

Testosteron'un dişi tavşan mesanesi üzerindeki etkileri: Mesanenin cinsiyeti üzerine bir ön çalışma

Sinan CELAYİR, Zekeriya İLÇE, Huriye BALCI, Tuncay ALTUĞ

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Merkez Biyokimya Laboratuvarı ve Deneysel Araştırma Merkezi, İstanbul

Özet

Erkek seks hormonlarının dişi mesaneleri üzerine etkisini araştıran çok az çalışma vardır. Çalışmamızın amacı dişilerde testosteronun mesane işlevleri üzerindeki etkilerini deneysel olarak araştırmaktır. Çalışma 5 adet erişkin, beyaz, hamile olmayan Yeni Zelanda tipi tavşanda yapıldı. Deneklerin başlangıç ürodinami değerleri ve kan seks hormon (testosteron ve östrojen) düzeyleri saptandı. Daha sonra 10 gün süre ile 10 mg/gün im testosteron verildi. Tüm deneklerde ürodinami ve kan seks hormonu ölçümleri enjeksiyonu izleyen 5, 10 ve 30. günlerde eş zamanlı olarak yinelenildi. Testosteron düzeyi 10. güne dek yükselerek en yüksek değere çıktı daha sonra düşmeye başlayarak 30. günde başlangıç düzeyine indi. Östrojen (östradiol-17B) düzeyi ise 30. gün sonunda enjeksiyon sırasındaki değerlerden yüksek bulunmakla birlikte 5 ve 10. günlerdekinden düşüktü. Mesane kapasitesi ve kompliyansı 5. gün çok az yükselirken; 10. günde kapasitenin % 20, kompliyansın ise % 33,7 oranında azaldığı görüldü. Her iki ürodinamik parametre 30'uncu gün sonunda başlangıç değerlerinin üzerinde bulundu.

Çalışmamızda dişi tavşan mesanelerinde testosteron verilmesini izleyen, kısa süreli kan testosteronu artışına paralel, ürodinamik değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Benzer değişiklikler "dişi mesaneleri" erkek hormonlarının etkisi altında bulunan doğumsal sürrenal hiperplazili interseks olgularında da görülmektedir. Bu nedenlerle seks hormonlarının çocuklarda vezikoureteral reflü, mesane boynu işlev bozuklukları ve inkontinans gibi hastalıkların etiopatogenezinde önemli bir rol oynadıklarını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: İnterseks, ürodinami, tavşan, üriner inkontinans, testosteron, östrojen

Summary

The effects of testosterone on female rabbit bladder: Preliminary study on bladder sex

There is only a few clinical or experimental data about the effects of male sex hormones on bladder functions in females. The aim of this study is to assess the effects of testosterone on bladder function in female rabbits. Five mature female New Zealand white nonpregnant rabbits were studied. After determining the baseline urodynamic records and the sex hormone (testosterone and estrogen) levels, testosterone (10 mg/day, im) was injected to these rabbits for ten days. In the follow-up, all rabbits underwent urodynamic studies at 5th, 10th and 30th days and sex hormone levels were determined in the same time intervals. Testosterone levels increased until the 10th day and returned to baseline levels at the 30th days. Estrogen (estradiol-17 B) levels were found to have decreased at 5th and 10th days, but were found above the preinjection levels at the 30th day. The capacity and compliance of the bladders increased slightly at the 5th day and, then decreased at 10th day after the testosterone injection (20 % decrease in bladder capacity and 33.7 % decrease in bladder compliance). Both urodynamic parameters were found to be elevated above the preinjection levels at the 30th day.

This study demonstrated changes in bladder urodynamics in female rabbits after injection of testosterone. These changes correlated with an elevation in blood testosterone levels at short term. This condition resembles the clinical status of some intersex patients, with congenital adrenal hyperplasia, whose "female bladder" is under the influence of male sex hormones. We think that, the sex hormones may play an important role in the etiopathogenesis of vesicoureteral reflux, bladder neck disorders, and incontinance in childhood.

Key words: Intersexuality, urodynamics, rabbit, urinary incontinence, testosterone, estrogen

Giriş

Çeşitli çalışmalarda özellikle mesane boynunda yoğunlaşmış seks hormon reseptörleri gösterilmiş ancak, bunların mesane üzerindeki etkileri ve otono-

mik reseptörler ile etkileşimleri açıklığa kavuşturulamamıştır (9,11,13). Ayrıca bu reseptörlerin ürodinami üzerindeki etkileri günümüze dek araştırılmamıştır.

Doğumsal sürrenal hiperplazili interseks olgularında mesane erkek seks hormonlarının etkisi altındadır. Ancak bu etkileri inceleyen çalışmalar az sayıdadır.

Adres: Dr. Sinan Celayir, Şakacı Sok. Mehmet Sayman Apt. No.77 D-8, 81090-Kazasker, Kadıköy-İstanbul
Yayına Kabul Tarihi: 15.8.2000

Çalışmamızın amacı dişi tavşanlarda testosteron kullanılarak bu hormonun dişi tavşan mesanesi üzerindeki etkilerini ürodinamik olarak araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma beş erişkin, hamile olmayan, beyaz, Yeni Zelanda tipi dişi tavşan (ortalama ağırlıkları 2110 ± 448 g) üzerinde yapıldı. Her tavşanın başlangıç kan seks hormon düzeyleri (testosteron ve öst-radiol-17 B) Chemillumina Scent Immunassay tekniği ile ölçüldü ve ürodinami değerleri kaydedildi.

Ürodinamide sedasyon için im 0.7 ml/kg ketamine HCl (Ketar®), 25 mg/ml) ve α -ksilazin (Romp-hum®, 6 mg/ml) karışımı kullanıldı. Hayvanlar sırtüstü yatırılıp mesaneye üretradan 4 F beslenme sondası yerleştirildi. Mesane oda ısısında serum fizyolojik ile 3-4 ml/dk hızında doldurulmaya başlandı ve mesane basıncındaki değişiklikler sürekli olarak kaydedildi (4). Ürodinamik sonuçlar 'Synectics PC Polygraph, USA' ile kaydedildi ve IBM PC II bilgisayar kullanılarak (Polygraph yazılımı- Urology ed.ver. 6.0 B26 ve 6.00 P4) değerlendirildi.

Başlangıç kan seks hormon düzeyleri ve ürodinami değerleri elde edildikten sonra hayvanlara 10 gün boyunca 10 mg/gün testosteron (Organon-Türkiye) im verildi. İlk enjeksiyonu izleyen 5, 10 ve 30. günlerde kan seks hormon düzeyleri ölçümleri ve ürodinami yinelenildi. Sonuçlar Mann Whitney U-test yöntemi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular

Ürodinami: Testosteron verildikten sonra 5. gün mesane kapasite ve kompliyansında hafif bir yükselme, 10. günde ise düşme saptandı. Mesane kapasitesi % 20, kompliyans ise % 33.7 oranında azaldı. Otuzuncu gün sonunda her iki parametre enjeksiyon öncesi değerlerden yüksek bulundu (Tablo I). Parametrelerdeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$).

Seks hormonları: Enjeksiyon öncesi ortalama testosteron düzeyi (20 ng/dl) iken, 5. ve 10. günlerde yükseldi, 30'uncu gün ise düşerek başlangıç değerlerine döndü. Enjeksiyon sonrası östrojen düzeyi 5 ve 10. günlerde yüksek iken, 30. günde azaldı ancak başlangıç düzeyinin altına inmedi (Tablo II).

Tartışma

Seks hormon reseptörlerinin her iki cinste özellikle mesanenin boyun kısmında yerleştiği, diğer bölümlerinde ise daha az sıklıkla bulunduğu saptanmıştır (6,9,11,13). Klinik ve deneysel çalışmalarda her iki cinste seks hormonu kullanımının, reseptör yoğunluğunu ve bu reseptörlerin noradrenaline duyarlılığını arttırdığını da gösterilmiştir (7,8). Ancak erkek seks hormonlarının dişilerde mesane işlevleri üzerindeki etkileri ürodinamik olarak araştırılmamıştır. Çalışmamızda testosteronun dişi tavşan mesanesi üzerindeki etkileri değerlendirildi. Testosteronun verilmesi sonrası 10'uncu günde mesane kapasitesinde % 20, kompliyansa ise % 33.3 oranında düşüş saptan-

Tablo I. Ortalama mesane kapasitesi ve kompliyans değişiklikleri (\pm SD).

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 5. gün	Enjeksiyon sonrası 10. gün	Enjeksiyon sonrası 30. gün
Kapasite (ml)	34 \pm 5.4	35 \pm 2.6	27.3 \pm 3.4	36.3 \pm 4.0
Kompliyans (ml/cm su)	6.4 \pm 3.6	7.29 \pm 2.6	4.21 \pm 1.9	7.3 \pm 2.9

Tablo II. Östrojen ve testosteron düzeylerindeki değişiklikler (\pm SD).

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası 5. gün	Enjeksiyon sonrası 10. gün	Enjeksiyon sonrası 30. gün
Östrojen (pg/dl)	46.8 \pm 6.3	26.9 \pm 5.3	31.7 \pm 0.8	52.4 \pm 9.4
Testosteron (ng/dl)	20 \pm 0	72.3 \pm 34.9	90.7 \pm 2.2	20.8 \pm 1.8

dı. Bu dönemde kan testosteron düzeyi en yüksek değerde idi. 30. günde yüksek östrojen düzeyi ile mesane kapasitesi ve kompliyansındaki artış arasında bir paralellik vardı. Bu bulgu östrojenin testosteronun bir yıkım ürünü olarak arttığını düşündürmekle birlikte, bu ilişkinin mekanizmasını tam olarak açıklamak bu aşamada olası değildir.

Seks hormonları her iki cinsten de mesane işlevlerini etkileyebilir. Bunlar mesane boynunu etkileyerek mesane çıkış işlevini düzenlemekte (6,9,11,13), ayrıca erkeklerde testosteron, dişilerde östrojen kullanımı erişkin inkontinansı üzerine olumlu etkide bulunmakta (1,5,12), dişilerde östrojen karşıtı olan progesteron, artmış olan mesane boynu akımını bloke etmektedir (2,10). Dişi tavşanlarda mesane boynunda progesteron reseptörleri bulunduğu gösterilmiştir (11). Aynı çalışmada androjen reseptörleri üretra ve mesane epitelinde yüksek yoğunlukta, düz kas liflerinde ise düşük ve orta yoğunlukta bulunmuştur.

Çalışmamızda testosteron verilmesinin 10. gününde mesane kapasitesi ve kompliyansında hafif bir düşüş gözlenmiştir. Mesanedeki bu ürodinamik değişiklikler kan testosteron düzeyindeki artışla paraleldir. Bu bulgular doğal bir model olan interseks olgularında, mesane kapasitesinde azalma saptadığımız çalışmamızın sonuçları ile paralellik göstermektedir (3). Doğumsal sürrenal hiperplazili interseks olgularının ürodinamiklerini inceleyen bu çalışmamızdaki en önemli bulgu, mesane kapasitesindeki düşüklük idi. Bu olgularda mesane kompliyansı normal idi ve düzensiz detrusor kasılması yoktu.

Her iki cinsin kendine özgü seks hormon reseptörleri, özellikle mesane boynunda yoğunlaşmaktadır. Bu hormonların düzeylerindeki değişimler, mekanizma henüz tam açıklanamamış olsa da, mesane boynu işlevlerini etkilemektedir (6,9,11,13). Farklı cinsiyetlerde baskılayıcı özellikleri de olan bu hormonların ve reseptörlerinin (dişilere testosteron, erkeklerde östrojen) mesanedeki dağılımları ve işlevleri halen ileri düzeyde araştırmayı gerektiren konulardır.

Bu ön çalışma ile dişi tavşanlara kısa süreli testosteron verilmesinin mesane kapasite ve kompliyansında azalmaya yol açtığı, bunun da kan testosteron düzeyindeki artışla paralel olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular doğumsal sürrenal hiperplazili olgularda

androjenlerin artması sonucu etkilenen mesanelerdeki değişikliklerle benzerlikler göstermektedir. Dişilerde testosteronun, asıl etkin hormon olan östrojenin baskılayıcısı gibi çalışarak, kapasite ile kompliyansın azalmaya neden olma olasılığı vardır.

Biz mesanenin cinsiyetinin olduğuna ve her iki cinsiyette de özgün seks hormonlarının etkisi altında olduğuna inanmaktayız. Ayrıca bu hormonal etkileşimlerin bazı işlevsel mesane boynu bozukluklarında, vezikoüretal reflüde ve üriner kontinans rolere olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu hormon-reseptör-işlev etkileşiminin mekanizmasının tam olarak aydınlatılması gerekmektedir.

Teşekkür

Ürodinamik çalışmalardaki değerlendirmeleri ve değerli katkıları için Prof. Dr. Yunus Söylet'e teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Anderson GF, Navarro SP: The response of autonomic receptors to castration and testosterone in the urinary bladder of the rabbit. *J Urol* 140:885, 1988
2. Batra S, Bjellin L, Iosif CS, et al: Effect of estrogen and progesterone on the blood flow in the lower urinary tract of the rabbit. *Acta Physiol Scand* 123:191, 1985
3. Celayir S, İlçe Z, Danişmend N: The effects of male sex hormones on urodynamics in childhood: Intersex patients are a natural model. *Pediatr Surg Int* (in press)
4. Celayir S, Büyükkunal SNC, Kılıç N, et al: Urodynamics investigations in reversed seromuscular enterocystoplasty: An experimental study in a rabbit model. *Br J Urol* 79:883, 1997
5. Fantl JA, Cardozo L, McClish DK: The hormones and urogenital therapy committee. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: A meta-analysis. First report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynaecol* 83:12, 1994
6. Iosif C S, Batra S, Ek A, et al: Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 141:817, 1981
7. Larsson B, Anderson KE, Batra S, et al: Effects of estradiol on norepinephrine induced contraction, alpha adrenoceptor number and norepinephrine content in the female urethra. *J Pharmacol Exp Ther* 229:557, 1984
8. Levin RM, Shofer FS, Wein AJ: Estrogen-induced alterations in the autonomic responses of the rabbit urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 215:614, 1980
9. Pacchioni D, Revelli A, Casetta G: Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptors in the normal urinary bladder and in pseudomembranous trigonitis. *J Endocrinol Invest* 15:719, 1992
10. Raz S, Zeigler M, Caine M: The effect of progesterone on the adrenergic receptors of the urethra. *Br J Urol*

45:131, 1972

11. Rosenzweig BA, Bolina PS, Birch L, et al: Location and concentration of estrogen, progesterone, and androgen receptors in the bladder and urethra of the rabbit. Neuro-urol Urodyn 14:87, 1995

12. Salmon UJ, Walter RI, Geist SH: The use of estrogens

in the treatment of dysuria and incontinence in post-menopausal women. Am J Obstet Gynecol 42:845, 1941

13. Wolf H, Wandt H, Jonat W: Immunohistochemical evidence of estrogen and progesterone receptors in the female lower urinary tract and comparison with the vagina. Gynecol Obstet Invest 32:227, 1991

2nd World Congress of the Pediatric Thoracic Disciplines

26-28 Nisan 2001
Çeşme-İzmir

Organizasyon: Ege Society for Pediatric Thorax (ESPT)
<http://www.med.ege.edu.tr/~pedsurg/congress2.htm>

Başvuru: Prof. Dr. Oktay Mutaf,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Bornova 35100 İzmir
e-mail: omutaf@med.ege.edu.tr

Fax: 0232-3751288