin ağırlıkları açısından fark bulunmadığı izlendi. Testislerin ağırlık verilerinin bulunduğu tablo (Tablo 6) aşağıda verilmektedir.

Tablo 6. Siproteron asetat uygulaması sonrasında serum fizyolojik, kaptopril ve lisinopril verilen deneklerin (grup 3, grup 4 ve grup 5) testislerinin ağırlık verileri (sağ testis ağırlığı + sol testis ağırlığı) (mg olarak)

	Serum fizyolojik	Kaptopril	Lisinopril
Denek 1	3410	3620	3430
Denek 2	3230	3970	3400
Denek 3	3010	3240	3160
Denek 4	3510	3390	3160
Denek 5	3850	3130	2960
Denek 6	3210	3590	3480
Denek 7	3120	3520	3240
Denek 8	3320	3170	3330

Siproteron asetat uygulaması sonrasında serum fizyolojik, kaptopril ve lisinopril verilen denek gruplarından elde edilen ağırlık verilerinin istatistiksel analizlerin sonuçları Tablo 7’da sunulmaktadır.

Tablo 7. Siproteron asetat uygulaması sonrasında serum fizyolojik, kaptopril ve lisinopril verilen deneklerin (grup 3, grup 4 ve grup 5) testislerinin ağırlık verilerine göre hesaplanmış ortalama değer ve standart sapma değerleri ile istatistiksel analiz sonucu

	ortalama $\pm$ standart sapma
Siproteron asetat ve sonrasında serum fizyolojik verilen grup	3332 $\pm$ 262
Siproteron asetat ve sonrasında kaptopril verilen grup	3454 $\pm$ 281
Siproteron asetat ve sonrasında lisinopril verilen grup	3270 $\pm$ 174
p=0,326842 (Tek yönlü ANOVA testi)	

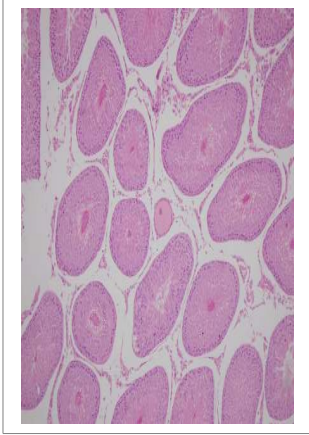
Siproteron asetat uygulaması sonrasında serum fizyolojik, kaptopril ve lisinopril verilen deneklerin testislerinin histopatolojik değerlendirmelerinin sonucunda ulaşılan skarlama değerleri Tablo 8’de verilmektedir.

Tablo 8. Siproteron asetat uygulaması sonrasında serum fizyolojik, kaptopril ve lisinopril verilen deneklerin testislerinin histopatolojik değerlendirmelerinin sonucunda ulaşılan skarlama değlerleri

	Serum fizyolojik	Kaptopril	Lisinopril
Denek 1	0	0	0
Denek 2	0	0	0
Denek 3	0	0	0
Denek 4	0	0	0
Denek 5	0	0	0
Denek 6	0	0	0
Denek 7	0	0	0
Denek 8	0	0	0

Siproteron asetat uygulaması sonrasında serum fizyolojik, kaptopril ve lisinopril verilen deneklerin testislerinin histopatolojik değlendirmelerinin sonucunda ulaşılan skarlama değlerlerinin istatıksel analizinden elde edilen veriler ile üç grup arasında fark olmadığı ortaya konuldu.

Siproteron asetat uygulaması sonrasında serum fizyolojik verilen gruptaki ratlardan elde edilen testis dokusuna ait morfolojik görünüm Resim 3'te gösterilmiştir.



Resim 3. Siproteron asetat uygulaması sonrasında serum fizyolojik verilen gruptaki ratlardan birinin testisine ait histolojik görünüm

5. TARTIŞMA

Androjenler; gonadotropin sekresyonu, spermatogenez, seksüel farklılaşma sırasında erkek fenotip oluşumu, pubertede seksüel maturasyonun başlaması, seksüel beceri ve etkinliğin kontrolü gibi önemli olaylarda rol oynayan steroid hormonlardır (49).

Androjenlerin çoğunluğu testiste, geri kalan az bir kısmı da adrenal bezlerde üretilmektedir. Dolaşımdaki testosteron prostat hücresi içinde 5 alfa redüktaz enzimi aracılığı ile aktif metabolit olan dihidrotestosterona dönüştürülmekte ve androjen reseptörüne bağlandıktan sonra biyolojik etkilerini göstermektedir(50).

Dihidrotestosteron androjen reseptör kompleksi ile birlikte nükleus içerisine girmekte, burada DNA'nın androjene cevap veren kısmına bağlanarak mRNA sentezini artırmakta, protein sentezini artırmakta, sonuçta hücre gelişimi ve canlılığının devamını sağlamaktadır. Androjenler bu etkileri sonucunda testiste spermatogenezin uyarılması ve sürdürülmesinde, kavernoöz dokuda ereksiyonu gerçekleştirecek fizyolojik mekanizmanın aktivasyonunda ayrıca sperm likefaksiyonundan sorumlu salgıları üreten prostat bezinin olgunlaşmasını sağlamada büyük öneme sahiptirler(50).

Ereksiyon fizyolojisinde androjenler etkilerini ya direkt olarak reseptörlerine bağlanarak ya da 5 alfa redüktaz enzimi ile daha aktif olan 5 alfa dihidrotestosterona dönüşerek gösterirler. Reseptörlerine bağlandıktan sonra endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), nöral nitrik oksit sentaz (nNOS), fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) gibi biyokimyasal bileşenler ve sinir fibrilleri, düz kas, konnektif doku gibi doku bileşenleri üzerinden veno-oklüzyona neden olmaktadır. Testosteronun yetersiz olduğu durumda bu bütünlüğün bozulması sonucunda veno-oklüziv disfonksiyon ve erektil disfonksiyon gelişebilmektedir(51).

Androjen yükünün prostat kanseri üzerine olan etkilerinin ortaya konulmasından sonra antiandrojen ilaçlar bir tedavi seçeneği olmuş ve prostat kanseri tedavisindeki yerini almıştır. Prostat kanseri tedavisinde kullanılan antiandrojenler yapı ve etki olarak

birbirlerinden farklılıklar göstermektedirler. Klasik antiandrojenler etkilerini androjen reseptörlerini sitoplazmada kompetitif olarak bloke ederek göstermektedirler. Oral yolla alınan bu ilaçlar kimyasal yapılarına göre steroid yapılı antiandrojenler (siproteron asetat, megestrol asetat) ve steroid yapılı olmayan antiandrojenler (flutamid, bikalutamid) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Antiandrojenlerin kullanım alanı sadece prostat kanseri ile sınırlı kalmamış, androjen yükünün arttığı veya bir şekilde androjenlerin sorumlu olduğu akne, hirsutizm, hepatik porfiriya tedavisinde ve penil cerrahiler sonrasında (penil ereksiyonların önlenmesi için) kullanımı da gündeme gelmiştir. Antiandrojen ilaçların kullanılabileceği bu hasta grubunun önemli bir noktası ise bu grubun daha çok genç popülasyonu barındırması olmaktadır. Antiandrojen kullanımı ile hedef organlardaki androjenin etkisinin azalması sonucu bazı yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin olması söz konusu olabilmektedir ve bu durum bile hangi antiandrojenin tercih edileceğini önemli kılmaktadır. Bir önceki aynı grubun yaptığı çalışmada etkileri incelenen iki farklı grup antiandrojenden steroid yapılı olan siproteron asetatın, steroid yapıda olmayan flutamid ve bikalutamidden farklı olarak progestasyonel etki göstermesi nedeniyle erkek üreme organları üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Gerçekten de yapılan araştırmalarda siproteron asetatın androjen reseptörlerine bağlanmanın yanında progestasyonel etki ile LH'yi de inhibe ederek testosteron seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir(26).

Bizim çalışmamızda ise siproteron asetat verilen ve siproteron asetatla birlikte LH verilen gruplardaki ratların testislerinde makroskopik görünüm açısından anlamlı fark olduğu ve testis ağırlıklarının arttığı izlendi. Bununla birlikte Siproteron asetat verilen grubun testis histolojisinin bozulduğu, ancak siproteron asetatla birlikte LH verilen grubun testis histolojisinde ise bozulma olmadığı gözlemlendi.

Elde ettiğimiz sonuçlar siproteron asetatın progestasyonel etki göstermesi sebebi ile LH'yi inhibe etmesi ile oluşan testis histolojisindeki bozulmanın parenteral LH verilerek önlenebileceğini düşündürmektedir.

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmli azospermik hastaların tedavisine hCG ile başlanıp, 3-6 aylık tedaviden sonra semen analizi ve serum testosteron düzeyleri incelenip, testosteron düzeyi normal ve ejakülatta sperm yoksa tedaviye FSH eklenmektedir. Bu kombine gonadotropin tedavisi ile hastaların %80'inde ejakülatta sperm görülmekte ve sperm sayısı düşük olmasına rağmen, çoğunun partnerinde klinik gebelik

oluşmaktadır. Testis volümü 4 mililitreye eşit ve daha yüksek olanlarda yanıtın daha iyi olduğu belirtilmektedir (52).

Bir başka çalışmada, infertil erkeklerde, ilk testiküler sperm ekstraksiyonu sonucunda başarısız olunan non-obstrüktif azospermik olgularda, yüksek doz hCG'nin ikinci testiküler sperm ekstraksiyonu ile sperm elde etme oranları araştırılmış ve hCG tedavisi sırasında yükselen intratestiküler testosteronun spermatogenezi uyardığı kanısına varılmıştır. Hastaların bir bölümünde germ hücre matürasyonunun matür sperme yakın düzeylere kadar ilerlediği ve hCG stimülasyonu ile Leydig hücre sayısının arttığı gözlenmiştir(53).

Ek olarak yaptığımız çalışmada 14 gün boyunca verilen siproteron asetatın yaptığı testis histolojisinde izlenen hasarın sonrasında 30 gün boyunca lizinopril,kaptopril ve SF verildiğinde bu hasarın geri döndürülebildiği gösterilmiştir.

Diğer yandan bir çalışmada ADE inhibitörlerinden kaptopril tedavisinin Sertoli hücre fonksiyonunu aktive ettiği, spermatositlerin sayısını ve testis dokusunda glukoz alımıyla kan akımını artırdığı belirlenmiştir.Böylece infertil hastalarda gebelik oluşma oranında artış olduğu gözlenmiştir (8).Başka bir çalışmada ADE inhibitörü olan lisinopril tedavisinin sperm sayısı ve hareketliliğini artırdığı tespit edilmiştir(9).

Yine bir çalışmada seksüel suçlulara siproteron asetat kullanılmış ve hastalar 6 ay-4.5 yıllık süre ile izlenmiş. Sonrasında alınan testis biyopsisinde spermatogenezin geri dönüşümlü olduğu gözlenmiştir(54).

Bu çalışmada da 30 günlük sürede spermatogenezdeki bozulmanın geri dönüşümlü olduğu ortaya konmuştur.30 günlük sürede bozulmanın tümüyle ortadan kalktığının ortaya konulduğu bu çalışmanın sonucunda ; ara zaman dilimleri ve bu dönemlerde yapılacak incelemelerin yararlı olabileceği kanısına varılmıştır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Steroid yapılı antiandrojen olan siproteron asetat tedavisinin neden olduğu histolojik bozulmada, testis üzerindeki uyarıcı etkinin azalmasının etkili olabileceği kanısıyla yapılan adjuvan LH replasmanı sonucunda testis histolojisindeki bozulma önlenebilmiştir.
2. Testislerde ağırlık kaybına neden olmayan siproteron asetat tedavisine karşın, siproteron asetata adjuvan olarak verilen LH replasmanı sonucunda testis ağırlıklarında artış olduğu ortaya konulmuştur.
3. Çalışmanın antiandrojen ilaç nedenli bozulmanın geri dönüşü ile ilgili bölümünün sonucunda bozulmanın geri dönüşümlü olduğu ortaya konulmuştur.
4. 30 günlük sürede bozulmanın tümüyle ortadan kalktığına ortaya konulduğu çalışmanın sonucunda, ara zaman dilimlerinde yapılacak incelemelerin yararlı olabileceği kanısına varılmıştır.

7. ÖZET

Antiandrojenler ileri evre prostat kanserinin tedavisi yanında günümüzde daha genç yaştaki hastalarda farklı endikasyonlarla kullanılabilmektedir. Ratlarda, farklı antiandrojenlerin erkek üreme organlarına etkileri incelenmiş ve siproteron asetatin testis zedelenmesine neden olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada, siproteron asetata bağlı testis zedelenmesinin önlenmesinde adjuvan LH replasmanının yeri ve oluşmuş zedelenmenin giderilmesine anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Her biri 8 denek barındıran 5 grup oluşturulmuştur. Grup 1 ve Grup 2 (1- siproteron asetat ve SF, 2- siproteron asetat ve LH) deneklerinin 14 günlük uygulama sonrasında testis morfolojileri incelenmiştir. Grup 3, Grup 4 ve Grup 5 (3- siproteron asetat ve sonrasında SF, 4- siproteron asetat ve sonrasında lisinopril, 5- siproteron asetat ve sonrasında kaptopril) deneklerinin 14 günlük siproteron asetat uygulaması sonrası dönemde 30 gün süre ile verilen tedaviler sonrasında testis morfolojileri incelenmiştir.

Siproteron asetat testis histolojisinde bozulmaya neden olmuştur, ancak adjuvan LH replasmanı ile zedelenme engellenebilmiştir. Zedelenmenin geri dönüşlü olduğu izlenmiş, fakat anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin etkisini ortaya koyabilecek veriler elde edilememiştir.

Siproteron asetatin testiste geri dönüşü olan bir zedelenmeye neden olduğu ve bu zedelenmenin de adjuvan LH replasmanı ile engellenebileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler:

Androjen antagonistleri, luteinizan hormon, rat, siproteron asetat, testis

8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

Cyproterone acetate-induced testicular injury: Prevention with adjuvant LH replacement therapy and reversal with inhibitors of angiotensin converting enzyme

Antiandrogens are used in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. They are nowadays used for various indications and in younger age groups. The effects of antiandrogens on male sexual organs were investigated and cyproterone acetate was found to cause testicular injury. We aimed to investigate the role of adjuvant LH replacement therapy in preventing injury and the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on reversal of the injury.

Five groups, consisting 8 rats each, were used. Rats in groups 1 and 2 were given cyproterone acetate plus SF or LH for 14 days. Rats in groups 3, 4 and 5 were given cyproterone acetate for 14 days, and then were given SF or lisinopril or captopril for 30 days. At the end of administration, the testicles were excised and examined.

Cyproterone acetate caused histopathological deterioration in testes, where adjuvant LH replacement therapy could prevent the injury. Cyproterone acetate-induced testicular injury was found to be reversible, but the study could not reveal any conclusion related to the effects angiotensin converting enzyme inhibitors.

It was concluded that cyproterone acetate caused a reversible testicular injury which could be prevented with adjuvant LH replacement therapy.

Keywords:

Androgen antagonists, cyproterone acetate, lutenizing hormone, rats, testis,

9.KAYNAKLAR

1. Metlin C, Murphy GP , Rosenthal DS , Menck HR . The National Nancer Data Base report on prostate cancinoma after the peak in incidence rtas in the US . The American College of Surgeons Commision on Cancer and the American Cancer Society . Cancer 1998;83 :1679-84
2. İversen P , J Melezinek , A Schmdt . nonsteridal antiandrogens : a therapeutic option for patients with advanced prostata cancer who wish to retainsexual interest and funktion . BJU İntenational (2001) ,87,47-56
3. Furr BJA , Kaisary AV ,. Treatmment: hormonal manuplation : İn , Kaisary AV , , Murphy GP , Denis L, Griffiths K eds Textbook of prostate cancer : Pathology , Diagnossis and Treatment . London.: Martin Dunitz 1999:277-90
4. Manso G , Thole Z , Salqueriro E , Revuelta P . Hidalgo A . Spontaneous reporting of hepatotoxicity with antiandrogens : Data from spanish pharmacovigilanace system Pharmacoepidemiol Drug Saf .2006 Apr;15(4):253-9
5. Rulli SB , Gonzalez-CalvarSI , Campo S , Calandra RS . Effects of two non-steroidal antiandrogens on testicular funktion in prepubertal rats. J Androl. 1995 May-Jun ;16(3):225-32
6. Morgante E, Gadrini R , Realacci M , Sale P , D'Eramo G , Perrone GA , Cardillo MR Petrangeli E , Russo M , Di Silverio F . Effects of long term treatment with the

- anti-androgen bicalutamide on human testis : an ultrastructural morphometric study. Histopathology 2001 Mar;38(3):195-201.
7. Higano CS . Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. Urology 2003 Feb;61 (2 suppl 1) : 32-8 .
 8. [Schill WB](#), [Miska W.](#), Possible effects of the kallikrein-kinin system on male reproductive functions. [Andrologia](#). 1992 Mar-Apr;24(2):69-75
 9. . [Okeahialam BN](#), [Amadi K](#), [Ameh AS](#), Effect of lisinopril, an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor on spermatogenesis in rats. [J Endocrinol](#). 1990 Jun;125(3):457-65.[Arch Androl](#). 2006 May-Jun;52(3):209-13.
 10. 12. Katsutoshi Yayama, Kaori Sugiyama, Ryoko Miyagi, and Hiroshi Okamoto, ,Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Enhances Liver Regeneration Following Partial Hepatectomy: Involvement of Bradykinin B2 and Angiotensin AT1 Receptors, Biol. Pharm. Bull.30(3) 591—594 (2007)
 11. 13.Syed Mohammed ,Basheeruddin Asdaq and Mohammed Naseeruddin Inamdar,Pharmacodynamic Interaction of Captopril with Garlic in Isoproterenol-induced Myocardial Damage in Rat, Phytother. Res. 24: 720–725 (2010)
 12. 14.Metin Gülcüler, Hasan Cihan, Öner Gülcan, Mustafa Birincioğlu, Ercüment Ölmez, Mustafa Paç Myocardial Effects of Captopril and Lisinopril Addition to the Prime Solution and Cardioplegic Solution on Rat Heart under in vitro Perfusion Conditions] [JIUTE](#) 2001; 8(4):175-180

13. Divrik RT. Prostat kanserinin etyolojisi, epidemiyolojisi ve risk faktörleri . Özen H , Türkeri L , Editörler üroonkoloji kitabı. Ertem Basın Yayın Ankara 2007 cilt 1 s. 524-539
14. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma . Am J Surg Pathol. 1988;12:897-906
15. Sözen S.Lokal ileri evre prostat kanserinde tedavi Türk Üroloji Yeterlik Kurulları sınavı V. Hazırlık kursu ders notları kitabı 12-16 Ekim 2008 Abant s.123-127
16. Chang J.M , Stampfer M.J and Giovannucci E.L :What causes prostate cancer ? A brief summary of epidemiyology . Semin Cancer Biol (1998); 8:263
17. Kozak I , Bartsch W ,Krieg M , Voigt K.D : Nuclei of stroma : site of highest estrogen concentration in human benign protatic hyperplasia . Prostate 1982; 3: 433-438
18. Signoretti S , Lola M : Estrogen receptor beta in prostate cancer.Brake pedal or accelerarator ? Am J Pathol 2001; 159:13-16
19. Soronen P , Laiti M , Törn S et al : Sex steroid hormone metabolizim and prostate cancer. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biyology 2004; 92:281-286
20. McLoad D.G , Vogelzang N.J . Initial management of metastatic prostate cancer. In Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU , Coffey DS : Comprehensive textbook of Genitourinary Oncology, Second Edition by Lippincot Williams and Wilkins . 2000;45:824-834
21. Kucuk O, Fisher E, Moinpour CM , et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed : a Southwest Oncology Group Study (SWOG). Urology 2001;58:58

22. Scher HI , Liebertz C , Kelly WK et al . Bicalutamide for advanced prostate cancer : the natural versus treated history of disease . J Clin Oncol 1997; 15: 2829-38
23. Stephenson RA. Prostate cancer overdiagnosis and overtreatment. Analysis of US mortality and SEER incidence . Trends in the PSA and prePSA eras . In Klein EA (ed): Management of Prostate cancer ; 2nd ed.Totowa , NJ Humana press. 2004; 3-13
24. Parkin DM , Pisani P, Ferlay J. Global statistics. CA-A Cancer Journal for Clinicians 1999;49: 33-64
25. Newcomer LM, Standford JL, Blumenstein BA, Brawer MK . Temporal trends in rates of prostate cancer : Declining incidence of advanced stage disease , 1974 to 1994 . J Urol 1997;158:1427-1430
26. Anderson J . Treatment of prostate cancer-The role of primary hormonal therapy. EAU Update Series 2003;1:32-39
27. Hellerstedt BA , Pienta KJ, The current state of hormonal therapy for prostate cancer . CA Cancer J Clin 2002; 52: 154-179
28. Witte JW. The results of double castration in hypertrophy of the prostate cancer. Ann Surg 1995;22:1-80
29. Byar DP. Proceedings: Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate Co; 2007 Chapter 104
30. Goldenberg SL, Bruchovsky N :Use of cyproterone acetate in prostate cancer . Urol Clin North Am 1991; 18: 111-22
31. Denis LH. Prostate cancer :primary hormonal treatment. Cancer 1993;52:576

32. Schoder FH, Whelan P, de Reijke TM, et al members of the EORTC Genito-Urinary Group. Metastatic prostatic cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of cancer" Eur Urol 2004; 45: 547-64
33. Migliari R, Balzano S, Scarpa RM. Short-term effects of flutamide administration on hypothalamic-pituitary- testicular axis in men. J Urol 1988;139:637-637
34. Kala NR, Bhasin M. Effect of cyproterone acetate on testis and accessory sex organs of male rat. Acta Eur Fertil 1983; 14: 415-20
35. Re N, Micali F, Santoro L, Cuomo M, Racheli T, Scapellato F, Iannitelli M. Histological characteristics of the human testis after long term treatment with cyproterone acetate. Arch Androl 1979; 3: 263-8
36. Properzi G, Francavilla S, Vicentini C, Cordeschi G, Gallasi P. Testicular changes after treatment with a GnRH analog (buserelin) in association with cyproterone acetate in men with prostatic cancer. Eur Urol 1989; 16: 426-32
37. George R, Clarke S, Thiboutot D . Hormonal therapy for acne . Semin Cutan Med Surg 2008; 27: 188-96
38. Evans KC, Peterson AC, Ruiz HE, Costabile RA. Use of oral ketoconazole to prevent erections following penile surgery. Int J Impot Res 2004; 16: 346-9
39. Kalra SP, Crowley WR: Norepinephrine-like effects of neuropeptide - Y on LH release in the rat. Life Sci 1984; 35: 1173-1176.
40. Vale W, Rivier C, Brown M: Regulatory peptides of the hypothalamus. Annu Rev Physiol 1977; 39: 473-527

41. Ying SY: Inhibins, activins and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev* 1988; 9: 267-293.
42. Gately, S., Twardowski, P., Sharon Stack, M., Deborah, L. Cundiff., Grella, D., Francis, J. C., Enghild, J., Kwaan, H.C., Lee, F., Kramer, R.A., Volpert, O., Bouck, N., Soff, G.A., The mechanism of cancer-mediated conversion of plasminogen to the angiogenesis inhibitor angiostatin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94 (20), 10868-10872 (1997).
43. Merchan, J.R., Chan, B., Kale, S., Schnipper, L. E., Sukhatme, V.P., *In vitro* and *in vivo* induction of antiangiogenic activity by plasminogen activator and captopril, *J. Natl. Cancer Inst.*, 95 (5), 388-399 (2003)
44. Molteni, A., Ward, W.F., Chang, H., Ts'ao, C., Tylor, J., Small, W.Jr., Moltini, L.B., Veno, P.A., Cytostatic properties of some angiotensin I converting enzyme inhibitors and of angiotensin II type I receptor antagonists, *Curr. Pharm. Des.*, 9(9), 751-761 (2003).
45. Kayaalp S.O. Tıbbı Farmakoloji, Cilt 1, 8. Baskı, Hacettepe Taş Yayınları, Nr.447-448 Ankara, 1998.
46. Kalra SP, Crowley WR: Norepinephrine-like effects of neuropeptide - Y on LH release in the rat. *Life Sci* 1984; 35: 1173-1176.
47. Vale W, Rivier C, Brown M: Regulatory peptides of the hypothalamus. *Annu Rev Physiol* 1977; 39: 473-527
48. Ying SY: Inhibins, activins and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev* 1988; 9: 267-293.
49. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocr Rev* 1987; 8 :1-27
50. Şengör F. Birincil hormonal tedaviye yanıtız hastalıkta tedavi yaklaşımı. Özen H ,

Türkeri L , Editörler üroonkoloji kitabı. Ertem Basın Yayın Ankara 2007 cilt 2 s. 882-883

51. Traish AM, Kim NM. The physiological role of androgens in penile erection: regulation of corpus cavernosum structure an function . J Sexual Med 2005; 2: 759-70.
52. Özbey İ, Erkek İnfertilitesinde Hormonal Tedevinin Önemi, Androloji Bülteni, Sayı 49, Haziran 20012, 115-118
53. Shiraishi K, Ohmi C, Shimabukuro T, Matsuyama H, Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia.Hum Reprod. 2012 Feb;27(2):331-9
54. [Dtsch Med Wochenschr.](#) 1973 May 18;98(20):1013-9