

Rat Penis, Prostat ve Seminal Veziküllerinde Kastrasyonun Adrenomedullin Üzerindeki Etkisi

THE EFFECT OF CASTRATION ON THE ADRENOMEDULLIN IN THE RAT PENISE, PROSTATE AND SEMINAL VESICLES

Emin ÖZBEK*, Muhittin YÜREKLİ**

* Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, GAZİANTEP

** Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Biyoloji AD, MALATYA

Özet

Son yıllarda yapılan çalışmalarda adrenomedullin'in (ADM) penise enjeksiyonunun ratlarda ereksiyonu arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada orşiektomi yapılan ratların penis, prostat ve seminal veziküllerinde ADM konsantrasyonlarını değerlendirdik. Total 24 erişkin Sprague-Dawley erkek rat çalışmaya alındı. Ratlar eşit gruplara ayrıldı: Grup-I kontrol, Grup-II orşiektomi yapılan ve Grup-III orşiektomi yapıp testosteron tedavisi alan grup. Bilateral orşiektomiden 60 gün sonra ratlar sakrifiye edilip penis, prostat ve seminal vezikülleri ADM ölçülmesi için alındı. Homojenize dokularda ADM seviyeleri HPLC (High Performance Liquid Chromatography) ile belirlendi ve sonuçlar Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldı. Kontrol, orşiektomili ve testosteron alan grupta sırasıyla penis, prostat ve seminal veziküllerdeki ADM seviyeleri 461.62±25.56; 488.05±39.37; 390.52±19.66 (kontrol); 178.68±11.80; 163.16±18.16; 103.36±10.64; (orşiektomi) 450.14 ± 20.30; 475.10±34.07; 385.56± 21.06 (testosteron tedavisi alan grup) pm/L olarak bulundu. Orşiektomi grubunda ortalama ADM seviyesi kontrol ve tedavi grubuna göre düşük-tü (p<0.05).

Testosteron bağımlı organlarda orşiektomi sonrası ADM'nin düşük olarak bulunması, bu organlarda ADM sekresyonunda testosteronun önemli olduğunu düşündürmektedir. Bu sonucun ereksiyon fiziolojisi, prostat hiperplazisine bağlı miksiyon bozuklukları ve infertilitedeki klinik önemini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Adrenomedullin, Orchiectomy, Penis, Prostate, Seminale vesicle

T Klin Tıp Bilimleri 2000, 20:232-234

Summary

Recent studies have shown that penile injection of adrenomedullin (ADM) induces penile erection in rat. In this study we evaluated the ADM concentration in the penis, prostate and seminal vesicles (SV) of castrated rats. A total of 24 male Sprague -Dawley rats were involved in the study. Rats were divided into three equal group: Group-I control, Group-II orchietomised rats and Group-III orchietomized plus testosterone treatment group. After 60 days of bilateral castration rats were sacrificed and penis, prostate and seminal vesicles were removed for ADM detection. ADM levels of homogenized tissues were determined using HPLC and results were compared with Mann-Whitney U test. Mean ADM concentration in the penis, prostate and seminal vesicles was found as 461.62±25.56; 488.05±39.37; 390.52±19.66; 178.68±11.80; 163.16±18.16; 103.36±10.64 and 450.14±20.30; 475.10±34.07; 385.56±21.06 pm/L in control group, orchietomy group and testosterone received group, respectively. Mean ADM concentration was lower in orchietomized group than in control and testosterone received groups (p<0.05).

The lower concentration of ADM in the testosterone dependent organs after castration reveals that testosterone is important in these organs in terms of ADM expression. To determine the clinical significance of this finding in the erection physiology, voiding dysfunction due to prostatic enlargement and male infertility further studies are needed.

Key Words: Adrenomedullin, Orchiectomy, Penis, Prostate, Seminale vesicle

T Klin J Med Sci 2000, 20:232-234

Geliş Tarihi: 13.01.2000

Yazışma Adresi: Dr.Emin ÖZBEK
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji AD, GAZİANTEP

ADM, son yıllarda insan feokromasitomasından izole edilen potent vazorelaksan ve hipotansif bir peptiddir (1). 52 amino asitten oluşur ve yapısal olarak güçlü bir vazorelaksan olarak bilinen kalsi-

Tablo 1. Penis, prostat ve seminal veziküllerde ADM seviyeleri

Dokular	Grup-1 (n=8)	Grup-11 (n= 8)	Grup-111 (n= 8)
Penis	461,62±25,56	178, 68±11,80	450,14 ± 20,30
Prostat	488,05±39.37	163,16±18,16	475,10±34,07
Seminal vezikül	390, 52±19.66	103,36±10.64	385,56± 21.06

G-1: Kontrol grubu, G-11: Orşiektomi grubu, G-111: Testosteron tedavisi alan grup
ADM Konsantrasyonu: pm/L

tonin gen -related peptid (CGRP) ile yapısal analogi gösterir (2,3). ADM adenilat siklaz aktivitesini stimüle ederek düz kas hücrelerinde vazodilasyona neden olur. Son yıllarda adrenalenden başka da bir çok dokuda (böbrek, kalp, akciğer, intestin, dalak, vasküler endotelial hücreler gibi) ADM sentez ve sekrete edildiği gösterilmiştir (4). Fakat literatürde penis, prostat ve seminal veziküllerde ADM sentez ve sekrete edildiği bildirilmemiştir.

Biz bu çalışmamızda orşiektomi yapılan ratların penis, prostat ve seminal veziküllerinde ADM seviyesini ve testosteron tedavisinin bu dokulardaki ADM seviyelerine etkilerini araştırdık.

Materyel ve Metod

Çalışmaya 230-250 g erişkin erkek Sprague-Dawley rat alındı. Toplam 24 rat üç eşit gruba ayrıldı, 8 rat kontrol grubu olarak kullanıldı, 8 rata bilateral orşiektomi yapıldı ve 8 rata da orşiektomiden sonra 100 mikrogram/gün testosteron propionat verildi (5). Orşiektomiden 2 ay sonra ratlar sakrifiye edilerek penis, prostat ve seminal vezikülleri alındı, homojenize edildi ve bütün numuneler çalışma yapılmaya kadar -40°C'de muhafaza edildi. Anestezi için intraperitoneal ketamin (75 mg/kg) uygulandı.

ADM seviyelerinin belirlenmesi

Çalışmaya alınan dokularda ADM seviyelerinin belirlenmesinde, HPLC (Cecil 1100) yöntemi ve Phoenix Pharmaceuticals firmasından sağlanan "Adrenomedullin 1-50 (Rat)" standart olarak kullanıldı. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde C18 kolonu ve tampon A=%0.1 TFA (trifloroasetik asit), tampon B=%60 CH₃CN (asetonitril) / %0.1 TFA kullanılmıştır. Akış oranı

1 ml/dk olacak şekilde ayarlanmıştır. Standart verileri kullanılarak 210 nm dalga boyunda ADM miktarları hesaplandı (6-8).

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler %95 güven aralığında ortalama ± standart hata olarak verildi ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Kontrol grubunda penis, prostat ve seminal veziküllerde ADM konsantrasyonu 461.62±25.56 (456.5-468.7); 488.05±39.37 (477.4-493.6) ve 390.52±19.66 (384.3-395.5) pm/L olarak bulundu. Aynı değerler orşiektomi yapılan grupta 178.68±11.80; 163.16±18.16 ve 103.36±10.64 pm/L ve testosteron tedavisi alan ratlarda 450.14±20.30; 475.10±34.07; 385.56±21.06 pm/L olarak bulundu. Sonuçlar Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldığında orşiektomi grubunda penis, prostat ve seminal veziküllerdeki ADM konsantrasyonları kontrol grubu ve testosteron tedavisi alan gruba göre istatistiksel olarak düşük bulundu (p=0.014). Kontrol grubu ile testosteron alan gruptaki ADM seviyeleri arasında belirgin bir fark bulunamadı (p=0.085). Sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tartışma

ADM son yıllarda birçok organdan izole edilen vazorelaksan bir peptiddir (9,10). Literatürde testosteron hormonu ve ADM ilişkisine dair fazla bir bilgi yoktur. Ereksiyon fizyolojisindeki rolü bilindiği halde prostat hiperplazisine bağlı miksiyon bozuklukları ve infertilite konularında literatürde fazla bir bilgi yoktur. Bu çalışma penis, prostat ve seminal veziküllerde ADM sekresyonu ve testosteron ilişkisine dair literatürde ilk çalışmadır.

Prostat ve seminal veziküller aksesuar seks organları olup fertilitede önemlidirler, ayrıca prostat yaşlı erkeklerde hiperplaziye uğrayarak miksiyon problemlerine neden olur. Benign prostat hiperplazisi (BPH) sonucu ortaya çıkan obstrüktif semptomlar, hem adenomun direkt oluşturduğu statik komponente ve hem de prostat, mesane boynu ve prostatik üretrada bulunan düz kasların kasılmasıyla ilişkili dinamik komponente bağlıdır (11). ADM de düz kaslardan ve asküler endotelial hücrelerden sentez ve sekrete edildiğine göre düz kaslardan zengin prostatik stromadan (12) da sentezlenebilir diye düşünüyoruz. Düz kas gevşeticiler prostat hiperplazisinin tıbbi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. ADM'nin de prostat, mesane boynu ve prostatik üretradaki düz kas tonusunun regülasyonunda rol alabileceğini ve buna yönelik tedavilerin BPH 'ın tıbbi tedavisinde yeni bir yaklaşım olabileceğini söyleyebiliriz.

ADM'nin erkek infertilitesi ile ilişkisine dair literatürde bilgi yoktur, ancak penil ADM kavernoza sinüzoidlerden ve kavernoza endotel hücrelerinden salgılanabilir ve ereksiyon sırasında penil kan akımını artırabilir. ADM'nin penise enjeksiyonu ereksiyona neden olmakta ve penil kan akımını arttırmaktadır (13). Ancak bu etki yaygın olarak kullanılan diğer intrakavenöz ajanlara göre daha zayıf ve kısa süreli olarak bulunmuştur. Orşiektomi sonrası penil dokuda ADM'nin azalması, ADM sekresyonunun testosteronla ilişkili olduğunu gösterebilir. Seminal veziküllerde ADM'nin bu organların vaskülarite ve kontraksiyon-relaksasyonunda etkili olduğu düşünülebilir. Ancak bunları desteklemek için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak ADM'nin androjen bağımlı organlarda orşiektomi sonrası azalması, ADM'nin regülasyonunda testosteronun etkili olabileceğini gösterebilir. Erkek infertilitesi, impotans ve veziko-üretal ünit ve voiding fonksiyonların regülasyonunda ADM'nin etkili olduğunu gösterebilmek için daha ileri seviyelerde çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biophys Res Commun* 1993; 192: 553-60.
2. Montuenga LM, Martinez A, Miller MJ, Unsworth EJ, Cuttitta F. Expression of Adrenomedullin and its receptor during embryogenesis suggests autocrine or paracrine modes of action. *Endocrinology* 1997; 138:440-51
3. Nakamura M, Yoshida H, Makita S, Arakawa N, Niinuma H, Hiramori K. Potent and long-lasting vasodilatory effects of adrenomedullin in humans. *Circulation* 1997; 95: 1214-21.
4. Miller MJ, Martinez A, Unsworth EJ, Thiele CJ, Moody TW, Elsasser T, Cuttitta F. Adrenomedullin expression in human tumor cell lines. *The J.Biol Biochem* 1996; 271: 23345-51.
5. Furumura K, Ota K, Yokoyama A. Pituitary luteinizing hormone level in the male house musk shrew, *Suncus murinus* L., following castration and testosterone treatment. *Endocrinol Jpn* 1985; 32: 537-45.
6. Champion HC, Wang R, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ. Nociceptin, a novel endogenous ligand for the ORL1 receptor, has potent erectile activity in the cat. *Am J Physiol* 1997; 273 (1Pt1):E214-9.
7. Champion HC, Wang R, Shenassa BB, Morphy WA, Coy DH, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ. Adrenomedullin induces penile erection in the cat. *Eur J Pharmacol* 1997; 319:71-5.
8. Lewis LK, Smith MW, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1449-53.
9. Kitamura K, Kangawa K, Kojima M, Ichiki Y, Matsuo H, Eto T. Complete amino acid sequence of porcine adrenomedullin and cloning of c DNA encoding its precursor. *FEBS Lett* 1994; 338:306-10.
10. Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Eto T, Matsuo H. Production and secretion of 12 adrenomedullin from vascular smooth muscle cells: augmented production by tumor necrosis factor- α . *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203:719-26.
11. Shapiro E, Lepor H. Pathophysiology of clinical BPH. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 285-90.
12. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and color assisted image analysis. *J Urol* 1992b; 147: 1167.
13. Champion HC, Wang R, Shenassa BB, Murphy WA, Coy DH, Hellstrom WJG, Kadowitz PJ. Adrenomedullin induces penile erection in the cat. *Eur J Pharmacol* 1997; 319: 71-5.