

**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**



**ANTI-AGING HORMON OLAN DEHİDROEPIANDROSTERONSÜLFAT'IN  
SIÇANLARDA UZUN SÜRE KULLANIMININ ANDROJEN BAĞIMLI  
ORGANLARDAN PROSTAT VE TESTİS ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. Cem ŞAH**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN**

**ADANA-2007**

**T.C.**  
**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ANTI-AGING HORMON OLAN DEHİDROEPIANDROSTERONSÜLFAT'IN**  
**SIÇANLARDA UZUN SÜRE KULLANIMININ ANDROJEN BAĞIMLI**  
**ORGANLARDAN PROSTAT VE TESTİS ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. Cem ŞAH**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN**

**TF 2005 LTP7**

**ADANA-2007**

## TEŞEKKÜR

Her zaman ve her konuda bana destek olan aileme, uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam sırasında her zaman yanımda olan proje yöneticim Prof. Dr. Şaban Doran ve tez danışmanım Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan'a, uzmanlık eğitim sürecime katkıda bulunan Prof. Dr. Sinan Zeren Başkanlığı'nda Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Prof. Dr. Reha Özkeçeli, Prof. Dr. Uğur Erken, Prof. Dr. Zühtü Tansuğ, Prof. Dr. Nihat Satar, Prof. Dr. Bülent Soyupak, Doç. Dr. Yıldırım Bayazıt'a, birlikte çalıştığım Üroloji Anabilim Dalı asistan, hemşire ve personellerine, tez çalışmamın patoloji ile ilgili kısmında bana yardımcı olan Doç. Dr. Şeyda Erdoğan ve Patoloji Anabilim Dalı teknik personellerine, istatistiksel çalışmalar kısmındaki desteklerinden dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gülşah Şeydaoğlu'na, çalışmalarım boyunca bana yardımcı olan değerli dostum Yard. Doç. Dr. Hakan Kar'a teşekkür ederim.

Bu çalışma, TF 2005 LTP7 proje numarası ile Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

|                                                                             |      |
|-----------------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                                              | i    |
| TABLO LİSTESİ.....                                                          | iv   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                                          | v    |
| ÖZET.....                                                                   | vi   |
| ABSTRACT .....                                                              | vii  |
| KISALTMALAR LİSTESİ.....                                                    | viii |
| 1. GİRİŞ.....                                                               | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                      | 2    |
| 2.1. Testisler.....                                                         | 2    |
| 2.1.1. Testislerin Anatomisi .....                                          | 2    |
| 2.1.2. Testislerin Histolojisi .....                                        | 3    |
| 2.1.3. Testislerin Damarlanması.....                                        | 3    |
| 2.1.4. Testislerin Embriyolojisi .....                                      | 4    |
| 2.1.5. Testislerin Fonksiyonu .....                                         | 4    |
| 2.1.5.1. Ekzokrin Fonksiyonu.....                                           | 4    |
| 2.1.5.2. Endokrin Fonksiyonu .....                                          | 5    |
| 2.2. Prostat Bezi .....                                                     | 6    |
| 2.2.1. Prostat Bezinin Anatomisi.....                                       | 6    |
| 2.2.2. Prostat Bezinin Histolojisi.....                                     | 7    |
| 2.2.3. Prostat Bezinin Damarlanması .....                                   | 7    |
| 2.2.4. Prostat Bezinin Embriyolojisi.....                                   | 7    |
| 2.2.5. Prostat Bezinin Fonksiyonu.....                                      | 8    |
| 2.3. Anti-Aging ve Dehidroepiandrosteron .....                              | 8    |
| 2.3.1. Anti-Aging Nedir ? .....                                             | 8    |
| 2.3.2. Anti-Aging’te Kullanılan Moleküller .....                            | 9    |
| 2.3.2.1. Östrojen .....                                                     | 9    |
| 2.3.2.2. Testosteron.....                                                   | 10   |
| 2.3.2.3. HGH (İnsan Büyüme Hormonu).....                                    | 11   |
| 2.3.3. Dehidroepiandrosteron’un Fiziyojisi .....                            | 12   |
| 2.3.4. Dehidroepiandrosteron’un Anti-Aging Etkisi ve Klinik Kullanımı ..... | 13   |

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 2.4. Erkek Wistar Sıçanlarının Cinsel Gelişimi ..... | 14 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                              | 16 |
| 3.1. Biyokimyasal İnceleme .....                     | 17 |
| 3.2. Histopatolojik Değerlendirme .....              | 17 |
| 3.3. İstatistiksel İnceleme .....                    | 18 |
| 4. BULGULAR.....                                     | 19 |
| 5. TARTIŞMA.....                                     | 23 |
| 6. SONUÇ.....                                        | 28 |
| KAYNAKLAR .....                                      | 29 |
| ÖZGEÇMİŞ.....                                        | 33 |

## TABLO LİSTESİ

| <b><u>Tablo No:</u></b>                                                                                                   | <b><u>Sayfa No:</u></b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Tablo 1:</b> Testis Histolojisinde Johnsen Skorlaması.....                                                             | 17                      |
| <b>Tablo 2:</b> Hormon Seviyelerinin Gruplara Göre Dağılımı .....                                                         | 19                      |
| <b>Tablo 3:</b> Stroma-Gland Oranı, Papiller Komponent, Atrofi ve Hiperplazi Skorlarının Gruplara Göre Dağılımı (1) ..... | 20                      |
| <b>Tablo 4:</b> Stroma-Gland Oranı, Papiller Komponent, Atrofi Ve Hiperplazi Skorlarının Gruplara Göre Dağılımı (2) ..... | 22                      |

## ŞEKİL LİSTESİ

| <b>Şekil No:</b>                                                                                             | <b>Sayfa No:</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Şekil 1:</b> Testisin anatomik ve histolojik yapısı .....                                                 | 2                |
| <b>Şekil 2:</b> Testiküler testosteron sentezi, plazma transportu ve metabolizması .....                     | 5                |
| <b>Şekil 3:</b> Prostat anatomisi.....                                                                       | 6                |
| <b>Şekil 4:</b> Androjen metabolizması.....                                                                  | 12               |
| <b>Şekil 5:</b> DHEA ve DHEAS'ın etkileri.....                                                               | 14               |
| <b>Şekil 6:</b> Deney grubunda spermatogenezin izlendiği seminifer tübüllere sahip testis dokusu (H+E x200). | 19               |
| <b>Şekil 7:</b> Deney grubunda spermatid içeren seminifer tübül (H+E x400).....                              | 19               |
| <b>Şekil 8:</b> Atrofi skorunun gruplara göre dağılımı.....                                                  | 20               |
| <b>Şekil 9:</b> Kontrol grubunda prostatta atrofik glandlar (H+E x200).....                                  | 21               |
| <b>Şekil 10:</b> Sham grubunda prostatta atrofik glandlar (H+E x100) .....                                   | 21               |
| <b>Şekil 11:</b> Kontrol grubunda prostatta atrofik glandlar (H+E x100) .....                                | 21               |
| <b>Şekil 12:</b> Deney grubunda prostatta atrofiye uğramamış glandlar (H+E x100).....                        | 21               |
| <b>Şekil 13:</b> Kontrol grubunda prostat glandlarındaki artmış papiller komponent (H+E x200).....           | 22               |
| <b>Şekil 14:</b> Deney grubunda prostatta glandüler hiperplazi (H+E x100) .....                              | 22               |

## ÖZET

### ANTI-AGING HORMON OLAN DEHİDROEPIANDROSTERONSÜLFAT'IN SIÇANLARDA UZUN SÜRE KULLANIMININ ANDROJEN BAĞIMLI ORGANLARDAN PROSTAT ve TESTİS ÜZERİNE ETKİLERİ

Günümüzde insanlar yaşlanma ve beraberinde getirdiği sağlık sorunları nedeniyle yaşlanmaya yol açan faktörleri davranışsal ya da tıbbi olarak önlemeye, yaşam kalitelerini arttırmaya çalışmakta ve bu da anti-aging olarak isimlendirilmektedir. Dehidroepiandrosteron ve dehidroepiandrosteronsülfat'ın popüler ve sıkça kullanılan anti-aging ilaçlardan olmalarına karşılık, henüz uzun süreli kullanımının etkilerine ilişkin yeterince bilgi yoktur. Bu çalışmada uzun süreli DHEAS kullanımının sıçanların prostat ve testis dokuları üzerindeki etkileri ile serum testosteron ve DHEAS düzeylerinin saptanması amaçlanmıştır.

Bu amaçla, Wistar Kyoto cinsi, ağırlığı 300-400 gr arasında değişen, 4-5 aylık 37 adet erkek sıçan kullanıldı. Kontrol grubunda 10, sham grubunda yedi ve deney grubunda 20 adet sıçan vardı. Deney grubunda yer alan 20 sıçana 6 ay boyunca haftada 5 gün, günde bir kez sıçan başına 5 mg/kg olmak üzere DHEAS süspansiyonu, kontrol grubundaki sıçanlara ise eş zamanlı olarak serum fizyolojik solüsyonu ağız yolu ile verildi. Çalışmanın sonunda sıçanlar sakrifiye edilerek prostat ve testisleri çıkarıldı. Ardından hormon seviyelerinin belirlenebilmesi için intrakardiyak kan örneği alındı. Hazırlanan doku örnekleri ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Sıçanların prostatları incelendiğinde; stroma-gland oranı, papiller komponent ve hiperplazi varlığı her üç grupta da birbirine göre anlamlı bir fark göstermezken, sham grubu ve kontrol grubuna göre deney grubunda atrofi skor ortalaması anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0.001$  ve  $p<0.01$ ). Testis dokusunda ise bir değişiklik bulunamadı. Serum total testosteron ve DHEAS seviyelerinde deney grubunda anlamlı derecede yükselme saptandı ( $p<0.001$ ).

Çalışmada uzun süreli DHEAS kullanımının prostat ve testis üzerine zararlı etkisinin olmadığı, üstelik fertilitenin devamı için önemli bir organ olan prostatı atrofiden koruduğu ve ayrıca serum testosteron ve DHEAS seviyelerini de yükselttiği belirlendi.

**Anahtar Sözcükler:** Prostat, testis, anti-aging, sıçan, DHEAS

## ABSTRACT

### **EFFECTS OF LONG TERM USE OF ANTI-AGING HORMONE DEHYDROEPIANDROSTERONE ON ANDROGEN DEPENDENT ORGANS; PROSTATE AND TESTIS IN RATS**

People try to prevent the factors cause aging and the problems appear during this process, to improve their quality of life, either behaviorally or medically, which is called anti-aging. Although they are commonly used and fairly popular, there is not enough data about the effects of the long term use of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosteronesulphate. In this study, it is aimed to determine the effects of long term use of DHEAS on rats' prostate and testis as well as serum testosterone and DHEAS levels.

Thirty-seven Wistar Kyoto male rats, weighed 300-400 gr and aged 4-5 months were used in this study. The first group of 7 rats were in sham, 10 rats were in control and 20 were in the experimental group. Five mg/kg per day of DHEAS suspension per rat was orally given to 20 rats in the experimental group for 5 times a week, while saline was given concurrently to the rats in the control group. At the end of the study, the rats were sacrificed and their prostates and testes were removed. Intracardiac blood samples were drawn to determine their hormone levels and the histological samples were evaluated under light microscopy.

At the end of the 6 months of the study period, there was a statistically significant difference in the of the mean atrophy scores between the control, sham and the study groups. Mean atrophy scores were significantly lower in the study group ( $p < 0.001$  ve  $p < 0.01$ ). However, no significant differences were observed in stroma-gland ratio, papillary component, and hyperplasia scores between the three groups. There was also no difference in the structure of the testis. Serum total testosterone and DHEAS levels of the rats in the study group were significantly increased ( $p < 0.001$ ).

In this study, it was determined that the long-term use of DHEAS does not have any detrimental effects on prostate and testis, on the contrary it protects the prostate from atrophy, which is imperative for continuation of fertility and also increase the serum testosterone and DHEAS levels.

**Keywords:** Prostate, testis, anti-aging, rat, DHEAS.

## KISALTMALAR LİSTESİ

|               |                                                         |
|---------------|---------------------------------------------------------|
| <b>DHEA</b>   | : Dehidroepiandrosteron                                 |
| <b>DHEAS</b>  | : Dehidroepiandrosteronsülfat                           |
| <b>SRY</b>    | : Y kromozomunun seks belirleyici geni                  |
| <b>FSH</b>    | : Folikül stimülan hormon                               |
| <b>LH</b>     | : Lüteinizan hormon                                     |
| <b>SHBG</b>   | : Seks hormon bağlayan globulin                         |
| <b>HRT</b>    | : Hormon replasman tedavisi                             |
| <b>FDA</b>    | : Amerikan Besin ve İlaç Dairesi                        |
| <b>HDL</b>    | : Yüksek dansiteli lipoprotein                          |
| <b>LDL</b>    | : Düşük dansiteli lipoprotein                           |
| <b>HGH</b>    | : İnsan büyüme hormonu                                  |
| <b>ACTH</b>   | : Adrenokortikotropik hormon                            |
| <b>TIBDAM</b> | : Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi |
| <b>μ</b>      | : Mikron                                                |
| <b>H+E</b>    | : Hematoksilen-Eozin                                    |
| <b>N</b>      | : Sayı                                                  |
| <b>PSA</b>    | : Prostat spesifik antijen                              |
| <b>Ort</b>    | : Ortalama                                              |
| <b>SS</b>     | : Standart sapma                                        |
| <b>Min</b>    | : Minimum                                               |
| <b>Max</b>    | : Maksimum                                              |

## 1. GİRİŞ

İnsanlar yaşlanmaya yol açan faktörleri davranışsal ya da tıbbi olarak önlemeye çalışmakta ve bu yöntemler anti-aging olarak isimlendirilmektedir. Anti-aging'in bir ayağı da vücutta yaşın ilerlemesine bağlı olarak azalan hormonları yerine koyma tedavisidir ve bu hormonlardan biri de dehidroepiandrosteron (DHEA)'dur<sup>1</sup>.

Son zamanlarda yapılan biyomedikal araştırmalarda insan yaşının ilerledikçe sürrenal korteksten salgılanan bir steroid hormon olan DHEA düzeyinde belirgin düşüş olduğu saptanmıştır. Bu düşüşün çeşitli patolojik değişikliklere eğilimi arttırdığı düşünülmektedir. Yaşlı bireylerde DHEA replasman tedavisi yapılarak DHEA düzeylerinin gençlik düzeylerine getirilmesinin bu bireylerde yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkabilecek kardiyovasküler ve neoplastik hastalıklar, diabetes mellitus, immün bozukluklar, kas güçsüzlüğü, depresyon ve erektil disfonksiyon gibi komorbiditelere karşı yararlı olabileceği düşünülmüş ve kullanımı önerilmiştir<sup>2,3</sup>.

DHEA'un birçok organa etkisi olmakla beraber, DHEA'un bazı androjene yanıt veren doku gruplarında aktif androjen kaynağı olarak görev yapıyor olması önemlidir. Androjenlerin kas, kemik, merkezi sinir sistemi, prostat ve cinsel fonksiyonlar gibi birçok fizyolojik yapı üzerinde önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir<sup>4,5</sup>.

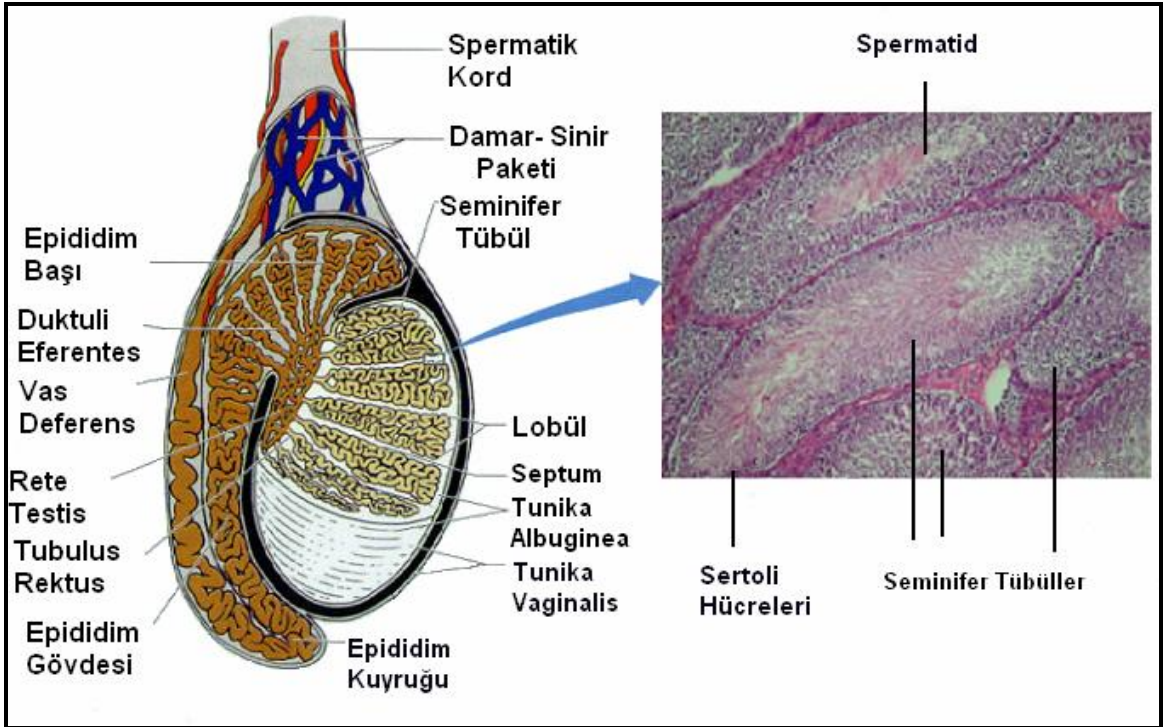
Bu çalışmada uzun süreli DHEAS kullanımının sıçanların prostat ve testis dokuları üzerindeki etkileri ile serum testosteron ve DHEAS düzeylerinin saptanması amaçlanmıştır. Çalışmanın, popüler bir anti-aging ajan olan DHEAS'ın prostat ve testis üzerindeki etkilerine ışık tutacağı ve yeni veriler ile literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Testisler

#### 2.1.1. Testislerin Anatomisi

Testisler 4-5 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde ve 2.5 cm derinliğinde olup 30 ml hacmindedir ve tunika albuginea ile çevrilidir. Epididimis, testisin posterolateral yüzeyine yapışır. Onun altında tunika albuginea, damarların ve duktusların testiküler kapsülü geçtiği noktada mediastinum testisi oluşturmak için içeri doğru uzanır.



Şekil 1: Testisin anatomik ve histolojik yapısı

Septa radiata mediastenden tunika albugineanın iç yüzeyine sayıları 200-300 arasında değişen, herbiri bir ya da daha fazla konvolüze seminifer tübülden oluşan koni şekilli lobülleri oluşturmak için yapışır. Her bir tübül 'U' şeklinde olup gerildiğinde yaklaşık bir metre uzunluktadır. Tübülleri çevreleyen gevşek doku içerisinde testosteron üreten interstisyel (Leydig) hücreler vardır. Lobüllerin tepelerine doğru, seminifer

tübüller kıvrımlarını kaybedip düzelirler (tübülü rekti) ve mediastende rete testisi oluştururlar. Rete testisten, 12-20 adet duktuli eferentes çıkarak epididim başına girer. Epididim başında duktuli eferentesler genişler, daha kıvrımlı bir hal alır ve konik yapıdaki lobülleri oluşturur. Her bir lobülden gelen duktus tek bir epididim duktusuna drene olur. Altı metre boyunda olan bu kanal, distalde çap ve kalınlığını arttırarak duktus deferensi meydana getirir<sup>6,7</sup> (Şekil 1).

### **2.1.2. Testislerin Histolojisi**

Testisler sayıları 200-300 arasında olan lobüllerden oluşur ve her lobül, 1 ila 4 adet belirgin derecede kıvrımlı ve her biri 60 cm uzunluğunda seminifer tübülleri içerir. Bu tübüller mediastinum testis hizasında birbirlerine yaklaşarak epididim içine drene olan efferent kanallarla bağlantı kurarlar. Seminifer tübüllerin, bağ dokusu ve elastik dokudan ibaret, seminifer hücrelere destek sağlayan bir bazal membranı vardır. Tubulus hücreleri Sertoli ve spermatogenetik hücreler olmak üzere iki tiptir. Seminifer tübüller arasında interstisyel (Leydig) hücreleri içeren bir bağ dokusu bulunur<sup>6,8</sup>.

### **2.1.3. Testislerin Damarlanması**

Ortak embriyonel kökenleri nedeniyle böbrek ve testislerin damarları yakın bir ilişki içindedir<sup>6</sup>.

Testislerin arterleri (internal spermatikler) aortadan, renal arterin çıkış yerinin hemen altından doğarlar ve retroperitoneal bölgede seyredip spermatik kordun içerisinden geçerek testislere ulaşırlar. Burada internal iliak (hipogastrik) arterden çıkan deferensiyel arterlerle ağızlaşırlar. Testiküler arterler, mediastenden girerek özellikle alt polün ön medial ve lateral kısımlarında, üst polün anterior segmentinde tunika vasküloza içerisinde dallara ayrılırlar<sup>6</sup>.

Venleri spermatik kordun içerisindeki pampiniform pleksusa boşalırlar. İnternal inguinal halka düzeyinde pampiniform pleksus spermatik veni oluşturur. Sağ spermatik ven vena kavaya sağ renal venin hemen altından girer. İnternal spermatik ven ise sol renal vene boşalır<sup>6</sup>.

Testisin lenfatik damarları ise lomber lenfatiklere dökülür<sup>6</sup>.

#### 2.1.4. Testislerin Embriyolojisi

Y kromozomunun seks belirleyici geninin (SRY) etkisi ile primitif seks kordlarının medüller bölgesindeki hücreler Sertoli hücrelerine farklılaşmaya başlarken kortikal bölgedeki hücreler dejenere olurlar. Yedinci haftada farklılaşan Sertoli hücreleri testis kordlarını oluşturmak üzere organize olurlar. Germ hücreleri ile ilişki içindeki bu kordlar pubertede seminifer tübüleri oluşturacaklardır. Seminifer tübüllerin distalindeki testis kordları da bir lümen geliştirerek bir takım ince kanallı duvarlarla rete testisi oluştururlar. Gelişen gonadın medialinde rete testisin tübüleri mezonefrik kanallardan gelişen 5-12 adet duktuli eferentesle birleşir. Bu esnada testis yuvarlak hale gelmeye başlar ve etrafındaki mezonefrozla ilişkisi azalır. Testis geliştikçe dejenere olan kortikal seks kordları tunika albuginea adını alan ve giderek kalınlaşan bir bağ dokusu tabakası çöломik (periton) epitelden ayrılır. Erişkin testisinde Müller kanalı artıkları appendiks testis ve prostatik utrikül olarak görülebilir. Genital kabartının mezenşimal hücrelerinden 9. ve 10. haftalarda SRY proteinine yanıt olarak testosteron üreten Leydig hücreleri gelişir. Duktuli eferenteslerin rete testisle birleşmesi 9. haftada başlayıp 3. aya kadar sürer<sup>9</sup>.

#### 2.1.5. Testislerin Fonksiyonu

Testislerin erkek fizyolojisinde ekzokrin (spermatogenez) ve endokrin (testosteron sentezi) görevi vardır<sup>10</sup>.

**1) Ekzokrin Fonksiyonu:** Testisin ekzokrin fonksiyonu seminifer tübüllerde sperm hücrelerinin oluşmasıdır. FSH'nın kontrolü altında gerçekleşen bu olayda etkin olan hücreler Sertoli hücreleri ve germ hücreleridir<sup>11</sup>.

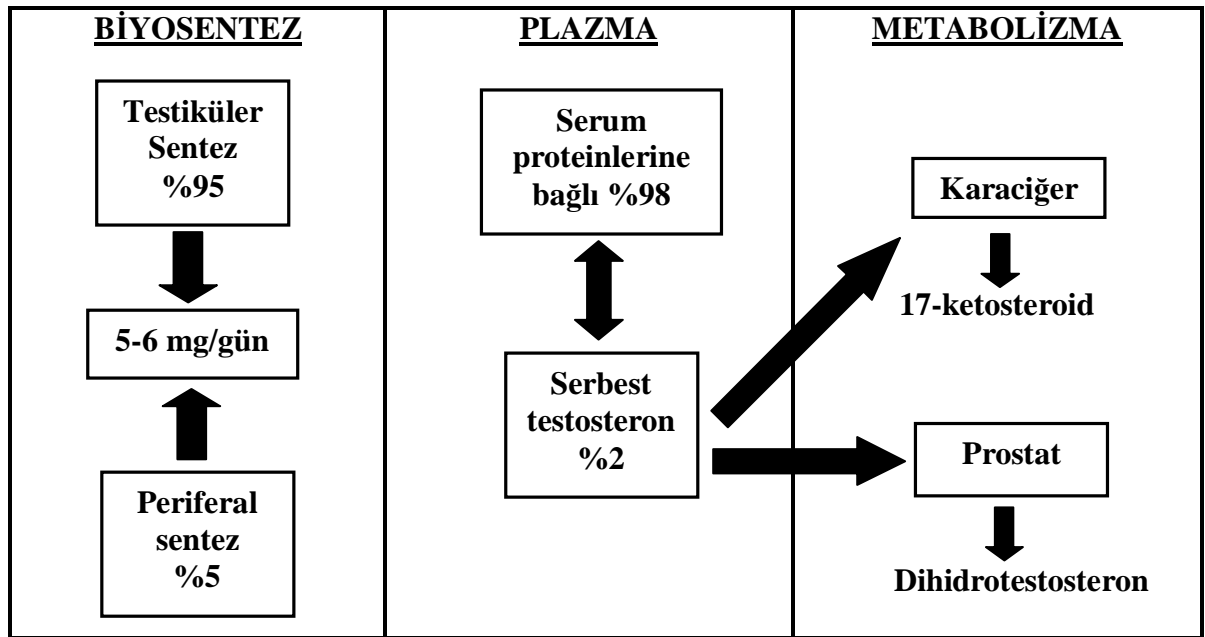
Spermatogenezin ilk evresi, germinal epitelin hemen bazal membrana bitişik olarak yerleşmiş bulunan tip A spermatogonia denilen primitif spermatogoninin bölünerek tip B spermatogoniaya dönüşmesidir. Daha sonra birkaç bölünme ile primer spermatositler oluşur, bu hücreler spermiyumların öncülleridir. Birkaç hafta sonra primer spermatosit bölünerek iki sekonder spermatositi oluşturur ve ardından bunların da bölünmesiyle spermatidler oluşur. Spermatidler, birkaç haftalık bir dönem içinde spermatozoona (sperm) dönüşürler.

Spermatozoid döneminden spermatid dönemine geçiş sırasında, spermatozoidteki 46 kromozom bölünür ve her spermatozoidde 23 kromozom dağılır. Böylece fetusun genetik özelliklerinin yarısı babadan, diğer yarısı da annenin oositinden gelir.

Germinal hücreden spermatozoid oluşumuna kadar geçen tüm spermatogenez süreci yaklaşık 69-75 gündür<sup>11,12,13</sup>.

**2) Endokrin Fonksiyonu:** Testisin endokrin fonksiyonu ise LH etkisi ile pregnenolondan testosteron sentezlemesidir. Günde yaklaşık 5-6 mg sentezlenen testosteron pulsatil olarak salgılanır. Bu miktarın % 95'i testislerden, geri kalan %5'i ise adrenallerden kaynaklanan androstenedion gibi diğer steroidlerin periferik metabolizma ile testosterona çevrilmesinden elde edilir. Plazmadaki testosteronun %60'ı seks hormon bağlayan globuline (SHBG) yüksek afinite ile bağlyken, % 38'i düşük afinite ile albumine bağly olarak taşınır. SHBG, testosterona estradiole kıyasla daha yüksek afinite gösterir. Plazmadaki testosteronun %2'sinden daha azı serbest halde bulunur. Sadece bu serbest testosteron prostat tarafından alınıp dihidrotestosterona ya da karaciğer tarafından alınıp 17-ketosteroidlere metabolize edilir<sup>14</sup> (Şekil 2).

Bunun yanında testisin endokrin fonksiyonu olarak kabul edilebilecek diğer iki salgısı ise FSH salınımını inhibe eden "inhibin" ve FSH salınımını aktive eden "aktivin" dir<sup>10,13</sup>.



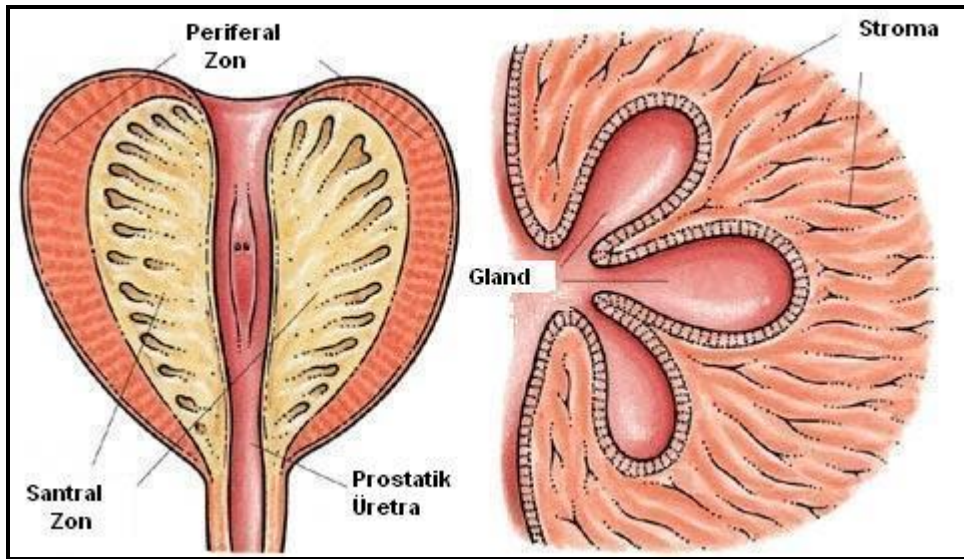
Şekil 2: Testiküler testosteron sentezi, plazma transportu ve metabolizması

## 2.2. Prostat Bezi

### 2.2.1. Prostat Bezinin Anatomisi

Prostat, simfizis pubisin altında ve mesanenin distalinde yer alan fibromusküler ve glandüler bir organdır. Posterosuperiorunda vaz deferensler ve seminal veziküller bulunur. Yaklaşık 20 gr ağırlığındadır ve 2.5 cm'lik posterior üretrayı içerir. Anteriordan puboprostatik ligamentlerle, inferiordan ürogenital diyafram ile desteklenmiştir. Ejakülatör kanallar prostatın posteriorundan girer ve oblik olarak ilerleyip, eksternal sfinkterin hemen proksimalinde yer alan verumontanuma açılırlar<sup>6</sup>.

Prostat, Lowsley sınıflamasına göre; anterior, posterior, median, sağ ve sol lateral bölümlere ayrılır<sup>15</sup>. Mc Neal'e göre ise; periferal zon, transizyonel zon, santral zon, anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkterik zona ayrılır<sup>16</sup>. Prostatın içinde yer alan üretraya prostatik üretra denir (Şekil 3). Prostatik üretranın iç kısmında mesane kaslarının devamı olan longitudinal kas tabakası vardır. Prostat glandı içinde mesane kasının devamı olan eksternal longitudinal kaslar yoğun biçimde bulunur. Bu kas yapısı posterior üretradaki istemsiz sfinkteri meydana getirir. Prostat, posteriorda rektumdan 2 tabakalı Denonvillier fasyası ile ayrılır. Bu fasya Douglas poşunun serozal kalıntısıdır<sup>6</sup>.



Şekil 3: Prostat anatomisi

### **2.2.2. Prostat Bezinin Histolojisi**

Prostat bezinin, üretrayı çevreleyen kollajenöz doku ve sirküler düz kas liflerinin yaptığı ince bir fibröz kapsülü vardır. Bu kapsülün altında konnektif ve elastik doku, düz kas lifleri ve bunların içine gömülmüş epitelyal bezlerin oluşturduğu stroma yer alır. Bu bezlerin salgısı, yaklaşık 25 adet ana salgılayıcı kanala boşalır. Bu kanallar, mesane boynunun distalinde, üretra tabanında yer alan verumontanuma açılırlar. Prostatik üretra transizyonel epitelinin hemen altında periüretral glandlar yer alır<sup>6,17</sup>.

### **2.2.3. Prostat Bezinin Damarlanması**

Prostat internal iliak arterden dallanan inferior vezikal, internal pudental ve orta rektal (hemoroidal) arterler tarafından beslenir. Prostatın venöz kanı periprostatik pleksusa ve bu da internal iliak (hipogastrik) venlere boşalır. Lenfatikleri internal iliak, sakral, vezikal ve eksternal iliak lenf nodlarına dökülür<sup>18</sup>.

### **2.2.4. Prostat Bezinin Embriyolojisi**

Prostat, mezonefrik kanal girişinin hem yukarı hem de aşağısındaki üretral epitel tomurcuklarından gelişir. Bu basit tübüler oluşumlar intrauterin hayatta 11. haftanın sonunda beş ayrı grup halinde gelişir ve 16. haftada (embriyonun 12 mm büyüklüğe eriştiği evre) gelişim tamamlanır. Bunlar dallanır, tekrar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan bir kanal sistemiyle sonuçlanır. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur. Yirmiikinci haftada iyice geliştiği görülen musküler stroma doğuma kadar gelişimini sürdürür.

Beş grup epitel tomurcuğundan nihayet anterior, posterior, median ve iki lateral loblar olmak üzere beş lob gelişmeye başlar. Başlangıçta bu loblar birbirinden ayrık olmasına karşın, daha sonra aralarında bir septum olmaksızın birleşirler. Her bir lobun tübülleri iç içe girmeyerek yan yana dururlar.

Anterior lobun tübülleri diğer loblarınkiyle aynı zamanda gelişmeye başlar, ancak zamanla geriler ve doğumda embriyolojik kalıntılar halindedir. Posterior lobun

tübülleri ise, gelişen median ve lateral loblar tarafından posteriora doğru itilir ve rektal muayenede hissedilen prostat dokusunu oluşturur<sup>19</sup>.

### **2.2.5. Prostat Bezinin Fonksiyonu**

Prostat bezi sitrik asit, kalsiyum, fosfat asidi, bir pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin içeren ince, süt gibi alkali bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında prostat kapsülü, vas deferensle eşzamanlı olarak kasılır ve bezin salgısı semene karışır. Prostat sıvısının alkali özelliği, vas deferens sıvısındaki spermiyumun asidik olan metabolik son ürünlerini ve vagina sıvısının asidik özelliğini nötralize eder ki bu da spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğinin artmasına neden olur<sup>12,20</sup>.

## **2.3. Anti-Aging ve Dehidroepiandrosteron**

### **2.3.1. Anti-Aging Nedir ?**

Anti-aging İngilizce'den tam çeviri anlamı ile yaşlanmaya zıt olmak, yani genç kalmak anlamına gelir. Diğer bir deyişle yaşlanmaya yol açan faktörlerin davranışsal ya da tıbbi yöntemlerle etkilerini azaltmak ya da yok etmek ve yaşam kalitesini artırmak şeklinde tanımlanabilir.

Sağlıklı bir yaşlılık, öncesindeki yaşam tarzına bağlıdır. Yaşlanmanın olumsuz etkilerini azaltmak, bilinçli ve sağlıklı bir yaşam tarzını benimsemekle olanaklıdır. Bu anlamda anti-aging; uygun aralıklarla sağlık kontrolleri, dengeli beslenme, kişiye uygun egzersiz programları, hormon replasman tedavisinin yanı sıra serbest radikallerle mücadele amacıyla vitamin, mineral, antioksidan replasmanı ve stresle başa çıkmayı içerir.

Bu tedavi disiplinin amaçları:

- Genel vücut sağlığını en yüksek düzeye getirmek ve korumak
- Bağışıklık sisteminin güçlenmesini sağlamak
- Vücuttaki yağ kitlesini azaltıp kas kitlesini güçlendirmek
- Kemik gücünü artırmak
- Vücut kan akımını, kan şekeri ve kolesterol düzeylerini dengelemek

- Hafıza ve kavrama yeteneğini güçlendirmek
- Uyku sorunlarını en aza indirmek
- Enerji harcama seviyesini yükseltmek, kişinin zinde ve sağlıklı hissetmesini sağlamak
- Sağlıklı bir cilt ve vücut hatları elde etmek

Anti-aging uygulamalarına 40'lı yaşların sonu ile 50'li yaşların başından itibaren başlanmalıdır. Bunlar vücudun en çok yıprandığı ve sağlık sorunlarının ilk sinyallerini verdiği yaşlardır.

### **2.3.2. Anti-Aging'te Kullanılan Moleküller**

Son zamanlarda insanları olabildiğince sağlıklı, fonksiyonel ve zinde tutan ilaçlar sağlık sektöründe, özellikle tüketiciler arasında popülerite kazanmıştır. Anti-aging ilaçları arasında orta yaş ve üstü için en çok önem arz edenler, kronolojik yaşın etkilerini olabildiğince uzun süreli bertaraf edenlerdir. Ayrıca yaşam kalitesini önemli derecede azaltan demans gibi hastalık durumlarının oluşmasını erteleyici ilaçlar da ilgi çekmektedir.

Son 10-20 yılda batılı kadınlar arasında östrojen ve progesteron ile hormon replasman tedavisi (HRT) anti-aging amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır. Son yıllarda bu eğilim hem kadın hem erkek için testosteron, insan büyüme hormonu ve DHEA kullanımı yönüne kaymıştır. Gerçekten de hormon destek tedavisini savunanlar “Yıllardır kadında menapoza bağlı hormonal eksiklikleri tedavi ediyorsak, şimdi de aynısını erkeklere yapma zamanıdır” ve “Eğer kadınlarda östrojen seviyesini düzenliyorsak, bunu hem erkek hem kadında diğer hormonlar için neden yapmayalım?” görüşünü öne sürmektedirler<sup>1</sup>.

#### **2.3.2.1. Östrojen**

Östrojenin osteoporoz ve buna bağlı kırıkları engellediğine dair güçlü bilimsel kanıtlar bulunmakla birlikte, kardiyovasküler sistem üzerine yararları veya olası zararları, kanser ve demans riskine karşı olan etkileri hakkındaki sorular hala geçerliliğini korumaktadır. Çeşitli doz ve kombinasyonlarda HRT kullanan kadınlar ile

yapılan uzun süreli çalışmaların çoğu, bu sorulara yanıt getirmek yerine daha fazla sorulara yol açacakmış gibi görülmektedir. Bu nedenle anti-aging ilaçları ile ilgili bilimsel kanıtlar aranırken, bir yandan hasta olmayan insanlarda hastalığı önleyici etkilerinin olduğu, ancak diğer yandan hastalığı olan insanlarda hastalığı alevlendirebileceği konusunda dikkatli olunmalıdır. Son yıllarda östrojenin kardiyovasküler hastalığı olan kadınlara zararlı etkileri varken, kardiyovasküler hastalıktan korunmak isteyen kadınlara yararlı olabildiği gösterilmiştir<sup>21</sup>. Benzer olarak çoğu çalışma demans tedavisi ile östrojen arasında ilişki kurmakta hayal kırıklığına uğrarken, yapılan bazı araştırmalar östrojen tedavisinin demans başlangıcını geciktirme olasılığına işaret etmektedir.

Östrojenin demansa karşı koruyucu etkisini etkileyen bir başka karmaşık etmen de ApoE genotipiyle ilişkili genetik faktörlerdir. Yapılan bir kardiyovasküler hastalık çalışmasında östrojenin ApoE-e4 genotipine sahip olmayan kadınlarda demans gelişme riskini azalttığı gösterilmiş, ancak ApoE-e4 genotipine sahip kadınlarda koruyucu etkisi olmadığı görülmüştür<sup>22</sup>.

Progesteron-östrojen kombinasyonu birçok dekat boyunca endometrial hiperplazi ve kanser riskini azaltma amacıyla kullanılmıştır.

Sonuç olarak bir kadına anti-aging için HRT uygulanacak ise östrojen, progesteron veya ikisinin kombinasyonu kararı kişinin sağlık durumuna ve genetik yapısına göre verilmelidir.

### **2.3.2.2. Testosteron**

Erkeklik hormonu olarak bilinir ama kadınlarda da bulunur. Diğer hormonlar gibi orta yaşlarda kan düzeyi azalmaya başlar, ancak yaşlı erkeklerin 1/3'ünde normal seviyesini korur. Testosteron eksikliğinin asıl etkileri ile ilgili az miktarda bilimsel veri bulunmakla beraber, yaşlı erkeklerde osteoporoz ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir<sup>23</sup>. Testosteron seviyesinin anormal derecede düşüklüğünün hem kadın hem de erkekte libido azalması ve bazı erkeklerde erektil disfonksiyon ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Son yıllarda bazı kadınların menapozal HRT rejimlerine libidolarını arttırmak amacıyla testosteron da eklenmektedir.

Bazı oral ve topikal formları reçetesiz satılabilmektedir. Testosteron bandı tedavisi erektil disfonksiyonu olan erkeklerde kullanımı ile ilgili olarak FDA'dan (Amerikan Besin ve İlaç Dairesi) onay almıştır. Erektile disfonksiyonu olan hastaların sadece %4'ünde testosteron düşüklüğü saptanabilmektedir<sup>23</sup>. Testosteron kullanımının kadınlarda yol açabileceği riskler ile ilgili çok az şey bilinmektedir. Erkeklerde prostat tümörü görülme sıklığının artışı, HDL kolesterol seviyesinde azalma, sperm üretiminde azalma gibi riskler taşıdığı bilinmektedir. Ayrıca kanın viskozitesini artırarak stroke riskini de arttırabileceği söylenmektedir.

### **2.3.2.3. HGH (İnsan Büyüme Hormonu)**

Ön hipofiz bezinden salgılanır ve metabolizmada önemli rol oynar. Kan HGH seviyesi 20 yaşından itibaren yaşla beraber azalır ve ancak yaşlı erkeklerin 1/3'ünde kanda normal sınırlarda bulunmaktadır. HGH tedavisi uzun zamandır çocukluk yaş grubunda kullanılmaktadır. Son zamanlarda FDA, HGH'un cerrahi ya da radyasyona bağlı hipofiz bezlerinde hasar oluşan ve kan HGH seviyesinde düşüklük olan erişkinlerde de kullanımına onay vermiştir. Anti-aging ilaç olarak HGH'un yararları; kan LDL ve kolesterolünü azaltması, HDL'yi arttırmasıdır. Bilinen yan etkileri ise eklem ağrıları, sıvı retansiyonu ve subklinik tümörü olan olgularda neoplastik aktiviteyi arttırmasıdır. Etkinlikleri ve yan etkileri konusundaki bilimsel verilerin eksikliğine karşılık bu yararlı etkileri sağlık için ilgi çekicidir.

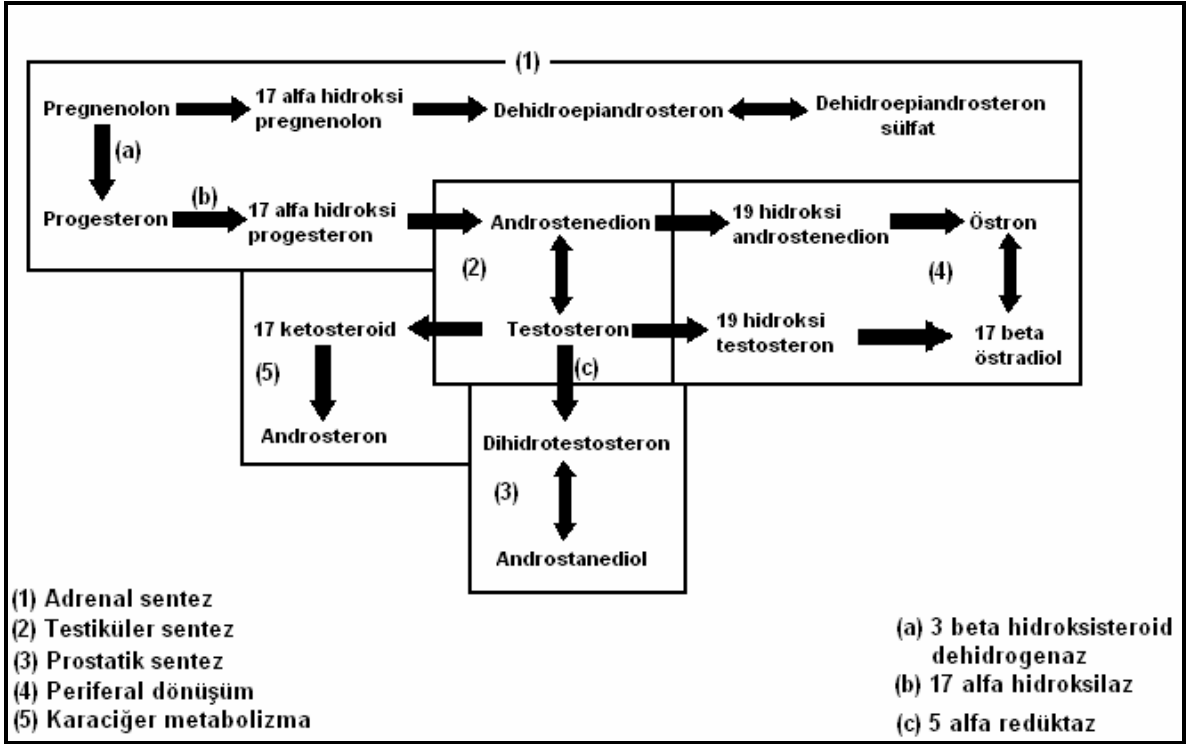
Bu hormonlar arasında bir sonraki bölümde ayrıntılı olarak bahsedilecek olan DHEA belki de en popüler hormondur.

Ayrıca hormonlar dışında melatonin, A, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, E, folik asit gibi vitaminler, demir, çinko gibi mineraller ve bunlara ek olarak çeşitli antioksidanlar, omega 3 ve 6 gibi yağ asitleri de anti-aging de kullanılabilirler.

Birçok veri östrojen ve diğer hormonların kullanımının yaşlılıkta sağlam kemiklere sahip olmayı sağladığını desteklemektedir. Ayrıca hormonlar belki de demans ve diğer bazı hastalıklardan korunma gibi başka anti-aging yararları da sağlayabilmektedirler. Hormon tedavisi için en önemli çekince, etkili ve güvenilir bir formunun olmamasıdır. Reçeteli satılan formları sınırlı sayıda olup çoğu reçetesiz satılan formları ise denetlenmemektedir<sup>21</sup>.

### 2.3.3. Dehidroepiandrosteron'un Fizyolojisi

Unkonjuge DHEA ve DHEAS kolesterolden sentezlenen, adrenal bezden salgılanan major sekretuar steroidlerdir. DHEAS'ın serum konsantrasyonu DHEA'dan 300-500 kat, herhangi bir steroid hormondan 20 kat fazladır<sup>24</sup>. Esas olarak erkek plazmasındaki tüm DHEA adrenal korteks kaynaklıdır ve insandaki günlük üretim miktarı 10-30 mg'dır. Plazmadaki testosteronun %1'inden daha azı DHEA'dan elde edilir<sup>25,26</sup>. İnsan vücudu yağ doku, kemik, kas, akciğerler, prostat, cilt ve beyin gibi birçok yerde DHEA'ı testosteron ve dihidrotestosterona dönüştürecek enzimleri bulundurur<sup>27</sup> (Şekil 4).



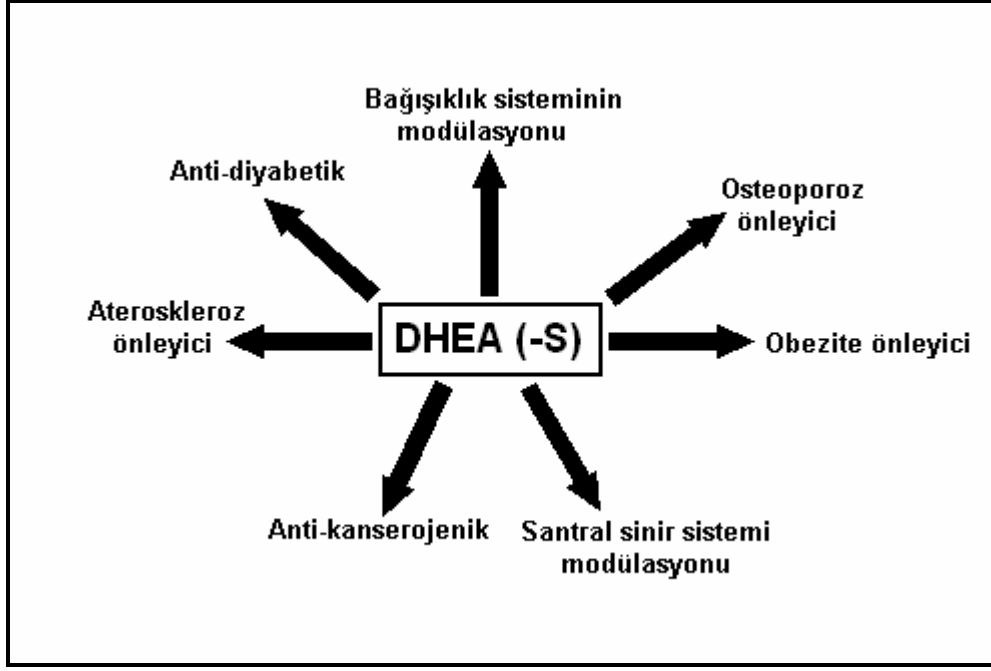
Şekil 4: Androjen metabolizması

DHEAS dolaşımdaki kanda albumine bağlanarak hidrofilik depo formunda bulunur. Yalnızca lipofilik olan DHEA hücre içinde androjen ve östrojenlere dönüştürülebilir. DHEA zayıf bir androjen olarak düşünülür, konsantrasyonu DHEAS'ınkinden daha fazla diurnal varyasyona sahiptir. DHEA salınımı ACTH tarafından uyarılır, ancak DHEAS'ın bu uyarılara yanıtı yaşın ilerleyişi ile azalır.

Yaşamın ilk yılında DHEAS düzeyleri neredeyse ölçülemeyecek düzeylerde. Altı ile on yaşları arasında DHEA tekrar yükselmeye başlar. Bu artışın nedeni adrenal zona retiküleriste "adrenarş" denilen fenomene bağlı olarak DHEA üretimindeki artıştır<sup>28,29</sup>. Erken erişkinlik döneminde DHEAS konsantrasyonları en yüksek düzeye ulaşır, bunu takiben de erişkinlik hayatı boyunca DHEAS düzeyleri sabit bir düşüş izler ve 70-80 yaşlarında genç erişkinlik dönemi konsantrasyonlarının sadece %10-20'si düzeyine iner<sup>30,31</sup>. Adrenal glukokortikoidlerin ve mineralokortikoidlerin erişkinlik hayatı boyunca salınımının devam etmesine karşılık bu yaşa bağlı düşüş "andropoz" olarak adlandırılmıştır. Bu düşüşte genetik de önemli bir etkidir<sup>31</sup>.

### **2.3.4. Dehidroepiandrosteron'un Anti-Aging Etkisi ve Klinik Kullanımı**

Yaşlanan bireyde DHEA sekresyonundaki azalma, kaçınılmaz olarak "Yaşlanmanın DHEA eksikliğine bağlı olarak mı olmaktadır ve DHEA tedavisiyle geri döndürülebilir mi?" sorularını ortaya çıkartmaktadır. Bu fikir hayvanlarda yapılan pek çok çalışmada DHEA'un çok işlevli bir hormon olmasından ve anti-kanserojenik, bağışıklık sistemini destekleyici, nörotropik ve anti-aging etkileri olduğunun desteklenmesinden dolayı güçlenmiştir<sup>32</sup>. Bunun yanında diyabetik hastalarda ateroskleroza engelleyici, obez hastalarda kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein ve yağ doku miktarını azaltıcı etkilerinin olduğu savunulmuştur<sup>27</sup> (Şekil 5). Bazı çalışmalar DHEA'un duygusal duruma, cilde, kemik ve bilişsel fonksiyonlara yararlı etkileri olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, erektil disfonksiyon yakınmasıyla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmış tek hormon DHEAS'tır<sup>33</sup>. Eretil disfonksiyon yakınması olan hastalarda ve sağlıklı insanlarda DHEAS seviyeleri ölçüldüğünde, sağlıklı insanlarda yaşlanma ile uyumlu bir azalma olduğu ve bu azalmanın erektil disfonksiyon yakınması olan hastalarda dört kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu etkileri nedeni ile DHEA en popüler olan anti-aging ajandır.



Şekil 5: DHEA ve DHEAS'ın etkileri

İlaç olarak verilen DHEA'un yan etkileri hakkında çok az şey bilinmekte ise de erkekte testosteron, kadında östrojenin düzeyini arttırdığı için malignansi gelişimini tetikleyebileceğinden kuşulanılmaktadır<sup>34,35</sup>.

Metabolik çalışmalar ve hesaplamalar sonucu günlük 25-50 mg oral replasman tedavisi ile DHEA düzeylerinin genç erişkin düzeylerine ulaştırılabileceği belirtilmiştir<sup>36</sup>.

#### 2.4. Erkek Wistar Sıçanlarının Cinsel Gelişimi

Bir çalışmada, erkek Wistar sıçanlarının 22 günlükten 97 günlük oluncaya kadar geçen süredeki cinsel gelişimleri araştırılmıştır. Plazma testosteronunda ilk anlamlı yükselme 40-50. günlerinde olmuş ve 76. güne dek bu yükselme giderek artmıştır (5.4±0.9 ng/ml). Daha sonraki günlerde ise plazma testosteron düzeyi yetişkin yaşı olan 97. güne kadar giderek baskılanmıştır (2.0±0.3 ng/ml). Plazma prolaktin düzeyi de plazma testosteron düzeyine paralel olarak artmış ve 76. günde en üst düzeyine (9.2±0.9 ng/ml), 83-97. günlerde ise en düşük plato düzeyine ulaşmıştır (5.0±0.5 ng/ml). Plazma LH düzeyinde de 22. günden 83. güne kadar küçük ama anlamlı düzeyde bir yükselme görülmüştür. Plazma FSH düzeyi ise 22. günde yüksek olarak saptanmış, giderek artmış

ve 40. günde en üst düzeyine ( $15.4 \pm 0.6$  ng/ml) ulaşmış, daha sonra yavaşça düşmüş ve 76-97. günler arasında plato yapmıştır<sup>37</sup>.

Ventral prostatın fruktoz içeriğinde 50-63. günler arasında aniden yükselme olmuş ( $14.8 \pm 19.8$  µg) ve daha sonra anlamlı bir değişim olmamıştır. Seminal veziküldeki fruktoz içeriğinde ise 40 ile 63. günler arasında anlamlı bir artış ( $45.6 \pm 2.8$  µg) gözlenmiş ve platoya ulaşmıştır<sup>37</sup>.

Germinal epitelin gelişimi, seminifer tübüllerin kesitsel örneklerinde en ileri evredeki germ hücrelerinin varlığı ve aynı zamanda sperm üretimi (spermiyogenezin 15 ve 18. evrelerindeki spermatidlerin sayısına göre hesaplanarak) randomize olarak incelenmiştir. Yirmiiki günlük hayvanın testisinde, spermatosit I en ileri evredeki germ hücreleridir. Spermatogenezde 40. günde spermatidlerin olgunlaşma evresi başlamıştır (spermiyogenezde evre 15-18 arası). Ellinci günde testiste az miktarda da olsa olgun spermatidler (spermiyogenezde evre 19) bulunmuştur. Hayvan 63 günlük olduktan sonra, 19. evredeki spermatid sayısının giderek arttığı saptanmıştır. Sperm üretimi 97 güne kadar artmaya devam etmiştir<sup>37</sup>.

Bu bulgular, erkek Wistar sıçanlarının 40 ile 50. günler arasında puberte evresinde (vücut ağırlığı 180-200 gr) olduğunu ve tam olgunlaşmaya 83 ile 97. günlerde (vücut ağırlığı yaklaşık 300-400 gr) ulaştığını göstermektedir<sup>37</sup>.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Wistar Kyoto cinsi, ağırlığı 300-400 gr arasında değişen 4-5 aylık 37 adet erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (TIBDAM) kontrollü ortamdaki standart sıçan kafesleri içinde her kafeste en çok yedi sıçan olacak şekilde barındırıldı ve tüm işlemler 1986 Uluslararası Strasbourg Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesi koşullarına uygun olarak, Etik Kurul onayı ile veteriner hekim kontrolünde gerçekleştirildi. Sıçanlar, kemirgenlere özel palet yem ve su ile beslendi. Hayvan atıklarının uzaklaştırılması, su ve yemlerinin sağlanması, kafeslerinin temizlenmesi ve kontrolü merkezin veteriner hekimi ve deneyimli personelleri tarafından yapıldı.

Sıçanlar; kontrol, sham ve çalışma grupları olarak üç grupta incelendi. Kontrol grubunda 10, sham grubunda 7 ve deney grubunda 20 adet sıçan vardı. Deney grubunda yer alan 20 sıçana altı ay boyunca günde bir kez olmak üzere haftada beş gün, DHEAS'ın serum fizyolojik solüsyonunda hazırlanmış süspansiyonu sıçan başına 5 mg/kg olacak şekilde ağız yoluyla verildi. Kontrol grubundaki sıçanlara deney grubundaki sıçanlarla eş zamanlı olarak ağız yoluyla serum fizyolojik solüsyonu verildi. Beş tanesi deney, 2 tanesi kontrol grubundan olmak üzere toplam yedi sıçan beslenme esnasında aspirasyon sonucu olduğunu düşündüğümüz nedenle öldü.

Altıncı ayın sonunda sıçanlara anestezi için %2'lik ksilazine hidroklorür (Rompun) 6mg/kg ve ketamin hidroklorür (Ketalar) 75 mg/kg kombinasyonu intraperitoneal olarak uygulandı. Sıçanlar karın bölgeleri traş edildikten sonra supin pozisyonda ameliyat masasına yatırıldı. Karın alt kısımlarına yapılan 3 cm'lik insizyonla cilt, cilt altı, fasya ve periton açıldı. Mesane bulunup çevre dokulardan dikkatli bir şekilde disseke edildikten sonra prostat ve seminal veziküller, koagülasyon glandı ile birlikte blok halinde çıkarıldı ve insizyon toraksa doğru genişletilerek sternum açıldı. Enjektör yardımı ile intrakardiyak yoldan yaklaşık 3 ml kan alındı. Ardından insizyon inferiora doğru genişletilerek her iki testis çıkarıldı. Daha sonra sıçanlar servikal dislokasyon uygulanarak sakrifiye edildi. Grupları ve çıkarılma sıraları dikkate alınarak, preparatlar histolojik değerlendirme amacı ile içerisinde formaldehit bulunan flakonlara, kanlar ise hormonal değerlendirme için biyokimya tüplerine konuldu ve numaralandırıldı.

### 3.1. Biyokimyasal İnceleme

Total testosteron ve DHEAS seviyeleri Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda E170 immunoassay (Roche, Almanya) yöntemi ile ölçüldü.

### 3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Sıçanlardan disseke edilen prostat ve testis materyalleri %10'luk formaldehit de tespit edildikten sonra, rutin takip işlemlerinden geçirildi. Her sıçan için prostat ve testisten iki adet parafin blok hazırlandı. Parafin doku bloklarından yapılan 5 µ kalınlıktaki histolojik kesitler Hematoksilen-Eozin (H+E) ile boyandı. Hazırlanan örnekler ışık mikroskobunda değerlendirildi. Her üç grubun prostat dokularından hazırlanan histolojik kesitler, her preparat için rastgele seçilmiş üç alanda ve 200 mikroskobik büyütme sahasında değerlendirildi. Her alanda atrofi, glandlarda papiller komponent, hiperplazi varlığı ve stroma-gland oranı semi-kantitatif olarak derecelendirildi (0-2).

Yine her üç grubun testislerinden hazırlanan histolojik kesitlerde tüm doku Johnsen skorlaması (Tablo 1) kullanılarak değerlendirildi<sup>38</sup>.

**Tablo 1:** Testis histolojisinde Johnsen Skorlaması

|    |                                                                                                                           |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | Tam spermatogenez                                                                                                         |
| 9  | Çok sayıda geç spermatid, dizorganize tübüler epitel                                                                      |
| 8  | Birkaç geç spermatid                                                                                                      |
| 7  | Geç spermatid yok, çok sayıda erken spermatid                                                                             |
| 6  | Geç spermatid yok, birkaç erken spermatid, spermatid evresinde spermatogenez arresti, spermatid farklılaşmasında bozukluk |
| 5  | Spermatid yok, çok sayıda spermatosit                                                                                     |
| 4  | Spermatid yok, birkaç spermatosit, primer spermatosit evresinde spermatogenez arresti                                     |
| 3  | Yalnızca spermatogonia                                                                                                    |
| 2  | Germ hücreleri yok, yalnızca Sertoli hücreleri var                                                                        |
| 1  | Seminifer epitel hücreleri yok, tübüler skleroz var                                                                       |

### 3.3. İstatistiksel İnceleme

Histopatolojik inceleme amacıyla oluşturulan her bir kesitte üç alan stroma-gland oranı, papiller komponent, atrofi ve hiperplazi açısından değerlendirildi. Bu parametreler her bir alanda 0 (yok), 1 (düşük) ve 2 (yoğun) olarak skorlandı. Sonuç olarak her üç alanda saptanan skorlar toplandı ve her bir kesite ilişkin bir ortalama skor oluşturuldu. Bu oluşturulan skorda; her kesit en az 0 puan (üç alanın üçü de 0 = yok) en çok 6 puan (üç alanın üçü de 2 = yoğun olarak saptanmış) şeklinde skorlandı. Daha sonra skorlar kategorik değişken haline dönüştürüldü, 0 puan alanlar = yok, 1 ve 2 olan alanlar ise = var olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında skorların ve biyokimyasal değişkenlerin karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ise Ki kare testi veya Fisher'ın Exact testi ile yapıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı ( $p < 0.05/n$ ;  $n$ =karşılaştırma sayısı),  $P < 0.018$  anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama±standart sapma, medyan (min-max),  $n$  ve yüzde olarak ifade edildi.

## 4. BULGULAR

Gruplar arasında yapılan biyokimyasal sonuç analizinde DHEAS ve testosteron seviyeleri deney grubunda, kontrol ve sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.001$ ), (Tablo 2).

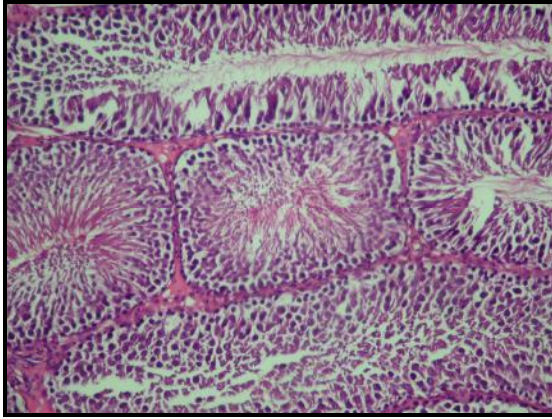
**Tablo 2:** Hormon Seviyelerinin Gruplara Göre Dağılımı

| GRUP             | DHEAS (ng/ml)<br>Ort±SS<br>Medyan (min-max) | TESTOSTERON (ng/ml)<br>Ort±SS<br>Medyan (min-max) |
|------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Sham<br>(n=7)    | 7.3±1.4<br>7.0 (5.5-9.8) ‡                  | 1.9±0.2<br>1.9 (1.6-2.2) ‡                        |
| Kontrol<br>(n=8) | 8.0±1.4<br>8.1 (5.7-9.9) <i>f</i>           | 1.9±0.4<br>1.9 (1.5-2.5) <i>f</i>                 |
| Deney<br>(n=15)  | 280.6±71<br>246.4 (196.4-393.3)             | 3.9±0.6<br>4.1 (2.8-5.1)                          |

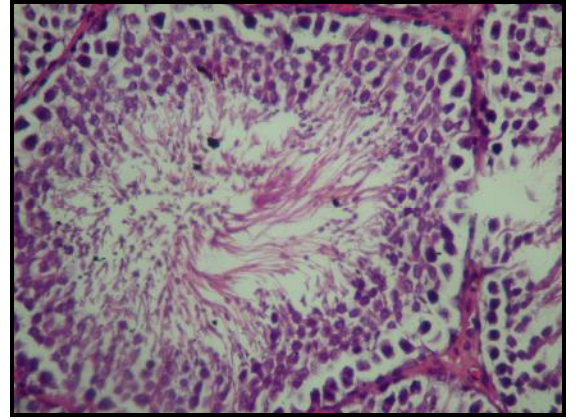
*f*  $p<0.001$  kontrol grubu ile deney grubu arasında

‡  $p<0.001$  sham grubu ile deney grubu arasında

Testislerden hazırlanan preparatların histolojik incelemesinde seminifer tübüllerdeki spermatogenezin tam olduğu ve Johnsen skorlamasına göre deney, kontrol ve sham grupları arasında skorlamada fark olmadığı görüldü (Şekil 6,7).



**Şekil 6:** Deney grubunda spermatogenezin izlendiği seminifer tübüllere sahip testis dokusu (H+E x200)



**Şekil 7:** Deney grubunda spermatid içeren seminifer tübül (H+E x400)

Prostattan hazırlanan preparatların histolojik incelemesi sonucunda ortaya çıkan stroma-gland oranı, papiller komponent, atrofi ve hiperplazi skorlarının gruplar arasındaki istatistiksel dağılımı Tablo 3’de izlenmektedir.

**Tablo 3:** Stroma-Gland Oranı, Papiller Komponent, Atrofi ve Hiperplazi Skorlarının Gruplara Göre Dağılımı (1)

| GRUP             | Stroma- Gland Oranı<br>Ort±SS<br>Medyan (min-max) | Papiller Komponent<br>Ort±SS<br>Medyan (min-max) | Atrofi Derecesi<br>Ort±SS<br>Medyan (min-max) | Hiperplazi Derecesi<br>Ort±SS<br>Medyan (min-max) |
|------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Sham<br>(n=7)    | 4.2±1.2<br>4 (3-6)                                | 3.4±1.5<br>3 (2-5)                               | 4.4±0.5<br>4 (4-5) <sup>†††</sup>             | 2.1±0.3<br>2 (2-3)                                |
| Kontrol<br>(n=8) | 3.7±1.0<br>3.5 (3-6)                              | 4.4±1.9<br>5 (0-6)                               | 2.9±1.0**                                     | 2.8±1.2<br>3 (1-5)                                |
| Deney<br>(n=15)  | 3.2±1.2<br>3 (1-6)                                | 2.9±1.2<br>3 (0-5)                               | 0.9±0.9 <sup>fff</sup><br>1 (0-2)             | 2.7±1.1<br>2 (1-5)                                |

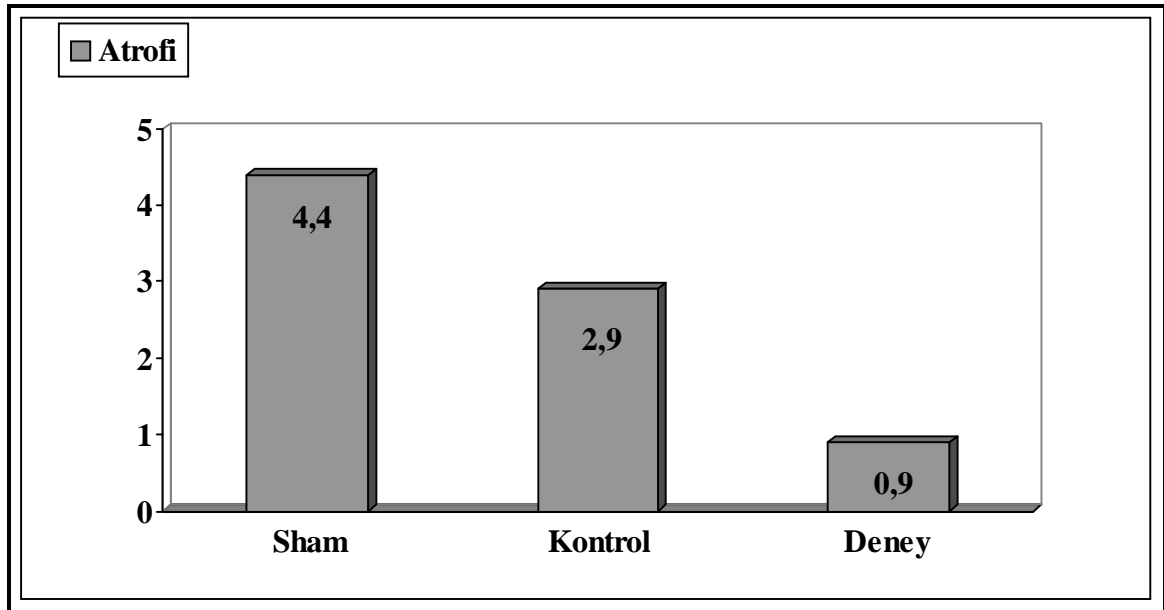
\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 sham ile kontrol grubu arasında

f p<0.05, ff p<0.01, fff p<0.001 kontrol grubu ile deney grubu arasında

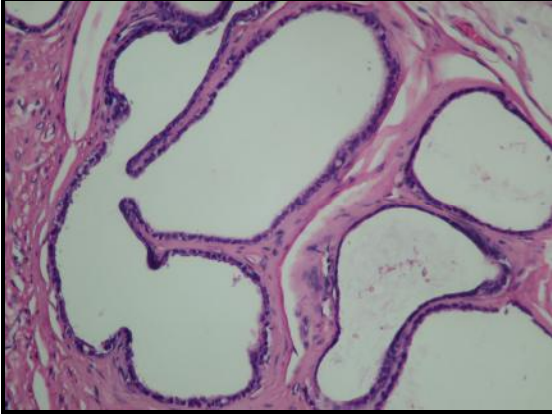
‡ p<0.05, ‡‡ p<0.01, ‡‡‡ p<0.001 sham grubu ile deney grubu arasında

Deney grubunda atrofi skorunun sham grubuna ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p=0.001 ve p=0.01), (Şekil 9, 10, 11). Stroma-gland oranı, papiller komponent ve hiperplazi varlığı skoru gruplar arasında farklılık göstermedi (Şekil 12).

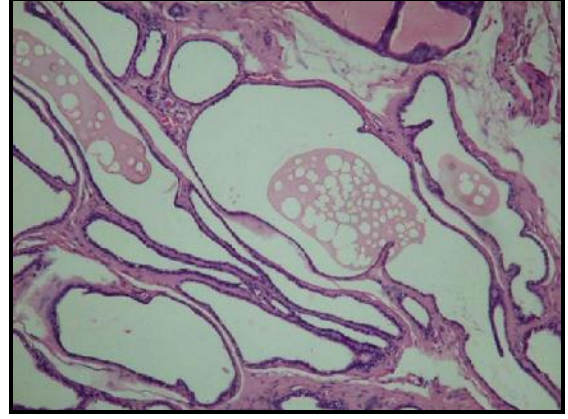
Atrofi skorunun gruplara göre dağılımı Şekil 8’de izlenmektedir. Her üç gruptaki skor ortalamaları birbirinden istatistiksel olarak farklıdır.



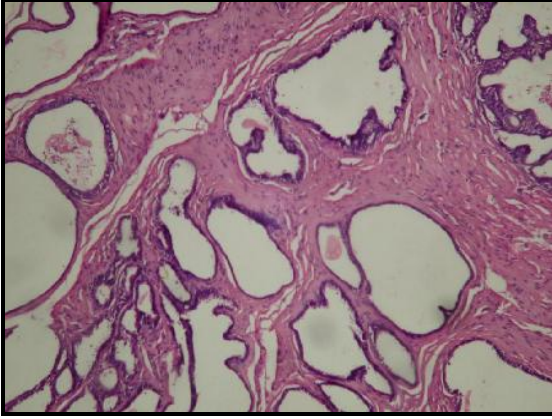
**Şekil 8:** Atrofi skorunun gruplara göre dağılımı



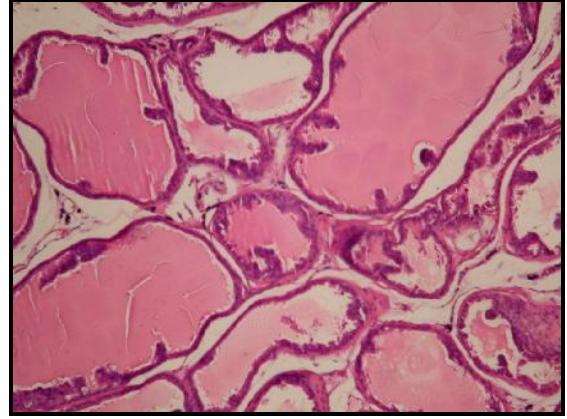
**Şekil 9:** Kontrol grubunda prostatta atrofik glandlar (H+E x200)



**Şekil 10:** Sham grubunda prostatta atrofik glandlar (H+E x100)

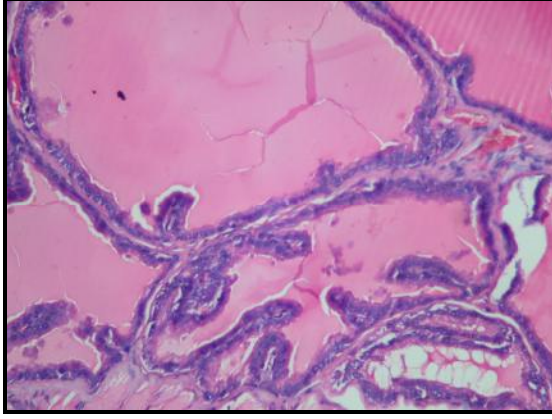


**Şekil 11:** Kontrol grubunda prostatta atrofik glandlar (H+E x100)

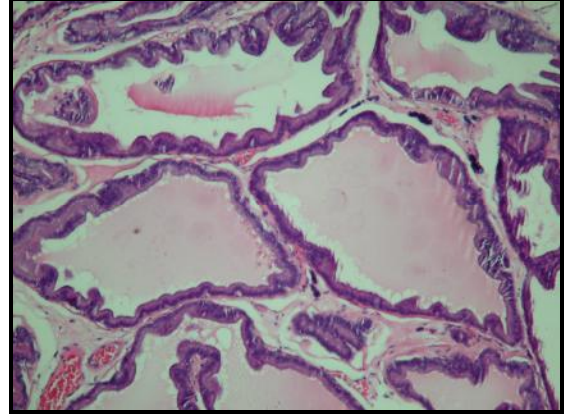


**Şekil 12:** Deney grubunda prostatta atrofiye uğramamış glandlar (H+E x100)

Sıçanlarda stroma-gland oranı, papiller komponent, atrofi ve hiperplazi kriterleri kategorik değişken olarak incelendiğinde ise; Sham grubuna göre deney grubunda stroma-gland oranı yüzdesi, papiller değişim yüzdesi ve hiperplazi yüzdesi deney grubuna göre anlamlı fark göstermez iken (sırası ile  $p=0.09$ ,  $p=0.6$  ve  $p=0.2$ ) atrofi yüzdesi anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0.05$ ), (Şekil 13, 14). Aynı parametreler deney grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise benzer sonuçlar elde edildi (Tablo 4). Stroma-gland oranı, papiller komponent ve hiperplazi varlığı deney grubuna göre anlamlı fark göstermez iken (sırası ile  $p=0.6$ ,  $p=0.1$  ve  $p=0.6$ ) atrofi varlığı yüzdesi deney grubunda anlamlı olarak daha düşük idi ( $p = 0.03$ ).



**Şekil 13:** Kontrol grubunda prostat glandularındaki artmış papiller komponent (H+E x200)



**Şekil 14:** Deney grubunda prostatta glandüler hiperplazi (H+E x100)

**Tablo 4:** Stroma-Gland Oranı, Papiller Komponent, Atrofi Ve Hiperplazi Skorlarının Gruplara Göre Dağılımı (2)

|                            |           | GRUP                  |                       |          | TOTAL    |
|----------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|----------|----------|
|                            |           | Sham                  | Kontrol               | Deney    |          |
| <b>Stroma-Gland Oranı</b>  | Yok n     | 2                     | 4                     | 10       | 16       |
|                            | Var n (%) | 5 (71.4)              | 4 (50.0)              | 5 (33.3) | 14(46.7) |
| <b>Papiller Komponent</b>  | Yok n     | 2                     | 1                     | 7        | 10       |
|                            | Var n (%) | 5 (71.4)              | 7 (87.5)              | 8 (53.3) | 20(66.7) |
| <b>Atrofi Derecesi</b>     | Yok n     | 0                     | 0                     | 6        | 6        |
|                            | Var n (%) | 7(100.0) <sup>‡</sup> | 8(100.0) <sup>f</sup> | 9(60.0)  | 24(80.0) |
| <b>Hiperplazi Derecesi</b> | Yok n     | 7                     | 5                     | 11       | 23       |
|                            | Var n (%) | 0(0.0)                | 3(37.5)               | 4(26.7)  | 7(23.3)  |

<sup>f</sup> p<0.05 kontrol grubu ile deney grubu arasında

<sup>‡</sup> p<0.05 sham grubu ile deney grubu arasında

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde yaşlanma ve beraberinde getirdiği sağlık sorunları insanları bu konuyla ilgili çözüm arayışlarına itmektedir. İnsanlar yaşlanmaya yol açan faktörleri davranışsal ya da tıbbi olarak önlemeye, yaşam kalitelerini arttırmaya çalışmakta ve bu yöntem de anti-aging olarak isimlendirilmektedir. Anti-aging kelime anlamı olarak yaşlanmaya zıt olmak, yani genç kalmak olarak ifade edilebilir. Anti-aging tedavinin amacı; genel vücut sağlığını en iyi düzeye getirmek ve korumak, kişinin zinde ve sağlıklı hissetmesini sağlamak, bağışıklık sistemini güçlendirmek, vücudun yağ kütesini azaltıp kas kütesini ve kemik gücünü arttırmak, hafıza ve kavrama yeteneğini güçlendirmek, sağlıklı bir cilt ve vücut hatları elde etmek şeklinde özetlenebilir.

Östrojen ve progesteron ile yapılan hormon replasman tedavileri son 20 yılda batılı kadınlar arasında yaygın olarak kullanılmış ve bu da “neden yaşlandıkça eksilen diğer hormonları da yerine koymuyoruz ve neden erkekler için de yerine koyma tedavisi uygulamıyoruz” sorularını akla getirmiştir<sup>1</sup>.

Anti-aging; periyodik sağlık kontrolleri, uygun bir beslenme, kişiye uygun egzersiz programları, hormon replasman tedavisinin yanı sıra serbest radikallerle mücadele amacıyla vitamin, mineral, antioksidan kullanımı ve stresle başa çıkmayı kapsar. Günümüzde östrojen ve progesterona ek olarak testosteron, DHEA, insan büyüme hormonu gibi hormonlar yanında melatonin, A, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, E, folik asit gibi vitaminler, demir ve çinko gibi mineraller ve bunlara ek olarak çeşitli antioksidanlar da anti-aging’de kullanılabilirler.

Bu çalışmada, günümüzde bu kadar geniş bir yere sahip bir anti-aging ilaç olarak kullanılan DHEAS’ın kronik kullanımının, androjen bağımlı organlardan testis ve prostat üzerine olan etkileri incelendi. DHEA ve DHEAS adrenal bezden salgılanan major sekretuar steroidlerdir. Esas olarak erkek plazmasındaki tüm DHEA adrenal korteks kaynaklıdır ve insandaki günlük üretim miktarı 10-30 mg’dır<sup>14</sup>. DHEA pulsatil ve sirkadiyen biçimde salınırken, DHEAS’ta buna benzer seviye değişiklikleri olmaz ve DHEA’un ortalama düzeyi ile uyum gösterir. Bu nedenle klinik ve laboratuvar çalışmalarında DHEAS’ın serum seviyeleri kullanılır<sup>39</sup>. DHEA salınımı ACTH tarafından uyarılır, ancak DHEAS’ın azalan stimülasyonunun sorumlusu yaşın ilerleyişidir. Orentreich ve arkadaşları erken erişkinlik döneminde DHEAS

konsantrasyonlarının en yüksek düzeye ulaştığını, bunu takiben de erişkinlik hayatı boyunca DHEAS düzeylerinin sabit bir düşüş izlediğini ve 70-80 yaşlarında genç erişkinlik dönemi konsantrasyonlarının yalnızca %10-20'si düzeyine indiğini belirtmişlerdir<sup>30</sup>. Rotter ve arkadaşları ise bu düşüşte genetiğin de önemli bir etken olduğunu göstermişlerdir<sup>40</sup>. Çalışmamızda, sıçanlara altı aylık kronik DHEAS verilmesi serum DHEAS düzeyini ortalama  $8.0 \pm 1.4$  ng/ml'den  $280.6 \pm 71$  ng/ml düzeylerine yükseltti ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ).

Svec ve arkadaşları DHEA'nun çok işlevli bir hormon olduğunu ve kansere karşı, bağışıklık sistemini kuvvetlendirici, nörotropik ve anti-aging etkilerinin olduğunu bildirmiştir<sup>32</sup>. Berr ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif kohort çalışmada (622 kişi ve 65 yaş üzeri) erkeklerdeki düşük DHEA düzeylerinin kısa dönemde artmış mortaliteyle anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur<sup>41</sup>. Benzer olarak Trivedi ve arkadaşları 65 yaş üzerindeki 963 erkek ve 1171 kadında yaptıkları çalışmada kadın ve erkek yaşam süreleri üzerine tüm nedenlerden ve kardiyovasküler hastalıktan dolayı olan mortaliteleri, DHEAS düzeyleri en düşük olan erkeklerde en yüksek bulmuş, ancak kadınlardaki DHEAS düzeyleriyle mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır<sup>42</sup>.

Yen, DHEA alan yaşlı ilerlemiş erkeklerde kas kütlelerinde ve gücünde artış ve yağ dokusunda azalma olduğunu belirtmiştir<sup>43</sup>.

Labrie ve arkadaşları DHEA verilmesinin postmenapozal kadınların cildinde androjenik etkilere, vagina epitelinde ise östrojenik etkilere yol açtığını bulmuşlardır<sup>44</sup>. Baulieu ve arkadaşları yaşlı bireylere DHEA verilmesinin cildin hidrasyonunu düzelttiğini belirtmiştir<sup>45</sup>.

Feldman ve arkadaşları serum DHEA düzeyi ile erektil disfonksiyon arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiş ve bu çalışmada ölçülen diğer 16 hormonla anlamlı bir ilişki gösterememiştir<sup>33</sup>. Reiter ve arkadaşları erektil disfonksiyon yakınması olan hastalarda ve sağlıklı insanlarda DHEAS düzeylerini ölçmüş ve sağlıklı insanlarda yaş ile uyumlu bir azalma olduğunu, ancak bu azalmanın erektil disfonksiyon yakınması olan hastalarda dört kat daha fazla olduğunu saptamışlardır<sup>46</sup>.

Bu kadar iyi etkilere sahip olduğu düşünülen DHEA'un ilaç olarak kullanılırken yol açabileceği yan etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir, ancak erkekte testosteron, kadında östrojenin seviyesini arttırdığı için malignansi gelişimini

tetikleyebileceği düşünülmektedir. Stoll ve arkadaşları DHEA'un meme kanseri riskini arttıracaklarını belirtmişlerdir<sup>47</sup>.

Klinisyenler arasında oral DHEA kullanımı ile ilgili en büyük korku, prostat kanserine veya hiperplazisine yol açmak ya da bu durumu tetiklemektir ve DHEA tedavisinin testosteronu arttırması bu korkuyu haklı kılmaktadır. Horton ve Mac Donald yaptıkları iki ayrı çalışmada plazmadaki testosteronun % 1'inden daha azının DHEA'dan elde edildiğini belirtmişlerdir<sup>25,26</sup>. Rhoden ve arkadaşları sıçanlara DHEA vererek yaptıkları çalışmada plazma testosteron miktarının ortalama 2.5 kat arttığını saptamışlardır<sup>48</sup>. Bizim çalışmamızda ise sıçanlara 6 aylık kronik DHEAS verilmesi serum testosteron düzeyini ortalama 1.9±0.4 ng/ml'den 3.9±0.6 ng/ml düzeyine yükseltti ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001).

Adrenal korteksin hiperstimülasyonunun, prostat bezi büyümesini stimüle edebilen adrenal steroidlerin aşırı yapımına neden olabileceğine ilişkin kanıt vardır. Örneğin; insanlarda, neoplazi ya da adrenal bezin hiperplazisinden kaynaklanan adrenal korteks hiperfonksiyonuyla immatür erkeklerde anormal virilizasyon görülebilir. Kemirgenlerde adrenallerin aşırı stimülasyonu, testiküler androjenlerin yokluğunda bile sınırlı bir prostat büyümesini indükleyebilir. Hayvanları kastrasyona uğratmak için ekzojen ACTH uygulanmasının, aksesuar dokularının büyümesinde önemli artış sağladığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Tullner, Tisell ve Walsh'un sıçanlarla yaptıkları üç ayrı deneysel çalışma bu görüşleri desteklemektedir<sup>49,50,51</sup>.

Morgantaler'in testosteron tedavisi alan, parmakla rektal muayene bulgusu ve prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi normal 77 hipogonadik erkeğin 11'inde biyopsi ile prostat kanseri saptaması konu hakkındaki endişeleri arttırmıştır<sup>35</sup>. Morley ve arkadaşları testosteron tedavisi sonrası ortalama PSA seviyesinin üç ay içerisinde 1.7 mg/dl'den, 2.5 mg/dl'ye yükseldiğini göstermişlerdir<sup>52</sup>. Tenover benzer şekilde testosteron tedavisi ile üç ay içerisinde PSA seviyelerinde ortalama 0.6 mg/dl artış olduğunu göstermiştir<sup>53</sup>. Nomura, Behere ve Cooper arkadaşlarıyla yaptıkları üç ayrı plasebo kontrollü çalışmada androjen replasmanı alan hastalarda prostat hacmi, PSA düzeyi ve obstrüktif semptomlarda hafif bir artış olabileceğini göstermişlerdir<sup>54,55,56</sup>. Son yıllarda, uzun etkili testosteron undekanoat preparatının yaklaşık iki yıl süre ile kullanımı sonrasında prostat hacmini hafif arttırdığı, ancak bu artışın klinik açıdan önemsiz olduğu ve PSA değerlerinde anlamlı değişiklik yapmadığı bildirilmiştir<sup>57</sup>.

Bu görüşlerin aksine literatürdeki pek çok çalışma androjen replasmanının normal prostatı olan erkeklerde prostat kanserini indüklediğini göstermektedir. Reiter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 50 mg/gün DHEA verilen kişilerde prostat hacminde herhangi bir değişiklik olmamıştır. İşeme sonrası idrar rezidüsünde veya serum PSA'sında da bir değişikliğe yol açmamıştır<sup>58</sup>. İşeme semptomlarına DHEA'nun hiçbir etkisinin olmadığı konusunda benzer veriler Flynn ve arkadaşları tarafından da üç aylık bir gözleme dönemi sonrasında bildirilmiştir<sup>59</sup>.

Bosland ve arkadaşları ise yaşlanma esnasındaki testosteron düşüşünün prostatik tümöral büyüme (benign ya da malign) lehine olduğunu göstermişlerdir. Düşük testosteron ya da intraprostatik dihidrotestosteron düzeylerinin daha agresif kanserlerle birliktelik gösterdiğini söylemiş ve epidemiyolojik verilerin ayrıntılı incelemesi sonucunda seks steroidleri ile prostat kanseri arasında bir ilişki saptamamışlardır<sup>60</sup>.

Bizim çalışmamızda, DHEAS deney grubundaki sıçanların prostat hücrelerinde atrofiye gitmeyi engellemiş, ancak hipertrofiye ya da hiperplaziye yol açmamıştır. Histolojik incelemelerde prostat hücrelerinde atipi, displazi ve prostatik intraepitelyal neoplazi gibi malignansi yönünde olabilecek herhangi bir bulguya rastlanmadı. Hayvan verilerinin insanlara uygulanması esnasında çok dikkatli olunması gerekiyorsa da bu sonuçlar DHEAS'ın fertilitede önemli bir organ olan prostatın volümünü koruduğunu, ancak hiperplaziye yol açmadığını göstermektedir. Isaacs, normal plazma testosteron düzeylerinde prostat hücrelerinden günde yalnızca %2.1'inin öldüğü, kastrasyon sonrası testosteron normal düzeyin %10'unun altına düştüğünde ise hücre ölümünün %20.8'e kadar çıktığı ve tekrar eksojen testosteron verilmesi ile birlikte hücre ölümünün inhibe olduğu verilerine dayanarak, androjenlerin yalnızca prostatın hücresel proliferasyonuna değil aynı zamanda planlı hücre ölümüne de etkisinin olabileceğini ileri sürmüştür<sup>61</sup>.

Bizim bulgularımızdan farklı olarak Rhoden ve arkadaşları yaptıkları deneysel bir çalışmada DHEA verilen sıçanların prostat ağırlıklarında ve histolojik incelemelerinde bir değişiklik bulamadıklarını bildirmiş ve bunu DHEA'nun zayıf androjenik etkisine bağlamışlardır<sup>48</sup>. Öte yandan uzun süre kullanımının malignansi yönünde bir değişime yol açmadığını, ancak DHEA verilmesinin testosteronu arttırdığının bilinmesinden dolayı da özellikle malignansi yönünden risk altında olan bireylerde dikkatli kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Testis ve uzun süreli androjen tedavisi konusunda yaptığımız literatür incelemesinde sağlıklı insanlarda androjen replasmanının testis üzerindeki histolojik etkileri ile ilgili bir çalışmaya rastlanmadı, ancak sıçanlara uzun süre DHEA verilen bir çalışma sonunda testislerin ağırlıkları ölçülmüş ve deney grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır<sup>48</sup>. Çalışmamızda, kronik DHEAS'ın sıçanlara verilmesi sonrasında Johnsen skorlamasına göre yapılan histolojik incelemede her üç grupta da histolojik bir farklılık saptanmadı. Hipotalamus-hipofiz-testis aksı düşünüldüğünde ilk bakışta testosteronun ideal bir erkek hormonal kontrasepsiyon yöntemi olarak kullanılabilmesi akla gelmektedir. Testosteron, hipofizer LH ve FSH salınımını baskılar ve bu da seminifer tübüllere komşu Leydig hücrelerinden salınan ve spermatogenez için gerekli olan intratestiküler androjen üretimini azaltarak kontrasepsiyona neden olur<sup>62</sup>. Buna karşılık Udagawa ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada sıçanlarda oluşturulan kimyasal hasarlanma sonrasında testosteron verilmesinin tübüler hasarı azalttığı ve spermatogenezini düzelttiği bildirilmiştir<sup>63</sup>.

Bu çalışmada, DHEAS'ın kronik kullanımının plazma testosteron ve DHEAS düzeyini arttırdığı ve aynı zamanda prostatı atrofiye gitmekten koruduğu tespit edilmiştir. Testisler üzerinde ise beklediğimiz aksine herhangi bir histolojik değişiklik tespit edilememiştir. Androjen replasman tedavisinin yan etkileri konusunda, gerek literatürde sağlıklı insan testisleri üzerine çok fazla çalışma olmaması ve gerekse prostat kanseri olan hastalarda kullanımının kontrendike olması dışında bir görüş birliği bulunmaması nedeni ile yanıt bekleyen birçok sorunun olduğu ve yeni çalışmalara gerek duyulduğu bir gerçektir.

## 6. SONUÇ

Dünya nüfusunun giderek yaşlandığı günümüzde anti-aging tedavilere ilgi artmakta ve bu amaçla hormon replasman tedavileri kullanılmaktadır. Bu hormonlardan belki de en popüler olanları DHEA ve DHEAS'tır. Bu denli gündemde olmasına ve yararlı olduğunun düşünülmesine karşın, yan etkileri konusunda çok fazla bilgi olmaması nedeniyle çalışmada DHEAS'ın androjen bağımlı organlardan prostat ve testis üzerine olan etkileri araştırıldı. Çalışma, uzun süreli DHEAS kullanımının prostat ve testis üzerine zararlı etkilerinin olmadığını, hatta fertilitenin devamı için önemli bir organ olan prostatı atrofiden koruduğunu gösterdi. Aynı zamanda kronik DHEAS kullanımının serum testosteron ve DHEAS seviyelerini yükselttiği saptandı.

Bu bulguların DHEA ve DHEAS'ın etkilerinin ortaya konulmasında literatüre ek veri ve bilgi sağlayabileceği inancındayız.

## KAYNAKLAR

1. **Miller CA.** Hormones as antiaging remedies. *Geriatric Nurs*, **2001**; 2:111-112.
2. **Hornsby PJ.** DHEA: a biologist's perspective. *J Am Geriatric Soc*, **1997**; 45:1395-1401.
3. **Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS.** Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab*, **1994**; 78(6):1360-1367.
4. **Herbert J.** The age of dehydroepiandrosterone. *Lancet*, **1995**; 345:1193.
5. **Hofbauer LC, Allolio B, Arlt W.** Dehydroepiandrosterone supplementation in elderly men: the role of estrogens versus androgens on the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab*, **2002**; 87:4009
6. **Tanagho EA.** Anatomy of the genitourinary tract. In: Tanagho EA, McAninch JW, Eds. *Smith's General Urology*, 16. Edition, New York: McGraw-Hill Co, **2004**: 1-17.
7. **Eichenauer R.** Testis, epididim ve skrotum. In: Eichenauer R, Vanherpe H, Eds. Çeviri: Diren M, *Üroloji Klinik Kılavuzu*, İstanbul: Yüce Yayınları, **1995**: 321-344.
8. **Aytekin Y, Solakoğlu S.** Erkek üreme sistemi histolojisi. Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Usta MF, Kendirci M, Editörler. *Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi*, İstanbul: Acar Matbaacılık, **2004**: 35-60.
9. **Sarıkaya Ş.** Genital embriyoloji. *Türk Üroloji Yeterlilik Kurulları Sınav Hazırlık Kitabı 2006*, İstanbul: Kongre Basımevi, **2006**: 31-36.
10. **Weinbauer GF, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E.** Physiology of testicular function. In: Nieschlag E, Behre HM Eds. *Andrology*, 2<sup>nd</sup> Ed, Berlin:Springer-Verlag Co, **2000**: 24-61.
11. **Orhan İ.** Erkek üreme fizyolojisi. *Türk Üroloji Yeterlilik Kurulları Sınav Hazırlık Kitabı 2006*, İstanbul: Kongre Basımevi, **2006**: 250-252.
12. **Guyton CA, Hall JE.** Erkek üreme ve hormonal fonksiyonlar. *Tıbbi Fizyoloji*, Onuncu Baskı, İstanbul: Tavaslı Matbaacılık, **2001**: 916-928.
13. **Schlegel PN, Hardy M.** Male reproductive physiology. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ Eds. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ Eds. *Campbell's Urology*, 8. Ed, Vol 2, Philadelphia: WB. Saunders Co, **2002**: 1437-1474.
14. **Partin AW, Rodriguez R.** The molecular biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ Eds. *Campbell's Urology*, 8. Ed, Vol 2, Philadelphia: WB. Saunders Co, **2002**: 1237-1296.
15. **Lowsley OS.** The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *Am J Anat*, **1912**; 13: 299-346.
16. **McNeal JE.** The prostate and prostatic urethra: A morphologic study. *J Urol*, **1972**; 107:1008.
17. **Brooks JD.** Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ Eds. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ Eds. *Campbell's Urology*, 8. Ed, Vol 1, Philadelphia: WB. Saunders Co, **2002**: 41-80.

18. **Dere F.** Ductus deferens ve prostat yapısı. *Anatomi Ders Kitabı*. 1. Baskı, 2. Cilt, Adana: Okullar Pazarı Kitabevi, **1989**: 682-690.
19. **Tanagho EA.** Embryology of the genitourinary system. In: Tanagho EA, McAninch JW, Eds. *Smith's General Urology*, 16. Ed, New York: McGraw-Hill Co, **2004**: 18-30.
20. **Kayıgil Ö.** Erkek infertilitesinde tanı yöntemleri. *Türk Üroloji Yeterlilik Kurulları Sınav Hazırlık Kitabı 2006*, İstanbul: Kongre Basımevi, **2006**: 266-268.
21. **Hulley A, Grady D, Bush T.** Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*, **1998**; 280: 605-613.
22. **Yaffe K, Haan M, Byers A, Tangen C, Kuller L.** Estrogen use, APOE, and cognitive decline: evidence of gene-environment interaction. *Neurology*, **2000**; 54(10): 1949-1954.
23. **Butler RN, Fossel M, Pan CX, Rothman D J, Rothman S M.** Anti-aging medicine. 2. Efficacy and safety of hormones and antioxidants. *Geriatrics*, **2000**; 55(7): 48-52, 55-56, 58.
24. **Allolio B, Arlt W.** DHEA treatment: Myth or reality? *Trends Endocrinol Metab*, **2002**; 13(7): 288-294.
25. **Horton RJ.** Androgen hormones and prehormones in young and elderly men. In: Grayhack JT, Wilson JD, Scherbenske MJ Eds. Benign Prostatic Hyperplasia. *Proceedings of workshop sponsored by Kidney Disease and Urology Program of the NIAMDD*. Washington DC: US Government Printing Office, **1976**: 183-188.
26. **Mac Donald PC.** Origin of estrogen in man. In Grayhack JT, Wilson JD, Scherbenske MJ Eds. Benign Prostatic Hyperplasia. *Proceedings of workshop sponsored by Kidney Disease and Urology Program of the NIAMDD*. Washington, DC: US Government Printing Office, **1975**. Washington DC: US Government Printing Office, **1976**: 191-192.
27. **Bredorick AG, Lue FT.** Evaluation and non-surgical management of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ Eds. *Campbell's Urology*, 8. Ed, Vol 2, Philadelphia: WB. Saunders Company, **2002**: 1619-1671.
28. **Sizonenko PC, Paunier L.** Hormonal changes in puberty III: Correlation of plasma dehydroepiandrosterone, testosterone, FSH, and LH with stages of puberty and bone age in normal boys and girls and in patients with Addison's disease or hypogonadism or with premature or late adrenarache. *J Clin Endocrinol Metab*, **1975**; 41(5):894-904.
29. **Palmert MR, Hayden DL, Mansfield MJ, Crigler JF Jr, Crowley WF Jr, Chandler DW, Boepple PA.** The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: evidence that adrenarache is a gradual process. *J Clin Endocrinol Metab*, **2001**; 86(9):4536-4542.
30. **Orentreich N, Brind J L, Rizer R L, Vogelmann J H.** Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*, **1984**; 59(3): 551-555.
31. **Orentreich N, Brind JL, Vogelmann JH, Andres R, Baldwin H.** Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, **1992**; 75(4):1002-1004.
32. **Svec F, Porter JR.** The actions of exogenous dehydroepiandrosterone in experimental animals and humans. *Proc Soc Exp Biol Med*, **1998**; 218 (3): 174-191.

33. **Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB.** Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, **1994**; 151(1): 54-61.
34. **Poortman J, Prenen J A, Schwarz F, Thijssen J H.** Interaction of delta-5-androstene-3beta, 17beta-diol with estradiol and dihydrotestosterone receptors in human myometrial and mammary cancer tissue. *J Clin Endocrinol Metab*, **1975**; 40(3): 373-379.
35. **Morgentaler A, Bruning CO 3rd, DeWolf WC.** Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA*, **1996**; 276 (23): 1904-1906.
36. **Maas D, Jochen A, Lalande B.** Age-related changes in male gonadal function. Implications for therapy. *Drugs Aging*, **1997**; 11(1): 45-60.
37. **Zanato VF, Martins MP, Anselmo-Franci JA, Petenusci SO, Lamano-Carvalho TL.** Sexual development of male Wistar rats. *Brazilian J Med Biol Res*, **1994**; 27:1273-1280.
38. **Johnsen SG.** Testicular biopsy score count a method for registration of spermatogenesis in human testis. *Hormones*, **1970**; 1: 2-25.
39. **Hinson JP, Raven PW.** DHEA deficiency syndrome: a new term for old age? *J Endocrinol*, **1999**; 163:1.
40. **Rotter JI, Wong FL, Lifrak ET, Parker LN.** A genetic component to the variation of dehydroepiandrosterone sulfate. *Metabolism*, **1985**; 34: 731-736.
41. **Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues JF, Baulieu EE.** Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: a French community-based study. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1996**; 93(23): 13410-13415.
42. **Trivedi DP, Khaw KT.** Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, **2001**; 86(9): 4171-4177.
43. **Yen SS.** Replacement of DHEA in aging men and women. Potential remedial effects. *Ann New York Acad Sci*, **1995**; 774:128-142
44. **Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Candas B.** Effect of 12 month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, **1997**; 82:3498-3505.
45. **Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Faucounau V, Girard L, Hervy MP, Latour F, Leaud MC, Mokrane A, Pitti-Ferrandi H, Trivalle C, de Lacharriere O, Nouveau S, Rakoto-Arison B, Souberbielle JC, Raison J, Le Bouc Y, Raynaud A, Girerd X, Forette F.** Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosteronesulfate and aging: contribution of the dehydroepiandrosterone. Age study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2000**; 97:4279-4284.
46. **Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G, Klingler HC, Mark I, Auterith A, Marberger M.** Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations in men with erectile dysfunction. *Urology*, **2000**; 55(5): 755-758.
47. **Stoll BA.** Dietary supplements of dehydroepiandrosterone in relation to breast cancer risk. *Eur J Clin Nutr*, **1999**; 53:771-775.

48. **Rhoden EL, Gobbi D, Rhoden CR, Metni E, Roehle AN, Hartmann A, Morgentaler A.** Effects of chronic administration of dehydroepiandrosterone on serum testosterone levels and prostatic tissue in rats. *J Urol*, **2003**; 170:2101-2103.
49. **Tullner WW.** Hormonal factors in the adrenal dependent growth of the rat ventral prostate. In: Vollmer EP Ed: *Biology of the Prostate and Related Tissues (NCI Monograph 12)*. Bethesda: National Cancer Institute, **1963**; p 211.
50. **Tisell LE.** Effect of cortisone on the growth of the ventral prostate, the dorsolateral prostate, the coagulating gland and the seminal vesicles in castrated adrenalectomized and in castrated non-adrenalectomized rats. *Acta Endocrinol*, **1970**; 64: 637-655.
51. **Walsh PC, Gittes RF.** Inhibition of extratesticular stimuli to prostatic growth in the castrate rat by antiandrogens. *Endocrinology*, **1970**; 87: 624-627.
52. **Morley JE, Perry HM 3rd, Kaiser FE, Kraenzle D, Jensen J, Houston K, Mattammal M, Perry H M Jr.** Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc*, **1993**; 41(2): 149-152.
53. **Tenover JS.** Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab*, **1992**; 75(4): 1092-1098.
54. **Nomura A, Heilbrun LK, Stemmermann GN, Judd HL.** Prediagnostic serum hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Res*, **1988**; 48(12): 3515-3517.
55. **Behre H M, Bohmeyer J, Nieschlag E.** Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol*, **1994**; 40(3): 341-349.
56. **Cooper CS, Perry PJ, Sparks AE, MacIndoe JH, Yates WR, Williams RD.** Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol*, **1998**; 159(2): 441-443.
57. **Bresink J, Elliesen J.** Expert report on the clinical documentation of Nebido. *Clinical expert report no. A18149*. **2003**; data on file.
58. **Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G, Pokorny A, Gruber DM, Huber JC, Marberger M.** Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Urology*, **1999**; 53(3): 590-594.
59. **Flynn MA, Weaver-Osterholtz D, Sharpe-Timms KL, Allen S, Krause G.** Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans. *J Clin Endocrinol Metab*, **1999**; 84(5): 1527-1533.
60. **Bosland MC.** The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr*, **2000**; 27:39-66.
61. **Isaacs JT.** Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *Prostate*, **1984**; 5: 545-557.
62. **Nieschlag E, Behre HM, Engelmann U, Schwarzer U.** Male contribution to contraception. In: Nieschlag E, Behre HM Eds. *Andrology*, 2<sup>nd</sup> Ed, Berlin: Springer-Verlag Co, **2000**: 399-418.
63. **Udagawa K, Ogawa T, Watanabe T, Tamura Y, Kita K, Kubota Y.** Testosterone administration promotes regeneration of chemically impaired spermatogenesis in rats. *Int J Urol*, **2006**; 13:1103-1108.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Cem Şah  
**Doğum Tarih ve Yeri** : 31.08.1975 / Hatay  
**Medeni Durumu** : Bekar  
**Adres** : Toros Mah. 98.Sok. Selvi Apt. Kat:3,D:8  
Seyhan/Adana  
**Telefon** : 0 532 4657367  
**Faks** : 0 322 3387087  
**E-posta** : [urocemsah@yahoo.com](mailto:urocemsah@yahoo.com)  
**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : İstanbul Tıp Fakültesi  
**Varsa Mezuniyet Derecesi** : -  
**Görev Yerleri** : -  
**Dernek Üyelikleri** : Çukurova Üroloji Derneği, Dünya Endoüroloji Derneği  
**Alınan Burslar** : -  
**Yabancı Diller** : İngilizce