

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

**SİPROTERON ASETAT UYGULAMASI İLE GELİŞEN TESTİS
ZEDELENMESİNİN GERİYE DÖNÜŞÜ VE ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ
ENZİM İNHİBİTÖRÜ İLAÇLARIN ERKEN DÖNEMDEKİ ETKİSİ**

**THE EFFECT OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR DRUGS IN
REVERSAL OF CYPROTERONE ACETATE RELATED TESTICULAR INJURY IN THE
EARLY PERIOD**

Uzmanlık Tezi

Dr. Fatih ÇOLAK

TRABZON – 2016

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

**SİPROTERON ASETAT UYGULAMASI İLE GELİŞEN TESTİS
ZEDELENMESİNİN GERİYE DÖNÜŞÜ VE ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ
ENZİM İNHİBİTÖRÜ İLAÇLARIN ERKEN DÖNEMDEKİ ETKİSİ**

**THE EFFECT OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR DRUGS IN
REVERSAL OF CYPROTERONE ACETATE RELATED TESTICULAR INJURY IN THE
EARLY PERIOD**

Uzmanlık Tezi

Dr. Fatih ÇOLAK

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Rasin ÖZYAVUZ

TRABZON - 2016

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Prostat kanseri	2
2.1.1 Lokal ileri evre ve ileri evre prostat kanseri	2
2.2 Prostat kanseri tedavisinde hormon tedavisi ve androjen reseptör blokajı	3
2.2.1 Androjen üretimi ve kaynakları	3
2.2.2 Prostat kanserinde androjen ablasyonu	3
2.3 Antiandrojenler	4
2.3.1 Steroid yapılı antiandrojenler	4
2.3.2 Steroid yapıda olmayan antiandrojenler	6
2.3.3 Antiandrojenlerin farklı endikasyonlarla kullanımı	6
2.4 Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) ve ADE inhibitörleri	6
2.4.1 Kaptopril	7
2.4.2 Lisinopril	8
3. MATERYAL VE METOT	9
4. BULGULAR	12
5. TARTIŞMA	17
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	21
7. ÖZET	22
8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	23
9. KAYNAKLAR	24

1. GİRİŞ

Prostat kanseri prostata sınırlı veya yayılmış durumdayken saptanabilen bir hastalıktır (1). Androjen reseptör blökörleri prostat hücresi içindeki nükleus membranına yerleşmiş olan androjen reseptörüne bağlanarak apoptozisi uyararak kanserin büyümesi engellemektedirler. Androjen reseptör blökörleri (antiandrojenler) ileri evre prostat kanseri tanısı alan hastalarda kullanılabilen ilaçlardandır (2). Antiandrojenlerin kronik kullanımı sonucu karaciğer, sindirim sistemi ve üreme sistemi üzerine olan yan etkileri insan ve hayvan çalışmaları ile büyük oranda ortaya konulmuştur (3-5). Zaman içinde antiandrojenlerin prostat kanseri tedavisi dışında akne, hirsütizm, hepatik porfiriya tedavisinde ve penil cerrahiler sonrasında penil ereksiyonların önlenmesi için kullanımı gündeme gelmiştir (3-6). Antiandrojen ilaçların kullanımının erkek üreme sistemi üzerine etkileri aynı ekibin yaptıkları çalışmada incelenmiş ve steroid yapıda olan siproteron asetatın steroid yapılı olmayan diğer iki ilaçtan farklı olarak testis üzerinde olumsuz değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan bir çalışmada anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinden kaptopril tedavisinin Sertoli hücre fonksiyonunu aktive ettiği, spermatozoidlerin sayısını ve testis dokusunda glukoz alımıyla kan akımını artırdığı belirlenmiştir. Böylece infertil hastalarda gebelik oluşma oranında artış olduğu gözlenmiştir (7). Başka bir çalışmada ADE inhibitörü olan lisinopril tedavisinin sperm sayısı ve hareketliliğini artırdığı tespit edilmiştir (8). Ratlara ADE inhibitörü olan kaptoprilin mitokondriyal hasar yapan bir ajan uygulanmasından sonra kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etkilerinin olduğu ve sol ventrikül üzerine olumlu etkilerinin olduğu gözlenmiştir (9). ADE inhibitörleri ile bu bilgilerin ışığında inceleme derinleştirildiğinde ortaya çıkan bir diğer nokta da kaptoprilde lisinoprilden farklı olarak '-SH' grubunun bulunmasıdır (10). Başka bir çalışmada siproteron asetat uygulamasına bağlı oluşan spermatogenezdeki bozulmanın 30 günlük sürede geri dönüşümlü olduğu ortaya konmuştur. Biz bu çalışmada siproteron asetat uygulaması ile gelişen testis zedelenmesinin giderilmesinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaçların ara zaman dilimlerindeki etkilerinin olup olmadığını görmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Kanseri

Prostat kanseri insidansı ülkeden ülkeye hatta aynı ülkenin farklı bölgelerinde dahi değişiklikler göstermektedir. ABD’de erkekler arasında en sık tanısı konulan kanser prostat kanseri olup kansere bağlı ölüm nedeni olarak da ikinci sırada yer almaktadır (11). Prostat kanserinin üretra içine ya da mesaneye doğru büyümesi ile obstrüktif veya iritatif semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Prostat kanseri tanısı alan hastalarda obstrüktif semptom varlığının prognozu kötü etkilediği rapor edilmiştir (12). Prostat kanseri metastazlarını sıklıkla lenf bezlerine ve kemiklere yapmaktadır. Bu nedenle şiddetli sırt, bel ve omuz ağrıları ortaya çıkmaktadır (13). Hematüri prostat kanserli hastaların %15 gibi az bir kısmında görülmektedir. Hematospermi de benzer şekilde prostat kanserli hastalarda nadir görülen bir semptomdur. Ancak yaşlı hastalarda ayrıca tanıda mutlaka prostat kanserini akılda tutmak gerekmektedir (14). Prostat kanseri sinsi seyirli bir hastalık olup çoğunlukla prostatın üreteradan 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 (15).

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 korumak 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 (16).

2.2. Prostat Kanseri Tedavisinde Hormon Tedavisi ve Androjen Reseptör Blokajı

2.2.1. 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 (17). Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda östrojenlerin prostat kanserini indükleyebileceği, ayrıca prostat karsinogenezi ve androjenden bağımsız prostat büyümesini tetikleyebileceği öne sürülmüştür (18-19). 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 (20). Total testesteronun %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 (21). 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 (22).

2.2.2. 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 (21-23).

Prostat spesifik antijenin (PSA) kullanılmaya başlanması ile birlikte prostat kanserinin erken evrede yakalanma şansının arttığı ve kanser mortalitesinin azaldığı gözlenmiştir (24). Hastalık tarama çalışmaları ile daha erken evrede yakalanmasına rağmen %10-50 hastada progresyon görülmektedir (25). Ayrıca yapılan yeni tarama çalışmaları ile tanı anındaki metastatik hasta sayısında azalma saptanırken lokal ve lokal ileri evre hastalık sayısında artış saptanmıştır (26).

Hormon tedavisi, hastalıkta eğer lokal radikal tedavi ile kür sağlanamayacak ise o zaman ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (27). 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 (28). Prostat kanserinde kullanılan hormon tedavisi dolaşımdaki ve prostat dokusundaki androjenlerin cerrahi veya 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 (29). 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 Administration Cooperative Urological Group) çalışma raporları şeklinde yayımlanmıştır (30).

2.3. Antiandrojenler

Antiandrojenler steroid yapılı olan ve steroid yapılı olmayan antiandrojenler olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

2.3.1. Steroid Yapılı Antiandrojenler

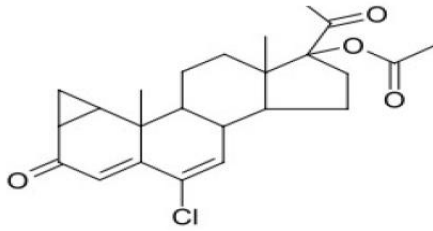
Siproteron asetat: siproteron asetat prostat kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanan ilk antiandrojen olarak bilinmektedir (21). Siproteron asetat steroid yapıda bir antiandrojen ilaç olup hem androjen reseptörlerini bloke etmesi hem de progestasyonel etki göstermesi nedeniyle iki farklı mekanizma ile antiandrojenik etkiye neden olmaktadır. Tek başına veya orşiektomi ile birlikte ya da sıcak basmalarını önlemek amacıyla LHRH agonistleri ile tedavisinin ilk günlerinde kullanılabilir. 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 (21). 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 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).

Siproteron asetatın kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Siproteron asetat

Şekil 1: Siproteron asetatın kimyasal yapısı

2.3.3. Steroid Yapılı Olmayan Antiandrojenler

Steroid yapılı olmayan antiandrojenler kompetitif olarak androjen reseptörlerini bloke etmektedirler. Tek başlarına kullanıldıklarında, intraselüler dihidrotestosteronun azalmasına yol açmalarına rağmen serum testosteron seviyesini yükseltmektedirler (37).

Steroid yapılı olmayan antiandrojenlerin çok bilinen ortak bir yan etkisinin de androjen reseptör blokajı sonrasında periferde artan testosteronun aromatisasyonu sonucunda artan estradiol seviyesi ve buna bağlı olarak gelişen jinekomasti ve mastodinea olduğu bilinmektedir (38).

2.3.3. Antiandrojenlerin farklı endikasyonlarla kullanımı

Antiandrojenlerin kullanım alanları sadece prostat kanseri tedavisi ile sınırlı kalmamış farklı tıbbi endikasyonlarda tedavideki yerlerini almışlardır. Antiandrojenlerin prostat kanserinden sonraki en önemli kullanım alanlarından birisi hirsütizm 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 patogeneğinde 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 sahiptir. Bu nedenle flutamid ve siproteron asetat özellikle kadınlarda akne tedavisindeki yerini almıştır (39).

Antiandrojenlerin bir diğer kullanım alanı da libidoyu ve ereksiyonu engellemesi fikrinden yola çıkarak penil ve üretral cerrahiler sonrasında bu etkilerinden yararlanarak ağrılı ereksiyonları önlemek amacı ile de kullanılması olmuş ve bazı çalışmalarda fayda sağladığı gösterilmiştir (40).

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 ve bradikinin birikimine bağlı öksürük gibi yan etkiler (41-42) 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 (43). Kaptopril ve zofinopril'in yapısındaki -SH grubu (SH-dönörü olarak) plazminojenden doğal antianjiyojenik olan anjiyostatin'in oluşumunda rol oynayarak moleküle ilave bir özellik kazandırmaktadır (44).

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 (45).

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 modülatör nitelikleri ile de dikkat çekmektedirler (46).

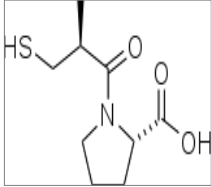
Ayrıca ADE inhibitörlerinin ratlarda parsiyel hepatektomiden sonra karaciğer rejenerasyonunu artırdığı tespit edilmiştir (47).

2.4.1. Kaptopril

Tedaviye ilk giren ADE inhibitörü kaptoprildir. 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 (43).

Ratlara ADE inhibitorü olan kaptoprilin miyokondrial hasar yapan bir ajan uygulanmasından sonra kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etkileri olduğu ve sol ventrikül üzerine olumlu etkilerinin olduğu gözlenmiştir (9).

Yapılan bir çalışmada anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinden kaptopril tedavisinin Sertoli hücre fonksiyonunu aktive ettiği, spermatozoidlerin sayısını ve testis dokusunda glukoz alımıyla kan akımını artırdığı belirlenmiştir, böylece infertil hastalarda gebelik oluşma oranında artış olduğu gözlenmiştir (7).

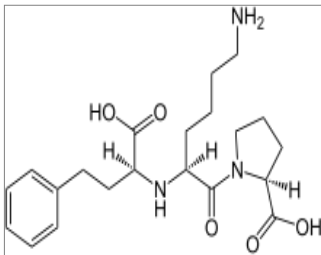


Şekil 3. Kaptopril

2.4.2 Lizinopril

Ön ilaç değildir. Eliminasyon yarı ömrü onüç saat kadardır. Absorpsiyonu 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 (8).



Şekil 4. Lisinopril

3. MATERYAL ve METOT

Siproteron asetat kullanımı ile gelişen testis zedelenmesinin 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) ratlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Toplam 54 adet rat ağırlıklarına göre homojenize edilmiş ve her bir grupta altı adet rat olacak şekilde dokuz gruba ayrılmıştır. Dokuz 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.

Siproteron asetat uygulaması sonrası birinci grup 3 gün boyunca serum fizyolojik, ikinci grup 7 gün boyunca serum fizyolojik, üçüncü grup 14 gün boyunca serum fizyolojik P.O. (gavaj ile) yolla verilip işleme alınmıştır. Dördüncü grup siproteron asetat uygulaması sonrası 3 gün süreyle 30 mg/kg/gün dozunda kaptopril, beşinci grup 7 gün süreyle 30mg/kg/gün dozunda kaptopril, altıncı grup 14 gün süreyle 30 mg/kg/gün dozunda P.O. (gavaj ile) yolla kaptopril verilerek işleme alınmıştır.

Yedinci grup siproteron asetat uygulaması sonrası 3 gün süreyle 5 mg/kg/gün dozunda lizinopril, sekizinci grup 7 gün süreyle 5 mg/kg/gün dozunda lizinopril, dokuzuncu grup 14 gün süreyle 5 mg/kg/gün dozunda P.O. (gavaj ile) yolla lizinopril verilerek işleme alınmıştır.

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 Bouin solüsyonuna konulmuştur.

Deney grupları ve grup başına hayvan adedi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1: Deney grupları ve grup başına hayvan adedi

Deney ve kontrol grupları	Grup başına hayvan adedi
Grup 1 siproteron asetat + SF (3 gün)	6
Grup 2 siproteron asetat + SF (7 gün)	6
Grup 3 siproteron asetat + SF (14 gün)	6
Grup 4 siproteron asetat, kaptopril (3 gün)	6
Grup 5 siproteron asetat,kaptopril (7 gün)	6
Grup 6 siproteron asetat,kaptopril (14 gün)	6
Grup 7 siproteron asetat,lisinopril (3 gün)	6
Grup 8 siproteron asetat,lisinopril (7 gün)	6
Grup 9 siproteron asetat,lisinopril (14 gün)	6
Kullanılan toplam Hayvan sayısı	54

Makroskopik Değerlendirme

İzole edilen organlar solüsyonlarına konulmadan önce Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Bölümü Laboratuvarındaki hassas terazi ile tartılmıştır. Örnekler daha sonra patolojik incelemenin yapılacağı Patoloji Laboratuvarına teslim edilmiştir.

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 hematoxilen-eozin ile

boyanmıştır. Kesitler Nikon E 200 model ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir.

Değerlendirmede antiandrojen ilacın testisler üzerindeki toksik etkilerinin giderilmesi 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 istatistiksel analizi ile incelenmiştir. Diğer verileri değerlendirmek için ise Kruskal-Wallis Testi (post hoc olarak Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testi) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Siproteron asetat uygulaması ile gelişen testis zedelenmesinin geriye dönüşü ve moleküler yapısı farklı iki anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaçların (kaptopril, lizinopril) erken dönemdeki etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada homojen dağılımın sağlandığı 9 grubun testis ağırlıklarının; SF grubunda 7. günde, lizinopril grubunda 14. günde bir artışın olduğu fakat kaptopril grubunda artışın olmadığı gözlenmiştir. Testis ağırlıklarının ve histopatolojik skorun bulunduğu tablolar aşağıda verilmiştir.

Tablo 2: Grup 1 siproteron asetat + SF (3 gün) testis ağırlıkları ve histopatolojik incelemedeki skorlamalar

Denek kodları	Sağ testis ağırlığı	Histopatolojik skor
1-1	1,742	0
1-2	1,563	0
1-3	1,658	0
1-4	1,601	0
1-5	1,412	0
1-6	1,554	4

Tablo 3: Grup 2 siproteron asetat + SF (7 gün) testis ağırlıkları ve histopatolojik incelemedeki skorlamalar

Denek kodları	Sağ testis ağırlığı	Histopatolojik skor
2-1	1,725	0
2-2	1,901	0
2-3	1,921	0
2-4	1,798	0
2-5	1,586	0
2-6	1,772	0

Tablo 4: Grup 3 siproteron asetat + SF (14 gün) testis ağırlıkları ve histopatolojik incelemedeki skorlamalar

Denek kodları	Sağ testis ağırlığı	Histopatolojik skor
3-1	1,612	0
3-2	1,387	0
3-3	1,613	4
3-4	1,742	0
3-5	1,654	0
3-6	1,668	0

Tablo 5: Grup 4 siproteron asetat + kaptopril (3 gün) testis ağırlıkları ve histopatolojik incelemedeki skorlamalar

Denek kodları	Sağ testis ağırlığı	Histopatolojik skor
4-1	1,645	4
4-2	1,532	0
4-3	1,585	0
4-4	1,675	0
4-5	1,794	0
4-6	1,652	0

Tablo 6: Grup 5 siproteron asetat + kaptopril (7 gün) testis ağırlıkları ve histopatolojik incelemedeki skorlamalar

Denek kodları	Sağ testis ağırlığı	Histopatolojik skor
5-1	1,645	0
5-2	1,621	4
5-3	1,631	0
5-4	1,956	0
5-5	1,372	0
5-6	1,319	0

Tablo 7: Grup 6 siproteron asetat + kaptopril (14 gün) testis ağırlıkları ve histopatolojik incelemedeki skorlamalar

Denek kodları	Sağ testis ağırlığı	Histopatolojik skor
6-1	1,654	4
6-2	1,645	0
6-3	1,630	0
6-4	1,805	0
6-5	1,954	0
6-6	1,373	0

Tablo 8: Grup 7 siproteron asetat + lizinopril (3 gün) testis ağırlıkları ve histopatolojik incelemedeki skorlamalar

Denek kodları	Sağ testis ağırlığı	Histopatolojik skor
7-1	2,005	0
7-2	1,598	0
7-3	1,479	0
7-4	1,605	0
7-5	1,661	0
7-6	1,646	0

Tablo 9: Grup 8 siproteron asetat + lizinopril (7 gün) testis ağırlıkları ve histopatolojik incelemedeki skorlamalar

Denek kodları	Sağ testis ağırlığı	Histopatolojik skor
8-1	1,745	0
8-2	1,865	4
8-3	1,691	4
8-4	1,497	0
8-5	0,986	4
8-6	1,707	0

Tablo 10: Grup 9 siproteron asetat + lizinopril (14 gün) testis ağırlıkları ve histopatolojik incelemedeki skorlamalar

Denek kodları	Sağ testis ağırlığı	Histopatolojik skor
9-1	1,923	0
9-2	1,967	0
9-3	1,895	0
9-4	1,734	0
9-5	1,537	0
9-6	1,815	0

Siproteron asetat uygulaması sonrasında serum fizyolojik, kaptopril ve lizinopril verilen deneklerin testislerinin histopatolojik değerlendirmelerinin sonucunda ulaşılan skorlama değerlerinin istatistiksel analizinden elde edilen veriler değerlendirildiğinde dokuz grup arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koydu ($p>0,05$). Deneklerin histopatolojik skorları Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11: Deneklerin histopatolojik skorları

	Denek 1	Denek 2	Denek 3	Denek 4	Denek 5	Denek 6
Grup 1	0	0	0	0	0	4
Grup 2	0	0	0	0	0	0
Grup 3	0	0	4	0	0	0
Grup 4	4	0	0	0	0	0
Grup 5	0	4	0	0	0	0
Grup 6	4	0	0	0	0	0
Grup 7	0	0	0	0	0	0
Grup 8	0	4	4	0	4	0
Grup 9	0	0	0	0	0	0

Deneklerin testis ağırlıkları incelendiğinde siproteron asetat uygulaması ile testislere verdiğimiz zarar sonrası SF verilerek takip edilen ratların testisinde 7. günden itibaren, lizinopril verilerek takip edilen ratların testisinde 14. günden itibaren bir ağırlık artışı olduğu

görülmüştür. Kaptopril verilerek takip edilen ratların testisinde ise herhangi bir ağırlık değişikliği tespit edilememiştir. Deneklerin sağ testis ağırlıkları Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12: Deneklerin sağ testis ağırlıkları

	Denek 1	Denek 2	Denek 3	Denek 4	Denek 5	Denek 6
Grup 1	1,742	1,563	1,658	1,601	1,412	1,554
Grup 2	1,725	1,901	1,921	1,798	1,586	1,772
Grup 3	1,612	1,387	1,613	1,742	1,654	1,668
Grup 4	1,645	1,532	1,585	1,675	1,794	1,652
Grup 5	1,645	1,621	1,631	1,956	1,372	1,319
Grup 6	1,654	1,645	1,630	1,805	1,954	1,373
Grup 7	2,005	1,598	1,479	1,605	1,661	1,646
Grup 8	1,745	1,865	1,691	1,497	0,986	1,707
Grup 9	1,923	1,967	1,895	1,734	1,537	1,815

Fakat yapılan ileri histolojik incelemede Sf grubundaki ratların 3 tanesinin testisinde ödem iki tanesinde ise germ hücrelerin azaldığı, lizinopril grubundaki ratların 1 tanesinin testisinde ödem ve 1 tanesinde germ hücre azalması görülürken kaptopril grubundaki ratların testislerinin hiç birinde ödem veya germ hücre azalması görülmedi.

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri erkeklerde en sık izlenen kanserler sıralamasında önlerde yer almaktadır. Erken yakalandığı durumlarda küratif tedavi seçenekleri olabilmekte iken ileri evrelerde olan hastalıkta ise ilk basamak tedavide 'androjen ablasyonu' yöntemleri yer almaktadır.

Androjen ablasyonu amacı ile uygulanabilen yöntemler içinde androjen reseptör blokajı, tek başına veya kombine tedavi modaliteleri içinde yerini korumaktadır.

Androjen reseptör blokajında uygulanan ve antiandrojen olarak da anılan bu ajanların gerek steroid yapılı olan gerekse steroid yapıda olmayan türevleri ile ilgili ciddi bilgi birikimi, en azından prostat kanseri tedavisine yönelik olarak oluşmuştur.

Androjenlerin sistemik etkilerinin varlığı nedeni ile androjen üretiminden androjenlerin uç organlardaki etkilerine dek uzanan yelpazedeki girişimlerle diğer bir çok durum veya hastalık için de antiandrojenler ve androjenle ilgili diğer ajanların kullanımı gündeme gelmiştir ve uygulanır olmuştur.

İstenmeyen etkilerinin olmaması olanaksız olan antiandrojenlerin yanlarında getirdiği bu istenmeyen etkiler özellikle kanser dışı endikasyonlar için daha da kritik önem taşıyor duruma gelmiştir. Akne, hirsütizm gibi öldürücülükten uzak hastalıkların tedavisi, hepatik porfiriya ve penil cerrahiler sonrasında penil ereksiyonun önlenmesi gibi durumlarda alınacak tedavi risklerinin daha iyi tanımlanması için çalışmalar yapılmıştır ve halen bilgi düzeyini arttıracak çalışmalar yapılmaktadır. Kanser dışı endikasyonların çoğunda tedaviye aday kişilerin genç yaşta insanlar olmaları, antiandrojenlerin üreme sistemine olan geçici veya kalıcı etkilerinin de incelenmesini zorunlu kılmıştır.

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 sürdürülmesini, kavernoöz dokuda ereksiyonu gerçekleştirecek fizyolojik mekanizmanın aktivasyonunda ayrıca sperm lifefaksiyonundan sorumlu salgıları üreten prostat bezinin olgunlaşmasını sağlamada büyük öneme sahiptirler (50).

Androjenlerin rol oynadığı diğer bir olay ise ereksiyon fizyolojisidir. 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 (FDE5) 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. Oral yolla alınan bu ilaçlar kimyasal yapılarına göre steroid yapıli antiandrojenler (siproteron asetat, megestrol asetat) ve steroid yapıli olmayan antiandrojenler (flutamid, bikalutamid) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır.

Aynı grubumuzun daha önce yaptığı çalışmada etkileri incelenen iki farklı grup antiandrojenden steroid yapıli olan siproteron asetatın, steroid yapıda olmayan flutamid ve bikalutamidden farklı olarak erkek üreme organları üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Siproteron asetatın testiste spermatogenez basamaklarında değişikliklere neden olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada siproteron asetat verilen ratların testis histolojisinde bozulmalar olduğu gösterilmiştir. Söz konusu bu etkilerin siproteron asetatın progestasyonel etki göstermesi nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Yine aynı grubumuzun bir başka çalışmasında ise 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 olup olmayacağını araştırılması planlanmış, deneklere 14 gün boyunca siproteron asetat ve

siproteron asetat + LH uygulanmıştır. Siproteron asetat verilen ve siproteron asetatla birlikte LH verilen gruplardaki ratların testislerinde makroskopik görünüm açısından anlamlı fark olduğu ve LH verilen grubun testis ağırlıklarının arttığı izlenmiştir. Ayrıca siproteron asetat verilen grubun testis histolojisinin bozulduğu, ancak siproteron asetatla birlikte LH verilen grubun testis histolojisinde ise bozulma olmadığı gözlenmiştir. Bu çalışmalar bize siproteron asetatın progestasyonel etki göstermesi sebebi ile LH'yi inhibe etmesi ile oluşan testis histolojisindeki bozulmanın parenteral LH verilerek önlenebileceğini düşündürmüştür.

Yine aynı çalışmamızda siproteron asetat uygulaması sonrası deneklere 30 gün süreyle ADE inhibitörlerinden kaptopril, lizinopril ve SF verilmiş ve 30 günlük sürenin sonunda spermatogenezdeki bozulmanın geri dönüşebilir olduğu ortaya konmuştur.

Yapılan diğer araştırmalarda siproteron asetatın androjen reseptörlerine bağlanmanın yanında progestasyonel etki ile LH'yi de inhibe ederek testosteron seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (27).

Diğer yandan bir çalışmada ADE inhibitörlerinden kaptopril tedavisinin Sertoli hücre fonksiyonunu aktive ettiği, spermatozoidlerin sayısını ve testis dokusunda glukoz alımıyla kan akımını artırdığı belirlenmiştir. Böylece infertil hastalarda gebelik oluşma oranında artış olduğu gözlenmiştir (7). Başka bir çalışmada ADE inhibitörü olan lizinopril tedavisinin sperm sayısı ve hareketliliğini artırdığı tespit edilmiştir (8).

Yine bir çalışmada seksüel suçlulara siproteron asetat kullanmış ve hastalar 6 ay-4.5 yıllık süre ile izlenmiş. Sonrasında alınan testis biyopsisinde spermatogenezin geri döndüğü gözlenmiştir (52).

Başka bir çalışmada ise kaptoprilin ratlarda endotoksin bağımlı üveitteki inflamasyonu suprese ettiği gözlenmiştir (53).

Kaptopril ile yapılan bir başka çalışmada ADE inhibisyonunun iskemi reperfüzyon sonrasında adheziv mekanizmaları etkilemeksizin yalnızca ortama lökosit göçünü engellediği gösterilmiştir (54).

Daha önce grubumuzun yaptığı çalışmada siproteron asetat uygulaması sonrası testis histolojisinde bozulma oluşturularak sonrasında 30 gün süreyle ADE inhibitörlerinden kaptopril ve lizinopril verilerek testis histolojisindeki bozulmaların tamamen geri dönüşebilir olduğu, spermatogenezin normale döndüğü gösterilmiştir.

Biz yaptığımız bu çalışmada 14 gün süreyle siproteron asetat verilerek oluşturulan testis histolojisindeki değişikliklerin hangi zaman diliminde normale döndüğünü görmeyi hedefleyerek siproteron asetat uygulaması sonrası grupların birine kaptopril birine lizinopril ve birine SF vererek deneklerin testislerini 3, 7 ve 14. günlerde inceleyerek kaptoprilin olumlu

etkisinin olup olmadığı ve histopatolojik değişikliklerin hangi zaman diliminde giderildiği konusunda veriler ortaya koymaya çalıştık.

Çalışmanın sonucunda 14 gün süreyle siproteron asetat uygulaması sonrası kaptopril, lizinopril ve SF verilerek 3, 7, ve 14. günlerde testisleri incelenen deneklerde testiste oluşan histopatolojik hasarın geri dönüşümünün ilk 3 gün içinde gerçekleştiği gösterilmiştir.

Ancak SF grubunda testis ağırlıklarında 7. günden itibaren, lizinopril grubunda ise 14. günden itibaren artış olduğu fakat kaptopril grubunda testis ağırlıklarında bir artış olmadığı görülmüştür. Yapılan ileri histolojik incelemede SF grubundaki ratların 3 tanesinin testisinde ödem, iki tanesinde ise germ hücrelerin azaldığı, lizinopril grubundaki ratların 1 tanesinin testisinde ödem ve 1 tanesinde germ hücre azalması görülürken kaptopril grubundaki ratların testislerinin hiç birinde ödem veya germ hücre azalması görülmemiştir. Bu bulgular kaptoprilin inflamasyonu suprese etmesi ve lökosit göçünü engelleyerek oluşturduğu antienflamatuar etkiyi düşündürmüştür.

Bu çalışmada siproteron asetat uygulaması testis histolojisinde oluşan hasarın siproteron asetat uygulama sonrasında ilk 3 gün içinde geri dönüşümün tamamlandığı, ADE inhibitörlerinden kaptopril ve lizinoprilin bu geri dönüşüm süresi üzerine olumlu veya olumsuz bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Ayrıca ADE inhibitörleri ilaçlardan biri olan kaptopril uygulamasının lizinopril uygulaması ve kontrol grubundan farklı olarak iyileşme sürecinde ödem veya germ hücre azalması gibi istenmeyen etkileri önleyebildiği gösterilmiştir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Steroid yapılı antiandrojen olan siproteron asetat tedavisinin testislerde histolojik bozulmaya neden olduğu ortaya konmuştur.
2. Siproteron asetat uygulaması ile gelişen testisdeki histolojik bozulmanın tedavi bitiminden sonra geri döndüğü (histolojik düzelme) gösterilmiştir.
3. Siproteron asetat nedenli testis histolojisi değişikliklerinin düzelmesinin tedavi bitimi sonrası ilk 3 gün içinde tamamlandığı ortaya konmuştur.
4. ADE inhibitörleri ilaçlardan lizinopril ve kaptoprilin histolojik düzelmeye kadar geçen süre üzerinde olumlu veya olumsuz etkilerinin olmadığı görülmüştür.
5. ADE inhibitörleri ilaçlardan biri olan kaptopril uygulamasının lizinopril uygulaması ve kontrol grubundan farklı olarak iyileşme sürecinde ödem veya germ hücre azalması gibi istenmeyen etkileri önleyebildiği gösterilmiştir.
6. Lizinoprilden farklı olarak kaptoprilin sahip olduğu SH grubunun bu koruyucu etkiden sorumlu olabileceği kanısına varılmıştır.

7. ÖZET

Antiandrojenler ileri evre prostat kanserinin tedavisi yanında günümüzde daha genç yaştaki hastalarda farklı endikasyonlarla kullanılabilir. Bu durum antiandrojenlerin üreme sistemine olan geçici veya kalıcı etkilerinin de incelenmesini zorunlu kılmıştır. Siproteron asetatın testis zedelenmesine neden olduğu bilgisinin ışığında siproteron asetata bağlı testis zedelenmesinin geriye dönüşü ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri olan ilaçlardan kaptopril ve lizinoprilin sürece etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Her biri 6 denek barındıran 9 grup oluşturulmuştur. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 (1- siproteron asetat ve 3 gün SF, 2- siproteron asetat ve 7 gün SF, 3- siproteron asetat ve 14 gün SF) Grup 4, Grup 5, Grup 6 (4- siproteron asetat ve 3 gün kaptopril, 5- siproteron asetat ve 7 gün kaptopril 6- siproteron asetat ve 14 gün kaptopril) Grup 7, Grup8, Grup 9 (7- siproteron asetat ve 3 gün lizinopril, 8- siproteron asetat ve 7 gün lizinopril, 9- siproteron asetat ve 14 gün lizinopril) deneklerinin ilaç uygulamaları sonrasında testis histolojisi incelenmiştir.

Siproteron uygulaması ile oluşturulan testis histolojisindeki bozuklukların ilk 3 gün içinde geri dönüşümlü olduğu tespit edilmiştir. ADE inhibitörlerinden kaptopril ve lizinoprilin bu süreye bir etkisinin olmadığı görülmüş fakat kaptoprilin iyileşme sürecinde ödem ve germ hücre azalması gibi istenmeyen etkileri önleyebildiği görülmüştür. Bu etkinin kaptoprilin sahip olduğu SH grubunun katkısı sonucunda geliştiği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler:

Androjen antagonistleri, rat, testis, siproteron asetat, kaptopril, lizinopril

8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

The effect of angiotensin converting enzyme inhibitor drugs in reversal of cyproterone acetate related testicular injury in the early period

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 effects of angiotensin converting enzyme inhibitors captopril and lisinopril on reversal of the injury.

Nine groups, consisting 6 rats each, were used. Rats in groups 1, 2 and 3 were given cyproterone acetate plus saline for 3, 7 and 14 days. Rats in groups 4, 5 and 6 were given cyproterone acetate plus captopril for 3, 7 and 14 days. Rats in groups 7, 8 and 9 were given cyproterone acetate plus lisinopril for 3, 7 and 14 days. At the end of administration, the testicles were excised and examined.

Cyproterone acetate caused histopathological deterioration in testes. Cyproterone acetate-induced testicular injury was found to be reversed at the third day in all groups.

It was concluded that cyproterone acetate caused a reversible testicular injury which was observed to be similar in all groups (saline, captopril and lisinopril treated groups). However, captopril treatment was thought to prevent inflammatory reactions during the recovery period.

Keywords:

Androgen antagonists, cyproterone acetate, rats, testis, captopril, lisinopril

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. Iversen 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. 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
4. 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
5. 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.
6. Higano CS . Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. Urology 2003 Feb;61 (2 suppl 1) : 32-8 .
7. Schill WB, Miska W., Possible effects of the kallikrein-kinin system on male reproductive functions. Andrologia. 1992 Mar-Apr;24(2):69-75
8. 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
9. 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)

10. 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] JIUTF 2001; 8(4):175-180
11. 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
12. Meacham RB, Scardino PT, Hoffmann GS, et al. The risk of distant metastasis after transurethral resection of the prostate versus needle biopsy in patients with localized prostate cancer . J Urol 1989;142:320-5
13. Schaberg J, Gainer BJ. A profile of metastatic carcinoma of the prostate. Spine 1985;10:19-20
14. Leary FJ, Aguilo JJ . Clinical significance of hematospermia . Mayo Clin Proc 1974;49:815-817.
15. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma . Am J Surg Pathol. 1988;12:897-906
16. 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
17. Chang J.M , Stampfer M.J and Giovannucci E.L :What causes prostate cancer ? A brief summary of epidemiology . Semin Cancer Biol (1998); 8:263
18. 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
19. Signoretti S , Lola M : Estrogen receptor beta in prostate cancer.Brake pedal or accelarator ? Am J Pathol 2001; 159:13-16
20. 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
21. 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
22. 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

23. 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
24. 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
25. Parkin DM , Pisani P, Ferlay J. Global statistics. CA-A Cancer Journal for Clinicians 1999;49: 33-64
26. Newcomer LM, Standford JL, Blumenstein BA, Brawer MK . Temporal trends in rates of prostate cancer : Declining incidence of advaced stage disease , 1974 to 1994 . J Urol 1997;158:1427-1430
27. Anderson J . Treatment of prostate cancer-The rol of primary hormonal therapy. EAU Update Series 2003;1:32-39
28. Hellerstedt BA , Pienta KJ, The current state of hormonal therapy for prostate cancer . CA Cancer J Clin 2002; 52: 154-179
29. Withe JW. The results of double castration in hypertrophy of the prostate cancer. Ann Surg 1995;22:1-80
30. Byar DP. Proceedings: Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate Co; 2007 Chapter 104
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. Schröder FH, Collette L , de Rejike TM , Whelan P : prostate cancer treated by antiandrogens : is sexual function preserved? EORTC Genitourinary Group . Eroppean Organization for Research and Treatment of cancer . Br J Cancer 2000; 82: 283-90.
38. Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M. Antiandrogens in the treatment of the prostate cancer. Eur Urol1987; 59: 156-8
39. George R, Clarke S, Thiboutot D . Hormonal therapy for acne . Semin Cutan Med Surg 2008; 27: 188-96
40. 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
41. 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).
42. 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)
43. 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).
44. Kayaalp S.O. Tıbbı Farmakoloji,Cilt 1, 8. Baskı,Hacettepe Taş Yayınları, Nr.447-448 Ankara, 1998.
45. Kalra SP, Crowley WR: Norepinephrine-like effects of neuropeptide – Y on LH release in the rat. Life Sci 1984; 35: 1173-1176.
46. Vale W, Rivier C, Brown M: Regulatory peptides of the hypothalamus. Annu Rev Physiol 1977; 39: 473-527
47. Katsutoshi Yayama, Kaori Sugiyama, Ryoko Mıyagı, 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)
48. Ying SY: Inhibins, activins and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicule-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. *Dtsch Med Wochenschr.* 1973 May 18;98(20):1013-9
53. Ilieva I, Ohgami K, Jin XH, Suzuki Y, Shiratori K, Yoshida K, Kase S, Ohno S. Captopril suppresses inflammation in endotoxin-induced uveitis in rats. *Exp Eye Res* 2006; 83(3):651–657.
54. Yusof M, Kamada K, Gaskin FS Korthuis RJ Angiotensin II mediates postischemic leukocyte-endothelial interacrions: role of calcitonin gene-related peptide *Am J Physiol Heart and Circulatory Physiol* **292**: H3032–H3037, 2007