ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2022; 36 (2): 122 - 127
http://www.fusabil.org

Fucus vesiculosus ve *Laminaria digitata* Ekstraktlarının Prostat ve Seminal Vezikül p-PDE5, cGMP, eNOS ve ET-1 Düzeyleri Üzerine Etkileri

Füsun ERTEN [1, a]
Beşir ER [2, b]
Kazım ŞAHİN [3, c]

[1] Munzur Üniversitesi,
Pertek Sakine Genç Meslek Yüksekokulu,
Tunceli, TÜRKİYE

[2] Fırat Üniversitesi,
Fen Fakültesi,
Biyoloji Bölümü,
Elazığ, TÜRKİYE

[3] Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

[a] ORCİD: 0000-0003-1657-7253
[b] ORCİD: 0000-0002-9583-2218
[c] ORCİD: 0000-0001-9542-5244

Üreme sağlığı yaşam kalitesinin önemli belirteçlerinden biridir. Günümüzde erkek bireylerde düşük libido, erektil disfonksiyon, prematür ejakülasyon, gecikmiş veya inhibe orgazm gibi cinsel işlev bozuklukları giderek yaygın hale gelmektedir. Cinsel işlev bozukluklarının tedavisi için destek tedaviler arasında fito ve etnoterapiler günümüz dünyasında popülerlik kazanmaktadır. *Fucus vesiculosus* (FV) ve *Laminaria digitata* (LD), antioksidan, anti-tümör, antikoagülan, anti obezitik, anti inflamatuar, antiviral ve antibakteriyel aktivitelere sahiptirler. Bu çalışmanın amacı, FV ve LD ekstraktlarının üzerine prostat ve seminal vezikül dokularında fosfodiesteraz tip 5 (p-PDE5), siklik guanozin monofosfat (cGMP), endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) ve endotelin-1 (ET-1) protein düzeyleri üzerine etkilerini araştırmaktır. Çalışmada, toplam 21 adet erkek 12 haftalık Sprague-Dawley ırkı sıçan kullanıldı. Sıçanlar üç gruba ayrıldı: 1) Kontrol grubu, 2) FV grubu ve 3) LD grubu. FV ve LD 300 mg/kg CA dozunda gavaj yoluyla 52 gün boyunca günlük olarak hayvanlara verildi. Prostat dokusunda kontrol grubuna göre, FV ve LD verilen gruplarda p-PDE5 ($P<0.01$), cGMP ($P<0.001$) ve eNOS ($P<0.05$) düzeylerinde artış gözlenirken, ET-1 ($P<0.01$) protein düzeyinde düşüş tespit edildi. Benzer şekilde seminal vezikül dokusunda da p-PDE5 ($P<0.001$) ve eNOS ($P<0.001$) artış, cGMP ($P<0.01$) ise sadece LD verilen grupta artış gözlendi. Seminal vezikül ET-1 ($P<0.001$) düzeyinde ise prostat dokusuyla benzer şekilde düşüş görüldü. Sonuç olarak, FV ve LD ekstraktlarının p-PDE5, cGMP ve eNOS, ET-1 sinyal yolaklarını regüle ederek cinsel işlev bozuklukları üzerine yararlı etkiler gösterebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Fucus vesiculosus, Laminaria digitata, prostat, seminal vezikül, p-PDE5*

Effects of *Fucus vesiculosus* and *Laminaria digitata* Extracts on Prostate and Seminal Vesicle p-PDE5, cGMP, eNOS and ET-1 Levels

Reproductive health is one of the important indicators of life quality. Today, sexual dysfunctions such as low libido, erectile dysfunction, premature ejaculation, delayed or inhibited orgasm are becoming increasingly common in male individuals. Among the supportive treatments for the treatment of sexual dysfunctions, phyto and ethno therapies are gaining popularity in today's world. *Fucus vesiculosus* (FV) and *Laminaria digitata* (LD) have antioxidant, anti-tumor, anticoagulant, anti-obesity, anti-inflammatory, antiviral and antibacterial activities. The aim of this study was to investigate the effects of FV and LD extracts on protein levels of phosphodiesterase type 5 (p-PDE5), cyclic guanosine monophosphate (cGMP), endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelial-1 (ET-1) in prostate and seminal vesicular tissues. A total of 21 male 12-week-old Sprague-Dawley rats were used in the study. The rats were divided into three groups. 1) Control group, 2) FV group and 3) LD group. FV and LD were administered daily for 52 days via gastric gavage at a dose of 300 mg/kg BW. Among FV and LD groups, the prostate tissues, p-PDE5 ($P<0.01$), cGMP ($P<0.001$) and eNOS ($P<0.05$) levels were higher than controls while ET-1 ($P<0.01$) levels had lower protein levels. In seminal vesicle tissues, p-PDE5 ($P<0.001$) and eNOS ($P<0.001$) levels were higher than controls and cGMP ($P<0.01$) levels were higher only in the LD group. The level of seminal vesicle ET-1 ($P<0.001$) decreased similarly to prostate tissue. In conclusion, it is thought that FV and LD extracts may have beneficial effects on sexual dysfunctions by regulating p-PDE5, cGMP and eNOS, ET-1 signaling pathways.

Key Words: *Fucus vesiculosus, Laminaria digitata, prostate, seminal vesicle, p-PDE*

Geliş Tarihi : 24.03.2022
Kabul Tarihi : 28.04.2022

Yazışma Adresi
Correspondence

Füsun ERTEN
Munzur Üniversitesi,
Pertek Sakine Genç Meslek Yüksekokulu,
Tunceli – TÜRKİYE

fusunerten@munzur.edu.tr

Giriş

Üreme sağlığı yaş, medeni durum veya çeşitli hastalıklara bağlı olarak erkek ve kadınların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir (1). Erkeklerde cinsel işlev bozukluğu (düşük libido, erektil disfonksiyon (ED), prematur ejekülasyon (PE), gecikmiş veya inhibe orgazm) son yıllarda sıklıkla görülmektedir (2). Testosteron eksikliği erkeklerin yaklaşık %80'inde görülmekte ve serum testosteron seviyelerinin düşmesi, düşük libido, yağ kitlesinde artış, yorgunluk, ED, azalmış kemik mineral yoğunluğu ile sonuçlanmaktadır (3). Cinsel işlev bozukluğu; günümüzde yaşam süresinin uzaması, dejeneratif hastalıkların prevalansının artması ve strese bağlı olarak yaygınlaşmıştır (4). Cinsel işlev bozukluklarının tedavisi için tıbbi ve cerrahi tedavi yöntemleri mevcuttur. İnsanlar cinsel yaşamlarını iyileştirmek için tıbbi tedavilerden ziyade daha çok bitki ve bitkilerden elde edilen alternatif doğal tedavi yöntemlerini tercih etmektedir (5).

Spesifik fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enzimi prostat, mesane ve üretrada yoğun olarak bulunur (6). PDE5 inhibitörlerinin ED tedavisinde güvenli ve etkili olduğu

gösterilmiştir. Bu ajanlar genellikle ED için birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. PDE5 inhibitörünün klinik etkisi için cinsel uyarım ile indüklenen nitrik oksit (NO) sinyali gereklidir. Nitrik oksit sinyali de, siklik guanozin monofosfat (cGMP) indüklenmesine neden olur. Bu nedenle, cinsel uyarı olmadan, PDE5 inhibitörü hücre içi cGMP sentezini arttırmaz ve ereksiyonu indükleyemez (7). Ayrıca, bazı çalışmalarda, düz kasda karbakol, endotelin-1 (ET-1) veya adrenerjik uyarım ile oluşturulan kasılmaların PDE5 enzim inhibitörlerinin kullanılması ile geri çevrilebildiği gösterilmiştir (8, 9). NO sentezindeki aksamalar prostatektomi veya ED'e yol açabilen diyabetik nöropati kavernozal sinir hasarına neden olabilirler ve bu durumda PDE5 inhibitörleri ile tedavi, cinsel uyarım altında bile sınırlı bir başarıya sahiptir. Bu nedenle, NO sentezinin doğrudan arttırılması, ED tedavisi için etkili bir yaklaşım olabilir (7, 10). Yapılan bir çalışmada, PDE-5 inhibitörlerinin PE ve eş zamanlı ED olan bireylerde etkili bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir (11). NO başlangıçta nöronlarda (nNOS), endotel hücrelerinde (eNOS) keşfedilmiştir ve ayrıca korpus kavernozumda da bulunur. Nitrik oksit sentaz (NOS) ailesi iki önemli Ca^{2+} bağımlı ve bir adet Ca bağımsız NOS enzimi içerir. Üçüncü NOS ise insan ve sıçan penisinde, Ca^{2+}'dan bağımsız bir enzim olan "uyarılabilir" bir izoform olan iNOS şeklinde bulunmuştur. Önceki çalışmalar, korpus kavernozumdaki NOS izoformlarının ekspresyonlarının ve aktivitelerinin erektil fonksiyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir (7, 10, 12). Endotelin-1 (ET-1), endotel hücreleri tarafından üretilen; güçlü vazokonstriktif, bronkokonstriktif, inflamatuvar modülatör ve mitojenik aktivitelere sahip bir polipeptittir. Endotelin-1, G protein-bağlı reseptör endotelin A ve endotelin B aracılığıyla sinyalleşmeyi sağlar (13).

Deniz yosunları, uzun bir fosil geçmişine sahip yaygın ototrofik organizma grubudur (14). Yosun (makroalgler) ya da yosun özlerinin hem gıda, hem de gıda katkı maddeleri olarak kullanılması, gıda ürünlerine kazandırdıkları geniş kapsamlı işlevsel özelliklere bağlı olarak popülerlik kazanmaktadır (15, 16). Ayrıca, deniz yosunlarının veya yosun özlerinin çeşitli bileşikler ürettiği ve bu bileşiklerin bazılarının potansiyel tıbbi değeri olan biyolojik aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir. Deniz yosunları, anti-inflamatuvar, antibiyotikler, antiviral, sitotoksik ve antimitotik aktiviteler gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteler sergileyen mükemmel bir biyoaktif bileşik kaynağıdır (17). Bu bileşikler arasında, polifenoller, polisakaritler, meroterpenoidler ve terpenoidler, potansiyel terapötik ilaçların araştırılmasında umut verici biyoaktif moleküller olarak kabul edilir (17, 18). Ayrıca peptidler, omega-3 yağ asitleri, karotenoidler, fenolik bileşikler, vitaminler ve mineraller gibi bol miktarda biyoaktif bileşiklere sahiptirler ve bu bileşiklerin insan sağlığını iyileştirme ve çeşitli fizyolojik işlevleri sağlama potansiyeline sahip oldukları bildirilmektedir (19).

Fucus vesiculosus L. (Fucaceae), balonlu deniz yosunu olarak da bilinen kahverengi bir makroalgdir (20, 21). Geleneksel tıpta bu deniz yosunu, kilo kaybı, damar sertliğinin önlenmesi, kan viskozitesi ve hiperkolesterolemi, mineral eksikliği, artrit, artroz gibi farklı durumlarda ve menopoz için bir adjuvan olarak oral yolla tüketilmektedir. Obezite ve artritde geleneksel tedavi yöntemi olarak topikal şekilde uygulanır (21, 22). Kimyasal bileşimi çevresel faktörlere (hasat mevsimine, coğrafi konuma, tuzluluk, dalga kuvveti, ışık vb.) bağlı olarak değişmektedir. Ayrıca, polifenolik bileşikler, proteinler, mineraller, iyot, vitaminler, yağ asitleri ve sindirilemeyen polisakkaritlerden oluşmaktadır (21). Kahverengi alglerden biri olan *Fucus vesicolosus*, yüksek antioksidan özelliği, obezite ve kanser gibi kronik hastalılara karşı koruyucu ve/veya tedavi edici etkinlikleri ile kemoterapiyi destekleyici ve immun modülatör özellikleri ile dikkat çekmektedir. Ayrıca güçlü antioksidan etkisinin ve serbest radikalleri temizleme özelliğinin, karasal bitkilerden türetilen diğer polifenollere kıyasla daha güçlü olduğu bildirilmiştir (23, 24, 25).

Laminarin ve fukoidan içeren kahverengi yosun (*Laminaria digitata*) ekstraktlarının hayvansal diyetlere eklenmesi, taze etlerin oksidatif stabilitesini artırmıştır (16). Kahverengi deniz yosununun (Phaeophyta) hücre duvarları, laminarin ve fukoidan (çözünür lifler) gibi polisakkarit bileşikleri içerir (16, 26). Fucoidan ve laminarin, kahverengi alglerin suda çözünür ana polisakkaritleridir (27). Glikozun bir β-polimeri olan laminarin, alglerde depolanan bir polisakkaritidir. Sülfatlanmış bir heteropolisakkarit olan Fucoidan, esas olarak L-fukozdan oluşur ve deniz yosununu kurumaya karşı korur. Laminarin ve fucoidan dahil olmak üzere deniz yosunu polisakkaritlerinin antioksidan, anti-tümör, antikoagülan, anti obezitik, anti inflamatuar, antiviral ve antibakteriyel aktivitelere sahip olduğu bildirilmektedir (16, 27).

Erkek cinsel işlev bozukluğunun önemli bir parçasını oluşturan PE tedavisinin doğal ajanlarla desteklenmesi için yeterli deneysel ve klinik kanıt bulunmamaktadır. Bu çalışma, Sprague-Dawley ırkı sıçanlarda deniz yosunu (*Fucus vesiculosus* (FV) ve *Laminaria digitata* (LD)) ekstraktı uygulamasının prostat ve seminal vezikül dokularında p-PDE5, eNOS, cGMP ve ET-1 seviyeleri üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Tüm çalışma süreçleri Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (FÜHADYEK) onayı alındıktan sonra (Tarih: 08.11.2017, Toplantı: 2017/20, Karar No:217), etik kurallara uygun bir şekilde yürütüldü.

Deney Hayvanları ve Deneme Düzeni: Çalışmada, 21 adet 12 haftalık, erkek Sprague-Dawley ırkı sıçan laboratuvar koşullarında (22±2 °C sıcaklık, %55±5 nisbi nem, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık bulunan ortamda) standart diyetle beslendi. Bir haftalık alıştırma periyodundan sonra hayvanlar rastgele üç gruba ayrıldı: 1) Kontrol Grubu: 52 gün boyunca oral gavaj yoluyla sıçanlara plasebo (içme suyu) ve sadece standart diyet verilen grup, 2) FV Grubu: Standart diyet ile beslenen sıçanlara 52 gün boyunca her gün 300 mg/kg vücut ağırlığı dozunda *Fucus vesiculosus* ekstraktı oral gavajla verilen grup ve 3) LD Grubu: 52 gün boyunca standart diyet ile beslenen sıçanlara her gün 300 mg/kg vücut ağırlığı dozunda *Laminaria digitata*

ekstraktı oral gavajla verilen grup. Çalışmada kullanılan deniz yosunu (*Fucus vesiculosus* ve *Laminaria digitata)* ekstraktları ticari bir firma (*Fucus vesiculosus* extract (SH17-0302-I-01), *Laminaria digitata* extract (SH17-0315-I-04), Omniactive Health Technologies Limited, Charlottetown, Kanada) tarafından temin edilmiştir.

Laboratuvar Analizleri: Araştırma 52 günlük deneysel çalışma sonunda sıçanlar dekapite edildi. Daha sonra prostat ve seminal veziküller doku örnekleri alınarak analizler yapılana kadar -80 °C'de saklandı.

Sıçanların prostat ve seminal veziküller dokularında p-PDE5, eNOS, cGMP ve ET-1 protein düzeyleri Western blot analizi ile belirlendi. Prostat ve seminal veziküller doku örnekleri 1:10 (w/v)'luk homojenizasyon solüsyonunda [10 mM Tris-HCl (pH= 7.4), 0.1mM PMSF, 0.1mM NaCl, 5µM soybean (Sigma, St. Louis, MO, USA) ve %1'lik SDS] cam homojenizatör ve sonikasyon kullanılarak homojenize edildi (28). Homojenatlar soğutmalı santrifüjde (+4ºC) 15.000 rpm'de 60 dk santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra elde edilen süpernatant örneklerin içerisine eşit hacimde sample buffer eklendikten sonra protein denatürasyonu gerçekleştirildi. Protein konsantrasyonlarının ölçülmesinden sonra, eşit miktarlarda protein (20 µg) sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) ile ayrıldı ve nitroselüloz membranlara (Schleicher ve Schuell Inc, Keene, NH, ABD) aktarıldı. %1'lik sığır serum albumin (BSA) ile bloke edilerek membranlar, p-PDE5, eNOS, cGMP ve ET-1 primer antikorları (Santa Cruz Biotechnology Inc, CA, ABD) ile inkübe edildi. Yıkama işlemi fosfat buffer saline ile (PBS) 5 kez 5'er dk yapıldı. Bu işlemden sonra nitroselüloz membranlar peroksidazla konjuge edilmiş goat- anti-mouse immünoglobulinle (Santa Cruz Biotechnology Inc, CA, ABD) inkübasyona bırakıldı. Bantların görüntülenmesi için diaminobenzidin (DAB) solüsyonu kullanıldı. Image Analyses System (Image J; National Institute of Health, Bethesda, ABD) yazılım programı kullanılarak bantların rölatif yoğunlukları analiz edildi.

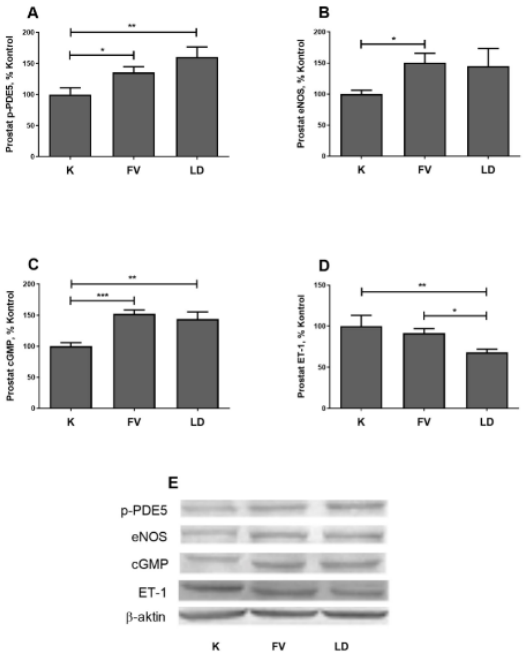
İstatistiksel Analiz: Bu araştırma analizlerin değerlendirilmesinde SPSS istatistik paket programı (IBM SPSS Versiyon 22.0) kullanılmıştır (29). Veriler için parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homojenliği "Levene" testi ile kontrol edildi ve normallik varsayımına ise "Shapiro-Wilk" testi ile bakıldı. Gruplar arası farklılıkları belirlemek için tek yönlü ANOVA prosedürü kullanıldı. Değişkenler ortalama ± standart hata olarak bildirildi. Çoklu karşılaştırmalarda ise *Tukey* post hoc testi kullanıldı. İstatiksel anlamlı farklılık için sınır değer 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

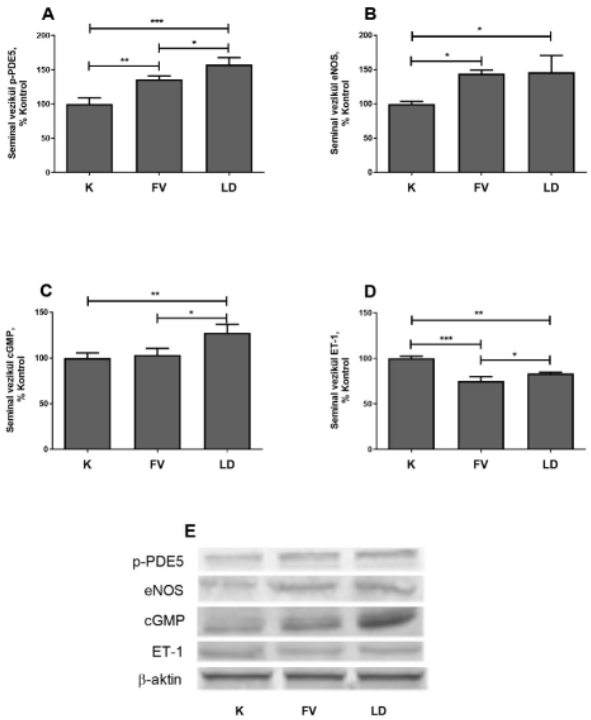
Prostat ve seminal vezikül p-PDE5, eNOS, cGMP ve ET-1 seviyeleri Şekil 1 ve Şekil 2' de (A–E) gösterilmiştir. Bu çalışmada, prostat ve seminal veziküller p-PDE5 protein düzeyleri kontrol, FV ve LD grupları arasında farklılık göstermiştir (Şekil 1A; $P<0.01$, Şekil 2A; $P<0.001$). Prostat p-PDE5 protein seviyeleri kontrol grubuna göre FV ve LD gruplarında sırasıyla % 35.4 ve % 60.3 oranında artış göstermiştir (Şekil 1A; $P<0.01$). Seminal vezikül p-PDE5 protein düzeyleri kontrol grubuna göre FV ve LD gruplarında % 35.6 ve % 57.3 oranında artış görülmüştür (Şekil 2A; $P<0.001$). Prostat p-PDE5 protein seviyeleri FV ile LD grubları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (Şekil 1A; $P>0.05$). Seminal vezikül p-PDE5 protein seviyeleri FV ile LD grubları kıyaslandığında ise % 16 ve 1.16 kat artış gözlenmiştir (Şekil 2A; $P<0.05$).

Sıçanlarda, prostat eNOS ($P<0.05$), cGMP ($P<0.001$), ve ET-1 ($P<0.01$) protein düzeyleri, gruplar arasında farklılık göstermektedir (Şekil 1). Kontrol grubu ile FV grubu kıyaslandığında prostat eNOS (Şekil 1B; $P<0.05$) ve cGMP (Şekil 1C; $P<0.001$) protein düzeylerinde sırasıyla % 50.6 ve % 52.1 oranında artış olduğu bulunmuştur. Prostat ET-1 protein düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Şekil 1D; $P>0.05$). Kontrol grubu ile LD grubu sıçanlar karşılaştırıldığında ise cGMP (Şekil 1C; $P<0.01$) ve ET-1 (Şekil 1D; $P<0.01$) protein düzeylerinde sırasıyla % 43.6 oranında artış, % 31.8 oranında da azalış göstermiştir. eNOS protein düzeylerinde ise fark tespit edilmemiştir (Şekil 1B; $P>0.05$). FV grubuyla LD grubu kıyaslandığında prostat eNOS (Şekil 1B; $P>0.05$) ve cGMP (Şekil 1C; $P>0.05$) protein düzeylerinde anlamlı fark bulunmazken, ET-1 protein düzeylerinde ise % 25.5 oranında da azalış tespit edilmiştir (Şekil 1D; $P<0.05$).

Seminal vezikül eNOS (Şekil 2B; $P<0.001$), cGMP (Şekil 2C; $P<0.01$) ve ET-1 (Şekil 2D; $P<0.001$) protein düzeyleri, kontrol grubundaki sıçanlar ile kıyaslandığında diğer gruplarla arasında farklılıklar tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile FV grubu karşılaştırıldığında seminal vezikül eNOS (Şekil 2B; $P<0.05$) ve ET-1 (Şekil 2D; $P<0.001$) protein düzeylerinde sırasıyla % 44.2 ve 1.4 kat artış, % 24.9 ve 0.7 kat azalış olduğu bulunmuştur. Seminal vezikül cGMP protein düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Şekil 2C; $P>0.05$). Kontrol grubu ile LD grubu sıçanlar kıyaslandığında ise seminal vezikül eNOS (Şekil 2B; $P<0.05$) ve cGMP (Şekil 2C; $P<0.01$) protein düzeylerinde sırasıyla % 46.2 ve % 27.7 oranında artış, ET-1 protein düzeyinde ise % 16.5 oranında da azalış bulunmuştur (Şekil 2D; $P<0.01$). FV ile LD grubları karşılaştırıldığında seminal vezikül eNOS protein düzeyinde anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür (Şekil 2B; $P>0.05$). Ayrıca cGMP ve ET-1 protein düzeylerinde ise % 23.6 ve % 11 oranlarında artış tespit edilmiştir (Şekil 2C; $P<0.05$, D; $P<0.05$).



Şekil 1. *Fucus vesiculosus* ve *Laminaria digitata* ekstraktlarının prostat dokusu fosfodiesteraz tip 5 (p-PDE5; A), endotel nitrik oksit sentaz (eNOS; B), siklik guanozin monofosfat (cGMP; C), endotelin-1 (ET-1; D) protein düzeyleri üzerine etkisi ve Western blot bant görüntüleri (E). Veriler, bantların dansitesine göre kontrolün yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Western blot tekniği ile ölçülen parametre için blotlar 3 kez tekrarlandı, eşit miktarda protein yüklemesini sağlamak için β-aktin ile analiz yapıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık; kontrol grubu ile karşılaştırmada: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001, **** P<0.0001 şeklindedir (Tukey *post-hoc* test, P<0.05).



Şekil 2. *Fucus vesiculosus* ve *Laminaria digitata* ekstraktlarının seminal vezikül dokusu fosfodiesteraz tip 5 (p-PDE5; A), endotel nitrik oksit sentaz (eNOS; B), siklik guanozin monofosfat (cGMP; C), endotelin-1 (ET-1; D) protein düzeyleri üzerine etkisi ve Western blot bant görüntüleri (E). Veriler, bantların dansitesine göre kontrolün yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Western blot tekniği ile ölçülen parametre için blotlar 3 kez tekrarlandı, eşit miktarda protein yüklemesini sağlamak için β-aktin ile analiz yapıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık; kontrol grubu ile karşılaştırmada: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001, **** P<0.0001 şeklindedir (Tukey *post-hoc* test, P<0.05).

Tartışma

Son 30 yılda, daha önce davranışsal psikoterapi ile sınırlı olan PE tedavi paradigması, ilaç tedavisini içerecek şekilde genişlemektedir. PE tedavisi, farmakoterapi ağırlıklı olarak, serotonin, dopamin, oksitosin, norepinefrin, gama amino-bütirik asit (GABA) ve nitrik oksit (NO) dahil olmak üzere ejekülasyon kontrolünde yer alan çoklu nörotransmitterleri ve reseptörleri hedeflemektedir (30, 31). Farmako-terapinin yanı sıra son zamanlarda çeşitli bitkisel ve etnofarmakolojik destek tedavileri de PE tedavisinde denenmektedir (32, 33). Ejakülasyon fizyolojisinde semen oluşumu için önemli rolleri bulunan iki doku prostat ve seminal vezikülllerdir. Bu çalışmada daha önceki çalışmalarda antioksidan özelliği olduğu bilinen iki deniz yosununun Sprague Dawley cinsi sıçanlarda prostat ve seminal vezikül dokuları üzerine etkileri incelenmiştir. Bu amaçla prostat ve seminal vezikül dokularında p-PDE 5, cGMP, eNOS ve ET-1 düzeylerine bakılmıştır. Prostat dokusunda kontrol grubuyla, *Fucus vesiculosus* ve *Laminaria digitata* verilen gruplarına göre p-PDE 5, cGMP ve eNOS düzeylerinde artış gözlenirken, ET-1 protein düzeyinde azalma görülmüştür. Seminal vezikül dokusunda ise p-PDE 5 ve eNOS artış, cGMP ise sadece *Laminaria digitata* verilen grupta artış gözlenmiştir. Seminal vezikül ET-1 düzeylerinde ise prostattakine benzer olarak bir azalma görülmüştür.

PDE5 inhibitörleri ED tedavisinde yıllardan beri kullanılmasına rağmen PE tedavisindeki yeri tartışmalıdır. PE tedavisindeki PDE5'in NO ve cGMP transdüksiyonu aşamalarında bulunması ve bu moleküllerin ürogenital sistemin nörotransmisyonunun ana mediatörü olmasına dayanır (32-35). Ancak PDE5 inhibitörlerinin yaygın olarak kullanıldığı erektil disfonksiyon ile birlikte bulunmadıkça PE tedavisindeki yeri için daha güçlü kanıtlar gerekmektedir (34-36). Çalışmadaki sonuçlarda PDE-5 düzeylerinin artmış olması bu tartışmalı literatüre destek olmaktadır. Kontrol gurubuna göre FV ve LD verilen gruplarda p-PDE5 değerinin artmış olması ED tedavisinde PDE-5 inhibitörleri ile elde edilenin aksi yönde bir sonuç aldığımızı desteklemektedir. Ancak bu sonucun PE tedavisinde ne yönde etki edeceği şüphelidir. Çünkü PDE-5 düzeyleri dışındaki parametrelerin sonuçları daha önceki tedavi sonuçlarına benzerdir. Çalışmada verilen maddelerin etkilerini PDE-5'den bağımsız olarak gösterdiği fikrini ortaya koymaktadır.

Ejakülasyon, meni salınımını ve atılmasını içeren iki aşamalı bir fenomendir. İlk salınım fazının altında yatan fizyolojik olaylar, epididimin peristaltik kasılmasını, seminal veziküllerin, prostatın ve mesane boynunun kasılmasını ve seminal sıvının posterior üretraya itilmesini içerir. İkinci atılma aşaması, çizgili pelvik taban kaslarının ritmik kasılmasını ve mesane boynunun kapanmasını içerir. İnsanlarda, dış üriner sfinkter, atılma fazı sırasında gevşerken, sıçanlarda kasılır. Ejakülasyonun nörohipofiz hormonlarının kontrolü altında olduğu öne sürülmüştür (38, 39). Oksitosin hormonun ise bu hormon aksının merkezinde olduğu uzun yıllardır ileri sürülmektedir (39, 40). Endotelin-1 alt üriner sistem organlarında diğer dokulardaki genel etkilerine paralel şekilde kontraktil etki gösterir (37, 38, 41). Çalışmada FV ve LD gruplarında prostat ve seminal vezikül dokularında ET-1 düzeyleri kontrol grubuna göre düşüş gözlenmiştir. Ejakülasyonun atılma fazında gerekli olan kasılmalara katkı sağladığı düşünüldüğünde ET-1 düzeylerinin azalması ejakülasyon süresini uzatabilir. Bu etkide verilen *Fucus vesiculosus, Laminaria digitata* ekstraktlarının olumlu etkilerinin olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak deneysel olarak verdiğimiz *Fucus vesiculosus* ve *Laminaria digitata* ekstraktlarının prostat ve seminel vezikül dokularında p-PDE5, eNOS, cGMP ve ET-1 seviyeleri üzerine PE tedavisinde yararlı etkileri olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak PE tedavisinde destek tedavi olarak *Fucus vesiculosus* ve *Laminaria digitata* verilebilmek için daha geniş klinik ve deneysel çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Thu HE, Mohamed IN, Hussain Z, Jayusman PA, Shuid AN. Eurycoma Longifolia as a potential adoptogen of male sexual health: A systematic review on clinical studies. Chin J Nat Med 2017; 15: 71-80.
2. Schulman CC, Fusco F, Morales AM, et al. Testosterone deficiency: a common, unrecognised syndrome? Eur Urol Suppl 2009; 8: 772-777.
3. George A, Henkel R. Phytoandrogenic properties of Eurycoma longifolia as natural alternative to testosterone replacement therapy. Androlgia 2014; 46: 708-21.
4. Abdel-Wahhab MA, El-Nekeety AA, Aly SE, et al. Improvement of sexual behavior in male rats via dietary supplementation with Panax ginseng Extract standardized with Ginsenoside Rg3. J Med Sci 2013; 13: 337-345.
5. Rowland DL, Tai W. A review of plant-derived and herbal approaches to the treatment of sexual dysfunctions. J Sex Marital Ther 2003; 29: 185-205.
6. Truss MC, Uckert S, Stief CG, Kuczyk M, Jonas U. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human detrusor smooth muscle. I. Identification and characterization. Urol Res 1996; 24: 123-128.
7. Liu WJ, Xin ZC, Xin H, et al. Effects of icariin on erectile function and expression of nitric oxide synthase isoforms in castrated rats. Asian J Androl 2005; 7: 381-388.
8. Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D, Lebret T, et al. Signalling pathways involved in sildenafilinduced relaxation of human bladder dome smooth muscle. Br J Pharmacol 2010; 160: 1135-1143.
9. Kedia GT, Sonnenberg JE, Kuczyk MA, Uckert S. In vitro functional responses of isolated human urethral tissue to phosphodiesterase (PDE) inhibitors. Eur Urol Suppl 2011; 10: 291-292.
10. Lin CS, Ho HC, Chen KC, et al. Intracavernosal injection of vascular endothelial growth factor induces nitric oxide synthase isoform. BJU Int 2002; 89: 955-60.

11. van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of alpha(1)- adrenoceptor antagonists on male sexual function. Drugs 2006; 66: 287-301.
12. Hung A, Vernet D, Xie Y, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in smooth muscle cells from rat penile corpora cavernosa. J Androl 1995; 16: 469-81.
13. Hosseinzadeh A, Javad-Moosavi SA, Reiter RJ, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) signaling pathways and protective roles of melatonin. Life Sci 2018; 201: 17-29.
14. Keleszade E, Patterson M, Trangmar S, Guinan KJ, Costabile A. Clinical efficacy of Brown Seaweeds *Ascophyllum nodosum* and *Fucus vesiculosus* in the prevention or delay progression of the metabolic syndrome: a review of clinical trials. Molecules 2021; 26: 714.
15. Gómez-Ordóñez E, Jiménez-Escrig A, Rupérez P. Dietary fibre and physicochemical properties of several edible seaweeds from the northwestern Spanish coast. Food Res Int 2010; 43: 2289-2294.
16. Moroney NC, O'Grady MN, O'Doherty JV, Kerry JP. Effect of a brown seaweed (Laminaria digitata) extract containing laminarin and fucoidan on the quality and shelf-life of fresh and cooked minced pork patties. Meat Sci 2013; 94: 304-311.
17. Mhadhebi L, Mhadhebi A, Robert J, Bouraoui A. Antioxidant, anti-inflammatory and antiproliferative effects of aqueous extracts of three mediterranean brown seaweeds of the genus cystoseira. Iran J Pharm Res 2014; 13: 207-220.
18. Soo-Jin H, Eun-Ju P, Ki-wan L, You-Jin J. Antioxidant activities of enzymatic extracts from brown seaweeds. Biosource Technol 2005; 96: 1613-1623.
19. Kadam SU, Tiwari BK, O'donnell CP. Extraction, structure and biofunctional activities of laminarin from brown algae. Int J Food Sci Technol 2015; 50: 24-31.
20. Bouga M, Combet E. Emergence of seaweed and seaweed-containing foods in the uk: focus on labeling, iodine content, toxicity and nutrition. Foods 2015; 4: 240–253.
21. André R, Guedes L, Melo R, et al. Effect of food preparations on in vitro bioactivities and chemical components of *Fucus vesiculosus*. Foods 2020; 9: 955.
22. Ososki AL, Lohr P, Reiff M, et al. Ethnobotanical literature survey of medicinal plants in the Dominican Republic used for women's health conditions. J Ethnopharmacol 2002; 79: 285–298.
23. Geisen U, Zenthoefer M, Peipp M, et al. Molecular mechanisms by which a *Fucus vesiculosus* extract mediates cell cycle inhibition and cell death in pancreatic cancer cells. Mar Drugs 2015; 13: 4470-91.
24. Agregán R, Munekata PE, Domínguez R, et al. Proximate composition, phenolic content and in vitro antioxidant activity of aqueous extracts of the seaweeds Ascophyllum nodosum, Bifurcaria bifurcata and *Fucus vesiculosus* . Effect of addition of the extracts on the oxidative stability of canola oil under accelerated storage conditions. Food Research International 2017; 99: 986-94.
25. Hermund DB, Plaza M, Turner C, et al. Structure dependent antioxidant capacity of phlorotannins from Icelandic Fucus vesiculosus by UHPLC-DAD-ECD-QTOFMS. Food Chem 2018; 240: 904-909.
26. Anastasakis K, Ross AB, Jones JM. Pyrolysis behaviour of the main carbohydrates of brown macro-algae. Fuel 2011; 90: 598-607.
27. Sweeneya T, Meredith H, Vigors S, et al. Extracts of laminarin and laminarin/fucoidan from the marine macroalgal species Laminaria digitata improved growth rate and intestinal structure in young chicks, but does not influence Campylobacter jejuni colonization. Anim Feed Sci Technol 2017; 232: 71-79.
28. Sahin K, Orhan C, Akdemir F, et al. Comparative evaluation of the sexual functions and NF-κB and Nrf2 pathways of some aphrodisiac herbal extracts in male rats. BMC Complement Altern Med 2016; 16: 318.
29. IBM SPSS, IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: USA.
30. McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. J Sex Med 2004; 1: 58-65.
31. McMahon CG. Emerging and investigational drugs for premature ejaculation. Transl Androl Urol 2016; 5: 487–501.
32. Li Y, Duan Y, Yu X, et al. Traditional Chinese medicine on treating premature ejaculation: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019; 98: e15379.
33. Anand Ganapathy A, Hari Priya VM, Kumaran A. Medicinal plants as a potential source of Phosphodiesterase-5 inhibitors: A review. J Ethnopharmacol 2021; 267: 113536.
34. Raheem OA, Natale C, Dick B, et al. Novel treatments of erectile dysfunction: review of the current literature. Sex Med Rev 2021; 9: 123-132.
35. Dhaliwal A, Gupta M. "PDE5 Inhibitors. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022". https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549843/ 14.02.2022
36. Mamas MA, Reynard JM, Brading AF. Nitric oxide and the lower urinary tract: current concepts, future prospects. Urology 2003; 61: 1079-1085.
37. Zhang W, Zang N, Jiang Y, et al. Upregulation of Phosphodiesterase type 5 in the Hyperplastic Prostate. Sci Rep 2015; 5: 17888.
38. Mulhall JP. Current and future pharmacotherapeutic strategies in treatment of premature ejaculation. Urology 2006; 67: 9-16.
39. Gupta J, Russell R, Wayman C, Hurley D, Jackson V. Oxytocin-induced contractions within rat and rabbit ejaculatory tissues are mediated by vasopressin V1A receptors and not oxytocin receptors. Br J Pharmacol 2008; 155: 118-126.
40. Sharma OP, Hays RL. A possible role for oxytocin in sperm transport in the male rabbit. J Endocrinol 1976; 68: 43-47.
41. Filippi S, Morelli A, Vignozzi L, et al. Oxytocin mediates the estrogen-dependent contractile activity of endothelin-1 in human and rabbit epididymus. Endocrinology 2005; 146: 3506-3507.