

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

AROMATAZ ENZİM İNHİBİTÖRÜ ANASTROZOLÜN
RAT TESTİSLERİNE ETKİSİNİN
HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr.Ercan Öğreden

TRABZON - 2004

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

AROMATAZ ENZİM İNHİBİTÖRÜ ANASTROZOLÜN
RAT TESTİSLERİNE ETKİSİNİN
HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr.Ercan Öğreden

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Rasin Özyavuz

TRABZON - 2004

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana desteklerini esirgemeyen Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr.Nuri İhsan Kalyoncu ve Dr.Ersin Yarış'a, Patoloji Anabilim Dalı Öğretim üyelerinden Dr.Ümit Çobanoğlu ve Dr.Yavuz Özoran'a ve Halk Sağlığı Anabilim Dalından Dr.Murat Topbaş'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

1.	Giriş-----	1
2.	Genel Bilgiler-----	3
	2.1. Erkek İnfertilitesi -----	3
	2.2. Anatomi -----	5
	2.3. Histoloji -----	13
	2.4. Spermatogenez -----	15
	2.5. Erkek İnfertilitesinin Nedenleri -----	18
	2.6. Anastrozol -----	26
3.	Materyal ve Metot-----	29
4.	Bulgular-----	32
5.	Tartışma-----	40
6.	Sonuçlar ve Öneriler-----	45
7.	Özet-----	46
8.	İngilizce Özet-----	47
9.	Kaynaklar-----	48

1- GİRİŞ

Çocuksuz çiftlerin yarısına yakınında erkek infertilitesi gebeliği önleyen bir neden olarak ortaya çıkmaktadır. Klinik değerlendirmeler infertil erkeklerin çoğunda fertilitiyi etkileyen değişik derecelerde semen kalitesi değişikliklerinin görüldüğünü göstermektedir. Sperm sayısındaki ya da fonksiyonundaki azalma testiküler bir probleme bağlı olarak meydana gelebilir ve bu da primer infertilitenin bir göstergesi olabilir. Tanı yöntemlerinin ilerlemesine rağmen %25 hastada anormal semen analizinin nedeni bulunamamaktadır. Bu hastalarda sıklıkla oligospermi vardır ve yaklaşık %10 hastada izole oligospermi şeklindedir. Hastaların %43'ünde tüm semen parametrelerinde anormallik vardır. Buna rağmen bu hastalarda yalnızca motilite bozukluğu %39 hastada, izole morfolojik anormallik %8 hastada gözlenmektedir.

Bu anormalliklere rağmen hastanın hikayesinde ve fizik muayenesinde bir anormallik gözlenmeyebilir ve hormon değerleri genelde normal sınırlar içinde gözlenir. Bununla birlikte bazı hastalarda orta düzeyde artmış FSH düzeyleri tespit edilebilir.

Üreme teknolojisindeki hızlı gelişmeler ve ilaç teknolojisindeki değişikliklerle ilerleyen tıp sayesinde insan fizyolojisinin daha iyi anlaşılması ile bir çok sorun olarak görülen nedene cevap bulmanın daha kolay olması beklenmektedir.

Aromataz enzim inhibitörleri özellikle östrojene bağımlı kadın tümörlerinin tedavisinde kullanıma girmiştir. Östrojenler insan dolaşımında hem sürrenal kaynaklı androjenlerin yıkımı hem de testis kaynaklı testosteron hormonunun yıkımı esnasında bir ara ürün olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu belli düzeydeki östrojen hormonu primer infertiliteli hastalarda bir neden olarak ortaya çıkabilir. Bu amaçla yeni bir aromataz enzim inhibitörü olan anastrozol adlı ilaç infertilite tedavisinde bir umut kapısı olabilecektir.

Bu çalışmada, anastrozol tedavisinin testis histolojisine etkileri incelenmiş ve gelişen değişikliklerin fertiliteye etkisi konusunda bağlantılar kurulmaya çalışılmıştır.

2- GENEL BİLGİLER

2-1 Erkek İnfertilitesi:

Fertilite erkek ve kadın üreme sistemlerinin anatomik ve fonksiyonel olarak normal çalışmalarına bağlıdır. Çift bir yıl süre ile herhangi bir korunma yöntemi uygulamadığı halde gebelik oluşmuyorsa bu çift infertil olarak değerlendirilmelidir. Gebe kalınmasını önleyen bir çok neden vardır ve bu nedenlerin birlikte görülme olasılığı çok yüksektir. Gerek kadında gerekse erkekte ya da her ikisinde bu faktörlerden biri veya birden fazlası bir arada bulunabilir. Bu nedenle infertilite araştırılırken her ikisi de ortak bir problem olarak ele alınmalı ve değerlendirilmelidir. İnfertilite nedeniyle araştırılan çiftlerin %40'ında birden fazla etyolojik neden söz konusudur. Bunların yaklaşık olarak %33'ünde iki, %7'sinde üç ya da daha fazla neden rol oynamaktadır. Bu infertil çiftlerin %10 kadarında ise infertilite nedeni olarak herhangi bir etyoloji tespit edilememektedir. Kadında servikal ya da tuba uterinalara ait patolojiler ile endokrinolojik faktörler %20-30 oranında aynı sıklıkla rastlanırken, koital nedenler, zamanlama

hataları, koit sıklığı veya lubrikanların kullanılması gibi nedenlerle daha az oranda karşılaşılmaktadır.

Çiftlerin yaklaşık %15'i istemelerine rağmen çocuk sahibi olamamaktadır. Bunların %33'ünden erkek faktörü sorumluyken %33'ünden kadın faktörü kalan diğer %33 patolojiden her ikisiyle ilgili faktörler sorumlu olmaktadır. Bunun anlamı infertil çiftlerin yaklaşık yarısında erkeğe ait patolojilerin söz konusu olarak ortaya çıkmasıdır. Erkeklerde tek bir faktörün infertilite nedeni olarak ortaya çıkması %8 oranında gözlenmesine rağmen neden genelde birden fazla faktör olarak ortaya çıkmaktadır.

Genel bir tanım olarak infertilite eşlerin istemelerine ve herhangi bir gebeliği önleyici yöntem kullanmamalarına rağmen en az bir yıl içerisinde çocuk sahibi olunamaması anlamında geniş bir tanım olarak kullanılmaktadır. İnfertilite nedeniyle başvuran her çiftte araştırmaya doktora başvuru anında başlanması gerekir. İnfertilite araştırılırken öncelikle erkekten başlanması gerekirse de bu durumun iki çifti de ilgilendirdiği unutulmamalıdır. Çiftlerin %16' sında her iki eşi de ilgilendiren birden fazla faktörün etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle bir faktör üzerine giderek tedaviye çalışılması vakit kaybına yol açabileceği gibi gebelik şansını da düşürülecektir. Bu nedenle sistematik ve doğru bir yöntem ile çiftlerin birlikte değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

2.2. Anatomi:

Testisler:

Testisler erkeklerde üreme organıdır. Glandüler yapıya sahip olup 4-5 cm uzunluğunda, 4 cm genişlikte ve 2-3 cm kalınlığındadır. Skrotal kese içerisinde spermatik kord tarafından desteklenmiş şekildedir. Volümü 15-25 ml kadar olup iki adet olan testisler interventriküler septum ile birbirinden ayrı olarak kapalı bir ortamda bulunur vaziyettedir. Ayrıca testisler tunika vaginalis ve tunika albuginea ile desteklenmiştir. Tunika vaginalis viseral peritonun uzantısı olup paryetal ve viseral tabaka halinde bulunur ve paryetal yaprak testisi gevşek bir şekilde her taraftan sararak epididim ve spermatik korda doğru atlayarak, kord boyunca ilerler. Tunika vaginalisin viseral yaprağı testisi sıkı bir şekilde sararak tunika albugineanın yapısına katılır. Tunika albuginea testisin içerisine doğru uzanarak septalar oluşturur ve septalar testisin üst polünde birleşerek rete testisi içeren mediastinum testisi meydana getirir. Böylece her bir testiste 400 kadar lobül, her bir lobülde de 2 ya da daha fazla seminifer tubül oluşmuş olur. Böylece testis interstisyum ve tubüler yapı olarak iki bölümden oluşmuş olur. İnterstisyumu oluşturan bölgede Leydig hücreleri, makrofajlar, kan damarları, lenfatikler ve diğer destek hücrelerinin komponentleri bulunur. Leydig hücreleri testis

volümünün %12'sini içerir ve seminifer tubüller arasında adacıklar halinde bulunurlar. Leydig hücrelerinin görevleri LH'nin uyarısı ile pregnolondan testosteron ve diğer androjenleri yapmaktır.

Seminifer tubüller her lobülde 1-4 adet belirgin derecede kıvrımlı olarak her biri 60 cm uzunluğundadır. Bu tubüller mediastinumda birbirine yaklaşarak epididim içine direne olan eferent kanallarla bağlantı kurar. Seminifer tubüllerin bağ dokusu ve elastik dokudan zengin seminifer hücrelere destek sağlayan bir bazal membranı vardır. Seminifer hücreleri destek görevini üstlenen Sertoli hücreleri ve sperm üretiminden sorumlu spermatogenetik hücreler olmak üzere iki tip hücre içermektedir (1,2,3).

Leydig Hücreleri:

Leydig hücrelerinden ritmik LH salınımına cevap olarak sabah erken saatlerde doruk noktasına ulaşan akşam saatlerinde en düşük düzeyine inen biçimde belli aralıklarla testosteron salınmaktadır. Normal olarak erkeklerde testosteron %2 serbest, %44 testosteron bağlayan globülin (TeBG), %54 oranında albumin ya da diğer proteinlere bağlı olarak dolaşır. TeBG yada androjen bağlayan globülin(ABG) olarak da adlandırılan protein yapısındaki bu ürün Sertoli hücrelerinden üretilmektedir. Bu steroide bağlı proteinler androjen aktivitesini düzenlerler: böylece östrojenler ve östrojen birikimine neden

olan karaciğer sirozu androjenlerin atılımındaki sorun nedeniyle testiküler atrofi, impotans ve jinekomasti ile karakterizedir. Dışardan alınan androjenler, büyüme hormonu fazlalığı, obezite ise TeBG düzeyini düşürerek androjenik aktivitenin azalmasına neden olacaktır.

Androjenlerin biyolojik etkileri hücre stozolünde spesifik androjen reseptör proteini içeren hedef organları etkiler. Testosteron dolaşımı terkederek hücre içerisine girer ve burada 5 alfa redüktaz enzimi ile biyolojik olarak daha aktif olan dihidrotestosteron'a (DHT) dönüşür. DHT stozolde reseptör proteinine bağlanarak androjen-reseptör kompleksini oluşturur. Oluşan bu kompleks nükleer kromatine bağlanmak ve mRNA sentezine yol açmak üzere çekirdeğe aktarılır. mRNA protein sentezine ve androjenik aktivitenin ortaya çıkmasına neden olur. Hedef dokuda androjenin başlıca şu fonksiyonları vardır:

- a) Hipotalamo-hipofizer eksen tarafından gonadotropin salgılanmasının düzenlenmesi.
- b) Spermatogenezin başlatılması ve sürdürülmesi
- c) Fetusun gelişmesi sırasında internal ve eksternal genital organların farklılaşması.
- d) Pubertede cinsel gelişmenin indüksiyonu.

Germinal Hücreler:

Spermatogenetik hücreler bazal membrandan lümene düzenli bir şekilde dizilmişlerdir. Spermatogonialar bazal membran üzerinde bulunurlar ve merkeze doğru primer spermatozoidler, sekonder spermatozoidler ve spermatidler şeklinde dizilirler. En düşükten en yüksek farklılaşma derecesine göre koyu tip A spermatogonialar (Ad), soluk tip A spermatogonialar (Ap), tip B spermatogonialar (B), preleptoten primer spermatozoidler (R), leptoten primer spermatozoidler (L), zigoten primer spermatozoidler (Z), pakiten primer spermatozoidler (P), sekonder spermatozoidler (II) ve Sa, Sb, Sc, Sd1, Sd2 spermatidler şeklinde isimlendirilirler.

Testisin somatik inervasyonu yoktur, otonomik inervasyonunu ise primer olarak intermezenterik sinirlerden ve renal pleksustan alırlar. Sinirler testiküler arter boyunca testise ulaşırlar. Testisler arteriyel kanlanmasını üç kaynaktan almaktadır:

- a) İnternal spermatik arter
- b) Deferansiyel arter
- c) Eksternal spermatik arter

İnternal spermatik arter abdominal aortanın ön yüzünden renal arterin birkaç santimetre altından çıkar ve internal ring seviyesinde spermatik kordun yapısına katılarak testislere ulaşırlar. Ayrıca spermatik kordon içerisinde internal ilak arterden çıkan deferansiyel arterlerle de anastomoz yaparlar.

Testisin venleri spermatik kordon içindeki pampiniform pleksusa boşalırlar. İnguinal ring hizasında pampiniform pleksus spermatik veni oluşturur. Sağ spermatik ven, vena kavaya sağ renal venin hemen altından girer. Sol spermatik ven ise sol renal vene dik açı ile girer.

Pampiniform pleksus testisi bir ağ tabakası şeklinde sararak testosteron hormonunun basit difüzyonla arteriyel dolaşıma katılmasına neden olmaktadır. Ayrıca spermatik korddaki ters yönde ısı değişimi testis sıcaklığını rektal sıcaklıktan 2-4 derece daha aşağıda tutabilmektedir. Testis parankimindeki küçük venler testis yüzeyindeki venlere ya da mediastinum yakınındaki ven gruplarına boşalarak pampiniform pleksusun yapısına katılırlar(4,5).

Testisin lenfatikleri lomber bölgedeki lenfatiklerle bağlantı kurmaktadır.

Epididim:

Epididim kendi içinde baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç segmente ayrılmaktadır. Baş kısmı testisin üst polünde , gövde kısmı testise bitişik olarak posterior yüzde ,kuyruk kısmı kalan parçayı oluşturmaktadır. Epididim tek tüp şeklinde çok kıvrımlı bir kanal olarak uzunluğu 3-4 m' yi bulmaktadır. Epididim dışta seroza tabakası ile kaplıyken lümeni ise transizyonel segmentler şeklinde zonlara ayrılmıştır. Epididim arteriyel kanlanmasını internal spermatik ve deferansiyel arterlerden alır. Venleri spermatik venleri

oluşturan pampiniform pleksus yapısına katılırlar. Lenfatikleri ise eksternal iliak ve internal iliak lenf nodlarına dökülürler. Epididimin kendine özgü bir çok fonksiyonu vardır:

- a) Sperm transportu
- b) Sperm depolanması
- c) Spermatozoa maturasyonu (5,6,7).

Vaz Deferens:

Vaz deferens 2-3 mm'lik kas tabakası içeren oldukça kalın yaklaşık 45 cm uzunluğunda bir yapıdır. Musküler kalın tabakaya sahip kord skrotumdan spermatik kordla birlikte muayene ile tespit edilebilmektedir. Vaz deferense epididimden itibaren inguinal kanala doğru fasyalar, kremasterik kas, testiküler arter ve sinir, pampiniform pleksus ve lenfatikler eşlik etmektedir. Vaz deferens arteryel beslenmesini internal iliak arterden ya da umbilikal arterden sağlamaktadır.

Vaz deferens inferior epigastrik arterin başlangıç yerinde ayrılır ve periton dışında pelvik duvar içinde kaudale ve laterale seyrederek üreterin distalinden mediale döner ve mesanenin arka duvarından, seminal veziküllerin medialine doğru uzanır. Bu noktada lümeni genişler ve ampulla parçasını oluşturur. Prostatik üretrada verumontanuma seminal veziküllerin kanalıyla birleşerek ejakülatuvar kanalı oluşturarak açılırlar (5,7).

Spermatik Kord:

Testis karın duvarını geçip skrotuma inerken damarları, sinirleri ve vaz deferensi beraberinde taşır. Kord içerisinde vaz deferens, internal ve eksternal spermatik arter, vaz arteri, pampiniform pleksus, lenf damarları ve ilioinguinal sinir bulunur. Bu yapılar internal spermatik, kremasterik ve eksternal spermatik fasya tarafından sarılmaktadır. İnternal spermatik fasya transvers fasyanın bir uzantısıyken, kremasterik fasya internal oblik kasın bir uzantısıdır. Eksternal spermatik fasya eksternal oblik kasın aponevrozunun bir uzantısı olarak oluşuma katılırlar. Spermatik kord epigastrik arterin dalı olan eksternal spermatik arter tarafından beslenir. Lenfatikleri eksternal iliak lenf nodlarına dökülürken, venleri testis ve spermatik kordun venleriyle internal ring seviyesinde birleşerek spermatik veni oluştururlar (5,7).

Seminal Veziküller:

Seminal veziküller mesane tabanının altında prostatın hemen ön kısmında bulunurlar. Yaklaşık olarak 6 cm uzunluğunda olup oldukça yumuşaktırlar. Her vezikül kendi vaz deferensiyle birleşerek ejakülatuar kanalları oluştururlar. Üreterler seminal veziküllerin medialinde bulunurken arka yüzde rektumla komşudurlar. Seminal veziküllerin mukozası psödostratifiye kolumnar epitel biçimindedir ve epitel yer yer sekresyon yapan Goblet hücrelerini içermektedir.

Bu çift membranöz kese spermatozoa yaşamında önem taşıyan bir sıvı salgılar ve 4 ml sekresyon depolama yeteneğine sahiptir. Enflamasyona ve obstrüksiyona uğramadıkça rektal muayene ile anlaşılabilirler (8,9).

2.3.Histoloji:

Testis, tunika albuginea denilen kalın bir kollajen yapıda bağ dokusu kapsülü ile çevrilidir. Tunika albuginea testisin arkasında kalınlaşarak mediastinum testisi oluşturur. Tunika albuginea testis içersine septumlarla uzanarak testisi, testiküler lobüller denen 250 adet piramidal bölmeyi oluşturur. Her lobülde gevşek bağ dokusu ile sarıllı 1-4 adet seminifer tubül yer alır. Bu bağ dokusu içinde çok sayıda kan ve lenf damarları, sinirler ve interstisyel alanda Leydig hücreleri yer almıştır. Her bir seminifer tubül yaklaşık olarak 150-250 mikrometre çapında ve 30-70 cm uzunluğundadır. Tubüllerin lümeni karmaşık yapıda çok katlı bir epitelle döşelidir. Bir testisteki tubüllerin toplam uzunluğu 250 metre civarındadır. Seminifer tubüller fibröz bağ dokusu kılıfı, belirgin bir bazal lamina ve karmaşık bir germinal epitelden oluşur. Seminifer tubülü saran fibröz tunika propria birkaç fibroblast katmandan oluşmuştur. Bazal laminaya yapışık olarak bulunan en içteki katmanı myoid hücreler oluşturur. Seminifer tubülün epiteli Sertoli ve

spermatogenetik aktiviteyi oluşturan germinal hücrelerden oluşmuştur. Germinal hücreler 4-8 tabaka halinde tubül lümenini dolduracak şekilde dizilmişlerdir. Bu hücreler birkaç bölünmeden sonra farklılaşarak spermatogoniumları oluştururlar ve bunların bölünmeleri sonucunda spermatozoidler meydana gelir. Spermatozoidler mayoz bölünmeye uğrayarak spermatozoidleri meydana getirirler. Daha sonra spermatozoidler bir dizi farklılaşmaya uğrayarak spermatozoonları oluştururlar.

Spermatogenez esnasında oluşan bazal laminanın hemen üstünde bulunan spermatogoniumlar 12 mikrometre çapında nispeten küçük bir hücre bunu oluştururlar. Bu hücrelerin bir kısmı farklılaşmadan kök hücreleri oluşturan tipA-spermatogoniumları ya da mitotik aktivite ile farklılaşarak tipB-spermatogoniumları oluştururlar. TipB-spermatogoniumlar ise primer spermatozoidlere dönüşen öncül hücrelerdir. Primer spermatozoidler mayoz bölünmeye uğrayarak Leptoten, Zigoten, Pakiten ve diploten safhasından geçerek kromozom sayılarını yarıya indirirler. Spermatogenetik seride en büyük hücreler primer spermatozoidlerdir.

2.4.Spermatogenez:

Spermatogenez ilkel kök hücrelerinin yani spermatogoniyaların bölünerek çoğaldığı daha sonra

spermatositlere dönüşerek yavru hücreleri ürettiği karmaşık bir süreçtir. Farklılaşmamış spermatogoniaların en ilkel formları kök hücreleridir. Kök hücrelerinin sürekli yenilenmelerini sağlamak için mitotik bölünmeden sonra ilkel kök hücreleri koyu tip A spermatogonialarla (Ad) birlikte soluk tip A spermatogoniaları (Ap) da üretir. Soluk tip A spermatogonialar mitotik bölünmeye uğrayarak tip B spermatogoniadan preleptoten primer spermatositlere dönüşür. Primer spermatositler mayoz bölünmeye uğrayarak kromozom sayısını 46' dan 23'e düşürürler. Böylece her primer spermatosit iki sekonder spermatosite, bunların da her biri iki spermatite bölünür. Spermatitler takiben spermiyogenezle spermatozoaya dönüşür. Spermiyogenez esnasında çekirdek yoğunlaşması, sitoplazmanın büyük bir kısmının kaybı, kuyruk kısmının gelişimi, spermatozoanın orta bölümüne mitokondriaların yerleşmesini içerir.

İnsanların testislerinde aynı gelişme evresinde olan ve hücreler arası köprülerle birbirine bağlanmış olan germ hücre grupları hep birlikte spermatogonia evresinden geçerler. Bu spesifik hücre toplulukları seminifer epitel hücreleri olarak bilinir. Erkeklerde bu altı evre şeklinde gerçekleşir. Spermatogenez süreci progresif biçimde ardışık evrelerin hücre topluluklarını içerir. Seminifer tubülün herhangi bir segmentinde evre I'den evre IV'e ilerleme bir siklusu içerir. İnsanda bir siklusun süresi 16 gündür. Böylece ilkel spermatogoniumdan

olgunlaşmış bir sperm için 4.6 siklus gereklidir. Bu nedenle insanlarda tüm spermatogenik siklus 4,6 x 16 yani 74 gün olarak gerçekleşir. Tüm bu olaylar hormonal yollarla düzenlenmektedir. Bu hormonlardan LH endojen testosteron üretimini uyararak spermatogenezi dolaylı yoldan etkiler. Sertoli hücreleri yüksek afiniteli FSH reseptörü içermesi nedeniyle bu hormonun hedef hücreleridir. Bu nedenle testosteron ve FSH seminifer tubül epiteline yönlendirilmiş hormonlardır. Sertoli hücrelerinden salınan TeBG androjenleri hücre içine taşır ve seminifer tubül içinde androjen deposu görevini üstlenmiştir. Testosteron spermatogenezin evre VII ve VIII'de FSH hormonu ise evre XIII, XIV, ve XV de aktif olarak olaya katılır. Bu nedenle hipofiz fonksiyonlarının ortadan kalktığı durumlarda spermatogenez için verilecek hormonlar bu durum göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Erken evre sperm hücrelerinin yalnızca kalitatif olarak yapısını sağlamak için testosteron yeterli olurken ileri basamak sperm hücrelerinin gelişimi ve kantitatif düzelme isteniyorsa FSH'nın da eklenmesi gerekir. Ayrıca puberte öncesi spermatogenezi başlatmada LH ve FSH birlikte verilmesi gerekliken puberte sonrası tek başına LH verilmesi yeterli olacaktır.

Seminifer tüpler üzerine etkili çok sayıda hormon bulunmaktadır. Bu hormonlar genital sistemin değişik hücrelerinden salınmaktadır ve bunların otokrin parakrin hormonal etkileri bulunmaktadır. Seminifer tubül hücrelerinden lokal olarak inhibin, aktivin, insülin büyüme faktörü-1,

transforme edici büyüme faktörü-B, epidermal büyüme faktörü, seminiferöz büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, Sertoli hücre kökenli büyüme faktörü, interlökin-1, mayoz inhibe edici madde, GnRH-benzeri peptid gibi hormonlar salgılanmaktadır. Bu enzimler esas olarak hücre-hücre , hücre matriks etkileşiminde rol oynamaktadır. Ayrıca Sertoli hücrelerinden salgılanan ve bu hücreleri modüle eden protein (P-mod-S) ile germinal hücre gelişimini etkilemektedir. TeBG spermatogenezin ve spermatozoanın maturasyonunda çok önemlidir. TeBG FSH'nin etkisiyle Sertoli hücrelerinden salgılanmaktadır. Testosteron Leydig hücrelerinden salındıktan sonra lokal dolaşımda Sertoli hücrelerine ulaşır ve bu hücrelerin stoplazmasına girerek TeBG'ye bağlanmaktadır.

Seminifer tubülden lümene salındıktan sonra epididime gelen spermatozoa burada bazı morfolojik ve biyokimyasal değişikliklere uğrar. Spermatozoanın fazla sitoplazması atılır, parsiyel oksijen basıncı düşürülerek metabolizması yavaşlatılır. Progresif motilite kazandırılır, membranda disülfit bağlar oluşarak dayanıklılığı artırılır. Böylece spermatozoanın fertilizasyon için gerekli olan kapasitasyon kazanması sağlanmış olur. Epididimin en önemli fonksiyonu sperm taşınması, depolanması ve sperm maturasyonudur. Epididime sperm taşınması rete testis sıvısı içinde olur. 21-55 yaş grubunda epididimde 155-209 milyon sperm depolanmaktadır. Bunun yarısı kuyruk kısmında bulunur. Spermatozoanın fertilizasyon

kapasitesi epididimin baş kısmındayken %1, gövde bölümünde %63, kuyruk kısmında %92 dir.

Sonuçta oluşan olgun sperm yani spermatozoa yaklaşık olarak 60 mikron boyunda olup; baş, boyun ve kuyruk kısımlarından oluşur. Oval ve yassı olan baş kısmı 4,5 x 3 mikron boyutundadır. Başın büyük bir kısmını nukleus oluşturur. Başın 2/3'lik ön kısmını akrozom denen bir kılıf ile sarılmıştır. Akrozom dış ve iç olarak iki tabaka halinde bulunur. Akrozom en dışta plazma membranı ile sarılmıştır. Spermatozoa ovuma yaklaştığında plazma membranı ile dış akrozom katmanı birleşir ve dışarı açılarak içindeki enzimleri dış ortama boşaltır. Bu enzimler ovumun etrafındaki zarları eritir. Bu enzimlerden kümülus ooforisi hyalüronidaz, korona radiatayı korona penetre edici enzim, zona pellusidayı akrozin enzimi eritir. Sperm başı ovuma girdikten sonra zona pellusidayı onaran nöraminidaz enzimi akrozomdan salgılanır. Spermatozoanın kuyruk kısmı akronem ve dış yoğun fibrillerden meydana gelmiştir ve en dışta fibröz kılıf bulunur (12,13,14,15).

2.5. Erkek İnfertilite Nedenleri:

Semen Analiz Kriterlerine Göre Sınıflama:

I) Ejekülasyon olmaması

II) Azospermi

- 1) Seminifer tubül sklerozu
- 2) Matürasyon arresti
- 3) Duktal obstrüksiyon
- 4) Endokrinopatiler

III) Oligospermi

IV) Normal fakat infertil

V) Astenospermi

Erkek İnfertilitesinin Etyolojik Sınıflaması:

I) Pretestiküler Nedenler

II) Testiküler Nedenler

Bilateral anorşi

Kemoterapi

Radyasyon

İlaçlar

Sistemik hastalıklar

Testiküler enfeksiyonlar

İmmün kaynaklı infertilite

İdiopatik infertilite

III) Genetik Anomaliler

IV) Posttestiküler nedenler

Testiküler Nedenler:

Kromozom Anomalileri:

Sperm miktarının azalması ile birlikte artan oranda insidans gösteren erkek infertilitesi kromozom bozukluklarının %6,2 oranında olduğu saptanmıştır. Sperm sayısının mililitrede 10 milyondan az olduğu erkeklerde oran %11 iken, azospermik hastalarda bu oran %21 seviyesine ulaşmaktadır (38).

Bilateral Anorşi:

Kaybolan testis sendromu olarak da bilinir ve hastaların karyotipleri normaldir. Nadir olarak 20.000 erkekte bir gözlenir. Hastaların testisleri palpabl değildir ve testiküler androjenlerin yokluğu nedeniyle cinsel yönden olgunlaşmamışlardır. Laboratuvar incelemelerinde serum FSH ve LH düzeyleri yüksek kan testosteron

düzeyleri aşırı düşüktür. Bilateral anorşinin etyolojisinden inutero geçirilen enfeksiyonlar, vasküler travma, testis torsiyonu sorumlu tutulmaktadır. Bu hastalarda beta-hCG uyarısına yanıt olarak testosteron düzeyinin artmadığı gözlenmektedir.

İnmemiş Testis:

İnmemiş testis tüm erkeklerin %3'ün de gözlenirken bir yaşında %1 buna karşılık yetişkinlerde %0,8 oranında izlemektedir. Testis biyopsisinde Leydig hücre sayısı azalmıştır. Tek taraflı inmemiş testisli hastalarda %30, iki taraflı inmemiş testisli hastalarda %50 oranında sperm konsantrasyonları 12-20 milyon/ ml'nin altındadır.

Yaşamın ilk 6 ayında inmemiş testisteki germ hücre sayısı normaldir. Buna karşılık 2 yaşındaki inmemiş testisteki germ hücre sayısı %38 oranında azalmaktadır. Lokalizasyona bağlı olarak germ hücre hasarı orantısız olarak gerçekleşmektedir. Eğer testisin yerleşimi inguinal veya preskrotal ise %20-40, intraabdominal yerleşimli ise %90 oranında germinal hücre hasarı gerçekleşmektedir.

İnmemiş testis %80 oranında inguinal kanal içinde bulunur. Testisi radyolojik olarak görüntülemek için testiküler venografi, spermatik arteriografi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi yapılabilir. İnmemiş testisin etyolojisinde mekanik ve hormonal patolojiler sorumlu tutulmaktadır. En önemli kanıt da hastanın hipotalamo-hipofizer-gonadal akstaki defekti

olarak gözlenmektedir. Testisteki germ hücre hasarını önlemek için 18 aydan önce testis normal lokalizasyonuna indirilmelidir (35,37,38,39).

"Sertoli-Cell-Only" Sendromu:

Etyolojisi bilinmemektedir ve bilateral küçük testis ve azospermi ile karakterizedir. Fenotipik olarak normal virilizasyon gösteren erkek karakterindedir. Histopatolojik incelemelerde seminifer tubüllerde çizgi şeklinde dizilmiş Sertoli hücreleri, germ hücre yokluğu ve normal interstisyumla karakterizedir. Laboratuvar incelemelerinde plazma FSH düzeyleri artmış, LH ve testosteron düzeyleri ise normal seviyededir (37,38).

Gonadotoksinler:

Hızla bölünen bir doku olan germinal epitel hücreleri dış etkenlere karşı çok duyarlıdır. Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlar testis germ hücreleri üzerine doza bağımlı zararlı yan etkisi vardır. Kemoterapötik ilaçlardan olan nitrojen mustard, primer spermatositin midpakiten evresinde, adriamisin ise preleptoten-midpakiten evresinde etkilidir. Busulfan ve prokarbazin spermatogoniyonun değişik hücre evrelerinde etkili olmaktadır. Pek çok hasta sonuç olarak oligospermik hale gelir ve bu yüzden tedaviden önce hasta semeni sperm bankalarında saklanmalıdır.

Tedavi amacıyla kullanılan çok sayıda ilaç da testosteron düzeylerine ya da gonadotropinler

üzerine etki ederek dolaylı olarak düzeylerinin düşmesine ve periferik östrojenlerin artmasına, bunun sonucu olarak infertiliteye neden olacaktır. Bu ilaçlardan siproteron, ketokonazol, spiranolakton ve alkol androjen sentezini bozabilir ve infertiliteye neden olabilir. Marihuana, eroin, metadon gibi maddeler serum LH düzeyini yükseltmeden androjen seviyesini düşürürler.

Germ hücreleri X-ışınlarına duyarlı iken Leydig hücreleri daha dirençlidir. X-ışınları doza bağımlı olarak germ hücreleri üzerine etkili olmaktadır. Böylece 600 rad altındaki ışınlama geri dönüşümlü olarak germ hücrelerini etkilerken bu dozun üzerinde kalıcı hasar oluşmaktadır. Bu dozlara maruz kalan hastalarda spermatogenez ancak 2-3 yılda geri dönebilmektedir.

Postpubertal kabakulak geçiren erkeklerde %30 orşit gözlenirken hastaların %10 kadarı çift taraflı olarak etkilenmektedir. Testis histopatolojik olarak incelendiğinde interstisyum ödemli bulunur ve mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Aylar ve yıllar içinde testis atrofiye ilerleyecektir.

Sistemik hastalıklar spermatogenezi direk ya da indirek yollarla etkileyebilmektedir. Üremili hastalarda libido kaybı, impotans, spermatogenez bozukluğu ve jinekomastiye neden olabilmektedir. Bu hastalarda plazma testosteron düzeyi düşmüş, LH ve FSH düzeyleri yükselmiştir. Testiküler biyopside germinal aplazi ve maturasyon arresti ile karakterizedir (37,38).

Varikosel:

Varikosel spermatik korddaki testiküler venin dilatasyon ve kıvrımlı hal almasıdır. İnfertil erkeklerin %30'unda varikosel bulunur. Spermatik venlerde kapakçıkların olmaması ya da yetersiz olması nedeniyle reflüye bağlı olarak infertilite gelişmektedir. Sol tarafta spermatik venin düz ve uzun seyretmesi ve renal vene dik açıyla girmesi varikosellerin çoğunun sol tarafta görülmesine neden olur. Buna karşılık sağ internal spermatik ven vena kavaya eğik bir açıyla girmesi nedeniyle sağ tarafta daha az varikosel gözlenir. Varikosellerin çoğu %90 oranında solda gözlenirken, %10 oranında bilateral gözlenmektedir. Tek taraflı sağda varikosel gözlenmesi patolojik olup altta bir tümör, trombüs, situs inversus bulunabilir.

Varikosel çeşitli mekanizmalarla testiküler disfonksiyona neden olabilir. Varikosele bağlı olarak oluşan venöz staz testiküler sıcaklıkta artışa ve spermatogenez inhibisyonuna neden olur. Azospermik varikoselli hastalarda normal insanlara göre skrotal sıcaklık 0,6-0,8 santigrad derece, intratestiküler sıcaklık 0,78 santigrad derece daha fazladır. Varikosel tek taraflı olsa bile her iki testiste de sıcaklık yükselmesi gözlenmektedir. Ayrıca adrenal gland ve böbrekten toksik metabolitler retrograd akım ile testise ulaşarak spermatogenezini inhibe edebilmektedir. Retrograd kan akımı ile katekolaminler, kortizol, renin, PGE2 ve PGF2 alfa, fosfolipaz A2 testise

ulaşmakta ve özellikle PGF2 alfa vazokonstriksiyonla testiküler kan akımını azaltarak ve LH reseptörlerine bağlanarak spermatogenezi bozmaktadır. Varikosel nedeniyle oluşan venöz staz intratestiküler hipoksi, pH'de azalma ve pCO2'de artma nedeniyle spermatogenezi bozmaktadır. Ayrıca bu hastalarda hipotalamo-hipofizer gonadal aksta da disfonksiyon gelişmektedir.

Varikosel nedeniyle Leydig hücrelerinde testosteron yapımında azalma meydana gelir. Bunun nedeni 17-alfa hidroksiprogesteron aldolaz enziminin sıcaklık artışı ile fizyolojik etkisini meydana getirememesidir. Varikoselli hastaların testisinde spermatogenezde azalma, tubüllerin çapında küçülme, peritubler fibrozis, maturasyon arresti gözlenir.

Varikosel semen parametrelerinde değişikliklere neden olmaktadır. En sık olarak astenospermi oluşur ve bu durum hastaların %90'ında vardır. Hastaların %65'inde sperm konsantrasyonu 20 milyon/ml altındadır. Morfolojik olarak ise immatür ve anormal Őekildeki sperm sayısı artmıştır.

Varikosel infertilitenin en sık nedenidir. İnfertil hastaların %21-41'inde varikosel gözlenir. Varikoseli olan hastalar sperm dansitesi ve morfolojisinde azalma, testiküler atrofi ve kronik ağrı gelişirse tedavi edilmelidir (35,37,38).

İdiyopatik İnfertilite:

Tanı yöntemlerinin ilerlemesine rağmen %25 hastada anormal semen analizinin nedeni bulunamamaktadır. Bu durum karşısında idiyopatik erkek infertilitesi bir çok nedene bağlıdır. Sıklıkla idiyopatik oligospermi vardır ve yaklaşık %10 hastada izole oligospermi şeklindedir. Hastaların %43'ünde tüm semen parametrelerinde anormallik vardır. Yalnızca motilite bozukluğu %39 hastada, izole morfolojik anomali %8 hastada gözlenir. Hastanın hikayesinde ve fizik muayenesinde olağanüstü bir şey yoktur ve hormonal parametreleri genelde normaldir. Bununla birlikte hastada orta derecede artmış FSH düzeyi söz konusudur ve buna rağmen spermatogenez etkilenmemiştir (37,38,45).

2.6. Anastrozol:

Anastrozol steroid yapıda olmayan selektif aromataz enzim inhibitörüdür. Aromataz androjenlerin periferde östradiole çevrilmesini sağlayan bir enzimdir. Premenapozal kadınlarda aromataz enziminin büyük bir kısmı overlerde bulunur ve östrojenin sentezinde rol oynamaktadır. Postmenapozal kadınlarda östrojenler, adrenal kaynaklı androjenlerin yağ dokusu, kas, karaciğer ve kıl foliküllerinde aromatisasyonu suretiyle oluşturulur. Postmenapozal kadınlarda bu aromatisasyon yoluyla günlük estron miktarı 100 mg

kadardır ve bu oluşan estron östradiole dönüşerek 1-2 ng/100 ml'lik bir düzey oluştururlar. Östrojen sentezi sırasında androstenedionun östrona ve testosteronun estradiole dönüşümünü katalize eden aromataz enzimini inhibe eden ilaçlar gerek premenapozal gerekse postmenapozal kadınlarda östrojen oluşumunu azaltırlar. Bu açıklanan nedenlerle ilerlemiş meme kanseri ve metaztazlarının tedavisinde kullanılmaktadır.

Aromataz enzimleri testosteronun ve sürrenalde oluşan diğer androjenlerin periferde aromatisasyonla östrojenlere dönüşümünü sağlamaktadır. Östrojenlerin de spermatogenez üzerine olumsuz etkileri vardır. Östrojen seviyesinin düşürülmesi veya östrojen/testosteron dengesindeki bozuklukların düzeltilmesi ile idiopatik oligosperminin düzeleceği düşünülerek aromataz inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır.

Anastrozol hastalar tarafından iyi tolere edilebilen son derece güçlü ve selektif bir aromataz inhibitörüdür. Aromataz bir P450 enzimidir ve meme tümörünün içerisinde, yağ dokusunda, kıl foliküllerinde, kas dokusunda ve karaciğerde bulunur. Anastrozol nonsteroid yapıda triazol sınıfı aromataz inhibitörü olup günlük dozu 1 mg'dır. Anastrozol ağızdan alındığında hızla emilerek iki saat içinde en yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşır ve eliminasyon yarı ömrü 40-70 saatten uzundur. Anastrozol ağızdan alındıktan sonra östrojen düzeylerini hızla düşürür ve bu düşme sonucunda serum FSH ve LH düzeylerinde yükselmeler olur. Bu yükselmeler

hipotalamustaki aromataz enzim inhibisyonuna bağlanmıştır. Anastrozolün metabolizması N-dealkilasyon, hidroksilasyon ve glukuronidasyonla gerçekleşir. Metabolitler büyük oranda böbrekler ile az bir kısmı da barsaklar tarafından atılır. Hafif karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur (22,40,41,42,43,44,45).

3- MATERYAL VE METOT

Aromataz enzim inhibitörü olup son yıllarda meme kanseri tedavisinde kullanılan ve infertilite tedavisinde de testislerdeki androjen miktarını artırmak amacıyla kullanılabilecek olan anastrozolün testislere etkisinin incelendiği bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada incelenen 28 adet rat dört eşit gruba (kontrol ve 3 tedavi grubu) ayrılmıştır. Rat gruplarının ağırlıkları 200-300 gr olarak belirlenmiştir. Kontrol ve tedavi gruplarındaki ratların ağırlıkları birbirine yakın olarak seçilmiştir. Ratlar Farmakoloji Anabilim Dalı'nın hayvan laboratuvarından elde edilmiştir. Ortalama 12 saatlik açlık dönemini takiben su kısıtlaması yapılmadan ilaç veya plasebo orogastrik yolla uygulanmıştır. İlaç uygulanan düşük doz rat grubuna 0.001 mg/kg, orta doz rat grubuna 0.01 mg/kg, yüksek doz rat grubuna 0.1 mg/kg ilaç verilirken, kontrol grubuna 1 ml fizyolojik serum verilmiş ve işlem 21 gün uygulanmıştır. İlaç verilmeden önce tedavi ve plasebo grubundaki ratlar eterle sedatize edilmiştir.

Testislerin İzolasyonu:

Tüm gruptaki ratlar 21 günlük tedavileri sonucunda aynı gün içinde eterle sedatize edilerek karın orta hat insizyonu ile batına girilmiş ve pelvik bölgede mesane, prostat ve seminal veziküller ortaya konmuştur. Sonra inguinal kanallar ayrı ayrı tespit edilerek kord bulunmuş ve testisler orta hatta çekilerek iki taraflı orşiektomi yapılmıştır. Sonra testisler epididim ve çevre dokulardan temizlenerek daha önceden kodlanarak hazırlanmış Bouin solüsyonlu kaplara yerleştirilerek histolojik inceleme için Patoloji Anabilim Dalına iletilmiştir. Patoloji Anabilim Dalında testisler boyutları ölçüldükten sonra ikiye bölünerek Bouin solüsyonlu kaplar içinde bir gece bırakılarak tespit edilmiştir. Örnekler rutin takip işlemlerinden sonra parafin bloklara gömülmüş ve 4-5 mikron kalınlığında kesitler alınarak hazırlanmıştır. Kesitler Hematoksilin-Eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda spermatik aktivite ve interstisyel Leydig hücreleri ile bazal membranlar açısından değerlendirilmiştir.

İstatiksel Analiz:

Elde edilen veriler (testis boyutları ve histolojik değişiklikler) kontrol ve tedavi grubu arasındaki ilişkiyi ortaya koymak üzere tablolara yerleştirilmiştir. Testislerdeki atrofi varlığının gruplar arasındaki karşılaştırması ki-kare testiyle yapılmıştır. Testis boyutlarının gruplar arasındaki farklılığı ise Kruskal Wallis Varyans analiziyle değerlendirilmiş ve anlamlılık düzeyi

$P < 0.05$ olarak alınmıştır. Post hoc olarak Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmış ve anlamlılık düzeyi $P < 0.0083$ ($P < 0.05/6$) olarak alınmıştır.

4- BULGULAR

Yapılan makroskopik ve histopatolojik inceleme sonucunda hem kontrol grubu hem de tedavi gruplarında testisin boyutları, spermatogenetik aktivite, bazal lamina ve Leydig hücrelerinin durumu incelenmiştir.

Kontrol grubunda testislerin ortalama boyutu 16 mm, (standart sapma 2 mm) ve median 16 mm olarak bulunmuştur. Düşük doz tedavi grubunda ortalama testis boyutu 15 mm, (standart sapma 1 mm) ve median 15 mm olarak tespit edilirken, orta doz tedavi grubunda testis boyutu 13 mm, (standart sapma 2 mm) ve median 14 mm, yüksek doz tedavi grubunda testis boyutu ortalama olarak 11 mm, (standart sapma 3 mm) ve median 11 mm olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Testis boyutları açısından anlamlı fark olduğu ortaya konmuş ($P < 0.005$; Kruskal Wallis Varyans analizi), bu farkın ise kontrol ile yüksek doz grubu arasında anlamlılık taşıdığı ortaya konulmuştur ($p = 0.004$; Mann Whitney U testi).

Tablo-1: Kontrol ve Tedavi Gruplarının Testis Boyutları (mm olarak)

GRUP	ORTALAMA	STANDART SAPMA	MEDIAN
Kontrol	16	2	16
Düşük doz	15	1	15
Orta doz	13	2	14
Yüksek doz	11*	3	11

Kruskal Wallis P= 0.005

Mann Whitney U Testi P= 0.004 (Kontrolle Göre)

Histopatolojik incelemede, kontrol grubu ratların spermatogenetik aktivitelerinin incelenmesinde, 6 ratta spermatogenetik aktivite normal idi, sadece 1 ratta hafif atrofik değişiklikler vardı, belirgin ve tam atrofik değişiklikler ise izlenmemekteydi. Kontrol grubunun Leydig hücreleri sadece atrofik grupta

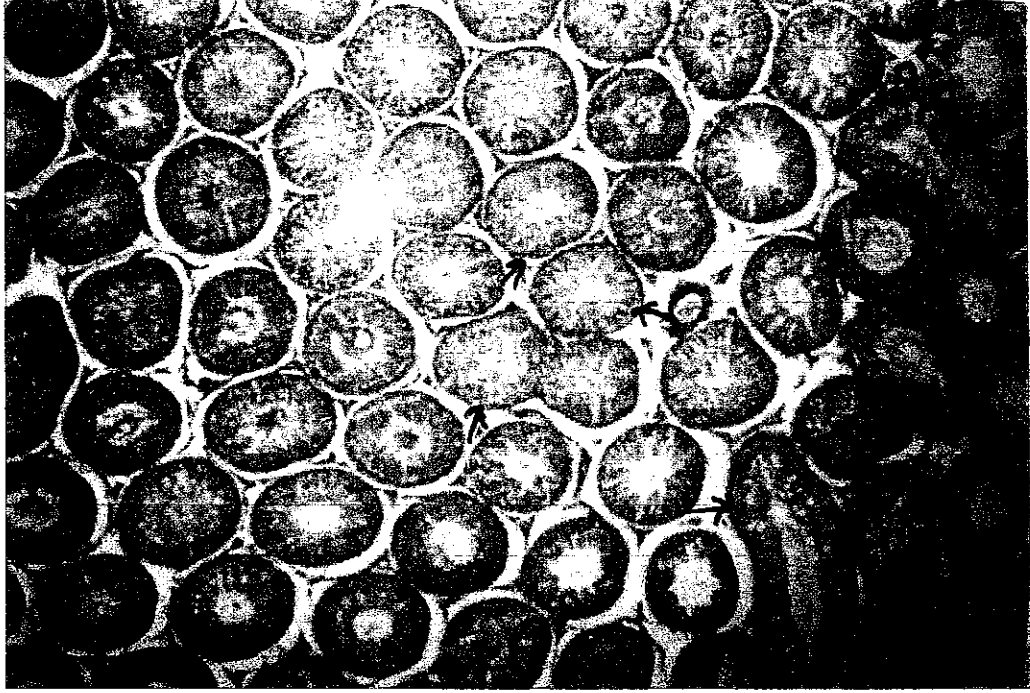
hiperplazik bulunurken aynı grupta bazal membranlar bütün testislerde normaldi. Tedavi verilen düşük doz grubunda spermatogenetik aktivitede 5 ratta sorun saptanmazken, 2 ratta hafif atrofik değişiklikler izlenmiş, belirgin ve tam atrofik değişiklikler ise gözlenmemiştir. Leydig hücreleri sadece hafif atrofinin izlendiği ratlarda hiperplazik bulunurken, tüm testislerde bazal laminalar normal olarak değerlendirilmiştir. Orta doz tedavi grubunda 4 ratta spermatogenetik aktivite normal iken, 2 ratta belirgin ve 1 ratta tam atrofi mevcuttu. Belirgin ve tam atrofinin izlendiği ratlarda Leydig hücreleri hiperplazikti. Bazal membranlar ise tedavi alan orta doz ratlarda normal izlenmiştir. Yüksek doz tedavi grubunda 3 ratta spermatogenetik aktivitede sorun yaşanmazken, 1 ratta hafif ve 3 ratta ise tam atrofi izlenmiştir. Yüksek doz tedavi grubundaki testislerde Leydig hücreleri hafif ve tam atrofinin izlendiği ratlarda hiperplazikti. Bu gruptaki testislerin tamamının bazal laminaları normal olarak bulunmuştur.

Atrofik değişiklikler açısından gruplardaki bulgular Tablo-2'de sunulmaktadır. Bu verilerin istatistiksel taraması sonucunda gruplar arasında anlamlı fark ortaya konamamıştır.

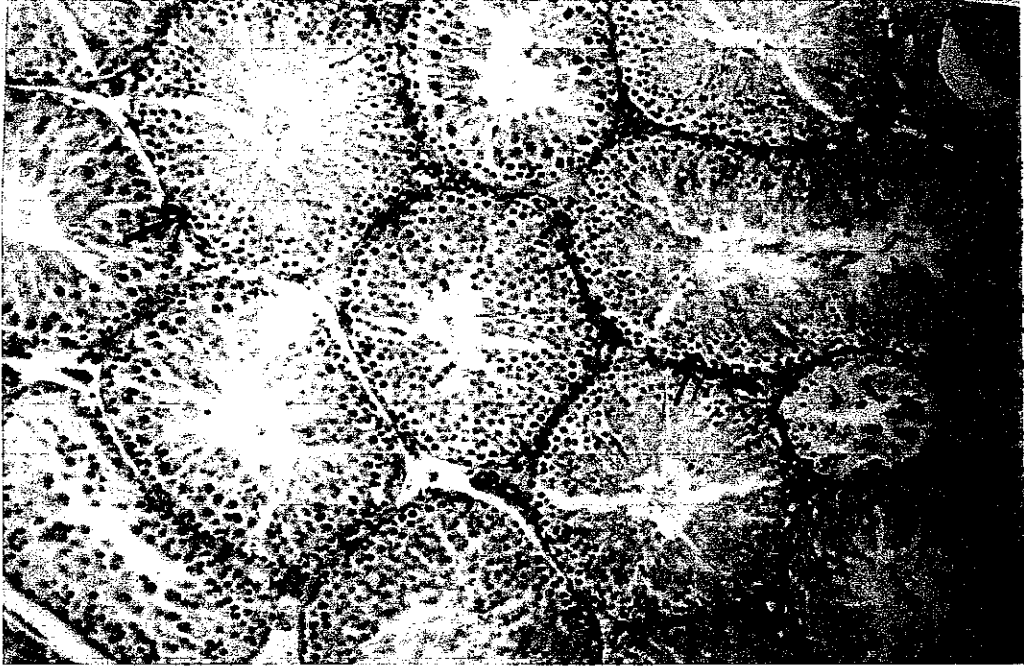
TABLO-2: Kontrol ve Tedavi Gruplarındaki
Histolojik Değişikliklerin Atrofi Açısından
Değerlendirilmesi.

GRUP	ATROFİ YOK	HAFİF ATROFİ	BELİRGİN ATROFİ	TAM ATROFİ
Kontrol	6	1	0	0
Düşük doz	5	2	0	0
Orta doz	4	0	2	1
Yüksek doz	3	1	0	3

Histolojik bulgulara ilişkin olarak resim 1'de normal testis histolojisi (normal spermatogenetik aktivite) izlenirken, resim 2'de normal görünümlü tübüllerin yanında atrofik alanlar izlenmekte, resim 3'te ise hiperplazik Leydig hücreleri görülmektedir. Resim 4'te ise atrofinin tam olarak değerlendirildiği deneklerden birinin histolojik örneği sunulmaktadır.



Resim 1: Normal testis histolojisi (normal spermatogenetik aktivite) (HEX10).



Resim 2: Normal görünümlü tubüllerin yanında atrofik alanlar izlenmekte.



Resim 3: Hiperplazik Leydig hücreleri görülmektedir (HEX40).



Resim 4: Spermatogenik aktivite göstermeyen seminifer tüpleri izlenmekte (HEX20).

5- TARTIŞMA

Evli bir çiftin çocuk sahibi olabilmesi üreme sistemlerinin normal çalışmasına bağlıdır. Her bir çift bir yıl süre ile korunma yöntemlerinden herhangi birini kullanmadan çocuk sahibi olamıyorsa infertil gruba dahil edilmektedir. Gebe kalmayı önleyici anatomik veya fizyolojik bir çok faktör vardır ve bu faktörlerden biri veya birkaçına hastalar sahip olabilirler. Bu nedenle her çift ortak bir problem olarak ele alınmalı ve değerlendirilmelidir. Bu çiftlerin sahip oldukları fertilitiyi önleyen nedenler %40 oranında birden fazla faktöre bağlıdır. Bu infertil çiftlerin sadece %10'unda herhangi bir neden tespit edilememektedir. Kadınlarda uterusu ait patolojiler ve endokrinolojik anormallikler %20-30 oranında aynı sıklıkla rastlanmaktadır. İnfertil çiftlerde erkek faktörü %33 oranında sorumluyken, kadın faktörü de eşit oranda etkilenebilir. Yaklaşık olarak %33 oranda da hem erkeği hem de kadını etkileyen faktörler söz konusudur. Çiftlerde infertilite araştırmasına başlarken erkekten başlanması gerekirse de sorunun çifti ilgilendirdiği unutulmamalıdır.

İdiyopatik infertilite olarak ele aldığımız çiftlerin tedavisinde bir çok ilaç ampirik olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar arasında kallikrein, metilksantinler, antioksidanlar, prostaglandin sentez inhibitörleri, antiöstrojenler, androjenler ve aromataz enzim inhibitörleri bulunmaktadır. Bu ilaç gruplarından olan kallikrein, kinin sisteminin elemanlarından olup erkek genital sisteminde bulunmaktadır. Kallikrein spermatogenezin uyarılması, motiliteyi artırması, kadın genital sisteminde spermin taşınmasında önemli rol oynamaktadır. Metil ksantinler ise fosfodiesteraz enzim inhibitörü aktivitesi gösterir ve hücre içi cAMP miktarını artırırılar. Metilksantinler vasküler yapılarda eritrositlerin akıcılığını artırırken kan vizkositesini azaltarak sirkülasyonu ve metabolizmayı düzenlerler. Bu amaçla idiyopatik astenospermi ve oligospermi tedavisinde testis ve epididimin mikrosirkülasyonunu düzenleyici etkisinden faydalanmak amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca androjenler ve antiöstrojenler temelde intratestiküler testosteron seviyesini maksimal seviyelerde tutmayı amaçlamaktadır. Antiöstrojenler bunu hipofiz ve hipotalamustaki reseptörlerine bağlanarak geri kontrolle inhibisyonu önleyerek yaparlar. Bunun sonucu olarak serum FSH ve LH'sini ve sonuç itibariyle plazma testosteron seviyesini artırırılar.

Sonuç olarak aslında hepsi mantıklı bir temele dayanmakla birlikte sonuçlar her zaman yüz güldürücü olmamaktadır. Benzer bir şekilde aynı

temele dayanan etki mekanizması nedeniyle idiyopatik infertilite tedavisinde kullanılabilecek olan anastrozolun bu amaçla kullanılması için yapılan çalışmalar sonucunda olumlu bir etkisi beklenebilir. Bu amaçla tedavi gruplarının testis boyutları ve histolojik olarak spermatogenetik aktivitede meydana gelen değişiklikler ile Leydig hücreleri ve testislerdeki bazal membranda oluşan anormallikler incelenmiştir.

Bu çalışmada Bouin solüsyonunda bulunan testisler parafin donduruculara konmadan önce testis boyutlarının ölçüm işlemi yapılarak kontrol grubunda testis boyutları ortalama olarak 16 mm, düşük doz grubunda 15 mm, orta ve yüksek doz rat gruplarında ise sırasıyla 13 ve 11 mm bulunmuştur. Bu sonuçları kontrole oranla düşük dozdan yüksek doz tedavi grubuna doğru testis boyutlarında azalma saptandığı ortaya konulmuştur. Oysa tedavi alan rat gruplarının boyutları plaseboya oranla yüksek doz tedavi grubuna doğru azalması beklenen bir sonuç değildi. Aromataz enzim inhibitörlerinin periferdeki testosteronun yıkımını önleyerek intratestiküler alandaki androjen miktarını artırmak suretiyle intratestiküler yüksek testosteron düzeyleri, germinal hücrelerde ve spermatozoalarda çoğalma ile birlikte testis hacminde artış yapması beklenmekteydi. Ancak bilinmeyen bir nedenle kontrole oranla düşük dozdan yüksek doz tedavi alan rat gruplarının testislerinde doz miktarındaki artışa paralel

olarak testis hacmindeki azalmanın nedeni bilinmemektedir.

Yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda spermatogenetik aktivite, bazal membran ve Leydig hücrelerindeki değişiklikler incelenmiştir. Spermatogenetik aktivite normal, hafif, belirgin ve tam atrofik değişiklikler olarak değerlendirilmiştir. Bu inceleme sonucunda plasebo ve tedavi alan ratlar arasındaki ilişki spermatogenetik aktivitedeki değişiklikler ele alınarak karşılaştırıldığında, kontrole oranla tedavi alan düşük doz rat grubundan yüksek doz grubuna doğru spermatogenetik aktivitede artan sayıda atrofik değişiklikler bulunmuştur. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmamıştır. Aromataz enzim inhibitörlerinin intratestiküler androjen miktarını artırarak spermatogenetik aktiviteyi artırması beklenmekteydi.

Leydig hücreleri kontrole oranla tedavi alan ratların testislerinde atrofik değişikliklere paralel olarak yüksek doz tedavi gruplarına doğru hiperplazik olarak izlenmiştir. Tüm rat gruplarındaki testislerin ise bazal laminaları normal olarak bulunmuştur.

Yapılan bu çalışma bir bütün olarak değerlendirildiğinde düşük doz grubundan yüksek doz grubuna doğru testiküler yapılarda gözlenen atrofik değişikliklerin nedeni bilinmemektedir. Tedavi grubundaki testislerin verilen tedavi ile intratestiküler androjen miktarını artırarak spermatogenetik aktiviteyi düzeltmesi beklenirken

doza bağlı olarak atrofik değişiklikler izlenmiştir.

İdiyopatik infertilitenin tedavisinde kullanılan ilaçların yararlılığı insanlarda seri halde incelenen spermiyogramlarla takip edilebilmektedir. Spermiyogram parametrelerindeki düzelme ya da eşinin hamile kalması olumlu etkinin göstergesidir. Ratlarda ilaçların testislerdeki spermatogenez üzerine olan etkilerinin insanlardaki gibi semen analizleri yaparak takip etmenin oldukça güç olduğu ortadadır, bunun yerine ratlarda semen analizi için spermler epididim aspirasyonu ile elde edilebilir. Biz çalışmamızda yalnızca makroskopik ve histopatolojik değişiklikleri incelemeyi amaçladığımızdan bu verilere sahip olabilmek çalışmaların aydınlatılmamış noktalarına ışık tutabilir.

Bu sonuçların ilacın bilinmeyen bir etkisinin sonucu olup olmadığı veya testislerden salınan aktivin, inhibin gibi hormonların hipotalamo-hipofizer aks üzerinde oluşturduğu değişikliklerin mi sonucu olduğunun aydınlatılması için ek çalışmalara gerek olduğu ortadadır. Benzer bir çalışma ile incelemelere ek olarak FSH, LH ve serum testosteron düzeylerinin belirlenmesinin yararlı veriler sağlayabileceği kanısındayız (44,45).

6- SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Intratestiküler androjen miktarını artırarak spermatogenez üzerine etkisi olabileceği düşünülerek infertilite tedavisinde kullanılabilecek ajanlar arasına giren selektif aromataz enzim inhibitörü anastrozolün periferde testosteronun östrojenlere yıkılmasını önleyerek intratestiküler androjen miktarını artırdığı hipotezinden hareketle uzun süre anastrozol uygulanan ratların testislerinin incelendiği bu çalışmada testis boyutlarında küçülme tespit edilmiştir.

Rat testislerinin histolojik yapılarında spermatogenetik aktivite üzerine doza bağımlı olarak belirgin ve tam atrofiler bulunmuştur.

Leydig hücrelerinde meydana gelen değişiklikler atrofik değişikliklerin izlendiği rat testislerinde hiperplazi olarak gözlenmiştir.

Tedavi gruplarındaki rat testislerinin bazal laminalarında değişiklik izlenmemiştir.

Anastrozolün idiyopatik infertilite tedavisinde kullanılması için yapılan bu çalışmada bulunan sonuçlar olumsuz olmasına rağmen hem testis boyutlarına hem de spermatogenez üzerine olan olumsuz etkilerinin nedenlerinin incelenmesi için yapılabilecek çalışmalarda plazma FSH-LH ve testosteron düzeylerinin belirlenmesi faydalı olabilecektir.

7- ÖZET

İdiyopatik erkek infertilitesinin ampirik tedavisinde kullanılan aromataz enzim inhibitörlerinin selektif grubunu oluşturan anastrozol adlı ilacın testis histopatolojisi üzerine olan etkileri incelenmiştir.

Yirmisekiz rat, dört eşit gruba bölünmüştür (kontrol, 3 tedavi grubu). Tedavi gruplarına 21 gün süreyle üç farklı dozda anastrozol uygulanmıştır. 21 günün sonunda testisler çıkarılmış ve histopatolojik incelemeye alınmıştır.

Yüksek doz tedavi grubunda testis boyutlarında azalma izlenmiştir. Diğer histopatolojik değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya konamamıştır. Tüm gruplarda bazal laminalar normal olarak değerlendirilmiştir.

Anastrozol tedavisinin testis boyutlarında azalmaya neden olduğu ortaya konmuştur. Bu azalmanın nedeninin yalnızca bu çalışmanın ışığında aydınlatılamayacağı, hormonal değerlendirmeleri de içeren çalışmaların yarar sağlayabileceği kanısına varılmıştır.

8- İNGİLİZCE ÖZET

SUMMARY

The effect of an aromatase enzyme inhibitor
-anastrozole- on rat histology

In this study, the effect of a selective aromatase inhibitor, anastrozole, thought to be useful in the treatment of male infertility, was investigated on rats, histopathologically.

Twenty-eight rats were divided into 4 groups (7 rats in each; control and 3 treatment groups). Anastrozole was given to treatment groups (3 different dose schedule) for 21 days. At the end of 21 days, the testes were excised and examined histopathologically.

We found a decrease in testis volume in high dose group. A statistically significant change could not be shown between groups for testicular histology. The basal lamina of the testes were found to be unchanged.

The treatment in rats leads to volume decrease in testes. This finding could not be explained in the light of this study, and needs further evaluation, maybe with synchroneous hormonal evaluation.

9- KAYNAKLAR

1. Patrick C. Walsh, Alan B. Retik, Thomas A. Stamey, E. Daracott Vaughan, J.R. : Campbell's Ürology. Sixth Edition Vol 1,2,3 P.59-3145.

2. Anafarta K, Gögüş O, Bedük Y, Arıkan N: Temel Üroloji. Güneş kitabevi, Ankara, 1988, S. 22-998.

3. Kazancı G, Vatandaşlar F, Zengin S, Güner NO, Çelik C, Zorlu AD, Çakmak C, Kösemen M, Tımbıl EŞ, Etemoğlu M : Smith Genel Üroloji. Ondördüncü Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri ltd. Sti. İstanbul, 1999, S.13-745.

4. Jarow JP: Evaluation and treatment of the azospermic patient. Curr Probl Urol 1992; 2:4.

5. Crouch, J.E.: The ürinery system, in crouch, J.E. (ED): Functional Human Anatomy, 4th ed. Phladelphia, Febiger, 1985, pp. 524-543.

6.Yaman SL, Gögüş O, Müftüoğlu YZ, Küpeli S, Anafarta K, Şafak SM, Bedük Y, Arıkan N: Üroloji. Birinci baskı. Güneş kitabevi, Ankara, 1990, S.18.

7.Tellaloğlu S, Kadioğlu A, Köksal T: Erkek Seksüel Disfonksiyonu Androloji Serisi 1. Birinci Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri İmt. Sti, Millet cad. 111 Çapa-İstanbul, 2000, S.39-244

8.Heller CG, Clermont Y: Kinetics of the germinal epithelium. Recent Prog Horm Res 1964; 20:545.

9.Baglis, W.M.: On the local reactions of the arteriel wall to changes in arterial pressure. J. Phisiol. 28:220,1902.

10. Sadler TW: Urogenital System: Langman's Medikal Embriyology. Sixth Edition. Williams and Wilkins, Baltimore 1990, PP 260-296.

11. Allan FD: Essentials of Human Embryology, 2nd ed. Oxford Univ Press, 1969.

12. Ben-Jonathan, N.; Mical, R.S., and porter, J.C.: Transport of CRF from CSF to hipophysial portal and systemic blood and the release of LH, *Endocrinology*, 95: 18,1974.

13. Aitken RJ et al: A prospective study of the relationship between semen quality and fertility in cases of unexplained infertility. *J Androl* 1984; 5:297.

14. Gögüş O, Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y: Temel Üroloji. Güneş Kitabevi, Ankara, 1998, S.977-983.

15. Davis, J.R., and langferd, G.A.: Respons of the isolated testicular capsule of the rat to autonomic drugs. *J.Reprod. Fertil.*, 19:595,1970.

16. Dubin Land Ameler RD: Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil steril*,22: 469-474,1971.

17. Faiman, C., and winter, J.S.D.: The control of gonadotropin secretion in complete testicular feminization. *J.clin.Endocrinol. Metab.*,39:631,1974.

18. Amann RP, Howards SS: Daily spermatozoal production and epididymal spermatozoa of the human male. J Urol 1980; 124:211.
19. Langley JN, Anderson HIC: The innervation of the pelvic and adjoining viscera. J Physiol, 19;71-130,1985.
20. Bayündür Ü, Demiroğlu C, Dinç İ, Hatemi HH, Kılıçturgay K, Özbek A, Tunalı A, Urgancıoğlu İ, Yazıcıoğlu N: İç Hastalıkları. 4. baskı. Güneş Kitabevi, Altıparmak cad. No:31, Bursa, 1990, S.3-4.
21. Berger RE, Holmes KK: Infections and male infertility. IN: Male Reproductive Dysfunction. Santen RJ, Swerdloff RS. Dekker, 1986, s.34-35.
22. Biben, R.J., and Gordon, G.S.: Familial hypogonadotropic eunuchoidism. J.Clin. Endocrinol., 15:931,1955.
23. Hudson, R.W.: The endocrinology of varicoceles. Fertil. Steril., 49:199,1998.

24. Howards, SS: treatment of male infertility. NEJM, 332: 312-317,1995.
25. E.joel L. Marmar, M.D. , Male Subfertility Section: Current Ürologic Therapy.
26. Özkardeş H: Üroloji El Kitabı. Abdi İbrahim ilaç pazarlama A.Ş, Bilkent, 06533, Ankara, 1999, S.109-115.
27. Johnson,W.: 120 infertile men. Br.J. Urol., 47:230,1975.
28. İnci O: Ürolojide Tanı Yöntemleri. Tayf ofset. Nobel Tıp kitabevleri, Millet cad. 111 Çapa-İstanbul, 1996, S.65-66.
29. Tuncel E: Klinik Radyoloji. Birinci baskı. Güneş ve Nobel, Altıparmak cad. No:31, Bursa,1994, S.431-434.
30. Silber J: Microscopic Vasoepididymostomy. Fertil Steril, 30:563,1978.
31. Solok V, Erözenci NA: Ürolojide İkilemler. Schering-Plough A.Ş, İstanbul, 1997, S.177-182

32. Mosher, W.E.: Reproductive impairments in the United States 1965-1982, Demography, 22:415,1985.

33. Bronson RA: Current concepts on the relation of antisperm antibodies and infertility. Semin Reprod Endocrinol 1988;6:364.

34. Köroğlu F, Özyerli Y, Kalender S, Sezgin F, Özler E: Üroloji Bülteni. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1993-1994, S.157-159.

35. Glenn J.F; Boyce W.H: Ürologic Surgery. Third Edition, P. 1077-1096.

36. Dubin, L., and Amelar, R.:
Varicocelectomy : 986 cases in a 12-year study.
Urology, 10:446,1977.

37. Steward, B.H.: Varicocele in infertility: Incidence and results of surgical therapy. J.Urol.112:222;1974.

38. Gerald L, Andriole, JR. Douglan E.
Coplen: Year Book of urology, 1998, P.297-301.
39. W.B. schill, Michalopoulus M. : Treatment
of Male fertility Disturbances Current Consept.
Drugs 28, 1994, P. 263-280.
40. Richard V. Clark, Richard J. Sherins:
Journal Of Andrology, Vol. 10, No: 3, May/June,
1989, P. 240-247.
41. Leschber G, Nishino Y, Neumann F:
Research Laboratories of schering AG
Berlin(West)/ Bergkamen. Andrologia 21, (6):
529-534(1988).
42. Sciarra F: New Drugs in
Endocrinology.J.Endocrinol.Invest. 11: 755-760,
1988.
43. Julien M.J.Dony, Anthony G.H. Smals, Ruse
Rolland, Barts C.J.M. Fauser, Chris M.G.
Thomas: Fertility and sterility, Vol143, No.5,
May 1985.

44. Barqawi A, Trummer H, Meacham R. Effect of prolonged criptorchidism on germ cell apoptosis and testicular sperm count. Asian J. Androl, 2004;6(1): 23-8.

45. Wany Y, Song L, Chan J, Liu R, Zhu Z, Wangx. Effect of di butyl phthalate on sperm motility and oxidative stress in rats. Zhonghua Nan Ke Xue. 2004Apr; 10(4): chinese.