



# Prolistem®'in Non-Obstruktif Azospermide Klinik Kullanımı

**Ahmet Halil SEVİNÇ**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı

**Murat DURSUN**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı

**Ateş KADIOĞLU**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı



# Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden 'Prolistem®'in Non-Obstruktif Azopermide Klinik Kullanımı' isimli broşür meslektaşlarımız üroloji uzmanları ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunulmuştur. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin tıp fakültesi öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Kontinans'ta "Nöroüroloji Kitabı", Endoüroloji' de "Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi", "Robotik Üroloji Güncelleme", "Ürolojide Lazer Kullanımı", "Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını" Nöroüroloji'de "Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi", "Pratik Ürodinami El Kitabı", "Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler", Rekonstrüktif Cerrahi'de "Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu", "Uretra Darlıklarına Yaklaşım", Androloji'de "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı", "Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri", "Sorularla Erektile Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi", "Tribulu Terrestis (TT)'in Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Kullanım", "Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu", "Rosgenyl Man'in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi" "Sorularla Tadalafil ", Üroonkoloji'de, "Üroonkoloji El Kitabı", "Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler Kılavuzu", "Mesane Kanseri Güncelleme", "Böbrek Kanseri Güncelleme", "Testis Kanseri", "Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Kılavuzu", "Mesane Kanseri İntavezikal Tedaviler Kılavuzu", "Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi Kılavuzu",

“Prostat Kanserinde Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biopsi Kılavuzu”, “Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar “Üroonkoloji Operatif Atlas “,“Pediatrik Üroloji’de “Çocuk Ürolojisi Güncelleme Kitabı”, Genel Üroloji’de “BNO 1045’in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı “, “Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası”, “Ürolojide Tıp Hukuku”, “TÜAK / Türkiye ESRU Asistan El Kitabı”, “Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi”, “Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?”, “Genital Sığil Kılavuzu”, “Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri”,“Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri”, “Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi”, “Ürolojik Aciller”, 2014,2015,2016,2017,2018 ve 2019 EAU Güncelleme kılavuzlarını, Güncel Üroloji 2017, 2018 ve 2022, “Ürolojide Ameliyat Notları”, “Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu Teşhis ve Tedavi”, “Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı 2. Baskı kitaplarını kullanıma sunmuştur.

“Prolistem®'in Non-Obstruktif Azospermide Klinik Kullanımı” kitapçığı Uzm. Dr. Ahmet Halil Sevinç, Doç. Dr. Murat Dursun ve Prof. Dr. Ateş Kadioğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitapçığın meslektaşlarımız üroloji uzmanları ve tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur. Saygılarımızla.

**Dr. Ateş Kadioğlu**

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

**Dr. M. Kemal Atilla**

Türk Üroloji Derneği Başkanı

# Prolistem®'in Non-Obstruktif Azospermide Klinik Kullanımı

**Uzm. Dr. Ahmet Halil SEVİNÇ<sup>1</sup>**

**Doç. Dr. Murat DURSUN<sup>2</sup>**

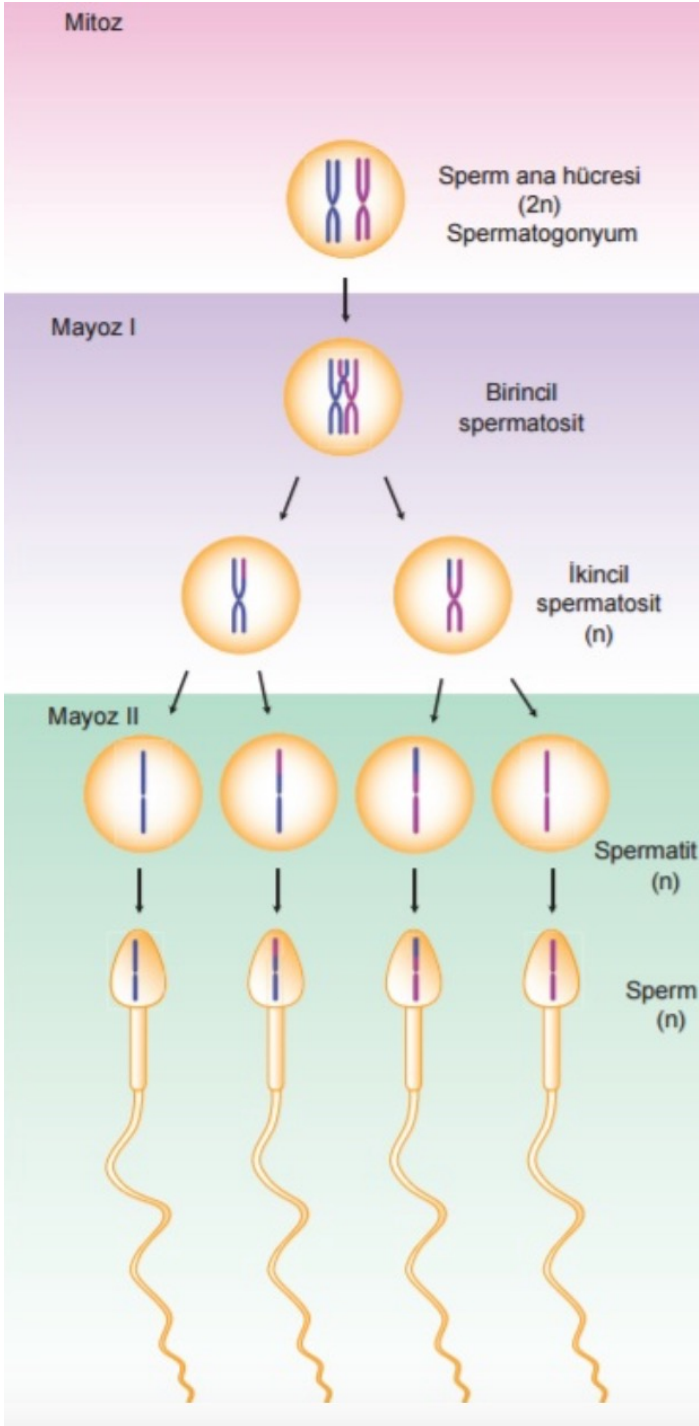
**Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

## 1.GİRİŞ

Testosteronun spermatogenez üzerindeki etkileri açıklamak için kemirgenlerde, primatlarda ve erkeklerde testosteron seviyeleri değiştirilerek yapılan çalışmalarda testosteronun spermatogenez erkek fertilitasını sürdürmesi için gerekli olduğu saptanmıştır <sup>1,2</sup>. Son zamanlarda, transgenik hayvan modellerinin yaygın olarak kullanılmasıyla spermatogenez ve spermiyogenezde androjenlerin etki bölgeleri ve mekanizması hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir <sup>3</sup>. Anterior hipofizden salgılanan lüteinizan hormon (LH), fetal yaşamdan yetişkin döneme kadar Leydig hücrelerini testosteron üretmeleri için uyarır. Leydig hücrelerinden testosteron prodüksiyonu nedeniyle, erkeklerde testisteki testosteron düzeyi serum testosteron düzeyinden 25 ila 125 kat daha yüksektir <sup>4,5</sup>. Testisteki testosteron seviyesi 70 mM'nin altına düştüğünde sperm üretiminin giderek azaldığı tespit edilmiştir <sup>6</sup>. Üretilen testosteron, mayoz bölünme ve haploid germ hücrelerinin farklılaşması (spermiyogenez) dahil olmak üzere spermatogenezin birçok aşaması için gereklidir <sup>7,8</sup>.



**Şekil 1:** Spermatogenez ve spermiyogenezisin şematizasyonu

## 2. TESTOSTERONUN SPERMATOGENEZ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Spermatogenez, seminifer tübüllerde meydana gelir. Seminifer tübüller; peritübüler miyoid (PTM) hücreler, Sertoli hücreleri ve germ hücreleri olmak üzere üç ana hücre tipinden oluşur. Sertoli hücreleri intertisyumdan gelen dış sinyalleri iletir ve germ hücrelerinin çoğalması ve farklılaşması için gerekli faktörleri sağlar. PTM hücreleri, seminifer tübülün bazal membranını oluşturmak için Sertoli hücreleri ile koordineli çalışarak sperme dönüşecek germ hücrelerini üreten spermatogonial kök hücreler (SSC'ler) için uygun ortam sağlar<sup>9,10</sup>.

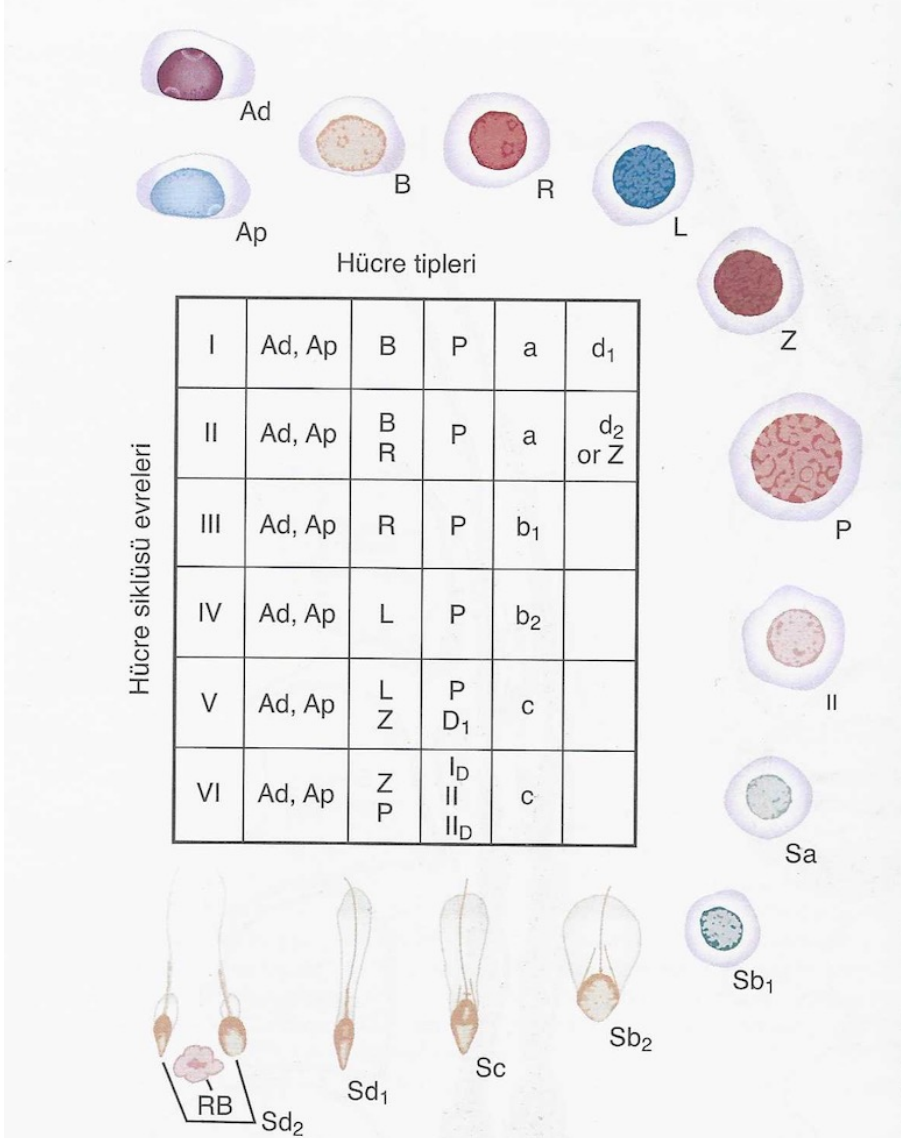
Testosteron spermatogenez sırasında, kan testis bariyerinin (BTB) korunması, mayoz bölünme, Sertoli hücresi-spermatid yapışması ve spermatozoanın lümenine salınımı olmak üzere en az dört kritik süreç için gereklidir<sup>11</sup>.

Kan-testis bariyeri (BTB), Sertoli hücreleri arasındaki çok sayıda hücresel bağlantı proteininden oluşur. N-Cadherin, Claudin 11, Occludin, Gelsolin, Jam3 ve Claudin 3 gibi BTB ile ilişkili proteinlerin üretimi testosteron uyarımı ile sağlanmaktadır<sup>12</sup>. Elektron mikroskopik değerlendirmede spermatogenez ve spermiyogenezin 14 aşaması mevcuttur<sup>13</sup>. Bu sürecin VI-VII aşamalarında, preleptoten spermatositler bazal membrandan ayrılır ve BTB'den serbestçe geçerek luminal tarafa ulaşır. Mayoz bölünmenin leptoten aşamasının sonrasında tüm germ hücresi gelişimi BTB'yi geçerek özelleşmiş luminal ortamda gerçekleşir<sup>14</sup>. İntratestiküler testosteron düzeyinin, androjen reseptörü (AR) bloke edilerek azaltılmasının BTB yapısını bozduğu dolayısıyla kemirgenlerde spermatogenezin durduğu gösterilmiştir<sup>12</sup>.

Transgenik fare modellerinde testosteron sinyal kaybında, mayoz bölünme sırasında spermatogenez durur, böylece az sayıda germ hücresi haploid spermatid aşamasına kadar ilerler ve elonge spermatidler oluşmaz<sup>15</sup>. Özellikle Sertoli hücrelerinde AR ekspresyonunun engellenmesi, SCARKO (Sertoli cell androgen receptor knock out) farelerde mayozun pakiten veya diploten aşamasında spermatogenezin durmasına neden olduğunu göstermiştir<sup>7,8</sup>.

Testosteron baskılanmış sıçanlarda, yuvarlak spermatidler Sertoli hücrelerinden erken ayrıldığı için elonge spermatidler yoktur<sup>16</sup>. Androjen resptör aktivitesi azalmış fareler üzerinde yapılan çalışmalar, elonge spermatidlerle Sertoli hücre bağlantısının sürdürülemediğini ve germ hücrelerinin erken salındığını göstermiştir<sup>17</sup>. Spermatogenezin VII-VIII aşamaları sırasında, Ser-

toli hücreleri ve spermatidler arasındaki bağlantılar, spermatidler uzamaya başladıkça yeniden şekillenir. Gelişimin bu aşamasında, Sertoli hücreleri ile germ hücreleri arasındaki desmozom bağlantılarının yerini, uzamış spermatidlere bağlanma için spesifik olan daha güçlü ektoplazmik farklılaşan (ES) yapışma kompleksi alır<sup>18</sup>. Sertoli hücreleri ve uzamış spermatidler arasındaki

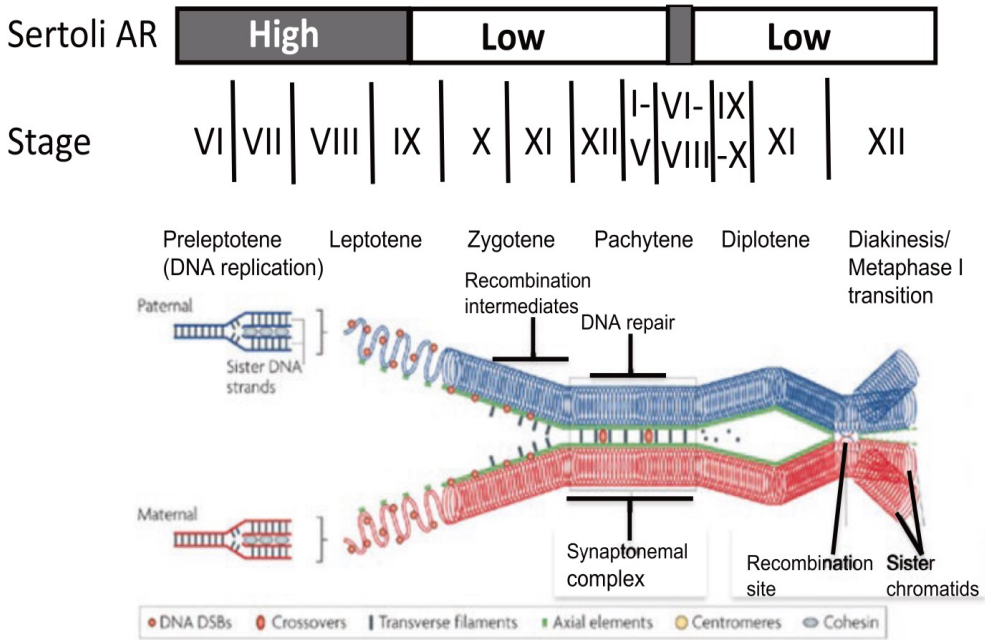


**Şekil 2:** Erkeklerde Spermatogenezin 14 aşaması



ES bağlantılarını oluşturan protein komplekslerinden ikisi (cadherin/cadherin ve  $\alpha6\beta1$ -integrin/ lamininy3) androjen baskılanması ile bozulur <sup>19,20</sup>. Testosteron baskılanmasından sonra, fokal adezyon kinaz (FAK) ve Beta-katenin dahil olmak üzere ES ile ilişkili çeşitli proteinlerin fosforilasyonu ile ayrılmaya yol açan değişiklikler olur. Beta-katenin'in tirozin fosforilasyonu, cadherin/cadherin kompleksinin bütünlüğünün bozulması ile ilişkilidir <sup>19</sup>. Androjen blokajı ile bu proteinlerin ekspresyonunun engellenmesi, Sertoli hücresi-spermatid yapışmasını engelleyebileceğini düşündürmektedir.

Testosteron sinyalinin yokluğunda, normalde evre VIII aşamasında salınan matür spermier Sertoli hücreleri tarafından tutulur ve fagosite edilir <sup>17</sup>. Src aktivasyonunun sperm salınımı için gerekli olduğu gösterilmiştir. Src fosforilasyonu VII-VIII aşamaları sırasında indüklenir ve Src yapısal olarak ES'deki proteinlerle ilişkilidir. Ayrıca Src, Sertoli hücrelerinde olgunlaşan uzun spermatidlerle ES yapışma bölgelerinin oluşumuna katkıda bulunan Beta-katenin ve N-cadherin proteinlerini fosforile eder <sup>20-22</sup>. Beta-katenin ve N-cadherin'in



**Şekil 3:** Farelerde spermatogenez safhalarına göre androjen reseptör ekspresyonu

Src aracılı fosforilasyonundan sonra, iki protein birbirinden ayrılır, hücre bağlantısı kaybolur ve olgun sperm serbest kalır <sup>21-23</sup>. Sıçanlarda testosteron ve FSH'nin baskılanması ile Sertoli hücreleri tarafından eksprese edilen ve adezyon ile ilişkili genler tanımlanmış ve bu genler arasında fokal adezyonları modüle eden Sparc (osteonektin), uzamış spermatidlerle bağlantı oluşturan integrinlerle etkileşime giren Ctgf, spermatidleri çevreleyen ve integrin aracılı adezyon ve sinyali modüle edebilen Lgals1 (galektin 1) azalmasını göstermiştir. Bu da testosteron blokajının olgun sperme ulaşmadan Sertoli hücrelerinden ayrışmalar olabileceğini kanıtlar niteliktedir <sup>24</sup>.

ARKO ve Tfm (testiküler feminizan) farelerde spermatosit sayıları azalır ve çok az sayıda yuvarlak spermatid üretilir, bu da AR'nin mayozun testosteron aracılı desteği için gerekli olduğunu gösterir. SCARKO farelerde VI-VII aşamalarında primer spermatositlerin ilerleyici kaybıyla sonuçlanır. <sup>25</sup>

ARKO: Androgene receptor knock out SCARKO: Sertoli-cell Androgene receptor knock out

### 3. TESTOSTERONUN AZOSPERMI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Çalışmalarda, non-obstruktif azospermi vakalarında testosteronun spermatogonium farklılaşmasını inhibe ettiği hipotezi ortaya atılmıştır. Kırk sekiz sıçanın dahil edildiği bir çalışmada 6 Gy testiküler radyasyon sonrası GnRH antagonisti verilerek testosteron baskılanmış, spermatogonium farklılaşması 200 yuvarlak seminifer tübüler enine kesitte çoğalma gösteren tübüllerin yüzdesi repopülasyon indeksi (RI) hesaplanarak değerlendirilmiştir. A spermatogonia'nın mitotik indeksi radyoterapi almış hayvanlarda ortalama %24 olarak izlenmiştir. GnRH antagonisti ile tedaviden sonraki bir hafta içinde %35'e yükselmiş ve GnRH agonisti alan grupta RI: %14.5 olarak belirlenmiştir. GnRH antagonisti uygulaması boyunca RI diğer gruplardan fazla olduğu görülmüştür <sup>26</sup>. Shuttlesworth ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, azospermik sıçanlarda testosteronun GnRH antagonistleri ile geçici olarak baskılanmasının spermatogonium farklılaşmasındaki arresti giderdiği ve spermatogenezini yeniden indüklediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, spermatogenez ve spermiyogenez yeniden indüklenmiş olsa da, matur sperm safhasına ulaşamamış, testosteron baskılandığı sürece yuvarlak spermatid evresinde kaldığı gösteril-

miştir. Testosteronun spermatogenezin geç aşamaları için kritik öneme sahip olduğu, ancak seminifer tübüllerdeki spermatogonial kök hücrelerinin bölünmek için testosterona ihtiyaç duymadığını göstermiştir.

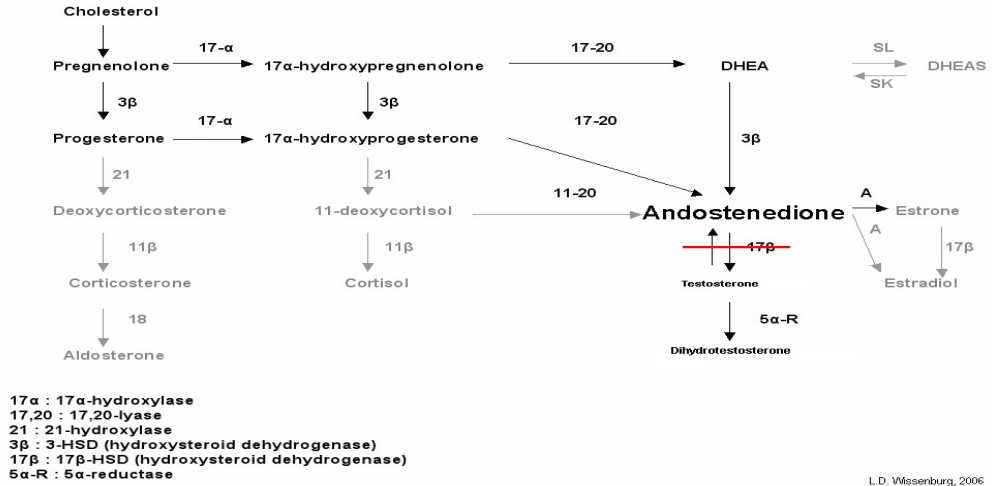
Normal spermatogenez için gerekli olan testosteronun non-obstrüktif azospermi vakalarında spermatogenez ve spermiyogenezi engellediğini gösteren başka çalışmalar da mevcuttur. Shetty G. ve arkadaşları, 41 homozigot jsd (juvenil spermatogonyal eksikliği) mutasyonu olan farelerde GnRH antagonisti ile intratestitiküler testosteronu baskılamış ve tedavinin sonunda spermatogonial farklılaşma uyarılmıştır. Germ hücrelerini gösteren tübüllerin yüzdesi (tübül farklılaşma indeksi) 7. haftadan sonra azalan intratestitiküler testosteron seviyeleri ile negatif korelasyon göstermiştir <sup>27</sup>.

Meistrich ML. ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada radyoterapi sonrası azospermik hale getirilen sıçanlarda GnRH analogu alan grupta intratestitiküler testosteron konsantrasyonunun düştüğü aynı zamanda repopülasyon indeksinin GnRH analogu almayan gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür <sup>28</sup>. Gösterilen bu etki, non-obstrüktif azospermi hastalarında bilinenin aksine testosteronun spermatogoniumun farklılaşması üzerine negatif etkisi olduğunu göstermektedir. Germ hücrelerinde genellikle androjen ve folikül uyarıcı hormon (FSH) reseptörleri bulunmadığından <sup>7</sup>, bu hormonların Sertoli hücreleri gibi somatik hücreler üzerinde etki gösterdiği ve bu hücrelerin daha sonra parakrin veya jukstakrin etkileşimler yoluyla spermatogoniumu etkilediği düşünülmektedir.

#### **4. İNTRATESTİKÜLER TESTOSTERONUN BASKILANMASI VE SPERMATOGENEZ ÜZERİNDEKİ SONUÇLARI**

Bu bilgiler ışığında intratestitiküler testosteron konsantrasyonu düşürülerek, adeta bir bilgisayarın yeniden başlatılması gibi “spermatogenezi yeniden başlatma süreci” adı verilen bir mekanizma ile, obstrüktif olmayan azospermiyi (NOA) destekleme fikri ortaya çıkmıştır. İntratestitiküler testosteron düzeylerini geçici olarak azaltarak spermatogenezin kritik erken aşamalarının tamamlanmasına destek olabileceği düşünülmektedir <sup>29</sup>.

Meyan kökü (Licorice) içindeki glisirizik asidinin andostenedionun testostero-na in vitro dönüşümünü bloke ettiği bilinmektedir <sup>30</sup>. Glisirizik asidinin, Tip 3



**Sekil 4:** Kolesterolden seks steroidlerinin biyosentezi

17β-HSD (testiküler) enzim inhibitörü olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu enzim, T'nin biyosentezini ve dolayısıyla androjene duyarlı hastalıklardaki etkilerini engellemek için bir hedef oluşturmaktadır. Ayrıca, tip 3 17β-HSD'nin sadece testiste bulunduğu göz önüne alındığında intratestiküler testosteron konsantrasyonunu düşürmede oldukça potent olabileceği düşünülmüştür. Armanini D. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Licorice kullanımı sırasında, serum T konsantrasyonları %36 oranında azalmış ve serum 17-hidroksiprogesteron konsantrasyonları %21 oranında arttığı gösterilmiştir<sup>31</sup>. Bu sonuçlar hem 17β-HSD aktivitesini (andostenodion T'ye dönüştüren) hem de 17,20-liyaz aktivitesini (17-hidroksiprogesteronu andostenodiona dönüştüren) inhibe ettiğini göstermektedir.

## 5. PROLISTEM'İN KLİNİK KULLANIMI

Prolistem® tedavisinin birinci aşamasında glisirik asit ve Omega-3 yağ asiti bileşenleri, intratestiküler testosteron konsantrasyonunu düşürür. Üç ay boyunca günde üç defa kullanılan molekül spermatogonium kök hücre sayısını artırır. Abuelhija, M. ve arkadaşlarının ışınlanarak infertil hale getirilmiş sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada tübül diferansiyasyon indeksi değerlendirilmiştir. B tipi spermatogonium aşaması veya daha sonrasına ulaşmış üç veya daha fazla hücre içeren tübüllerin yüzdesi diferansiyasyon indeksi olarak belirlenmiş ve 6 Gy ışınlamadan 10 hafta sonra bir aylık tedavi uygulanmıştır. Farklılaşmış hücre

sayısında %9'luk bir artış gözlenirken, bu oran iki ay sonra %18'e yükselmiştir. Kontrol grubunda ise aynı dönemde tübüllerde diferansiyasyon görülmemiştir. Bununla birlikte, Prolistem® ile tedavi edilen sıçanlarda sperm sayısında önemli bir artış ve testis başına 100.000 yeni sperm hücresi görülmüştür <sup>29</sup>.

Prolistem® tedavisinin ikinci aşamasında, ikinci üç aylık tedavi periyodta, günde üç defa alınması tavsiye edilir. İçeriğindeki vitamin A, vitamin C, vitamin D, vitamin E, Vitamin B1-B2-B6-B12, pantotenik asit, iodin, çinko, bakır ve üzüm çekirdeği ekstresi ile spermiyogenez aşamasını destekler. Genel olarak antioksidan özellikte olan bu maddeler reaktif oksijen radikallerini azaltarak, sperm hareketliliğini, akrozom reaksiyonunu ve kromatin maturasyonunu etkileyerek DNA fragmantasyonuna neden olabilen plazma membran lipid peroksidasyonu da dahil olmak üzere çeşitli seviyelerde etkili olarak sperm fonksiyonunu düzeltir. Çeşitli antioksidan bileşiklerin kullanıldığı 34 RKÇ ve 2.876 çifti içeren Cochrane sistematik incelemesi ve meta-analizinde, antioksidan tedavisinin yardımcı üreme tekniği uygulanan subfertil çiftlerde canlı doğum ve gebelik oranları üzerinde istatistiksel olarak olumlu bir etkisi olduğu gösterilmiştir <sup>32</sup>.

Abuelhija, M. ve arkadaşlarının 89 azospermik hasta üzerinde yaptığı başka bir klinik çalışmada 6 aylık Prolistem tedavisi öncesinde ve sonrasında FSH, LH ve total testosteron seviyeleri ölçülmüştür. Vakaların %48'inde tedaviyi takiben, ejakülatta sperm çıkma oranı 23% ve cerrahi olarak sperm elde etme oranı 25% olarak bulunmuştur <sup>29</sup>.

## 6. SONUÇ

Araştırmalar, testosteronun non-obstruktif azospermi vakalarında spermatogonium diferansiyasyonu üzerinde paradoksal olarak inhibe edici bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Ek olarak, testosteronun GnRH antagonisti ile baskılanmasının spermatogonium diferansiyasyonunu uyardığı ve bunun daha sonra eksojen testosteron ile tersine çevrildiği rapor edilmiştir. Fizyolojik testosteron, spermatozoid ve spermatidlerin canlılığını korumada ve farklılaşmasını sağlamada destekleyici bir rol oynar. Bu bağlamda, non-obstruktif azospermi vakalarında intratestiküler testosteron seviyelerini düşürerek testosteronun negatif etkisini ortadan kaldırmak ve spermatogenezini yeniden indüklemek umut verici bir tedavi seçeneği olarak gözükmektedir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Sharpe RM. *Regulation of Spermatogenesis*. (Raven Press, New York, 1994).
2. McLachlan, R. I. *et al.* Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man. *Recent Prog Horm Res* **57**, 149–179 (2002).
3. O'Donnell, L. & McLachlan, Robert I. Testosterone: Action, Deficiency, Substitution - Google Kitaplar. in *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution* (eds. Eberhard Nieschlag, Hermann M. Behre & Susan Nieschlag) 123–153 (Cambridge University Press, 2012).
4. Hammond, G. L., Ruokonen, A., Kontturi, M., Koskela, E. & Vihko, R. The simultaneous radioimmunoassay of seven steroids in human spermatic and peripheral venous blood. *J Clin Endocrinol Metab* **45**, 16–24 (1977).
5. Comhaire, F. H. & Vermeulen, A. Testosterone concentration in the fluids of seminiferous tubules, the interstitium and the rete testis of the rat. *J Endocrinol* **70**, 229–235 (1976).
6. Zirkin, B. R., Santulli, R., Awoniyi, C. A. & Ewing, L. L. Maintenance of advanced spermatogenic cells in the adult rat testis: quantitative relationship to testosterone concentration within the testis. *Endocrinology* **124**, 3043–3049 (1989).
7. De Gendt, K. *et al.* A Sertoli cell-selective knockout of the androgen receptor causes spermatogenic arrest in meiosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**, 1327–1332 (2004).
8. Chang, C. *et al.* Infertility with defective spermatogenesis and hypotestosteronemia in male mice lacking the androgen receptor in Sertoli cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**, 6876–6881 (2004).
9. Skinner, M. K., Tung, P. S. & Fritz, I. B. Cooperativity between Sertoli cells and testicular peritubular cells in the production and deposition of extracellular matrix components. *J Cell Biol* **100**, 1941–1947 (1985).
10. Richardson, L. L., Kleinman, H. K. & Dym, M. Basement membrane gene expression by Sertoli and peritubular myoid cells in vitro in the rat. *Biol Reprod* **52**, 320–330 (1995).
11. Smith, L. B. & Walker, W. H. The regulation of spermatogenesis by androgens. *Semin Cell Dev Biol* **30**, 2–13 (2014).
12. Meng, J., Holdcraft, R. W., Shima, J. E., Griswold, M. D. & Braun, R. E. Androgens regulate the permeability of the blood-testis barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**, 16696–16700 (2005).
13. Partin, A. W., Dmochowski, R. R., Kavoussi, L. R. & Peters, C. (Craig A. *Campbell-Walsh-Wein Urology*. vol. 3.
14. Pelletier, R. M. The blood-testis barrier: the junctional permeability, the proteins and the lipids. *Prog Histochem Cytochem* **46**, 49–127 (2011).
15. Yeh, S. *et al.* Generation and characterization of androgen receptor knockout (ARKO) mice: an in vivo model for the study of androgen functions in selective tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 13498–13503 (2002).
16. O'Donnell, L., McLachlan, R. I., Wreford, N. G., De Kretser, D. M. & Robertson, D. M. Testosterone withdrawal promotes stage-specific detachment of round spermatids from the rat seminiferous epithelium. *Biol Reprod* **55**, 895–901 (1996).
17. Holdcraft, R. W. & Braun, R. E. Androgen receptor function is required in Sertoli cells for the terminal differentiation of haploid spermatids. *Development* **131**, 459–467 (2004).
18. Ropera, I. A., Bilinska, B., Cheng, C. Y. & Mruk, D. D. Sertoli-germ cell junctions in the testis: a review of recent data. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **365**, 1593–1605 (2010).
19. Wong, C. H. *et al.* Regulation of ectoplasmic specialization dynamics in the seminiferous epithelium by focal adhesion-associated proteins in testosterone-suppressed rat testes. *Endocrinology* **146**, 1192–1204 (2005).
20. Zhang, J. *et al.* Regulation of Sertoli-germ cell adherens junction dynamics via changes in protein-protein interactions of the N-cadherin-beta-catenin protein complex which are possibly mediated by c-Src and myotubularin-related protein 2: an in vivo study using an androgen suppression model. *Endocrinology* **146**, 1268–1284 (2005).
21. Roura, S., Miravet, S., Piedra, J., García De Herreros, A. & Duñach, M. Regulation of E-cadherin/Catenin association by tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* **274**, 36734–36740 (1999).
22. Xia, W. & Cheng, C. Y. TGF-beta3 regulates anchoring junction dynamics in the seminiferous epithelium of the rat testis via the Ras/ERK signaling pathway: An in vivo study. *Dev Biol* **280**, 321–343 (2005).
23. Kinch, M. S., Clark, G. J., Der, C. J. & BurrIDGE, K. Tyrosine phosphorylation regulates the adhesions of ras-transformed breast epithelia. *J Cell Biol* **130**, 461–471 (1995).
24. O'Donnell, L. *et al.* Transcriptional profiling of the hormone-responsive stages of spermatogenesis reveals cell-, stage-, and hormone-specific events. *Endocrinology* **150**, 5074–5084 (2009).
25. C.Yan Cheng & Fei Sun. *Molecular Mechanisms in Spermatogenesis*. vol. 1381 (Springer International Publishing, Cham, 2021).
26. Shuttlesworth, G. A. *et al.* Enhancement of A spermatogonial proliferation and differentiation in irradiated rats by gonadotropin-releasing hormone antagonist administration. *Endocrinology* **141**, 37–49 (2000).
27. Shetty, G., Wilson, G., Huhtaniemi, I., Boettger-Tong, H. & Meistrich, M. L. Testosterone inhibits spermatogonial differentiation in juvenile spermatogonial depletion mice. *Endocrinology* **142**, 2789–2795 (2001).
28. Meistrich, M. L. & Kangasniemi, M. Hormone Treatment After Irradiation Stimulates Recovery of Rat Spermatogenesis From Surviving Spermatogonia. *J Androl* **18**, 80–87 (1997).
29. Abuelhija, M. A Clinical Trial Evaluating the Efficacy of Prolistem® Supplement in Men with Non-Obstructive Azoospermia (Primary Testicular Failure). *International Journal of Science and Research* doi:10.21275/SR23511225822.
30. Poirier, D. Inhibitors of 17B-Hydroxysteroid Dehydrogenases. *Curr Med Chem* **10**, 453–477 (2012).
31. Armanini, D., Bonanni, G. & Palermo, M. Reduction of serum testosterone in men by licorice. *N Engl J Med* **341**, 1158–1158 (1999).
32. Showell, M. G. *et al.* Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**, (2014).

# TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

1. Üriner Sistem Tas Hastalığının Tedavisi
2. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi
3. Mesane Kanseri Güncelleme
4. Böbrek Kanseri Güncelleme
5. Testis Kanseri Güncelleme
6. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı
7. Uretra Darlıklarına Yaklaşım
8. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı
9. Güncel Üroloji
10. Robotik Üroloji Güncelleme
11. Pratik Ürodinami
12. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı 2.Baskı
13. Tıp Hukuku
14. Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi
15. Çocuk Ürolojisi Güncelleme
16. Ürolojide Lazer Kullanımı
17. Üroonkoloji El Kitabı
18. Güncel Üroloji 2.Baskı
19. Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri
20. Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası
21. Üroonkoloji Operatif Atlas
22. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri
23. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı
24. Ürolojik Aciller
25. Güncel Üroloji Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı
26. Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu: Teshis ve Tedavi
27. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzları 2022 baskısı
28. Prematür Ejakülasyon Kontrol ve Takip Algoritmi
29. Sorularla AAM ve Fesoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler
30. Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri
31. Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler
32. Mesane Kanseri İntravezikal Tedaviler
33. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri
34. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi
35. Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu
36. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Fitoterapi
37. Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri
38. Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?
39. Sorularla AAM Tedavisinde Oksibutin Transdermal Flaster
40. Multiparametrik MRG/TRUS Füzyon Biyopsi Cihazları
41. Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi
42. Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar
43. Tribulus Terrestris (TT)'in Erektile disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı
44. Üroloji Pratiginde Florokinolonların Kullanım Endikasyonları, Yan Etkileri ve Riskleri (TÜD-2019)
45. Sorularla Erektile Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi
46. Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu
47. Nitrofurantoin: Eski Aktör Yeni Rol
48. Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler
49. Üroloji Pratiginde Fosfomisin Güncel Durumu (TÜD-2020)
50. Videolar Esliginde Uretra Darlığı Cerrahi Tedavileri
51. Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü
52. Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını
53. BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı
54. Rosgenyl Man'ın Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
55. Asistan Eğitimi ve Burs İmkanları Kılavuzu
56. Güncel Literatür Esliginde (2021-2022) Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Tadalafil
57. Benign Prostat Hiperplazisi Nedenli Alt Üriner Sistem Semptomları Tedavisinde Tadalafil
58. Sorularla Tadalafil
59. Fercyte Liquid'in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
60. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları
61. Renal Transplantasyon Cerrahisi
62. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı 2. Baskı
63. Nöroüroloji
64. Prolistem®'in Non-Obstrüktif Azospermide Klinik Kullanımı

## TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ BÜLTENLERİ

KB Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni

Ürolojik Onkoloji Bülteni

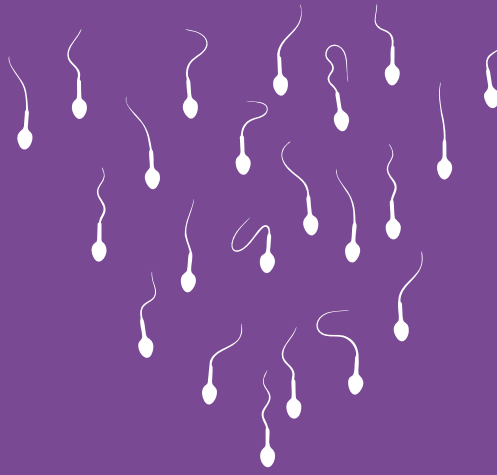
Pediyatrik Üroloji Bülteni

### Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89 • Faks/Fax : +90 212 233 98 04

www.uroturk.org.tr



# Prolistem®

AZOSPERMİDEN MUTLULUĞA

**FDA**  
APPROVED

THE UNIVERSITY OF TEXAS  
**MD Anderson**  
**Cancer Center**  
Making Cancer History®

## YILLARA DAYANAN BİLİMSEL ARAŞTIRMA



[WWW.PROLISTEM.COM.TR](http://WWW.PROLISTEM.COM.TR)



[INFO@PROLISTEM.COM.TR](mailto:INFO@PROLISTEM.COM.TR)



0530 412 0566



0216 606 5791

Emaar Square Sitesi Ünalın Mh. Libadiye Cd. No:82  
E Blok Kat:29 Daire:291 Üsküdar/İSTANBUL