

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

**FARKLI ANDROJEN RESEPTÖR BLOKÖRLERİNİN
ERKEK ÜREME ORGANLARINA ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**COMPARISON OF THE EFFECTS OF DIFFERENT ANTIANDROGENS
ON MALE SEXUAL ORGANS**

Uzmanlık Tezi

Dr Metin GÜR

TRABZON - 2010

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

**FARKLI ANDROJEN RESEPTÖR BLOKÖRLERİNİN
ERKEK ÜREME ORGANLARINA ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**COMPARISON OF THE EFFECTS OF DIFFERENT ANTIANDROGENS
ON MALE SEXUAL ORGANS**

Uzmanlık Tezi

Dr Metin GÜR

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Rasin ÖZYAVUZ

TRABZON - 2010

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Prostat kanseri	2
2.2 Lokal ileri evre prostat kanseri	3
2.3 Hormon tedavisi ve androjen reseptör blokajı.....	3
2.3.1 Androjen üretimi ve kaynakları	3
2.3.2 Prostat kanserinde androjen ablasyonu	4
2.3.3 Antiandrojenler	6
2.3.3.1 Steroid yapılı antiandrojenler	6
2.3.3.2 Steroid yapıda olmayan antiandrojenler	7
2.3.3.3 Antiandrojenlerin yan etkileri	8
2.3.3.4 Antiandrojenlerin üreme organları üzerine olan yan etkileri	9
2.3.3.5 Antiandrojenlerin farklı endikasyonlarla kullanımı	10
3. MATERYAL VE METOT	12
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	19
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	23
7. ÖZET	24
8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	25
9. KAYNAKLAR	26

1. GİRİŞ

Prostat kanseri prostata sınırlı veya yayılmış durumdayken saptanabilen bir hastalıktır(1) . Androjen reseptör blokerleri (antiandrojenler) ileri evre prostat kanseri tanısı alan hastalarda kullanılabilen ilaçlardır. Antiandrojenler prostat hücresi içindeki nükleus membranına yerleşmiş olan androjen reseptörüne bağlanarak apoptozisi uyararak kanserin büyümesi engellemektedirler (2). Androjen reseptör blokerleri steroid yapılı olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Siproteron asetat steroid yapılı antiandrojen olup hidrokspirogesteron türevidir . Reseptör bloker etkisinin yanında hem progestinik hem de antigonadotropik etkisi vardır(3). Steroid yapılı olmayan antiandrojen ilaçlardan olan flutamid, bikalutamid ve nilutamid saf antiandrojenler olup testosteron sekresyonunu süprese etmemektedirler [2,3] . Her iki grup ilacın da kronik kullanımı sonucu karaciğer, sindirim sistemi ve üreme sistemi üzerine olan yan etkileri insan ve hayvan çalışmaları ile büyük oranda ortaya konulmuştur [4-6] . Antiandrojen tedavinin diğer organlar üzerine oluşturdukları yan etki prostat kanserinin tedavisi söz konusu iken nispeten göz ardı edilebilse de bu ilaçların prostat kanseri dışındaki endikasyonlarda kullanımı sırasında oluşturabilecekleri yan etkileri (özellikle üreme sistemi üzerine) ciddi öneme sahip olabilmektedir. Gerçekten de zaman içinde antiandrojenlerin prostat kanseri tedavisi dışında akne, hirsütizm, hepatik porfiria tedavisinde ve penil cerrahiler sonrasında penil ereksiyonların önlenmesi için kullanımı gündeme gelmiştir [4,7] . Bir çok endikasyonda yararlanılabilecek antiandrojen ilaçların kullanımı ile üreme sistemi organları üzerine patolojik etkilerinin neler olabileceğini bulmayı hedefleyen bu çalışmanın aynı zamanda bundan sonra planlanabilecek ilaç kesilmesi sonrası geri dönüş konulu çalışmalara da yön verebileceği umulmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prostat kanseri

Prostat kanseri insidansı ülkeden ülkeye hatta aynı ülkenin farklı bölgelerinde dahi (başta ırk, diyet alışkanlığı, yaşam tarzı gibi etmenlere bağlı olarak) değişiklikler göstermektedir. ABD’de erkekler arasında en sık tanısı konulan kanser prostat kanseri olup kansere bağlı ölüm nedeni olarak da ikinci sırada yer almaktadır(8). Prostat kanseri sinsi seyirli bir hastalık olup çoğunlukla prostatın üreterden 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. Ancak % 15-20 gibi bir oranda transizyon zonundan kaynaklanan kanserler daha erken evrede semptomatik hale gelebilmektedir(9). 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(10). Prostat kanserinin ejakülatör kanallar içine doğru yayılması ile hematospermi ve ejakülat hacminde azalma da izlenebilmektedir. Periferik lokalizasyona bağlı olarak nörovasküler demetin tutulmasına bağlı olarak erektil disfonksiyon erken dönemde meydana gelebilmektedir(11). Prostat kanseri metastazlarını sıklıkla lenf bezlerine ve kemiklere yapmaktadır. Bu nedenle şiddetli sırt, bel ve omuz ağrıları ortaya çıkmaktadır(12). Bu kanserlerin hemen tümü kemiklerde osteoplastik aktivite sonucunda kemik ağrılarına ve anemiye neden olmaktadır(13). Hastalık seyri sırasında vertebra metastazları oluşabilmekte spinal kord bundan etkilenebilmekte bunun sonucunda da paresteziler, bulboavernöz refleks artışı, alt ekstremitelerde güçsüzlük, idrar ya da gayta inkontinansı gibi semptomlar meydana gelmektedir(14). Hastalığın pelvik lenf nodlarına yayılması ve buradaki lenf nodlarının büyümesi ile birlikte alt ekstremitelerde venöz dönüşündeki bozukluğa bağlı olarak ödem meydana gelmektedir(15). Dissemine intravasküler koagülasyon bu hastalarda gelişebilmektedir(16). Hematüri prostat kanserli

hastaların %15 gibi az bir kısmında görülmektedir. Hematospermi de benzer şekilde prostat kanserli hastalarda nadir görülen bir semptomdur. Ancak yaşlı hastalarda ayrıcı tanıda mutlaka prostat kanserini akılda tutmak gerekmektedir(17). Lokal ileri evre tümörlerde rektum invazyonu ve priapizm görülebilmektedir. Priapizm kavernöz cisimlerin tümoral invazyonu sonucu oluşabilmektedir(18). Rektum invazyonu sonucunda ise kabızlık, karın ağrısı, rektal kanama, ve aralıklı ishal gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır(19).

Prostat kanserinin lokal yayılımı sonucu sık görülen semptomlarından bir tanesi de üreter tutulumuna bağlı olarak meydana gelen yan ağrısı olmaktadır. Bunun yansıması ise tek taraflı veya çift taraflı olmasına göre ve tutulum derecesine göre değişiklik göstermektedir. Çift taraflı tutulum söz konusu olduğunda obstrüktif üropati, oligüri, anüri, genel ödem ve pulmoner ödem şeklinde kendini göstermektedir(20).

2.2 Lokal ileri 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(21).

2.3 Hormon tedavisi ve androjen reseptör blokajı

2.3.1 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 değer üzerinde olmasının kanser riskini 2 kat arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır(22). Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda östrojenlerin prostat kanserini indükleyebileceği, ayrıca prostat karsinogenezi ve androjenden bağımsız prostat büyümesini tetikleyebileceği öne sürülmüştür (23,24).

Androjenler prostat kanserinde kilit rol oynamaktadır .Bu nedenle 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 (26). 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(26). 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(27).

2.3.2 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(26,28) .

Prostat spesifik antijenin (PSA) kullanılmaya başlanması ile birlikte prostat kanserinin erken evrede yakalanma şansının arttığı ve kanser mortalitesinin azaldığı gözlenmiştir(29). Hastalık tarama çalışmaları ile daha erken evrede yakalanmasına rağmen %10-50 hastada progresyon görülmektedir(30) . Ayrıca yapılan yeni tarama çalışmaları ile tanı anındaki metastatik hasta sayısında azalma saptanırken lokal ve lokal ileri evre hastalık sayısında artış saptanmıştır (31).

Hormon tedavisi , hastalıkta eğer lokal radikal tedavi ile kür sağlanamayacak ise o zaman ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir(32) . 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(33). 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 (34). 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 (35).

Androjen ablasyon yöntemleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (36).

Tablo 1: Androjen ablasyon yöntemleri

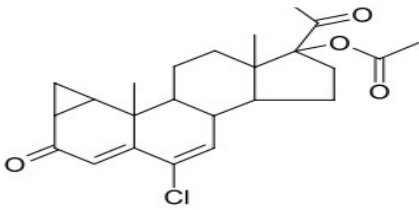
Androjen kanaklarının ablasyonu	Androjen yapımının inhibisyonu	Antiandrojenler	LHRH veya LH inhibisyonu
Orşiektomi	Aminoglutetimid	Siproteron asetat	DES
	Ketokanozol		Löprolid
		Flutamid	Goserelin
		Bikalutamid	Triptorelin
		Nilutamid	Histrelin
			Cetrorelix
			Abarelix

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

2.3.3 Antiandrojenler

2.3.3.1 Steroid yapılı antiandrojenler

Siproteron asetat prostat kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanan ilk antiandrojen olarak bilinmektedir(26) . Siproteron asetat steroid yapıda bir antiandrojen ilaç olup hem androjen reseptörlerini bloke etmesi hem de progestasyonel etki göstermesi nedeniyle iki farklı mekanizma ile antiandrojenik etkiye neden olmaktadır . Tek başına veya orşiektomi ile birlikte ya da sıcak basmalarını önlemek amacıyla LHRH agonistleri ile tedavinin ilk günlerinde 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 (37). Siproteron asetat (250 mg/gün), DES (3mg/gün) ve medroksiprogesteronun karşılaştırıldığı bir çalışmada, medroksiprogesteronun etkisiz olduğu, diğer iki ilacın etkisinin aynı olduğu sonucuna varılmıştır(38). DES'e göre daha az kardiyovasküler komplikasyonlara yol açmasına rağmen ABD'de daha az kullanıldığı, Avrupa'da ise kombinasyon tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir(26). 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(39). Siproteron asetatın kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir



Siproteron asetat

Şekil 1:Siproteron asetatın kimyasal yapısı

2.3.3.2 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(40). Steroid yapılı olmayan antiandrojenler plazma proteinlerine bağlandıklarından bu proteinlere bağlanma özelliği gösteren ilaçların serum seviyelerini yükseltebilmektedirler (Varfarin, fenitoin, teofilin vb).

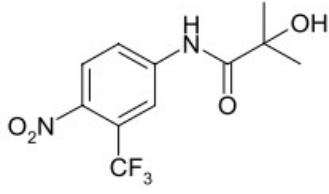
Bu grup ilaçlar periferik androjen reseptörlerine bağlanarak etki gösterdiklerinden başlangıçta bu ilaçların kullanımı ile ereksiyon fonksiyonlarının korunabileceği düşünülmüş ise de yapılan çalışmalarda flutamidin uzun süreli kullanımı sonucunda sadece %20 hastada erektil fonksiyonların korunabildiği ortaya konulmuştur. Bu oranın da bilateral orşiektomiye eşdeğer olduğu kabul edilmektedir(41).

Steroid yapılı olmayan antiandrojenlerin çok bilinen bir başka ortak 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(42).

Steroid yapılı olmayan antiandrojenlerin kullanımı ile birlikte değişen oranlarda hepatotoksisite gelişebileceği için bu ilaçların kullanımı sırasında kontrollerde karaciğer fonksiyon testleri ile izlemin önemine vurgu yapılmaktadır(41).

Flutamid gastrointestinal sistemden hızlı ve tama yakın bir oranda emilmekte, alındıktan 1 saat sonra plazma pik konsantrasyonuna ulaşmakta, emilmesini takiben hızlı bir şekilde majör metaboliti olan ve antiandrojen etkiye sahip olan 2-hidroksiflutamide dönüşmektedir. Bu metabolitin plazma yarılanma ömrünün 6 saat olduğu, flutamid ve metabolitinin %90'dan fazlasının plazma proteinlerine bağlı oldukları, atımların büyük oranda idrar ve az bir oranda da gayta yolu ile olduğu bilinmektedir(42) .

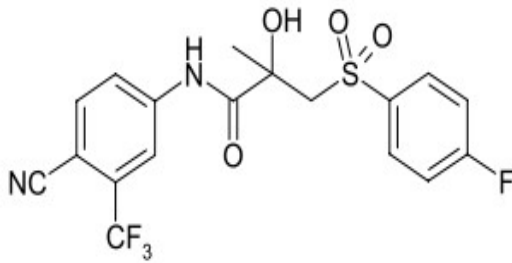
Diare flutamid'in en sık görülen yan etkisidir. Monoterapide östrojene göre daha az oranda göğüslerde hassasiyete neden olur. Bulantı, kusma ve hepatotoksiteye neden olur. En ciddi yan etkisi ise hepatotoksitedir(43,44). Flutamide ait kimyasal yapısı Şekil 2'de gösterilmektedir.



Flutamid

Şekil 2: Flutamidin kimyasal yapısı

Bikalutamid en fazla araştırılan steroid yapılmayan antiandrojenidir. Yarı ömrü 5- 6 gündür ve günde tek doz olarak kullanılır. Bikalutamid kullanan hastaların %70-80'inde görülen yan etki jinekomasti ve göğüs ağrısıdır(45). Bikalutamide ait kimyasal yapı Şekil 3'te gösterilmektedir.



Şekil 3: Bikalutamidin kimyasal yapısı

2.3.3.3 Antiandrojenlerin yan etkileri

Sıcak basmaları her türlü androjen baskılanmasına cevap olarak ortaya çıkabilmektedir. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde ateş basması, periferel vasodilatasyon, belirgin terleme görülmektedir(46). Bu şikayetlerin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Testosteron seviyesinin kronik düşüklüğü hipotalamustan opioid peptidlerin salınımını azaltmaktadır. Sonuç olarak intrahipotalamik katekolamin

seviyesinde artış olmaktadır. Ortam ısısı, sıcak içecekler,vücut postürünün değiştirilmesi katekolamin salınımını arttırmaktadır(47).

Osteoporoz ve osteopeninin prostat kanserli hastalarda aynı yaş erkeklere oranla daha fazla olduğu ileri sürülmektedir(48). İleri evre. Ofelein ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile bu patolojilerin yaşam süresini prostat kanserinde iskelet sistemine ait patolojilerin yaşam kalitesini bozduğu bilinmektedir ve kalitesini bozduğu bildirilmiştir. Ancak bikalutamid gibi Steroid yapıli olmayan antiandrojenlerin ve östrojenlerin , serum testosteron ve estradiol seviyelerini artırmaları nedeniyle kemik mineral yoğunluğunda değişiklik yapması beklenmemektedir (49).

Hematopoetik kök hücrelerinin doğal uyarıcısı olan androjenlerin baskılanması sonucu anemi meydana gelebilmektedir. Ancak bu yan etki de antiandrojen ilaçlarda nispeten daha az eklenen bir durum olmaktadır(50).

2.3.3.4 Antiandrojenlerin üreme organları üzerine olan yan etkileri

Flutamid ve bikalutamidin testis ağırlığında azalma,FSH ve LH değerlerinde anlamlı bir yükselmeye neden olduğu gözlemlenmiştir(51).

Junewicz ve arkadaşları bikalutamid alan köpeklerde prostat dokusunun ağırlığının azaldığını göstermiştir(52).

Prostat kanseri nedeniyle tedavi alan hastaların PSA değerleri ve gonadotropin seviyeleri izlenirken, hastalığın progresyon göstermesi üzerine orşiektomi yapıldığında,elde edilen testislerde elektron mikroskopisi ile incelemede, fibröz doku artışı, ekstraselüler matriks artışı ortaya konmuş, spermatide ait detaylı görüntülerde akrozomal yapıların iyi organize olduğu görülmüştür.Seminifer tübüllerin iyi korunduğu, seminifer tübüller içinde spermatogenezin her aşamasında hücre görüldüğü, Sertoli ve Leydig hücrelerinin normal olduğu bildirilmiştir(6).

Bikalutamidin prostat bezinde testiste ve seminal vezikülde atrofiye, Leydig hücrelerinde ise hiperplaziye neden olabileceği bildirilmiştir(53).

Bikalutamidin kan testis bariyerinden geçiş özelliği bilinmemektedir.Testis bariyeri seçici geçirgen özellik göstermekte ve kompleks yapıların geçişine izin vermemektedir.Bu nedenle seminifer tübüllerin bikalutamidin etkisinden korunduğu düşünülmektedir(6).

Başka bir çalışmada prostat kanseri tedavisi alan hastalarda progresyon görülmesi üzerine orşiektomi yapılmış, hastalardan üçünde leydig hücre hiperplazisi olduğu

saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında testiküler spermatogenezin anlamlı olmasada inhibe olduğu saptanmıştır(54)

Flutamid, bikalutamid ve GnRH antagonisti detrilexin karşılaştırıldığı bir hayvan çalışmasında, GnRH antagonisti alan grupta testosteron üretiminde azalma, testis ağırlığında azalma, epididim ve seminal vezikül ağırlığında azalma ve germ hücre gelişiminde azalma olduğu bildirilmiştir. Bikalutamid ve GnRH antagonisti ilaç alanlarda seminal veziküller üzerine olan küçültücü etkileri birbiri ile benzer özellikler gösterirken, flutamid alan grupta seminal veziküllerin daha az etkilendiği gösterilmiştir(55).

Anahara ve arkadaşlarının flutamid ile yaptıkları başka bir çalışmada, hamile farelerde flutamid kullanımı sonucunda onlardan doğan erkek farelerde anogenital mesafede daralma ve hipospadias geliştiği gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada levator ani, bulbokavernöz kas kompleksi, seminal vezikül, vaz deferens gibi androjen bağımlı organların etkilendiği gösterilmiştir(56).

Siproteron asetat verilen ratlarda, testis, seminal vezikül, prostat ve adrenal bez ağırlıklarında anlamlı düşüşler görülmüştür(57). Bu ilaç memelilerde fertilitiyi baskılamak için kullanılmış sertoli ve germ hücrelerinde silinmeye neden olduğu ve leydig hücrelerini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir(58).

Properzi ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada prostat kanserli hastalarda siproteron asetat ve buserelin kullanımı sonucunda spermatogenezin etkilendiği gösterilmiştir(59).

2.3.3.5 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 patogenezinde önemli bir yere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Dihidrotestosteron, testosteron, adrenal prekürsör olan dihidroepiandesteron sülfat, östrojen, büyüme hormonu, insülin like growth faktörlerin akne oluşumunda etkilerinin olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle hormon tedavisi akne tedavisinde önemli bir yere sahip olmaktadır. Bu nedenle

flutamid ve siproteron asetat özellikle bayanlarda akne tedavisindeki yerini almıştır(60).

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 kullanılmış ve bazı çalışmalarda fayda sağladığı gösterilmiştir(61).

3. MATERYAL ve METOT

Androjen reseptör blokörü olan flutamid, bikalutamid ve siproteron asetatın erkek üreme organları üzerine olan etkilerinin araştırıldığı 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, 250–325 gr ağırlığındaki ratlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Toplam 24 adet rat ağırlıklarına göre homojenize edilmiş ve her bir grupta altı adet rat olacak şekilde dört gruba ayrılmıştır . Gruplardan üç tanesi ilaç , bir tanesi ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir . İlaç gruplarından birincisine flutamid 50 mg/kg dozunda olacak şekilde 1/3 oranda etil alkol ve serum fizyolojik içinde çözülerek oral yolla gavaj ile verilmiştir . İkinci gruba bikalutamid 25 mg/kg dozunda olacak şekilde 1/3 oranda etil alkol ve serum fizyolojik içinde çözülerek oral yolla gavaj ile verilmiştir . Üçüncü gruba siproteron asetat 25 mg/kg dozunda olacak şekilde 1/3 oranda etil alkol ve serum fizyolojik içinde çözülerek oral yolla gavaj ile verilmiştir . Kontrol grubuna ise 1/3 oranında etil alkol ve serum fizyolojik verilmiştir .

Bütün deney hayvanlarına ilaçları veya fizyolojik serumları her 24 saatte bir oral gavaj yolu ile uygulanmıştır . Uygulamaya 14 gün süre ile devam edilmiştir. Ratlar deney süresince özel koşula tabi olmadan oda sıcaklığında tutulmuştur . Besin ihtiyacı kemirgenler için özel palet yem ve su ile giderilmiştir . Deney hayvanlarının yem ve su ihtiyacı, tutuldukları kafeslerin temizliği ve kontrolü merkezin veteriner hekimi gözetiminde yapılmıştır.

14 gün süren bu 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 sonra mesane asılarak prostat ve seminal veziküller

çevre dokulardan uzaklaştırılarak formaldehit solüsyonuna konulmuştur. Testisler inguinal kanaldan doğurtulup epididimlerden ayrıldıktan sonra Bouin solüsyonuna konulmuştur .

Makroskopik Değerlendirme

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



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

Histopatolojik inceleme

Testis dokuları Bouin solüsyonu içinde, prostat ile seminal vezikül örnekleri %10 formaldehit 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 üç farklı antiandrojen ilacın testisler üzerindeki olası toksik etkilerinin araştırılması hedeflendiğinden, Dianne M. Creasy'in EPA, OECD 416 ve OECD 421 kaynaklarına dayanarak yapmış olduğu bir çalışmada testis için belirlediği kriterleri esas alarak yapılmıştır. Buna göre;

0 - Normal

1 - "Retained spermatid" varlığı

2 - Eksilmiş germ hücre kalınlığı

3 - Çok çekirdekli dev hücre

4 - Kopmuş spermatogenetik hücre varlığı

5 - İntertisyel yapıda değişiklik olması

biçimindeki derecelendirme ile değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz :

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. P değeri 0,05 olarak seçilmiştir.

4. BULGULAR

Androjen reseptör blokörü ilaçlarla tedavinin erkek üreme organlarına etkisinin araştırıldığı çalışmada elde edilen veriler incelendiğinde, homojen dağılımın sağlandığı grupların (3 ilaç ve kontrol) sağ ve sol testis, prostat ve seminal vezikül ağırlıklarının birbirlerinden farklı olmadığı görülmüştür. Ağırlık verilerinin bulunduğu tablo (Tablo 2) aşağıda verilmektedir

Tablo 2: Tüm deneklerin ağırlık verileri

Denek kodu	Sağ testis (mg)	Sol testis (mg)	Prostat (mg)	S.vezikül (mg)
Flutamid 1	1.768	1.817	0.850	0.878
Flutamid 2	1.935	1.771	0.935	0.818
Flutamid 3	1.597	1.649	1.062	0.587
Flutamid 4	1.446	1.482	0.760	0.536
Flutamid 5	1.291	1.263	0.793	0.759
Flutamid 6	0.944	1.054	0.482	0.482
Bikalutamid 1	0.561	0.500	0.692	0.745
Bikalutamid 2	1.343	1.404	0.645	0.325
Bikalutamid 3	1.382	1.318	0.356	0.356
Bikalutamid 4	1.317	1.281	0.312	0.489
Bikalutamid 5	1.134	0.814	0.399	0.574
Bikalutamid 6	1.662	1.505	0.622	0.612
Siproteron asetat 1	1.429	1.420	1.031	0.876
Siproteron asetat 2	1.472	1.435	0.603	1.255
Siproteron asetat 3	1.354	1.356	0.772	0.591
Siproteron asetat 4	1.437	1.484	0.867	1.005
Siproteron asetat 5	1.428	1.464	0.777	0.768
Siproteron asetat 6	1.470	1.505	0.343	0.222
Kontrol 1	1.448	1.497	1.161	0.631
Kontrol 2	1.375	1.308	0.593	0.588
Kontrol 3	1.609	1.633	0.487	0.512
Kontrol 4	0.563	0.539	0.755	0.933
Kontrol 5	1.332	1.406	1.185	0.662
Kontrol 6	1.817	1.865	1.113	1.196

Ağırlık verileri açısından aralarında fark bulunmayan dört gruptan elde edilen ağırlık verilerinin istatistiksel analizlerin sonuçları Tablo 3'te sunulmaktadır.

Tablo 3: Dört gruptan elde edilen ağırlık verilerine göre hesaplanmış ortalama değer ve standart sapmalar

Gruplar	Sağ testis ağırlığı (mg)	Sol testis ağırlığı (mg)	Prostat ağırlığı (mg)	Seminal vezikül ağırlığı (mg)
Grup 1	1497 +/- 354	1506 +/- 300	814 +/- 195	677 +/- 163
Grup 2	1233 +/- 371	1137 +/- 393	504 +/- 167	517 +/- 160
Grup 3	1432 +/- 43	1444 +/- 53	732 +/- 236	786 +/- 356
Grup 4	1357 +/- 428	1375 +/- 453	882 +/- 309	754 +/- 260

Deney grubundaki deneklerin testislerindeki histopatolojik değerlendirmelerinden elde edilen veriler Tablo 4'te verilmektedir.

Tablo 4: Deneklerin histopatolojik inceleme sonrası skorlaması *

	Denek no.					
	1	2	3	4	5	6
Flutamid	0	0	0	0	0	2
Bikalutamid	3	0	2	4	4	0
Siproteron asetat**	2	4	4	4	4	4
Serum fizyolojik	0	0	0	0	0	0

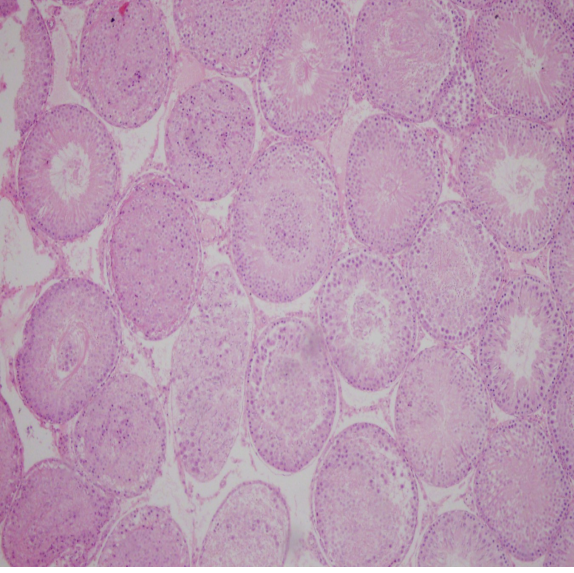
* Kruskal – Wallis Testi

** Kontrolden farklıdır (Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testi P = 0,002)

Deney grubundaki deneklerin testislerindeki histopatolojik değerlendirmelerinden elde edilen verilerin istatistiksel analizinden elde edilen veriler ile sadece siproteron asetat grubunun farklı olduğu ortaya konulmuştur.

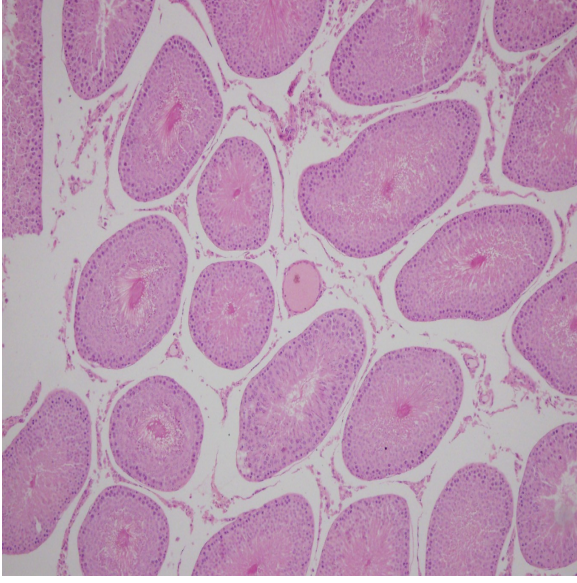
Siproteron asetat kullanan ratlardan birine ait testisin histopatolojik görünümü

Resim 2'de gösterilmiştir.



Resim 2: Siproteron asetat verilen ratlardan birine ait testisin histopatolojik görünümü

Kontrol grubundaki ratlardan birine ait testisin histopatolojik görünümü Resim 3'te gösterilmiştir.



Resim 3: Kontrol grubundaki ratlardan birine ait testisin histopatolojik görünümü

5. TARTIŞMA

Androjenler gonadotropin sekresyonu, spermatogenez, seksüel farklılaşma sırasında erkek fenotip oluşumu, pubertede seksüel maturasyonun başlaması, seksüel beceri ve etkinliğin kontrolü gibi önemli olaylarda rol oynayan steroid hormonlardır (62).

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(63).

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 likefaksiyonundan sorumlu salgıları üreten prostat bezinin olgunlaşmasını sağlamada büyük öneme sahiptirler(63).

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 (PDE5) gibi biyokimyasal bileşenler ve sinir fibrilleri, düz kas, konnektif doku gibi doku bileşenleri üzerinden veno-oklüzyona neden olmaktadır. Testosteronun yetersiz olduğu durumda bu bütünlüğün bozulması sonucunda veno-oklüziv disfonksiyon ve erektil disfonksiyon gelişebilmektedir(64).

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

birbirlerinden farklılıklar göstermektedirler. Klasik antiandrojenler etkilerini androjen reseptörlerini sitoplazmada kompetitif olarak bloke ederek göstermektedirler. Oral yolla alınan bu ilaçlar kimyasal yapılarına göre steroid yapılı antiandrojenler (siproteron asetat, megestrol asetat) ve steroid yapılı olmayan antiandrojenler (flutamid, bikalutamid) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Antiandrojenlerin kullanım alanı sadece prostat kanseri ile sınırlı kalmamış, androjen yükünün arttığı veya bir şekilde androjenlerin sorumlu olduğu akne, hirsütizm, hepatik porfiriya tedavisinde ve penil cerrahiler sonrasında (penil ereksiyonların önlenmesi için) kullanımı da gündeme gelmiştir. Antiandrojen ilaçların kullanılabilmesi bu hasta grubunun önemli bir noktası ise bu grubun daha çok genç popülasyonu barındırması olmaktadır. Antiandrojen kullanımı ile hedef organlardaki androjenin etkisinin azalması sonucu bazı yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin olması söz konusu olabilmektedir ve bu durum bile hangi antiandrojenin tercih edileceğini önemli kılmaktadır. Bu çalışmada etkileri incelenen iki farklı grup antiandrojenden steroid yapılı olan siproteron asetatın, steroid yapıda olmayan flutamid ve bikalutamidden farklı olarak progestasyonel etki göstermesi nedeniyle erkek üreme organları üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği akla gelmektedir. Gerçekten de yapılan araştırmalarda siproteron asetatın androjen reseptörlerine bağlanmanın yanında progestasyonel etki ile LH'yi de inhibe ederek testosteron seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir(32).

Chandolia ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada ratlara 3 ile 8 hafta boyunca bikalutamid , flutamid , GnRH analogu detrilex vermişler, her üç gruptaki deneklerin serum ve hipofizer FSH ve LH düzeyleri, serum ve testiküler androjen düzeyi, üreme organlarının ağırlıklarına etkisi ve spermatogeneze olan etkileri araştırılmış, çalışma sonucunda GnRH antagonisti alan grupta testosteron seviyesinde azalma, germ hücre gelişiminde azalma, testis ağırlığında azalma epididim ve seminal vezikül ağırlığında azalma saptanmıştır. Çalışmanın diğer kolunda flutamid verilen ratlarda gonadotropin seviyelerinde belirgin artış, serum ve testiküler androjen seviyesinde artış saptanmış, benzer şekilde bikalutamid alan grupta flutamid alan gruptaki kadar olmasa da gonadotropin seviyesinde artış görülmüştür. Serum ve testiküler androjen seviyesinde ise anlamlı bir yükselme saptanmamış, sonuç olarak bikalutamidin flutamide göre daha selektif periferik etkiye sahip olduğu, ayrıca gonadotropin salgılatıcı etkisinin de flutamidden daha az olduğu gösterilmiştir(55). Bu çalışmanın sonuçları bize steroid yapılı olmayan antiandrojenlerin üreme organları üzerine daha az etkili olabileceğini

düşündürmüştür.

Bizim çalışmamızda ise ilaç ve kontrol grubundaki ratların testis, prostat ve seminal veziküllerinde makroskopik görünüm açısından, anlamlı bir fark izlenmedi. Benzer şekilde Juniewicz ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise oral yolla bikalutamid verdikleri köpeklerin prostat ağırlıklarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma olduğu, ancak bikalutamid grubu kastrasyon grubu ile karşılaştırıldığında eşdeğer bir küçülme olmadığı, aynı çalışmada testisler incelendiğinde testis ağırlıklarında, spermatogenez ve Leydig hücreleri üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir(6).

Susana ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise steroid yapılı olmayan iki ilacın, flutamid ve bikalutamidin ratların testisi üzerine olan etkilerini incelediklerinde testis ağırlıklarında azalma olduğu gösterilmiştir(51).

Bizim yaptığımız çalışmanın bir diğer özelliği ise iki farklı grup antiandrojenin üreme organları üzerinde histopatolojik değişikliğe neden olup olmayacağını ortaya koyabilecek olması idi. Sonuçlarımız yalnızca siproteron asetatın testis histolojisini bozduğunu göstermekteydi.

Elde ettiğimiz sonuçlar siproteron asetatın diğerlerinden farklı olarak progestasyonel etki göstermesi nedeniyle bu sonuçların ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Morgante ve ark. prostat kanseri olduğu saptanan iki hastayı bikalutamid ile tedavi etmişler, tedavi sırasında PSA, gonadotropin ve testosteron seviyeleri ölçmüşler, hastalığın progresyon göstermesi üzerine orşiektomi yapmışlar ve aynı yaşta olan erkeklerden alınan testis biyopsi örnekleri ile orşiektomi materyalini karşılaştırmışlardır. Işık mikroskopisinde tübül ve ara elemanları değerlendirilmiş, testisin aynı yaşta normal erkeklere göre minimal değişiklikler dışında korunduğu görülmüştür. Normal seminifer tübüller ve her seviyede germ hücresi görülmüş, takipler sırasında her iki hastada FSH değeri normal aralığın üst sınırında, LH seviyesi hastalardan birinde yükselmiş, testosteron seviyesinde ise değişiklik görülmemiştir(6).

Iswaran ve ark. yaptıkları çalışma sonucunda bikalutamidin benzer şekilde prostat bezinde atrofiye, testiste ve seminal vezikülde ve Leydig hücrelerinde ise hiperplaziye neden olduğunu ortaya kolmuşlar ve bu etkileri ise testosteronun pitiuter glanda yaptığı “negatif feedback” etki ile ilişkilendirmişlerdir. (53).

Anahara ve arkadaşlarının flutamid ile yaptıkları başka bir çalışmada, hamile

farelerde flutamid kullanımı sonucunda onlardan doğan erkek farelerde anogenital mesafede daralma ve hipospadias geliştiği gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada levator ani, bulbokavernöz kas kompleksi, seminal vezikül, vaz deferens gibi androjen bağımlı organların etkilendiği gösterilmiştir. Flutamidin testis ve spermatogenez üzerine etkilerinin incelendiği bu çalışmada, flutamid kullanımı ile birlikte spermatogenezin bazı safhalarında değişiklikler olduğu bildirilmiş, sperm başında, akrozomda ve nukleusta da bazı değişiklikler rapor edilmiştir. Flutamide maruz kalan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı biçimde daha fazla anormal yapıda sperm sayısına sahip olduğu görülmüş, bu da flutamidin apikal ektoplazmik spesializasyon bölgesine etki eden kontraktin sentezini deprese ederek oluştuğunu düşünmüşlerdir(56).

Bu çalışmada iki tanesi steroid yapıda olmayan ilacın yanında siproteron asetat gibi steroid yapılu bir ilaç kullanılmış ve siproteron asetatın testiste spermatogenez basamaklarında değişikliklere neden olduğu ortaya konulmuştur.

Siproteron asetatın steroid yapılu olması nedeniyle bu değişikliğin geliştiği ve bu değişikliklerin geri dönüşümü ile ilgili çalışmaların ışığında konunun daha iyi aydınlatılabileceği kanısına varılmıştır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Steroid yapıda olan ve olmayan 3 ilaç da prostat, seminal vezikül ve testiste makroskopik olarak değişikliğe neden olmamıştır.
2. Steroid yapıda olmayan iki ilaç (bikalutamid, flutamid) deneklerin testis histolojisinde anlamlı bozukluğa neden olmamıştır.
3. Steroid yapıli antiandrojen olan siproteron asetat testis histolojisinde anlamlı bozulmaya neden olmuştur.
4. Siproteron asetat steroid yapıli antiandrojen olması nedeniyle, bu histolojik bozulmada, testis üzerindeki uyarıcı etkisinin azalmasının etkili olabileceği kanısına varılmıştır.
5. Antiandrojen ilaç nedenli bozulmanın geri dönüşü ile ilgili çalışmaların yapılması ile bu grup ilaçların güvenli klinik kullanımını konusunda bilgi düzeyi artırılabilir.

7. ÖZET

Antiandrojenler ileri evre prostat kanserinin tedavisi yanında günümüzde daha genç yaştaki hastalarda farklı endikasyonlarla kullanılabilir. Bu çalışmada, ratlarda, farklı antiandrojenlerin erkek üreme organlarına etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

Kontrol grubunun yanında üç ilaç grubu oluşturulmuştur (siproteron asetat , flutamid ve bikalutamid). 14 günlük uygulama sonrasında testis, seminal vezikül ve prostat morfolojileri incelenmiştir.

Steroid yapıdaki antiandrojen olan siproteron asetat testis histolojisinde değişikliğe neden olmuştur. Steroid yapıda olmayan diğer iki ajanda ise belirgin değişiklik izlenmemiştir.

Siproteron asetatın steroid yapıli olması nedeniyle bu değişikliğin geliştiği ve bu değişikliklerin geri dönüşümü ile ilgili çalışmaların ışığında konunun daha iyi aydınlatılabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler:

Androjen antagonistleri, bikalutamid, flutamid, prostat, rat, seminal vezikül, siproteron asetat, testis

8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

Comparison of the effects of different antiandrogens on male sexual organs

Antiandrogens are used in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. They are nowadays used for various indications and in younger age groups. We aimed to investigate the effects of antiandrogens on male sexual organs of rats.

In four groups (control, flutamide, bicalutamide, cyproterone acetate) after a period of 14 days of administration, testes, seminal vesicles and prostates were excised.

Only cyproterone acetate, a steroidal antiandrogen, caused histopathological changes in testes. The other two antiandrogens, nonsteroidal structurally, caused no changes in any organs.

It was suggested that the effect of cyproterone acetate may be related to its steroidal structure.

Keywords:

Androgen antagonists, bicalutamide, cyproterone acetate, flutamide, prostate, rats, seminal vesicles, testis,

9. KAYNAKLAR

1. Metlin C, Murphy GP , Rosenthal DS , Menck HR . The National Cancer Data Base report on prostate carcinoma after the peak in incidence rates in the US . The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society . Cancer 1998;83 :1679-84
2. Iversen P , Melezinek J, Schmidt A. Nonsteroidal antiandrogens : a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function . BJU International 2001; 87: 47-56
3. Furr BJA , Kaisary AV . Treatment: hormonal manipulation : In , Kaisary AV, Murphy GP , Denis L, Griffiths K eds Textbook of prostate cancer : Pathology , Diagnosis and Treatment . London. Martin Dunitz 1999:277-90
4. Manso G , Thole Z , Salqueriro E , Revuelta P . Hidalgo A . Spontaneous reporting of hepatotoxicity with antiandrogens : Data from Spanish pharmacovigilance system Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006; 15: 253-9
5. Rulli SB , Gonzalez-Calvar SI , Campo S , Calandra RS . Effects of two non-steroidal antiandrogens on testicular function in prepubertal rats. J Androl 1995; 16: 225-32
6. Morgante E, Gadrini R , Realacci M , Sale P , D'Eramo G , Perrone GA , Cardillo MR, Petrangeli E , Russo M , Di Silverio F . Effects of long term treatment with the anti-androgen bicalutamide on human testis : an ultrastructural morphometric study. Histopathology 2001; 38: 195-201.

7. Higano CS . Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology* 2003; 61 (2 suppl 1) : 32-8 .
8. 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
9. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma . *Am J Surg Pathol* 1988;12:897-906
10. 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
11. Carter HB, PartinAW. Diagnosis and staging of prostate cancer , in Campbell's *Urology*, eds:Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ.Eigth Edition,Saunders, Philadelphia, 2002;88:3055-3079
12. Schaberg J, Gainor BJ. A profile of metastatic carcinoma of the prostate. *Spine* 1985;10:19-20
13. Shamdas GJ,Ahmann FR, Matzner MB, et al. Leukoerythroblastic anemia in metastatic prostate cancer. Clinical and prognostic significance in patients with hormone refractory disease. *Cancer* 1993;71:3594-3600
14. Presti JC. Neoplasms of the prostate gland .In Tanagho EA, McAninch JW(eds): *Smith's General Urology*, Chapt. 22, Lange Medical Boks New York. 2004;367-385
15. Kim ED, Graynack JT. Clinical symptoms and signs of prostate cancer in *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. Vogelzang NJ, Scardino PT,

Shipley WU, Coffey DS. (Editors) Lippicott Williams & Wilkins second edition, 2000:525-532

16. Cooper DL, Sandler AB, Wilson LD, et al. Disseminated intravascular coagulation and excessive fibrinolysis in a patient with metastatic prostate cancer . response to epsilon- aminocarporic acid . Cancer 1992;70:656-658
17. Leary FJ, Aguilo JJ . Clinical significance of hematospermia . Mayo Clin Proc 1974;49:815-817.
18. Venable DD, Hastings D, Misira RP. Unusual metastatic patterns of prostate adenocarcinoma. J Urol 1983;130:980-985.
19. Fry DE, Amin M, Harbrecht PJ. Rectal obstruction secondary to carcinoma of prostate . Ann Surg 1979;189:488-492.
20. Michigan S, Catalona WJ . Ureteral obstruction from prostatic carcinoma : response to endocrine and radiation therapy. J Urol 1977;118:733-738
21. 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
22. 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
23. 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
24. Signoretti S , Lola M : Estrogen receptor beta in prostate cancer.Brake pedal or accelerarator ? Am J Pathol 2001; 159:13-16

25. Soronen P , Laiti M , Törn S et al : Sex steroid hormone metabolism and prostate cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2004; 92:281-286
26. McLeod 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 Lippincott Williams and Wilkins . 2000;45:824-834
27. 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
28. 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
29. 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
30. Parkin DM , Pisani P, Ferlay J. Global statistics. *CA-A Cancer Journal for Clinicians* 1999;49: 33-64
31. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK . Temporal trends in rates of prostate cancer : Declining incidence of advanced stage disease , 1974 to 1994 . *J Urol* 1997;158:1427-1430
32. Anderson J . Treatment of prostate cancer-The role of primary hormonal therapy. *EAU Update Series* 2003;1:32-39
33. Hellerstedt BA , Pienta KJ, The current state of hormonal therapy for prostate

cancer . CA Cancer J Clin 2002; 52: 154-179

34. Withe JW. The results of double castration in hypertrophy of the prostate cancer. Ann Surg 1995;22:1-80
35. Byar DP. Proceedings: Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate Co; 2007 Chapter 104
36. Goldenberg SL, Bruchoysky N :Use of cyproterone acetate in prostate cancer . Urol Clin North Am 1991; 18: 111-22
37. Denis LH. Prostate cancer :primary hormonal treatment. Cancer 1993;52:576
38. 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
39. 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
40. Schröder FH, Collette L , de Reijke TM , Whelan P : prostate cancer treated by anti-androgens : is sexual function preserved? EORTC Genitourinary Group . Eroppean Organzation for Research and Treatment of cancer . Br J Cancer 2000; 82: 283-90.
41. Radwanski E. Single and multiple dose pharmacokinetic evaluation of flutamide in normal geriatric volunteers. J Clin Pharmacol 1989; 29: 554–8.
42. Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M. Antiandrogens in the treatment of the prostate cancer. Eur Urol1987; 59: 156-8
43. Wysowsky DK, Freiman JP, Tourtelot JB, et al. Fatal and nonfatal hepatotoxicity

associated with flutamide. *Ann Intern Med* 1993;118:860-864

44. Tyrell CL, Payne H, See WA et al . Bicalutamide (casodex) 150mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the randomized Early Prostate Cancer Programme. *Radither Oncol* 2005; 76: 4-10
45. Iversen P, Tveter K, Varenhorst E. Randomized study of Casodex 50 mg monotherapy vs. orchiectomy in the treatment of metastatic prostat cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 93-8
46. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbesterol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984; 311: 1281-6
47. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrnology of menopausal hot flushes: a hypothesis of the flush mechanism. *Clin Endocrinol* 1985;22:293-312
48. Hosel CE, Altwein JE. Biphosphonastes in advanced prostate and renal cell cancer – Current status and potetial applications. *Urol Int* 2006;76:97-105
49. Ofelein MG, Ricchiuti V, Conrad W et al . Skletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1005-1007
50. Fosecea R, Rajkumar SV, Withe WL, et al . Anemia after orchiectomy. *Am J Hematol* 1998;59:230-233
51. Susana BR, Silvia IG, Stella C, et al. Effects of two Non- Steroidal Antiandrogens on Testicular Function in Puerperal Rats. *J Androl* 1995;16:225-232
52. Juniewicz PE, McCarthy M, LempBM et al. The effect of the steroidal androgen receptor antagonist, Win 49,596, on the prostate and testis of beagle dog. *Endocrinology* 1990;126:2625-2634.

53. Iswaran TJ, Imai M, Betton GR, Siddall RA. An overview of animal toxicology studies with bicalutamide. *J Toxicol Sci* 1997; 22: 75-88
54. Bjerklund Johansen TE, Majak M, Nesland JM. Testicular histology after treatment with the new antiandrogen casodex for carcinoma of the prostate. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 28: 67-70
55. Chandolia RK, Weinbauer GF, Simoni M, Behre HM, Niesclang E. Comparative effects of chronic administration of the non-steroidal antiandrogens flutamide and casodex on the reproductive system of the adult male rat. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 125: 547-55.
56. Anahara R, Toyama Y, Mori C. Review of the histological effects of the anti-androgene, flutamide, on Mouse testis. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 139-43.
57. Kala NR, Bhasin M. Effect of cyproterone acetate on testis and accessory sex organs of male rat. *Acta Eur Fertil* 1983; 14: 415-20
58. 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
59. Properzi G, Francavilla S, Vicentini C, Cordeschi G, Gallasi P. Testicular changes after treatment with a GnRH anaolog (buserelin) in association with cyproterone acetate in men with prostatic cancer. *Eur Urol* 1989; 16: 426-32
60. George R, Clarke S, Thiboutot D . Hormonal therapy for acne . *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 188-96
61. 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

62. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocr Rev* 1987; 8 :1-27
63. 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
64. 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.