

Ratlarda finasterid ve dutasteridin prostat vaskülaritesine etkisinin araştırılması

To investigate the effect of finasteride and dutasteride on rats prostate vascularity

Engin Doğantekin¹, Emre Tüzel²

¹Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

²Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir

Özet

Amaç: Finasterid ve dutasterid verilen ratların prostatlarında özellikle vasküler olmak üzere histopatolojik değişikliklerin araştırılması.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma grubundaki 20 adet Wistar Albino suşu rata günlük 80 mg/kg/gün finasterid (n=10) veya 16 mg/kg/gün dutasterid (n=10), 15 gün boyunca orogastrik gavaj enjektörü ile verildi. Kontrol grubundaki 6 rata ilaç verilmedi. Deney sonunda ratlar anestezi ile sakrifiye edildikten sonra, testisleri, veziküla seminalisleri ve prostatları cerrahi olarak eksize edildi. Prostat kesitleri, endoteli işaretlemek için CD31 antikoru ile immünohistokimyasal olarak boyandı ve ışık mikroskobu altında incelendi.

Ortalama mikrodamar yoğunluğu (MDY), ortalama proliferatif mikrodamar yoğunluğu (PMDY), ortalama damar alanı (DAL) ve ortalama damar çevresi uzunluğu (DÇEV), 3 farklı alanda X200 büyütmede, dijital görüntüleme sistemi kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: Çalışma sonunda kontrol, finasterid ve dutasterid gruplarında prostat ağırlığı sırasıyla; 0.47±0.02 gr, 0.28±0.02 gr ve 0.19±0.02 gr olarak tespit edildi (p=0.006). Kontrol, finasterid ve dutasterid gruplarında MDY değerleri sırasıyla; 5.16, 11.66 ve 10.28 olarak bulundu (p=0.001). Kontrol, finasterid ve dutasterid gruplarında PMDY sırasıyla; 6.33, 15.23 ve 15.43 olarak saptandı (p=0.001). Du-

Abstract

Objective: To investigate the histopathological changes, particularly vascular changes on prostate glands of the rats that were treated with finasteride and dutasteride.

Material and Methods: Either finasteride 80 mg/kg/day (n=10) or dutasteride 16 mg/kg/day (n=10) for 15 days were administered to 20 Wistar Albino rats daily in study group with orogastric gavage syringe. No drugs were administered to the control group (n=6). At the end of the study, all rats were anesthetically sacrificed and their testicles, seminal vesicles and prostates were excised surgically. Prostatic sections were stained with CD31 antibodies immunohistochemically to mark endothelium and were examined under light microscopy.

The mean microvessel density (MVD), mean proliferative MVD (PMVD), mean vessel area (MVA) and the mean length of vessel circumference (MVCD) were measured in three different areas on X200 magnification by using digital imaging system.

Results: The weight of the prostate at the end of the study in control, finasterid and dutasterid group was; 0.47±0.02 gr, 0.28±0.02 gr and 0.19±0.02 gr, respectively (p=0.006). The MVD in control, finasterid and dutasterid group were 5.16, 11.66 and 10.28, respectively (p=0.001). The PMVD in control, finasterid and dutasterid group was 6.33, 15.23 and 15.43, respectively (p=0.001). The MVA and the MVCD were sig-

Geliş tarihi (Submitted): 31.12.2013

Kabul tarihi (Accepted): 06.01.2014

Yazışma / Correspondence

Dr. Engin Doğantekin

Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi,

Üroloji Kliniği, Tepebaşı-Eskişehir

Tel: 0505 212 79 45

E-mail: engindogantekin@yahoo.com

tasterid grubunda DAL ve DÇEV değerleri, finasterid grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olarak bulundu (341.71'e karşı 814.71 μm^2 , $p=0.019$ ve 69.51'e karşı 109.34 μm , $p=0.007$).

Sonuçlar: Dutasterid grubunda, deney sonrası prostat ağırlığında diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu. Dutasterid ve finasterid gruplarında MDY kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu, fakat finasterid ve dutasterid verilen ratlarda farksız olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Finasterid, Dutasterid

Giriş

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), özellikle 50 yaş ve üzerindeki erkek popülasyonunda çok sık karşımıza çıkan bir sağlık problemidir. Uzun süre yaşayan hemen her erkekte (90 yaşına giren erkeklerin %90'ında) mevcut olan histolojik bir tanıdır (1). Alt üriner sistem semptomlarının prevalansını ölçen bir çalışma, 40-79 yaş arası hastalığın başladığı ve ilerlediğini ortaya koymuştur (2). Buna göre 40-49 yaş arası erkeklerin %13'ünde ve 70 yaş üstü erkeklerin %28'inde BPH'ya bağlı orta-ciddi işeme zorluklarının olduğu görülmüştür (3).

Morbiditynin daha az oluşu nedeni ile, özellikle son yıllarda BPH'nın medikal tedavisi ile ilgili önemli gelişmeler ve yenilikler olmuştur. Beş alfa-redüktaz inhibitörü olan "finasterid" ve "dutasterid" bu amaçla kullanılan ilaçlardandır (4). Testesteron, dihidrotestosterona (DHT) iki izoenzimi olan 5 α -redüktaz enzimi ile çevrilir. DHT, BPH gelişimi ile ilgilidir ve 5 α -redüktaz enzimi inhibisyonu yolu ile DHT düzeyindeki azalma BPH ile ilgili semptomları iyileştirirerek prostat cerrahisi ve akut üriner retansiyon riskini azaltır (5). Son on yılda 5 α -redüktaz Tip II izoenzimi üzerinden 5 α -redüktaz inhibisyonunun sadece finasteridle sağlandığı bilinmektedir. Hem 5 α -redüktaz tip I, hemde 5 α -redüktaz tip II üzerinden enzim inhibisyonu yapan ilaç ise dutasterid-dir. Araştırmacılar DHT supresyonunu daha hızlı ve daha fazla miktarda yaptığını göstermişler. Bununla birlikte Tip I izoenziminin inhibisyonunun net faydaları her iki ilaç kıyaslanmadığı sürece bilinmeyecektir. Finasteridin BPH ile ilişkili hematüriyi azalttığı ve kontrol altına aldığı gösterilmiştir (6). Finasterid tedavisi ile prostatik anjiyogenezin inhibisyonu, prostatik mikrovasküler damar dansitesini anlamlı ölçüde azaltır. Bu ardışık ilişki finasteridin prostatik üretral kanamayı azalttığı mekanizmaya histokimyasal bir bakış açısı sağlar (7).

Bu çalışmada deneysel olarak finasterid ve dutasterid

nificantly lower in dutasterid group compared to finasteride group (341.71 vs. 814.71 μm^2 , $p=0.019$ and 69.51 vs. 109.34 μm , $p=0.007$, respectively).

Conclusion: In the dutasteride group there was a statistically significant decrease in the weight of the prostate gland at the end of study compared to the other groups. The MVD was significantly higher in dutasteride and finasteride group compared to control group, but not different between finasteride and dutasteride group.

Key Words: Finasteride, Dutasteride

verilen ratların prostatlarında oluşan özellikle vaskülarite üzerindeki histopatolojik değişiklikler araştırılmıştır.

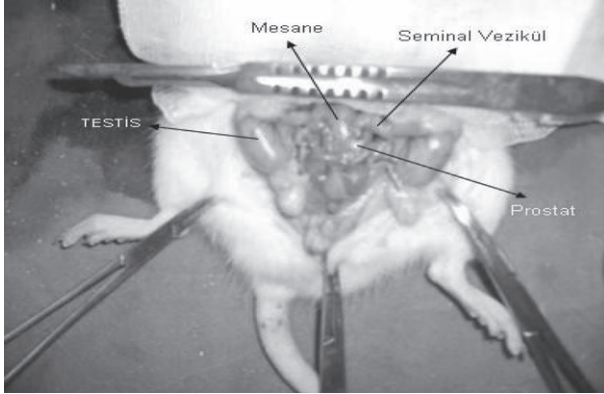
Gereç ve Yöntemler

Çalışma hayvan deneyi olarak planlandı ve çalışma grubu için Wistar Albino suşu ratlar kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm ratlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar ve Hayvan Laboratuvarı'ndan sağlandı ve deney süresi boyunca (15 gün) kalacakları ve laboratuvar sorumlusunun gösterdiği alana, kafesler içinde olacak biçimde yerleştirildi ve sağlıklı olarak yaşatıldılar. Tümü de eşit çevre koşullarını paylaştı ve aynı tip yiyeceklerle beslendiler. Tüm hayvanlar düzenli olarak tartıldılar ve günlük olarak genel sağlık durumları açısından kontrol edildiler.

Deney süresi bitiminde, finasterid, dutasterid ve kontrol grubu anestezik madde olarak sodyum pentotal kullanılarak (150 mg/kg) intraperitoneal enjeksiyon ile sakrifiye edildi.

Çalışma Grubunun Oluşturulması

Deney hayvanları çalışmanın amacına yönelik olarak 3 gruba ayrıldı. On adet finasterid verilecek, 10 adet dutasterid verilecek ve 6 adet kontrol grubunu oluşturacak toplam 26 adet vücut ağırlıkları 219 - 302 gr arasında değişen Wistar Albino suşu rat kullanıldı. Tüm hayvanların beslenmeleri 15 günlük deney süresince "ad libitum" (istedikleri kadar yiyecek ve su ile beslenebilecekleri şekilde) olarak yapıldı. Deney grubundaki ratlara 80 mg/kg/gün finasterid 15 gün süreli olarak, dutasterid 16 mg/kg/gün 15 gün süreli olarak ratların vücut ağırlıklarına göre hesaplanarak, günlük olarak hazırlanan suda eritilmiş süspansiyon biçiminde, orogastrik gavaj enjektörü ile hergün aynı saatte verildi. Kontrol grubunun beslenmesi de "ad libitum" olarak yapıldı. Deney süresi bitiminde, deney ve kontrol grubundaki ratlar anestezisi ile sakrifiye olduktan sonra, batın orta hat vertikal insizyon ile açılarak testisler, vezikula seminalisler ve prostat ortaya



Şekil 1. Deney grubundan bir rata ait olan prostat, vezikula seminalis, mesane, testislerin görünümü.

kondu. Bu organlar eksize edildi, ağırlıkları ölçüldü ve %10'luk formol solüsyonu içinde histopatolojik inceleme yapılmak üzere Patoloji Anabilim Dalı'na ulaştırıldı(Şekil 1)

Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Ratlara ait prostat dokularından hazırlanan kesitler, %10'luk formaldehit ile tespit edildikten sonra rutin takibe alındı ve hematoxilen-eozin ile boyanarak histopatolojik olarak incelendi.

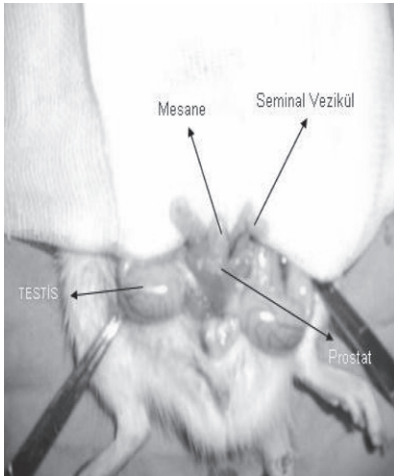
İmmunohistokimyasal Boyama

Prostat dokusundan poly-L-lisinli lamlara alınan 2 mikronluk kesitlerde, endotele karşı CD31 antikorunu kullanılarak immünohistokimyasal boyama yapıldı. Doku kesitlerine immünohistokimyasal boyama şu şekilde

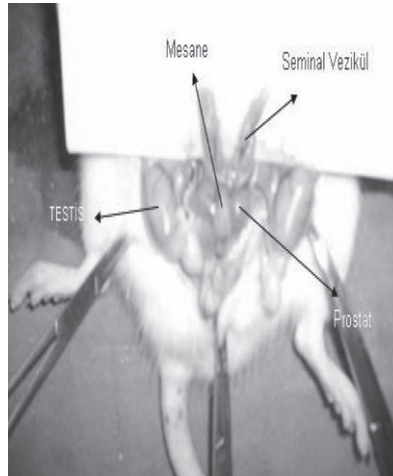
uygulandı: Dokular deparafinizasyon ve dehidratasyon aşamasından geçirildi. "Citrata buffer" (pH 6.0) içerisinde mikrodalga fırında 90 watt güçte 20 dakika kaynatıldı. Distile su ile yıkandı. Endojen peroksit aktivitesini gidermek için %0.1'lik H₂O₂ ile 10 dakika inkübe edildi. Distile su ile yıkandı. Üç ayrı tris yıkama solüsyonunda 5'er dakika yıkandı. Beş dakika Ultra V blok solüsyonu (Lab-Vision, USA) ile muamele edildi. CD31 antikorunu (1:100 dilüsyon, Neomarkers, USA) ile 1 gece inkübe edildi. Tris yıkama solüsyonu ile 5'er dakika yıkandı. Biotinlenmiş horseradish peroksidaz (LabVision, USA) solüsyonunda 20 dakika inkübe edildi. Tris yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kromojen olarak 3-amino-9-ethylcarbazole solüsyonunda boyanma yoğunluğu kontrol edilerek 5-15 dakika bekletildi. Distile sudan geçirildi. Zıt boyama olarak Mayers hematoxilen (10 dakika) uygulandı. Distile suda yıkandı. Kurutularak montajlandı. Boyanan preparatlar ışık mikroskobu altında incelendi.

İmmunohistokimyasal Değerlendirme

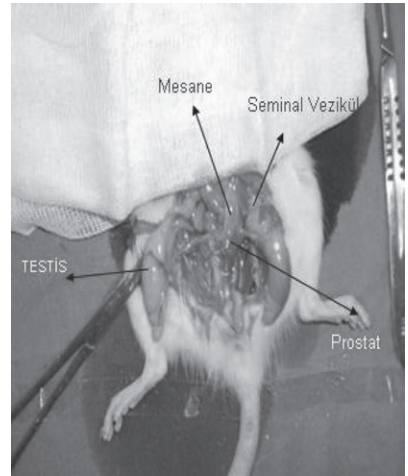
Kontrol, finasterid ve dutasterid grubuna ait ratların prostat materyallerinden hazırlanan doku kesitlerine immünohistokimyasal boyama yöntemi ile CD31 antikorunu uygulandı. Bu antikor ile pozitif endotelin işaretlenmesi hedeflendi. Ortalama mikrodamar yoğunluğunu, ortalama proliferatif mikrodamar yoğunluğunu, ortalama damar alanını ve ortalama damar çevresi uzunluğunu belirlebilmesinde dijital görüntüleme sistemi kullanıldı. Bu amaçla immünohistokimyasal olarak CD31 antikorunu ile boyanmış doku kesitlerindeki görüntüler Nikon Eclipse



Kontrol grubu



Finasterid grubu



Dutasterid Grubu

Şekil-2. Deney sonrası kontrol grubu, finasterid grubu ve dutasterid grubu bir ratın prostat, vezikula seminalis, mesane ve testislerinin karşılaştırmalı makroskopik görünümü

E-600 mikroskoba monte edilmiş Olympus DP70 kamera sistemi ile bilgisayara aktarıldı. Görüntü analizinin gerçekleştirilmesinde BAB görüntüleme analiz sistemi (BAB A.Ş., Türkiye) kullanıldı.

Ortalama mikrodamar yoğunluğu, ortalama proliferatif mikrodamar yoğunluğu, ortalama damar alanı ve ortalama damar çevresi uzunluğunu değerlendirmek için X200 büyütmede 3 farklı alanda sayım ve ölçüm yapıldı. Ortalama mikrodamar yoğunluğu ve ortalama proliferatif mikrodamar yoğunluğunu değerlendirmek için önce küçük büyütme ile (X40) damarlanmanın en yoğun olduğu alanlar saptandı. Daha sonra X200 büyütme ile 3 farklı alandaki damarlar sayılarak ortalamaları alındı. Böylece her bir rata ait prostat dokusu için mikrodamar yoğunluğu ortalaması bulundu. Bu ortalamalar toplanarak grup mikrodamar yoğunluğu ortalamaları elde edilmiş oldu. Mikrodamar yoğunluğunun belirlendiği aynı görüntülerde tek bir endotel hücresinin boyanması bile pozitif kabul edilerek sayıldı ve mikrodamar yoğunluğu sayısına eklenerek proliferatif mikrodamar yoğunluğu bulundu.

Damar alanlarının ve damar çevresi uzunlukların hesaplanmasında da aynı görüntüler kullanıldı. Her bir olgu için 3 farklı X200 büyütme alanında saptanan damar alanı ve damar çevresi uzunlukları ortalamaları ve daha sonra bunların toplanması ile grup ortalamaları elde edil-

Tablo I. Kontrol grubu, finasterid grubu ve dutasterid grubu ratların deney sonrası prostat ağırlıklarının karşılaştırılması.

Gruplar	Deney sonrası prostat ağırlığı	P*
Kontrol Grubu (n=6)	0.47±0.02	0.006
Finasterid Grubu (n=10)	0.28±0.02	
Dutasterid Grubu (n=10)	0.19±0.02	

*: Oneway Anova

miş oldu.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızda elde edilen veriler ortalama (ort) ± standart sapma (SD) olarak verildi. Finasterid verilen, dutasterid verilen ve kontrol grubuna ait sonuçlar istatistiksel olarak tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) ve bağımsız değişkenler t-testi ile değerlendirildi. p≤ 0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda elde edilen bulgular Tablo I-VI' da gösterilmiştir.

Dutasterid grubunda kontrol grubuna ve finasterid

Tablo II. Ratlarda ait MDY (mikrodamar yoğunluğu), PMDY (proliferatif mikrodamar yoğunluğu), DAL (ortalama damar alanı), DÇEV (damar çevresi uzunluğu ortalaması) verileri.

		MDY	PMDY	DAL	DÇEV
Kontrol Grubu (n=6)	1	6.33	8.33	205.77	56.34
	2	5.67	7.33	280.2	65.06
	3	4.00	4.67	616.61	109.09
	4	5.00	5.67	1340.06	103.95
	5	4.33	6.00	2781.31	186.53
	6	5.67	6.00	393.91	90.77
Finasterid Grubu (n=10)	1	14.00	19.67	486.32	84.36
	2	13.00	17.33	447.82	79.45
	3	13.67	17.67	1002.75	106.65
	4	10.00	12.33	807.88	122.22
	5	12.00	15.33	800.52	111.67
	6	9.67	15.00	687.5	106.66
	7	11.33	15.67	498.55	76.54
	8	11.67	13.67	2153.64	201.34
	9	9.33	12.00	470.21	99.13
	10	12.00	13.67	791.94	105.32
Dutasterid Grubu (n=10)	1	6.67	9.00	163.37	48.5
	2	9.00	11.67	816.22	103.61
	3	17.00	20.67	305.61	72.01
	4	11.67	14.67	268.92	65.09
	5	10.87	19.33	139.65	50.9
	6	11.00	18.67	258.87	67.77
	7	8.33	14.67	142.08	48.63
	8	6.67	14.00	616.91	102.07
	9	13.33	20.67	508.13	80.4
	10	8.33	11.00	197.38	56.16

Tablo III. Kontrol, finasterid ve dutasterid grubundaki ratların prostataındaki ortalama mikrodamar yoğunluğu (MDY) değerleri.

Gruplar	N	MDY	P*
Kontrol	6	5.16	P= 0.001
Finasterid	10	11.66	
Dutasterid	10	10.28	

*: Oneway Anova

Tablo IV. Kontrol, finasterid ve dutasterid grubundaki ratların prostataındaki ortalama PMDY değerleri.

Gruplar	N	PMDY	P
Kontrol	6	6.33	P=0.001
Finasterid	10	15.23	
Dutasterid	10	15.43	

*: Oneway Anova

grubuna göre deney sonrası prostat ağırlığında anlamlı azalma mevcuttu (p=0.006).

Tablo V. Kontrol, finasterid ve dutasterid grubundaki ratların prostatındaki ortalama damar alanı (DAL: mikrometre).

Gruplar	N	DAL	P*
Kontrol	6	936.31	P=0.10
Finasterid	10	814.71	
Dutasterid	10	341.71	

*: Oneway Anova

Tablo VI. Kontrol, finasterid ve dutasterid grubundaki ratların prostataındaki ortalama damar çevresi uzunluğu (DÇEV: mikrometre)

Gruplar	n	DÇEV	P*
Kontrol	6	101.95	P=0.03
Finasterid	10	109.34	
Dutasterid	10	69.51	

*: Oneway Anova

Kontrol, finasterid ve dutasterid grubundaki her bir rata ait ortalama mikrodamar yoğunluğu(MDY), proliferatif mikrodamar yoğunluğu(PMDY), ortalama damar alanı(DAL), Ortalama damar çevresi uzunluğu(DÇEV) değerleri Tablo II' de gösterilmiştir.

MDY: Mikrodamar Yoğunluğu

Finasterid grubuyla dutasterid grubu arasında MDY açısından anlamlı fark saptanmazken, kontrol grubunda MDY, finasterid ve dutasterid gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük idi ($p<0.001$).

Finasterid verilen, dutasterid verilen ve kontrol grubundaki ratların prostatındaki birim alana düşen maksimum damar sayısı (PMDY) değerleri Tablo IV'te gösterilmiştir.

PMDY: Proliferatif Mikrodamar Yoğunluğu

Finasterid grubuyla dutasterid grubu arasında PMDY açısından anlamlı fark saptanmazken, kontrol grubunda PMDY, finasterid ve dutasterid gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük idi.

Kontrol, finasterid ve dutasterid grubundaki ratların prostatındaki ortalama damar alanı (DAL: mikrometre-kare) Tablo V'te gösterilmiştir.

DAL: Ortalama Damar Alanı

Kontrol grubuyla finasterid grubu arasında DAL açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.74$). Kontrol grubuyla dutasterid grubu arasında DAL açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.08$). Dutasterid grubunda DAL finasterid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.019$).

Kontrol, finasterid ve dutasterid grubundaki ratların prostatındaki ortalama damar çevresi uzunluğu (DÇEV:

mikrometre) Tablo VI'da gösterilmiştir.

DÇEV: Ortalama Damar Çevresi Uzunluğu

Kontrol grubuyla Finasterid grubu arasında DÇEV açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.72$). Kontrol grubuyla dutasterid grubu arasında DÇEV açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.07$). Dutasterid grubunda DÇEV finasterid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı ($p=0.007$).

Kontrol grubu, Dutasterid grubu ve Finasterid grubuna ait ratların CD31 ile immunohistokimyasal boyama ile elde edilen prostat kesitlerine ait mikroskopik görüntüler Şekil 3, 4, 5'te gösterilmiştir.

Tartışma

Finasterid DHT seviyesini düşürerek ve endotelial büyüme faktörleri ile etkileşerek anjiyogenezi azaltır ve kanamayı önler (8). Dutasterid tedavisinin serum DHT'yi 2-4 hafta içerisinde %86-89 oranında düşürdüğü gösterilmiştir(9). Androjenler prostat dokusunda hücre proliferasyonunu stimüle ederler ve programlanmış hücre ölümünü (apoptozis) baskırlarlar(10). Ratlarda androjen deprivasyonunun programlanmış hücre ölümüne (apoptosis) yol açtığı gösterilmiştir(11). Köpek prostat epitelinin büyümesi, bazal membran ve stromal hücreler arasındaki etkileşim ile düzenlenebilmektedir(12).

Androjenlerin hangi mekanizma ile prostat vaskülaritesini etkiledikleri tam bilinmemektedir. Androjen reseptörlerinin, olasılıkla prostatın vasküler yapılarında yerleşmiş olabileceği belirtilmiştir (13). Bu da androjenlerin etkilerini, androjen reseptörleri içeren stromal ve epitelyal hücrelerde DHT'ye bağlı vazoaktif maddelerin salınımından sağladığı öne sürülmüştür(14).

Finasterid verilmesinin prostatın hem glandüler hem de stromal yapılarında azalmaya ve atrofiye yol açtığı gösterilmiştir(15). BPH'lı erkelere 6 ay süre ile finasterid verilmesi ile yapılan bu klinik çalışmada prostatların histopatolojik incelenmesi sonucunda epitelyal volümün azaldığı gösterilmiştir. Mutlak stromal volüm azalmasına karşın tüm prostat volümü içindeki yüzdesi artmıştır.

Finasterid ile yapılan bir klinik çalışmada, total prostat ortalama hacminin ve ortalama transizyonel zon hacminin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Finasteridin asıl etkisinin prostatın glandüler komponentinde oluştuğu, buna karşın stromal komponentinde çok az etki oluşturduğu gösterilmiştir. Bu etkinin daha çok transizyonel

zonda olduğu bildirilmiştir(16).

Vasküler yapıyı değerlendirmede CD31 immunhistokimyasal boyama dışında F8 ve CD34 de kullanılmaktadır. Bunlar içinde en spesifik boyayan CD31'dir (17).

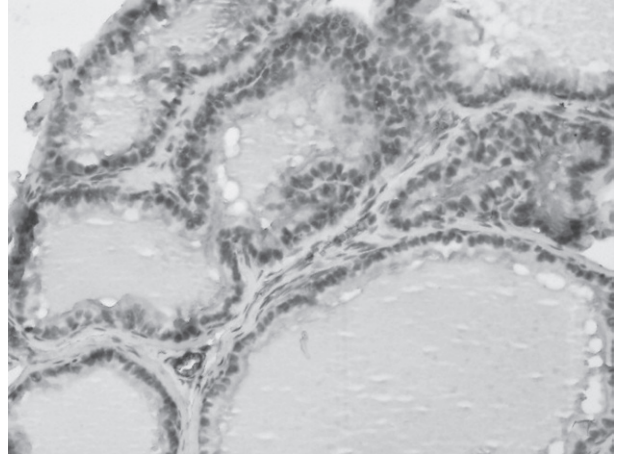
Finasterid verilmesi prostatta DHT düzeyini azaltırken, testosteron düzeyini yaklaşık 10 kat arttırdığı bildirilmiştir(11). Bu durum kastrasyondan farklılık göstermektedir, çünkü kastrasyonda hem testosteron hem de DHT düzeyi birlikte azalmaktadır. Prostattaki vaskülarite üzerine etki eden çeşitli büyüme faktörlerinin bir kısmı, testosteron düzeyinden olumlu yönde etkilenirken, bir kısmı da olumsuz yönde etkilenmektedir. Tüm bunlar prostattaki vaskülarite üzerine birçok faktörün etki ettiğini göstermektedir. Sonuçta, tüm bu faktörlerin net etkisi olarak vaskülaritede azalma ya da artma oluşacaktır.

Altı hafta süre ile 160 mg/kg/gün dozunda finasterid verilmesi ile prostatta yüksek finasterid konsantrasyonuna ulaşıldığı gözlenmiştir(18).

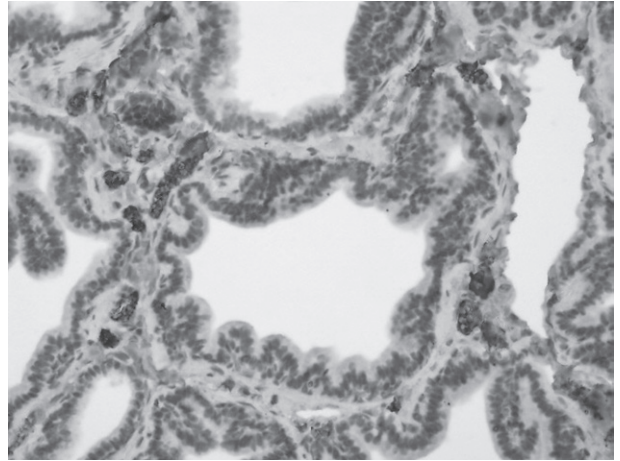
Kendi çalışmamızda intraprostatik finasterid ve dutasterid düzeyi ölçümü yapılmasa da, 15 gün süre ile 80 mg/kg/gün finasterid ve 16 mg/kg/gün dutasterid verilmiştir. Prostat ağırlıklarındaki anlamlı azalma olması ve oluşan atrofik bulgularla belirli histopatolojik değişiklikler düşünüldüğünde, intraprostatik olarak yeterli finasterid ve dutasterid düzeyinin oluştuğu sonucuna ulaşılmıştır.

Klinik bir çalışmada hematürisi olan ve TUR-P öncesi 12 ay süre ile 5 mg/gün finasterid verilen ve verilmeyen olguların prostat dokularının immünohistokimyasal incelenmesinde FVIII/CD34 boyanması sonucu mikrovasküler yoğunluk (MVD) hesaplanmış, finasterid alan grupta 32 ± 9.4 SD (standart sapma), almayan grupta ise 63.9 ± 29 SD ($p < 0.05$) olarak saptanmıştır. Sonuçta finasterid verilmesine bağlı MVD'nin %50-70 azaldığı saptanmıştır. Finasteridin vasküler büyüme faktörlerinin ekspresyonunu azaltmış olabileceği ve diğer büyüme faktörlerinin (epitelyal büyüme faktörleri ve reseptörleri) de ekspresyonunu azaltmış olabileceği öne sürülmüştür(17).

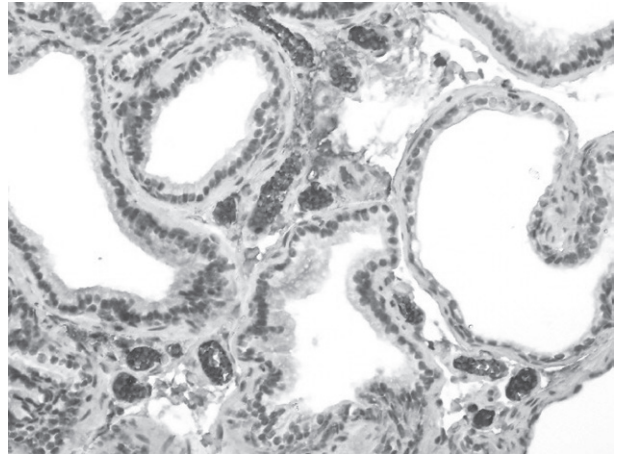
Finasterid insanda BPH dokusundaki epitel ve stromal hücrelerinde testosteronun DHT'ye dönüşümünü inhibe etmektedir. Bu inhibisyonun belirgin olarak epitelde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni, epitel ve stromada 2 ayrı 5-alfa-redüktaz izoenziminin olduğu ve bunların K_1 değerlerinin birbirinden değişik olması-



Şekil-3. Kontrol grubunda prostat dokusunda az sayıda kırmızı renkte boyanmış damar yapısı (CD31, X200).



Şekil 4. Dutasterid grubu prostat dokusunda glandlar arasındaki stromada kırmızı renkte boyalı damar yapıları (CD31, X200).



Şekil 5. Finasterid grubu prostat dokusunda glandlar arasında kırmızı renkte boyalı damar yapıları (CD31, X200).

dır(19). K_i , inhibisyon katsayısıdır. Ortalama inhibisyon katsayısı olan K_i epitelde, stromaya göre anlamlı olarak daha düşüktür. Bu da finasteridin epitelyal komponentte, stromaya göre anlamlı olarak daha güçlü inhibisyon yaptığını göstermektedir (19). Vücut dokularında ve prostatta vasküler yapılar stromada yer almaktadır. İnsan prostatındaki epitelyal ve stromal hücrelerdeki 5-alfa-reduktaz enzim aktivitelerinde belirgin ayırım olduğu belirtilmiştir(20). Bu da enzimlerin V_{max} ve K_m değerlerindeki farklılıktan ötürüdür(21). Sonuç olarak çalışmamızda da finasterid ve dutasterid alan ratların prostatlarında makroskopik olarak izlenebilen anlamlı küçülme gözlenmiştir. Bu, finasteridin ve dutasteridin prostat ağırlığını belirgin olarak azalttığını göstermektedir. Özellikle dutasterid grubunda finasterid grubuna göre prostat ağırlığındaki azalma daha belirgin olup dikkat çekicidir.

Sonuçlar

Çalışmamızda finasterid ve dutasterid verilen ratlarda MDY açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p=0.001$), kontrol grubunda MDY her iki gruba göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi ($p=0.001$). Finasterid ve dutasterid grubu arasında PMDY açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ancak kontrol grubunda her iki gruba göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi ($p=0.001$) Damar alanı ortalaması (DAL) açısından incelendiğinde kontrol grubuyla dutasterid ve finasterid grubu arasında anlamlı fark saptanmazken, dutasterid grubunda finasterid grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.019$). Damar çevresi uzunluğu ortalamasının (DÇEV) dutasterid grubunda finasterid grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p=0.007$).

Kaynaklar

- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC. The Development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984; 132: pp. 474-479.
- Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, Lieber MM. The prevalence of prostatism: A Population-Based survey of urinary symptoms. J Urol 1993; 150: 85-89.
- Fang-Liu GU, Tong-Li Xia, Xiang-Tian Kong. Preliminary study of the frequency of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer in China. Urology 1994; 44: 688-699.
- Kaya C, Ozyurek M, Turkeri LN. Comparison of microvessel densities in rat prostate tissues treated with finasteride, bicalutamide and surgical castration: a preliminary study. Int J Urol 2005; 12: 194-198.
- Clark CV, Hermann DJ, Cunningham Gr, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. J Urol 2005; 12: 514-515.
- Foley CL, Kirby RS. 5 alpha-reductase inhibitors: what's new?. Curr Opin Urol 2003; 13: 31-37.
- Pareek G, Shevchuk M, Armenakas NA, Vasjovic L, Hochberg DA, Basillote JB, Fracchia JA. The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density: a possible mechanism for decreased prostatic bleeding in treated patients. J Urol 2003; 169: 20-23.
- Crea G, Sanfilippo G, Anastasi G, Magno C, Vizzini C, Infrerra Infererra A. Pre-surgical finasteride therapy in patients treated endoscopically for benign prostatic hyperplasia. Urol Int 2005; 74 : 51-53.
- Hahn RG, Fagerstrom T, Tammela TL, Van Vierssen Trip O, Beisland HO, Duggan A, Morrill B, Blood loss and postoperative complications associated with trasurethral resection of the prostate after pretreatment with dutasteride. BJU Int 2007 ; 99 : 587-94.
- Kyprianou N, Isaacs JT. Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. Endocrinology 1998; 122: 552-553.
- Rittmaster RS, Manning AP, Wright AS, Thomas LN, Whitefield S, Norman RW, et al. Evidence for atrophy and apoptosis in the ventral rat prostate rats given the 5-alpha reductase inhibitor finasteride. Endocrinology 1995; 136: 741-748.
- Isaacs J. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. Prostate 1984; 5: 545-548.
- Lekas E, Johansson M, Widmark A, Bergh A, Damber JE. Decrement of blood flow precedes the involution of the ventral prostate in the rat after castration. Urol Res 1997; 25: 309-314.
- Lekas E, Bergh A, Damber J-E. Effects of finasteride and bicalutamide on prostatic blood flow in the rat. BJU Int 2000; 85: 962-965.
- Marks LS, Partin AW, Dorey FJ, Gormley GJ, Epstein JI, Garris JB, et al. Long-term effects of finasteride on prostate tissue composition. Urology 1999; 53: 574-580.
- Marks LS, Partin AW, Gormley GJ, Dorey FJ, Shery ED, Garris JB, et al. Prostate tissue composition and response to finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol 1997; 157: 2171-2178.
- Bailey DM, Foley SJ, Wedderburn A. Effect of finasteride on microvessel density(MVD) in patients with recurrent haematuria related to prostatic hypertrophy(BPH). J Urol 1999; 161: 363-367.
- Prahalada SR, Keenan KP, Hertzog PR, Gordon LR, Peter

- CP, Soper KA, et al. Qualitative and quantitative evaluation of prostatic histomorphology in rats following chronic treatment with finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor. *Urology* 1994; 43: 680-685.
19. Weisser H, Krieg M. In vitro inhibition of androstenedione 5 α -reduction by finasteride in epithelium and stroma of human benign prostatic hyperplasia. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1998; 67: 49-55.
 20. Tunn S, Hochstrate H, Grunwald I, Flüchter St H, Krieg M. Effect of aging on kinetic parameters of 5 α -reductase in epithelium and stroma of normal and hyperplastic human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 979-985.
 21. Rennie PS, Bruchovsky N, McLoughlin MG, Batzold FH, Dunstan-Adams EE. Kinetic analysis of 5 α -reductase isoenzymes in benign prostatic hyperplasia (BPH). *J Steroid Biochem* 1983; 19: 169-173.