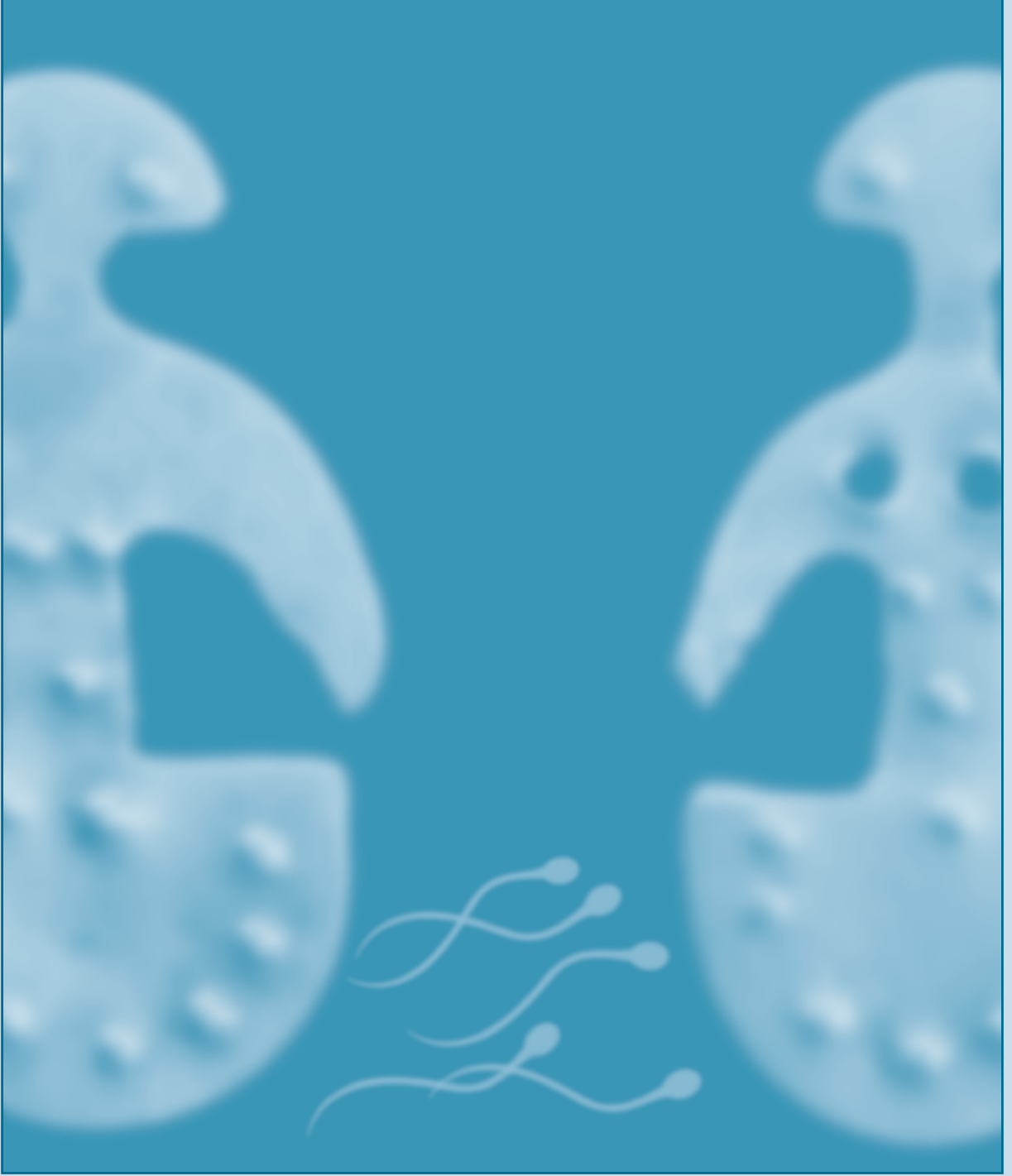


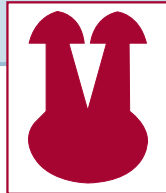
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Şubat 2004

Sayı 16



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

ANDROLOJİ BÜLTENİ

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

Türk Androloji Derneği
Cemil Aslan Güder Sok. İdil Ap.
B Blok D.1 80280 Gayrettepe, İstanbul
Tel: 0212 288 50 99
Faks: 0212 288 50 98
E-posta: androloji@androloji.org.tr
Web: www.androloji.org.tr

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Uz. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR

Uz. Dr. Ertan Sakallı

YÖNETİM KURULU

Ateş Kadioğlu (*Başkan*)
Bülent Semerci (*Genel Yazman*)
İrfan Orhan (*Sayman*)
Ramazan Aşçı (*Üye*)
M. Önder Yaman (*Üye*)
Selahittin Çayan (*Üye*)
Mustafa F. Usta (*Üye*)

GENEL YAYIN YÖNETMENİ



Uz. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR



Uz. Dr. Ertan Sakallı

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Yaşlılık ve Cinsellik



Doç. Dr. Ali Atan

Ejakülasyo Prekoks



Prof. Dr. Ahmet Metin

Rekonstrüktif Cerrahi



Prof. Dr. Erdal Apaydın

ED ve Farmakoterapisi



Uz. Dr. Ertan Sakallı



Uz. Dr. Melih Beysel

Temel Araştırma



Doç. Dr. Emin Özbek



Yrd. Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan



Yrd. Doç. Dr. Mustafa Faruk Usta

Psikolojik ED



Doç. Dr. Doğan Şahin

INFERTİLİTE

Varikosel



Doç. Dr. Selahittin Çayan

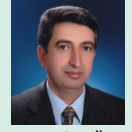


Uz. Dr. Necati Gürbüz



Uz. Dr. Turhan Çaşkurlu

Endokrinoloji



Doç. Dr. İsa Özbey

Yardımla Üreme Teknikleri



Prof. Dr. Kaan Aydos



Doç. Dr. Barış Altay



Uz. Dr. Lütfi Tunç



Uz. Dr. A. Arman Özdemir

Genetik



Yrd. Doç. Dr. Murat Şamlı

Obstrüktif Infertilite



Doç. Dr. Hamdi Özkara



Doç. Dr. İrfan Orhan

Kadın İnfertilitesi



Prof. Dr. Cihat Ünlü



Doç. Dr. Erkut Attar

Pediatric Androloji



Doç. Dr. Tarkan Soygur



Yrd. Doç. Dr. Kenan Karademir

Androloji Laboratuvarı



Yrd. Doç. Dr. Engin Kandıralı



Kim. Gülşen Aktan

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI



Yrd. Doç. Dr. Sezgin Güvel



Yrd. Doç. Dr. Ercan Yeni



Doç. Dr. Bülent Alıcı

Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek Infertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Cerrahi Hastalıklar



MSc. Dilek Aygün

Kardiyolojik Hastalıklar



MSc. Hicran Yıldız

Psikiyatri



Doç. Dr. Sevim Buzlu



MSc. Leyla Küçük

Kadın Hastalıkları ve Doğum



Prof. Dr. Hediye Aslan



Doç. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji

Diyabet



Doç. Dr. Rukiye Pınar



Yrd. Doç. Dr. Şeyda Özcan

Nöroloji



MSc. Zeynep Kurtuluş

Onkolojik Hastalıklar



Dr. Gülbeyaz Can



MSc. Birsan Küçük Dikencik

Ergen Cinselliği ve Cinsel Eğitim



MSc. Tülay Yılmaz

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ



Doç. Dr. Murad Başar

BİR PORTRE



Uz. Dr. Memduh Aydın

Yayıncı
Küre İletişim Grubu A.Ş.

Sıracevizler Cad. 43/3
Şişli 34381 İstanbul

Tel. : (0212) 219 49 00
Faks : (0212) 230 50 09
www.kure.com.tr

Bu yayında ISO 9706: 1994 (Requirements for Permanence) uluslararası standartlarına uygun olarak asitsiz kağıt kullanılmıştır.
This publication is printed on acid-free paper that meets the international standart ISO 9706: 1994 (Requirements for Permanence).

Bölüm Editörleri	II
İçindekiler	IV
Yazım Kuralları	VI
Başkandan Mesaj	VII
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
Peyronie hastalığının cerrahi tedavisi Prof. Dr. Ateş Kadioğlu, Dr. Öner Şanlı, Dr. İlham Ahmedov, Prof. Dr. Cavit Özsoy	1
Kardiyovasküler problemi olan hastalarda cinsel fonksiyonun sağlanması Prof. Dr. Ahmet Metin, Doç. Dr. Önder Kayıgil	10
Hipospadias onarımı sonrası seksüalite Doç. Dr. Tarkan Soygür, Dr. Murat Akand	13
Peyronie hastalığı olan hastalarda klas I ve II antijen sıklığının prospektif analizi Dr. Fatih Tarhan, Dr. Uğur Kuyumcuoğlu	17
Penil protez enfeksiyonlarında tanı, tedavi ve korunma Dr. M. İlker Gündüz, Dr. Bilal H. Gümüş	18
Erektile disfonksiyon sistemik damar hastalıklarında Iceberg'in görünen ucu mu? Prof. Dr. Ahmet Metin, Doç. Dr. Önder Kayıgil	20
Erektile disfonksiyonun tedavisinde sildenafil ve vakum etkili cihazların (VED) birlikte kullanımı Dr. Emre Huri, Op. Dr. Mesut Gürdal	21
Sildenafil erektil disfonksiyonu olmayan erkeklerde seksüel fonksiyonu düzeltmez ancak postorgazmik refraktör dönemi azaltır Doç. Dr. M. Murad Başar	22
Çeşitli hasta gruplarına ait erektil disfonksiyonda vardenafilin etkinlik ve tolere edilebilirliği Prof. Dr. Ahmet Metin, Doç. Dr. Önder Kayıgil	23
Diabetli erkeklerde erektil disfonksiyonun tedavisinde yeni bir fosfodiesteraz inhibitörü, Vardenafil Op. Dr. Ertan Sakallı, Op. Dr. Memduh Aydın	24
Tadalafil erektil disfonksiyon tedavisi için selektif oral bir fosfodiesteraz 5 inhibitörü Prof. Dr. Güven Sevin, Dr. M. Burak Hoşcan	25
Tadalafilin insan spermatogenezi ve üreme hormonları üzerine zararlı etkisi yoktur Dr. Tuncer Şenkul, Op. Dr. Ertan Sakallı	27
INFERTİLİTE	
Spermatid seçim kriterleri ve klinik kullanımı Biyolog Pelin Balçık	29
Y kromozomu ve erkek infertilitesi Yrd. Doç. Dr. M. Murat Şamlı	33
Kemoterapi sonrası oluşan kalıcı azoospermili hastalarda testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve ICSI Dr. Sahir Kılıç, Dr. Turgay Akgül	37
Serbest radikaller, antioksidanlar ve infertilite ile klinik ilişkiler Prof. Dr. Kaan Aydos	40
ICSI'de akrozomal parçalanmaya gerek var mıdır? Bir elektron mikroskop çalışması Prof. Dr. Cihat Ünlü, Uz. Dr. Murat Sönmezer	44
İn vitro kapasitasyon sırasında, bir domuz sperm tirozin fosfoproteini olan P32'in ortaya çıkmasında kalsiyumun önemi Doç. Dr. Haluk Erol	46
Leukemia İnhibitör Faktörün (LIF) sperm motilitesi ve canlılık süresine uzun dönem etkisi Doç. Dr. Erkut Attar	47
Tekrarlayan perkutan epididimal sperm aspirasyon yönteminin etkinliği Dr. İsmail Cenk Acar	48
Gen tedavisi ve reproduktif tıp Dr. Erman Aytaç	50

Randomize bir grup infertil erkeğin sitogenetik ve Y kromozom mikrolelesyonları izlemi <i>Doç. Dr. M. Murad Başar</i>	53
Parsiyel AZFc delesyonlarının klinik yansımaları <i>Yrd. Doç. Dr. H. Erdal Doruk</i>	54
Fare testisinde adenovirus yardımcı gen transferinin spermatogenez ve sonraki jenerasyon üzerine etkileri <i>Dr. Burak Özkan</i>	55
Kriptorşidizm ile birlikte olan nonobstrüktif azoospermi tedavisinde testiküler sperm elde edilmesi ile birlikte intrasitoplazmik sperm injeksiyonu başarılıdır <i>Dr. Fatih Firdolaş</i>	57
Robertsonian translokasyonlu ve konjenital bilateral vaz deferens agenezisi olan bir erkeğin epididiminden alınan spermelerin intrasitoplazmik injeksiyonu ile gerçekleşen doğum <i>Dr. Oğuz Ekmekçioğlu</i>	58
Obstrüktif ve nonobstrüktif azoospermide testiküler sperm kullanılarak ICSI sonucu doğan çocukların gebelik sonuçları ve neonatal verileri <i>Doç. Dr. Mehmet Dündar</i>	59
Obstrüktif azoospermide spermatidlerin kantitatif farklarının tanısal değeri <i>Doç. Dr. İrfan Orhan, Dr. Fatih Firdolaş</i>	61
Erkek subfertilitesinde varikozel tedavisinin etkisinin değerlendirilmesi: Sistematiik bir bakış <i>Op. Dr. Ünsal Özkuvancı, Dr. Timuçin Çakır</i>	62
Adolesan varikozel tek taraflı bir hastalık mıdır? <i>Dr. Süleyman Ülger</i>	63
Varikozel tamirinden sonra azoospermik erkeklerde spermatogenezin sağlanması <i>Doç. Dr. M. Murad Başar</i>	65
ASRM 2003'ten varikozel izlenimleri <i>Dr. Mesut Tek, Doç. Dr. Selahittin Çayan</i>	66
Farede başarılı uterin nakil: Gebelik ve doğum sonrası gelişim <i>Op. Dr. Erkan Eyüpoğlu, Op. Dr. Memduh Aydın</i>	69
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
Kadın cinsel yaşamında androjenlerin rolü <i>Dr. Ümran Oskay</i>	71
Postpartum dönemde cinsellik ve etkileyen faktörler <i>MSc. Şule Gökyıldız</i>	75
Stres üriner inkontinanslı kadınlarda TVT'nin seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi <i>Dr. Mehmet Gülüm, Dr. Halil Çiftçi</i>	78
Kadın cinsel uyarılma bozukluğu tedavisinde sildenafil sitratın etkinliği ve güvenilirliği: Çift kör plesebo kontrollü çalışma <i>Dr. Halil Çiftçi, Yrd. Doç. Dr. Ercan Yeni</i>	80
Cinsellik: Kadın ve erkek arasındaki farklar <i>Dr. Ümran Yeşiltepe Oskay</i>	82
Abdominal, vajinal ve laparoskopik histerektominin kadın cinselliği üzerindeki etkileri <i>Araş. Görv. Nesrin Reis</i>	84
Vajinal kan akımının düzenlenmesinde nitrik oksit-siklik GMP yolunun rolü <i>Dr. Bülent Altay</i>	85
Spontan hipertansif sıçanlarda klitoris ve vaginadaki morfolojik değişiklikler <i>Yrd. Doç. Dr. İ. Atilla Aridoğan, Dr. Onur Özbilen</i>	86
6. ESSM (Avrupa Cinsel Tıp Birliği) kongresinde kadın cinsel fonksiyon bozuklukları <i>Yrd. Doç. Dr. Sezgin Güvel</i>	88
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ	90
BİR PORTRİE	92

1. Androloji Bülteni, Türk Androloji Derneği'nin resmi yayın organı olup, iki ayda bir yayınlanır.
2. Bültenin amacı, erkek ve kadın cinsel sağlığı, erkek infertilitesinde sürekli bilgi akışını sağlamaktır. Bültende kongre ve konferans bildiri özetleri, literatür özetleri ve derlemeler yayınlanır. Derlemeler 4 sayfayı, literatür özetleri 1 sayfayı aşmayacak şekilde hazırlanmalıdır.
3. Yayın için yazı gönderen yazarlar, yazıların çeviri içeriğinden sorumludurlar.
4. Bültene gönderilen yazılar, anlam ve yazım kuralları yönünden incelenecektir. Yayın kurulu yazılarda düzenlemeler yapabilecektir.
5. Bültene gönderilecek güncel makale özetlerinin akıcı bir çeviri ile Türk Dil Kurumu Türkçe sözlüğü ve Yazım Kurallarına uygun olarak yazılması gereklidir. Yazılarda bilimsel içeriği bozmayacak şekilde kısaltmalar ve düzeltmeler yapma hakkı yayın kuruluna aittir.
6. Yazıda kullanılan tablolar numaralandırılmalı, başlık içermeli, tablo altında gerekli açıklama yapılmalı, yazı içindeki yerleri belirtilmelidir.
7. Sadece standart kısaltmalar kullanılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır. Kısaltma standart bir ölçüm birimine ait değilse, metinde ilk kullanıldığı yerin önünde kısaltmanın ait olduğu tam terim bulunmalıdır.
8. Derlemelerde kaynaklar, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır ve NLM nin 'Index Medicus'ta kullandığı format esas alınarak hazırlanmış aşağıdaki örnek stiller kullanılmalıdır.
1. Dergiler: 1) Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harfle) (nokta); 3) Derginin adı veya Index Medicusa'a göre kısaltılmış şekli; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı virgül); Cilt numarası (arabik) (iki nokta üst üste ve boşluk); İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Levine LA, Estrada CR, Storm DW, Matkov TG. Peyronie disease in younger men: characteristics and treatment results.; J Androl. 2003 Jan-Feb;24(1):27-32.
2. Kitaplar: 1) Yazarın adı (nokta); 2) Kitabın adı (nokta); 3) (Varsa) kaçınıcı baskı olduğu (nokta); 4) Yayınlandığı şehir (Birkaç taneyse yalnızca ilki) (virgül); 5) Yayınevi (virgül); 6) Yayınlandığı yıl (noktalı virgül ve boşluk); 7) İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Culley Carson, Roger Kirby, Irwin Goldstein.; Textbook of Erectile Dysfunction Oxford, Isis Medical Media, 1999; 133-140.
3. Kongre bildileri: 1) Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harfle) (nokta); (3) Yayınlandığı bilimsel konferans; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı virgül); Cilt numarası (iki nokta üst üste ve boşluk); İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Culley Carson. American contributions to the treatment of erectile dysfunction. ISSIR 2002 / Montreal 26th September 2002;145
9. Güncel makale özetlerinde makale başlığının altına orijinal literatürün yazarı, yayınlandığı dergi yılı ve dergideki sayfa numarası; makale sonuna ise özetleyeninin adı - soyadı, çalıştığı kurum belirtilmelidir. Orijinal literatürün kaynak formatı, Medline ile birebir olmalıdır.
10. Editöre mektuplar, kaynaklarla birlikte 1 sayfayı aşmayacak şekilde yazılmalıdır.
11. Yazılar Word for Windows formatında, e-mail olarak androloji@androloji.org.tr adresine gönderilmelidir.

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

2004'e başlarken,

Androloji derneği genel kurulu 01.12.2003 tarihinde toplandı ve Dr. Muammer Kendirci yerine Yrd. Doç. Dr. M. Faruk Usta yönetim kuruluna seçildi.

Derneğin eğitim, bilim ve teknoloji politikası kapsamında Ankara, İstanbul ve İzmir'de yapılacak olan "Androloji Sürekli Eğitim Programı" elinize ulaşmıştı. Dernek ilk kez İstanbul dışında (Ankara- İzmir) sürekli eğitim toplantıları düzenlemektedir. Bu toplantılar androlojinin ayrıntılı biçimde tartışılması için tıpta uzmanlık öğrencileri, uzmanlar ve androlojiyle ilgilenenler için bir şanstır.

Bülten'deki sürekli gelişim ve değişimi her sayıda yaşıyorsunuz. Bültene ISSN numarası alınmasını takiben bülten hakemli dergi kapsamına girecektir.

Bültenin sizin derginiz olduğunu hatırlatır ve bülten için çalışmak isteyen herkesin katılmasıyla bizleri onurlandıracağını vurgulamak isteriz.

Nisan sayısında görüşmek üzere.

Peyronie hastalığının cerrahi tedavisi

Dr. Öner Şanlı, Dr. İlham Ahmedov, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu
İstanbul Tıp Fakültesi, Androloji Bilim Dalı

Peyronie hastalığı, penisin tunika albuginea ve komşu erektil dokuda fibrozis ile seyreden bağ dokusu hastalığıdır (1,2). Hastalığın stabil ve instabil olmak üzere iki dönemi vardır. Hastalık instabil dönemde ereksiyon sırasında ağrı, peniste deformite ve peniste palpabl nodül semptomlarının biri ya da birkaçı ile ortaya çıkmaktadır. Stabil dönemde ise penil deformite ve nodül boyutları kalıcı hale gelip, ağrı kaybolmaktadır. İnstabil dönemden stabil döneme geçiş, semptomların ortaya çıkmasından 12-18 ay sonra olmaktadır (3,4). Tedavi seçiminde olguların hangi dönemde olduğunun bilinmesi önem taşımaktadır; çünkü hastaların %13'ünde semptomların spontan kaybolabildiği, buna karşılık %50'inde instabil dönemde progresyon görülebildiği bildirilmektedir (5,6). Bu nedenle Peyronie hastalığında cerrahi tedavi hastalığın stabil döneminde düşünülmelidir (7).

Peyronie hastalığında penil kurvaturun cerrahi olarak düzeltilmesi, medikal tedaviden fayda görmeyen stabil dönemdeki hastalarda uygulanmalıdır (7). Peyronie hastalığı nedeni ile ciddi deformitesi olduğu için vajinal penetrasyonda güçlük çeken hastaların yanında minimal deformitesi olduğu halde erektil disfonksiyonu bulunan hastalarda da cerrahi tedavi düşünülmelidir. Sıklıkla, 30°'den düşük kurvaturalar vajinal penetrasyona olanak tanırken, 45°'den fazla kurvaturalar hasta ve partneri için rahatsızlık verici olmaktadır. Genellikle ventral deformite, vajinal penetrasyon için dorsal ve lateral deformiteden daha fazla güçlüğe neden olmaktadır. Peyronie hastalığının cerrahi tedavisi için endikasyonlar, 1 yılı aşkın süredir ciddi kurvaturu veya indentasyonu olan hastalar, deformite nedeni ile seksüel güçlüğü bulunan hastalar, ciddi penis kısalması olan hastalar veya bunların çeşitli kombinasyonları olarak sayılabilir (3).

Cerrahi tedavi alternatiflerine karar vermeden önce, mutlaka penisin erektil kapasitesine yönelik değerlendirmeler yapılmalıdır. Bunun için olgulardan ayrıntılı seksüel ve medikal anamnez alındıktan sonra erektil fonksiyon

değerlendirmesine geçilir. Bu amaçla hastalara IIEF (Uluslararası erektil fonksiyon değerlendirme formu) uygulanır. Toplam skoru 10'un altında olan hastaların ağır ED'a sahip olduğu kabul edilir ve bu hastalara CIS (kombine injeksiyon ve stimulasyon testi) renkli Doppler USG yapılır. Bu incelemelerin sonuçlarına göre cerrahi tedavi kararı verilen olgular rekonstrüktif cerrahi ya da penil protez implantasyonu ve/veya rekonstrüktif cerrahi modalitelerinden birisine aday olmaktadır. CIS testi, (+) sonuç veren ya da intrakavernozal vazoaktif ajan injeksiyonu ile beraber vakum ereksiyon cihazı uygulaması sonucu tam ereksiyon elde edilen olgularla veya renkli Doppler ultrasonografi tetkikinde hafif-orta vasküler patoloji saptanan hastalar rekonstrüktif cerrahi adayı olarak belirlenirler (8-10). Penil implantlar ve/veya remodelling cerrahi ise sadece Peyronie hastalığı ile beraber medikal tedaviye cevapsız renkli Doppler ultrasonografide ağır vasküler yetersizlik tespit edilen hastalara önerilmelidir.

Peyronie hastalığının cerrahi tedavisi 2 başlık altında incelenebilir.

1- Rekonstrüktif cerrahi: A- Tunikanın konveks tarafının kısaltıldığı prosedürler.

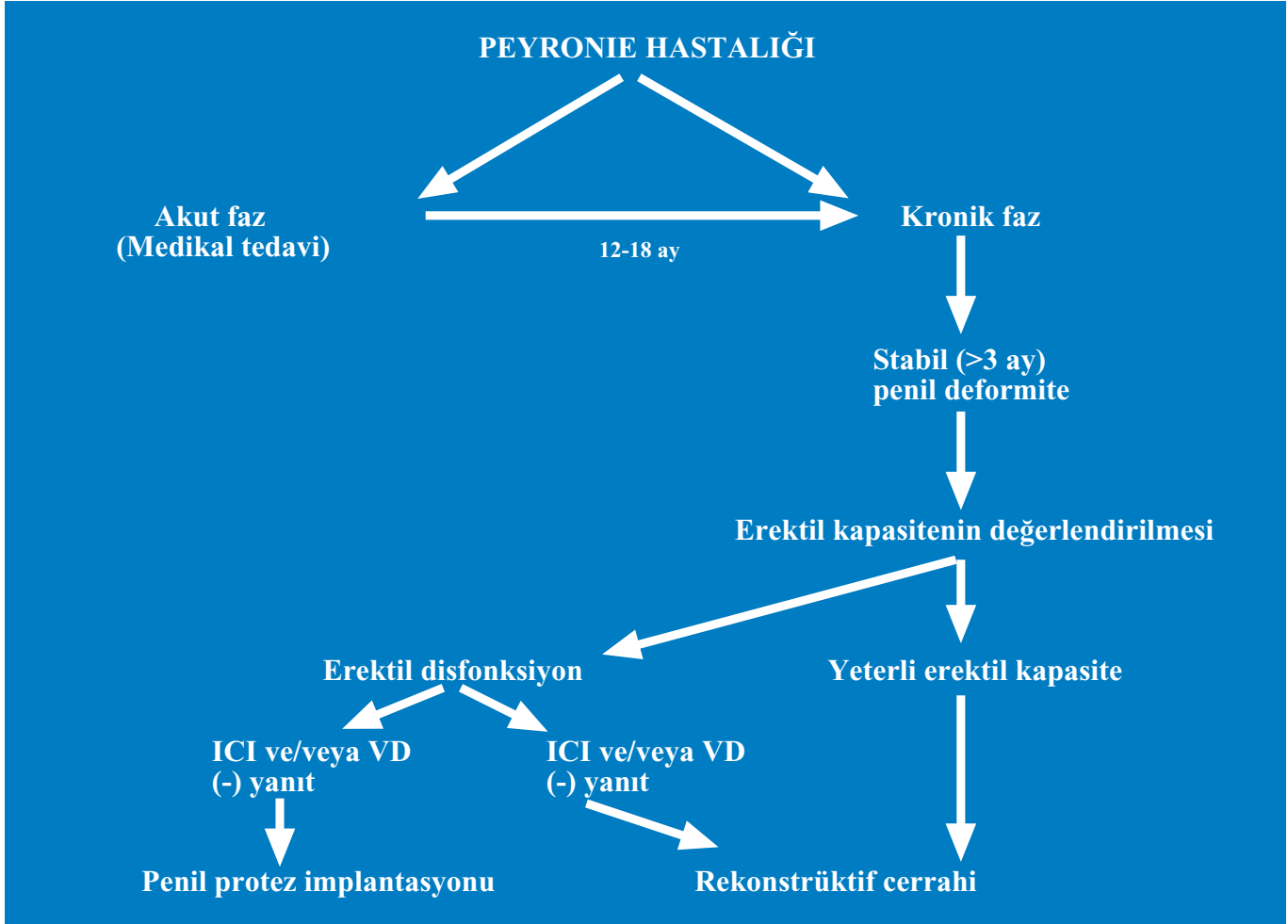
B- Tunikanın konkav tarafının uzatıldığı prosedürler.

2- Penil protez yerleştirilmesi ± penisin yeniden şekillendirilmesi (remodeling).

1-Rekonstrüktif cerrahi

A-Tunika'nın konveks tarafının kısaltılması

1) Wedge rezeksiyon: Tunikanın kısaltıldığı prosedürler, penisin konveks yüzüne, plağın karşı tarafına yapılır. Bu tip prosedürlerin uygulaması kolaydır ve ventral kurvatur dışında ciddi cerrahi tecrübe gerektirmez, ancak hasta seçimi önemlidir. İdeal hasta yeterli erektil kapasitesi ve penis uzunluğu olan, kum saati deformitesi bulunmayan



Şekil 1. Peyronie hastalığı için uygulanan algoritım

hastalardır (3).

Bu konuda kullanılan ilk cerrahi teknik 1965 yılında Nesbit tarafından tanımlanmıştır (11). Bu teknikte kurvaturun kontrateralindeki korpus kavernozum tunika albugineası, konkavitenin maksimum olduğu noktada elipsoid tarzda rezeke edilip, ardından primer olarak sütüre edilmektedir. Nesbit tekniği zamanla modifiye edilerek çok sayıda otör tarafından uygulanmıştır (12-16). Eğer ventral yönde kurvatur varsa, derin dorsal ven eksize edilerek nörovasküler demet ince bir diseksiyon ile kaldırılır ve ortaya çıkan dorsal tunikaya yukarıda belirtilen şekilde korporoplasti yapılır. Tek bir büyük elips çıkarmak yerine, multipl küçük elipsler de çıkarılarak bu işlem yapılabilir. İşlem sonrasında mutlaka Buck fasyası kapatılmalıdır. Bu teknikle yapılan doku rezeksiyonu sırasında nörovasküler demet veya korpus spongiozumda cerrahi yaralanmalar ortaya çıkabilmekte ve rezeksiyonun fazla yapılmasına bağlı olarak yeniden penil kurvatur geliştiği görülebilmektedir

(17). Nesbit ve modifiye Nesbit tekniklerinin bu sakıncaları göz önüne alınarak cerrahi alternatifler geliştirilmeye çalışılmıştır.

Nesbit ilk defa konjenital penil kurvaturda, eğriliğin karşı tarafındaki tunikanın elips şeklinde eksizyonunu (wedge rezeksiyon) ve defektin primer olarak sütüre edilmesi yöntemini tanımladıktan sonra bu teknik Peyronie hastalığı için de uygulanmaya başlanmıştır (11,14). Bir vaka serisinde bu teknik ile kurvaturu düzeltilen 359 hastanın 295 (%82)'inin rahatlıkla cinsel ilişkiye girebildiği bildirilmiştir (18). Literatürde Nesbit prosedürünün uygulanması ile yüksek başarı ve düşük morbiditenin bildirildiği pek çok çalışma mevcuttur (18,19). Ancak zamanla Nesbit prosedürü ile zamanla hasta memnuniyetinin azaldığı görülmüştür. Bunun nedeni aslında tunikanın kısaltıldığı tüm girişimlerde görülen penis uzunluğundaki kısalmadır. Bu yöntem ile ilişkili diğer önemli komplikasyonlar, erektil disfonksiyon, penil hematoma, peniste indentasyon ve

his kaybı ile sütur granülomudur (19).

Nesbit prosedürü önce Lemberger, daha sonra Yachia tarafından modifiye edilmiştir. Bu yaklaşımlarda tunikadan elips şeklinde parça çıkarılmasının yerine, korpus kavernoza küçük longitudinal insizyonlar yapılır (20,21). Bu insizyonlar Heineke-Mickulicz tipinde, tunikanın boyuna insize edilip, enine dikilmesi şeklindeki bir kapatmadır ve tunikadaki açığı düzeltecek şekilde yapılır (resim1). Bu işlem Allis klempinin dişizleri arasına 11 numara bistüri ile insizyon yapılarak gerçekleştirilebilir. Büyük bir tunika bölümünün eksizyonundaki kadar belirgin bir düzelmeye izin vermez ancak greft işlemine yardımcı olarak yapılabilen çabuk ve kolay yapılabilen bir işlemdir (22). Bu metod ile hafif eğriliklerde %79-95 arasında değişen hasta tatmin oranları bildirilmiştir (22-24).

2) Penil plikasyon: Tunika'nın wedge rezeksiyonu veya insizyonu nörovasküler demetin ve korpus kavernoza geniş diseksiyonunu gerektirir. Bunun yerine kurvaturun düzeltilmesinde, papaverin veya alprostadil ile sağlanan ereksiyon halindeki penise yapılan penil plikasyon daha non-invaziv bir metottur. İlk olarak 1983 yılında Jonas, ardından 1985 yılında Ebbehøj konjenital penil kurvatur tedavisinde plikasyon tekniğini kullanmışlardır (23,26). 1989 yılında Breza tarafından yapılan penil nörovasküler demetin tanımında; derin dorsal ven ile her iki yanındaki dorsal arterlerin arasında 3 mm'lik mesafe bulunduğu ortaya konulmuştur (26). Donatucci ve Lue bu anatomik tanımdan yola çıkarak, nörovasküler demeti disseke etmeden uygulanan bu basit tekniği gündeme getirmişlerdir (27). Bu teknikte, operasyona başlanmadan 19 G kelebek iğne kullanılarak serum fizyolojik enjeksiyonu yoluyla penisin artifisyonel ereksiyonu sağlanır. Böylece kurvaturun yönü ve derecesi peroperatif olarak da tespit edilir. Ardından sirkumsizyon insizyonu yapılarak penisin cilt-ciltaltı dokuları penis köküne kadar disseke edilir. Ventrale doğru olan kurvaturalarda, plikasyon süturları penisin dorsaline konulacağından nörovasküler demetin travmatize edilmemesine özellikle dikkat edilmelidir. Bunun için derin dorsal ven ile her iki yanındaki derin dorsal arter arasındaki yukarıda bahsedilen 3 mm'lik mesafeye plikasyon süturları konulmalıdır. Lateral penil kurvaturu olan hastalarda ise, kurvaturun olduğu tarafın kontrateralindeki Buck fasyası açılır ve korpus kavernoza tunika albuginea Allis klemp ile tutularak deformite düzeltilir (3,28,29).

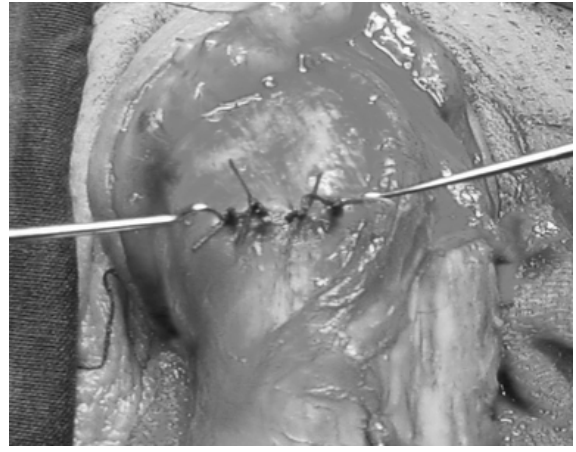
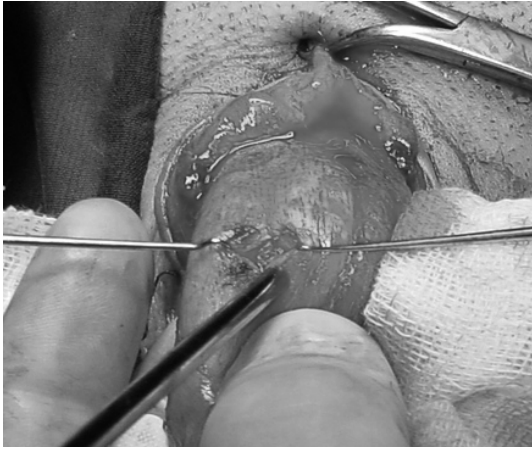
Ardından emilmeyen No:0 polyester (Ethibond, Dacron, Surgidac) sütur materyali kullanılarak, Allis klemp ile tutulan tunika albugineada oluşan dış izleri yardımı ile, her biri, birbirinin içerisinden geçen ve doku büzüşmesini önlemek amacı ile 0.5 cm'den geniş olmayan iki adet plikasyon süturu konulur (28,29). Ardından tekrar penisin artifisyonel ereksiyonu sağlanarak kurvaturun düzelip düzelmediği gözlenir. Kurvaturun düzelmediği durumlarda tam düzelme sağlanana kadar plikasyon süturlarına devam edilir. Operasyon sonrası mutlaka en az yedi-on gün süre ile gevşek elastik bandaj uygulaması yapılmalıdır.

Penil plikasyon operasyonlarında abzorbe edilen sütur materyalleri kullanıldığında, sütur materyallerinin abzorpsiyonu sonrası, penil kurvaturun bazı hastalarda nüks ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle, bu tip cerrahide abzorbe edilmeyen sütur malzemeleri kullanılmalıdır.

Peyronie hastalığının tedavisinde konveks tarafın kısaltılmasını amaçlayan cerrahi yöntemlerin hepsinin amacı, ereksiyon sırasında tamamen düz bir penis sağlamaktır. Bunun için tunika albuginea'nın basit plikasyonu kolay uygulanabilir emniyetli ve nispeten atravmatik bir yöntem olması nedeni ile konjenital penil kurvatur tedavisinde olduğu gibi hafif derecede eğriliği olan Peyronie hastalığında da tercih edilecek cerrahi tedavi alternatifi olmalıdır. Bu basit yöntem bazı merkezlerde 30 dakikada lokal anestezi ile ayaktan yapılmaktadır. Dokuların insizyonunu, nörovasküler demetin veya uretranın diseksiyonunu gerektirmez. Literatürde bu konudaki hasta tatmini %38 ile %100 arasında değişmektedir (3,30-33). Plikasyon tedavisi, vasküler patolojinin olmadığı ve penil kurvaturun 60°'nin altında olduğu hastalara uygulanması önerilmektedir. Buna karşın, penil kurvaturun 60°'nin üzerinde olduğu ya da kum saati deformitesi gibi kompleks deformitelerin bulunduğu olgularda ise rekonstrüktif prosedürlerin daha yararlı olacağı bildirilmiştir. Penil plikasyonun komplikasyonları peniste kısalma, peniste çentiklenme, erektil disfonksiyon, sütur granülomu ve penis cildi altında süturların palpe edilmesi olarak sayılabilir (31-33).

B- Tunikanın konkav tarafının uzatılması

Peyronie hastalığının cerrahi tedavisinde diğer bir yöntem pensin konveks tarafındaki tunikanın rekonstrüktif yöntemlerle uzatılmasıdır. Temel prensip tunikanın fibrotik konveks tarafındaki plağın eksize veya insize edilmesi



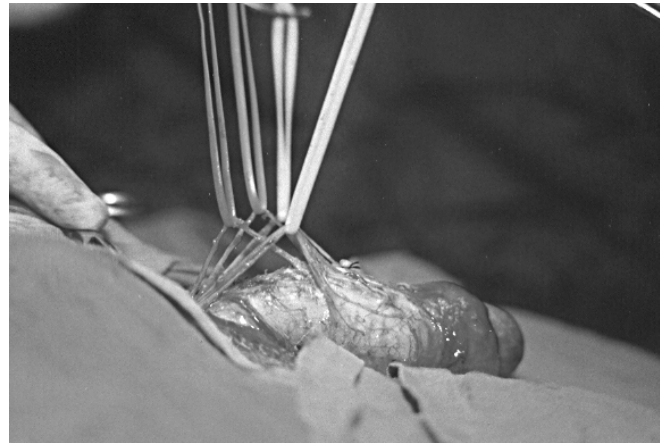
Resim 1. A, B: Nespit prosedürü, yachia modifikasyonu. Boyuna insize edilen tunika (A), enine dikilir (B).

ve greftleme şeklindedir. Tunikanın uzatılması ve greftlenmesi, ciddi deformite nedeni ile penisi kısalan, çentiklenme nedeni ile deforme penisi bulunan veya kum saati deformitesi bulunan hastalarda endikedir (3). Aynı zamanda bu prosedür, diğer cerrahi yöntemlere rağmen nüks gösteren hastalarda da uygulanabilir. Bu tip operasyonların uygulanması oldukça zordur ve cerrahi tecrübe gerektirir.

Peyronie hastalığında, rekonstrüktif cerrahinin gelişim dönemlerinde standart yaklaşım plağın eksize edilmesi ise de, günümüzde plak eksizyonundan sonra gelişen yüksek ED oranı, greftin kontraktürü, geç nüksler ve kötü uzun dönem sonuçları nedeni ile plak eksizyonu günümüzde tavsiye edilmemektedir (35-38). 1991’de Gelbard ve Hyden plak insizyonu ve greftlemesini, eksizyonun yerine önermişler ve böylece plak eksizyonunun getirdiği komplikasyonların azaldığını bildirmişlerdir (39). Tunika ve altındaki erektil dokuda fazla bir eksilme olmadığından daha iyi bir post-operatif rijidite sağlanmaktadır.

Peyronie hastalığının rekonstrüktif cerrahisinde diğer önemli bir nokta ise, dorsal kurvaturalarda nörovasküler demetin plak üzerinden diseksiyonudur. Bu işlem nörovasküler demetin lateralinden ve medialinden olmak üzere iki şekilde yapılabilir. İstanbul Tıp Fakültesi’nde bu işlem için medial diseksiyon tercih edilmektedir. Bunun nedeni, lateral diseksiyonda nörovasküler demetin plak üzerinden kaldırılmasının zor olması ve bu esnada sıklıkla bir kısım plağın nörovasküler demetin altında bırakılmasıdır (resim 2). Dorsal venin her iki tarafından laterale doğru gidilerek yapılan medial diseksiyonda ise, plak üzerindeki yapıların tam anlamı ile diseksiyonu mümkün olmaktadır. Peyronie plağı tam anlamı ile ortaya çıkarıldıktan sonra,

plak üzerine yapılan “H” şeklindeki bir insizyon ile kurvatur düzeltilir (40,41). Yerleştirilmesi planlanan ve uc uca eklenerek hazırlanan greft materyali, kurvaturun düzelmesi ile oluşan defekte oturacak şekilde, 4:0 polydioxanone (PDS) sütur materyali ile (ven grefti ise endotel yüzü aşağıda olacak şekilde) kontinü olarak dikilir.



Resim 2. Dorsal kurvaturalarda Peyronie plağının medial diseksiyonu ile nörovasküler demetin mobilizasyonu.

Hastalıklı tunikanın bir başka materyal ile değiştirilmesi ise, 1974 yılında Horton ve Devine tarafından dermal greftin önerilmesine kadar oldukça başarısızdı (35,36). Dermal greft ile uygun hastalarda, uzun dönemde görülen erektil disfonksiyona rağmen başarılı sonuçlar bildirilmiştir (38). Ancak dermal greftin alınması zor olduğundan ve ikinci bir insizyon ile gereksiz morbidite yaratıldığından dolayı, pek çok araştırmacı alternatif greft materyalleri gündeme getirmiştir. Bunlar, tunika vaginalis, safen ven, dura mater, fascia lata ve pek çok sentetik materyal olarak

sayılabilir (42). Günümüzde kullanılabilecek pek çok doğal ve sentetik materyal bulunmasına rağmen, henüz mükemmel bir greft materyali elde edilememiştir. Plak insizyonu sonrası kullanılacak olan greft kolay elde edilebilen (hazır paketlenmiş ve değişik boyutlarda), fleksibl, tunikayı kolayca kapatabilen, komplan, yeterince sert ve gergin (anevrizma oluşumunu engellemeli), kolay dikilebilen, yabancı cisim reaksiyonu yapma riski olmayan (düşük antijenik özellik) ve ucuz bir materyal olmalıdır (42).

Peyronie hastalarını plak eksizyonu ve greftleme ile ilk tedavi eden kişi Lowsley ve Boyce'dur (43). Lowsley ve Boyce, plak eksizyonu sonucu oluşan defekti yağ grefti ile kapatmışlar ve %66'lık başarı oranı bildirmişlerdir. Araştırmacıların serilerinde en yüksek başarı genç ve dorsal kurturulan hastalarda tespit edilmiştir. Daha sonra Devine ve Horton'un dermal grefti her ne kadar elastik ve güçlü bir greft ise de, greft altında hematoma ve buna bağlı sekonder fibrozis oluşumu, ayrıca dermis altındaki yağ dokusuna bağlı sebace kist oluşumu söz konusu olabilmektedir (36). Yine de dermal greftin uygulandığı serilerdeki başarı %70-84 arasında değişmektedir (44-47).

Peyronie hastalığında kullanılan ilk otolog materyallerden birisi olan kadaverik duramater, tunikaya çok benzeyen kalınlığı ve kompliansı olmasına rağmen yavaş virus ve prion enfeksiyonu riski nedeni ile günümüzde kullanılmamaktadır (48). Diğer bir otolog materyal olan kadavra perikardı ilk olarak Hellstrom ve arkadaşları tarafından 11 hastada kullanılmış, 14 aylık takip sonucunda 9 hastada penisin tamamen düz olduğu ve 3 hastaya operasyon sonrası gelişen ED neden ile penil protez takıldığı rapor edilmiştir (49). Chung ve arkadaşları ise modifiye Horton-Devine prosedürünü uyguladıkları ve greft materyali olarak dermis ve kadaverik perikard kullandıkları hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında fonksiyonel sonucu ve hasta tatminini benzer bulmuşlar ancak kadaverik perikard ile operasyon süresinin 20 dakika kısalacağını bildirmişlerdir (50). Levine ve Estrada ise 40 vakalılık serilerinde insizyon ve perikard grefti ile peniste %98 oranında tam düzelme bildirmişlerdir (74). Ayrıca, bu hastaların %30'unun penil ereksiyon için oral farmakoterapiye gereksinim duyduğu rapor edilmiştir. Kadaverik perikard ile yapılan invitro bir çalışmada ise kadaverik perikard ile greftleme yapılmış 10 sıçan 4 ay süre ile takip edildiğinde, kavernoza sinir stimülasyonu ile hepsinin yeterli erektile kapasiteye sahip olduğu görülmüş, histopatolojik

incelemede ise plak çevresinde hafif-orta derecede fibrozis meydana geldiği tespit edilmiştir (51). Kadaverik perikardın bir asellüler matriks olması ve içerisinde normal tunikanın gelişebileceği bir iskelet görevi görmesi en büyük avantajıdır. Ayrıca tunikaya benzer şekilde randomize dağılan kollojen lifleri dikiş tutan ve sorunsuz iyileşen sağlam bir çatı oluşturmaktadır. Kadaverik perikarda benzer şekilde, kadaverik fasya lata da iyi tolere edilebilen, minimal morbiditeli ve düşük miktarda doku reaksiyonu gösteren bir greft materyalidir (52).

Son yıllarda kullanımı önerilen diğer greft materyalleri de domuz jejunal submukozal dokusu ve kollajen örgüsüdür (53,54). Knoll, ilk greft materyali ile 12 hastanın 11'inde, 11 aylık takip sonucunda başarılı sonuç elde etmiştir. Bu hastaların intrakavernoza enjeksiyon tedavisi alan birisi haricinde tamamının potent olduğu bildirilmiştir (53). Lahme ve ark.'ları ise, kollajen örgüsünü kullandıkları 19 hastanın 25 aylık takibi sonucunda, objektif ve subjektif düzelmeyi sırası ile %83 ve %72 olarak bildirmişlerdir (54). Penil plak eksizyonu/insizyonu ile birlikte oluşan defektin kapatılmasında çeşitli greftlerin veya flebin patch olarak kullanıldığı bazı serilerdeki sonuçlar tablo 1'de özetlenmiştir.

Peyronie hastalığının rekonstrüktif cerrahisinde en sık kullanılan greft materyali ven greftleridir. Korpus kavernoza bir kan damarı olarak düşünürsek, tunika albuginea damar duvarını oluşturmaktadır. Bu nedenle greft materyali olarak ven greftlerinin kullanılmasının bir takım avantajları bulunmaktadır. Bunlar şu şekilde sayılabilir: 1-Endotelin ürettiği nitrik oksit gibi antikoagülan maddeler greft altında hematoma oluşumunu engeller. 2-Ven kalınlığı tunika kalınlığı ile hemen hemen aynıdır. 3-Venin muskuler tabakası ve elastik lifleri, grefte iyi bir elastisite sağlamaktadır. 4-Venin kalınlığı 1 mm'den az olduğu için, beslenmesini korpus kavernoza lümeninde bulunan kanla sağlayabilir, bu sayede operasyon sonucu grefte oluşan kontraktür engellenir (55). Bu hali ile venöz greftlerin en az intrakavernoza fibroze neden olan greft materyali oldukları söylenebilir. Diğer taraftan ikinci bir insizyona gereksinim duyulması, bacakta veya uylukta hematoma veya lenföze oluşumu ve koronerler için ileride gerekebilecek greft kaynağında azalma gibi bir takım dezavantajları da vardır.

İlk olarak Brock ve ark.'ları insizyon ve derin dorsal ven grefti kullandıkları 24 hastada %90 oranında başarı elde

Tablo 1. Penil plak eksizyonu / insizyonu ile birlikte oluşan defektin kapatılmasında çeşitli greft ve fleblerin yama olarak kullanıldığı bazı serilerdeki sonuçlar (9,50):

Çalışma	Hasta sayısı	Cerrahi teknik	Başarı oranı (%)
Lowsley & Boyce (35)	33	Eksizyon + Serbest yağ grefti	78
Wild (36)	50	Eksizyon + dermal greft	70
Austoni (37)	400	Eksizyon + dermal greft	93
Bruschini & Mitre (67)	4	Eksizyon + Muskuler aponöroz	100
Horton (46)	110	Eksizyon +dermal greft	84
Das (68)	15	Eksizyon +tunika vajinalis grefti	100
Collins (41)	17	Eksizyon +liyofilize duramater	41
Gelbard & Hayden (39)	12	İnsizyon + temporal aysa grefti	100
Gelbard (68)	69	İnsizyon + tunika vajinalis grefti	80
Brock (56)	24	İnsizyon +derin dorsal ven grefti	90
Ganabahti (69)	16	İnsizyon +gortex	100
Faerber & aysa (70)	9	İnsizyon + dacron	100
El-Sakka &Lue (57)	112	İnsizyon + safen ven grefti	96
Krisnamurti (71)	17	İnsizyon + dermal flep	100
Kadioğlu (47)	20	İnsizyon safen ven grefti	95
Burnett (52)	1	İnsizyon + aysa lata grefti	100
Akkuş (72)	50	İnsizyon safen ven grefti	95
Helstrom (49)	11	İnsizyon + pericardium grefti	81.8
Levine (74)	40	İnsizyon + pericardium grefti	98
Knoll (53)	12	İnsizyon + ince barsak submukozası	100
Lahme (54)	18	Parsiyel eksizyon + kollajen örgüsü	83
Kadioğlu (2003)	45	İnsizyon + safen ven grefti	82.2

etmişlerdir (56) (resim 3). Daha sonra Lue ve arkadaşları 112 hastada greft materyali olarak safen veni kullanmışlar peniste %95 oranında düzelme bildirilmişlerdir (57). Ayrıca yazarlar, hastaların %83'ünde penis uzunluğunun değişmediğini ve hastaların %88'inde preoperatif döneme göre değişmeyen ya da daha iyi olan ereksiyon kalitesi bulunduğunu tespit etmişlerdir. Hastaların %13'ünde ise erektil fonksiyonda azalma olmuştur. Benzer şekilde Mon-

torsi ve ark.'ları da 50 vakalılık plak insizyonu ve safen ven greftleme deneyiminde, %14 oranında minör rezidüel kurvatur, %6 oranında nüks saptamışlardır. Hastaların %40'ında peniste kısalma saptanırken, hiçbir hastada belirgin kısalma saptanmamıştır (58). İstanbul Tıp Fakültesi deneyiminde ise 45 hastaya plak insizyonu ve venöz greftleme yapılmıştır. Bu hastaların ortalama yaşı ve hastalık süresi sırası ile 54.3 ± 11.7 (22-71) yıl ve 24.9 ± 16.1 ay (13 ay-5yıl)

**Resim 3 A, B.** Safen ven yaması konulmuş hasta, intraoperatif görünüm. A-Ven yaması konulmadan önce. B-Ven yaması konulduktan sonra.

Tablo 2. Çeşitli serilerdeki plak insizyonu ve venöz greft sonuçları

	Rezidüel kurvatur	Azalmış potens	Peniste kısalma
El-Sakka (57)	%4	%12	%17
Montorsi (58)	%20	%6	%40
Ralph (73)	%15	%20	%25
Kadioğlu (47)	%20	%5	%0
Akkuş (72)	%7	%9	%26
Kadioğlu (2003)	%15.5	%13.3	-
Montorsi (59)	%30	%22	%100

olarak bulunmuştur. Hastaların %82.2 (32)'sinde ortalama 18.5 ± 7.4 aylık takip sonucunda tam düzelme bildirmiştir. Bu grupta bir hastada penil hipoestezi görülmüştür. Tam düzelmenin görülmediği 7 (%15.5) hastada ise rezidüel kurvatur gelişmiştir. Rezidüel kurvatur gelişen hastalardaki komplikasyonlar ise 1 (%2.5) hastada greft sahasında bulging, 1 (%2.5) hastada potens kaybı ve 3 (%7.7) hastada penil hipoestezi olarak tespit edilmiştir. Plak insizyonu ve greftleme uygulanan hastaların %80 (36)'i operasyondan tatmin olduklarını belirtirken, uygulanan cerrahi tedaviden memnun olmayanların oranı ise %20 (9) olarak saptanmıştır. Cerrahi tedaviden tatmin olmayan hastalar incelendiğinde, bu hastaların 2'sinde rezidüel kurvatur bulunduğu, 1 hastada bulging geliştiği, 1 hastanın potensini kaybettiği ve 5 hastanın ise penil enjeksiyon tedavisi ile yeterli ereksiyonu sağlayabildiği görülmüştür. Yukarıda bahsedilen serilerde görülen en önemli üç komplikasyon rezidüel kurvatur oluşumu, potens azalma ve penisteki kısalmadır. Bu komplikasyonlarla ilişkili çeşitli serilerdeki veriler tablo 2'de verilmiştir. Kısa-orta dönemdeki bu komplikasyonları uzun dönemde inceleyen tek karşılaştırmalı çalışma Montorsi ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (59). Yazarlar yukarıda bahsedilen 50 vakalık serilerini, 5 yıl sonra yeniden değerlendirmişler ve 36 (%72) peniste tam düzelme olduğunu, 6 (%12) hastada nüks meydana geldiğini, 8 (%18) hastada ise minör rezidüel kurvatur bulunduğunu saptamışlardır. Bunun yanında, hastaların sırası ile %38 ve %36'sında penil Doppler ile NPT değerlendirilmesinde patolojik bulgular tespit edilmiştir. Ayrıca yazarlar tarafından, insizyonel venöz greftleme prosedürünün uzun dönemde ciddi orgazmik bozukluk ve hasta tatminsizliği ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (59).

Peyronie hastalığının rekonstrüktif cerrahisinde kullanılabilecek en ideal greft materyali, tunikanın kendisidir. Bu nedenle, asellüler tunika albuginea matriksi gelecek vaad

etmektedir. Wefer ve ark.'ları asellüler tunika albuginea matriksini greft materyali olarak kullandıkları deneysel çalışmada, histopatolojik olarak hiçbir doku rejeksiyonu izi bulamamışlar ve gerçek tunika ile asellüler matrik arasındaki kollajen miktarını benzer bulmuşlardır (60). Asellüler tunika albuginea matriksi üzerinde yapılacak hücre kültürü ile elde edilecek tunika, ideal greft adayı olacaktır. Bu konudaki çalışmalar çeşitli merkezlerde devam etmektedir.

2- Penil protez implantasyonu ± penisin yeniden şekillendirilmesi (remodeling)

Peyronie hastalığı ve medikal tedaviye cevapsız ağır vasküler yetersizliği bulunan hastalar hemen her zaman plak insizyonu yapılarak veya yapılmaksızın penil protez implantasyonu ile tedavi edilirler. Peyronie hastalığında penil protez yerleştirilmesi ile hasta tatmini %65-100 arasında değişmektedir (61-64). Hafif-orta derecede eğriliği olan çoğu hastada penil proteze ilave ek cerrahi müdahaleye gerek kalmaksızın düzeldiği belirtilmektedir. Bu gibi olgularda Wilson manevrası denenebilir (65). Bu tekniğe göre her iki penil protez silindiri korpus kavernozauma yerleştirildikten sonra protez parçaları arasındaki bağlantılar kontrol edilir ve protez maksimum düzeyde şişirilir. Pompa skrotuma yerleştirilmeden önce pompaya giden tüpler klempe edilir ve penis plak düzeyinde penil kurvaturun ters yönünde güçlü bir şekilde kıvrılarak 3 dakika süre ile tutulur. Genellikle bu esnada yırtılma sesi duyulur. Kurvatura sebep olan plak dorsalde ise nörovasküler yapılara zarar vermemek için Wilson manevrası yapılmaz, nörovasküler yapı kaldırılarak plak insizyonu yapılır. Bu manevra fibrotik plakların yırtılıp ayrılmasına ve penisin düzleşmesine neden olur. Optimum sonuç için manevranın birkaç defa tekrarlanması önerilmektedir. Ayrıca her işlem öncesi pompa maksimum düzeyde şişirilip korpus kaver-

nozunlar genişletilmeye çalışılmalıdır. Wilson manevrasının AMS Ultrex protezi ile yapılması önerilmez. Eğer Wilson manevrası sonrası kurvatur 20°'den fazla ise, protez üzerinden kurvatur tarafındaki tunikaya multipl küçük insizyonların yapılması denenebilir (66). Mentor Bioflex silindirler 35 W akıma karşı dayanıklı olduğundan plak üzerine koter ile korporotomiler yapılabilir. Bu gibi durumlarda enine genişlemesi sınırlı olan AMS 700 CX veya Mentor Alfa 1 protezler tercih edilmelidir. Aksi takdirde protezin şişirilmesi ile tunikada iatrojenik olarak meydana getirilen defekt büyüyebilir ve protezin korpus kavernozumdan dışarı çıkmasına neden olabilir. Eğer küçük gevşetici insizyonlar yapılmışsa, oluşan defektler protezin üçte iki oranında şişirilmesi ile 2 ay beklenerek granülasyon doku oluşumu ile kendiliğinden kapanabilir. Wilson bu teknikle 138 hastanın, 118'inde penil deformitenin tamamen düzeldiğini bildirmiştir (65).

Kompleks deformitesi bulunan hastalarda, proteze ilave olarak plağın insizyonu ve doğal ya da sentetik materyaller ile greftlenmesi gereklidir. Greft materyali olarak Gortex ya da Dacron gibi sentetik kullanılabilmesine karşın, bunların yerine rektus fasyası, dermis veya ven greftleri gibi doğal materyaller ile, kadavra perikardı veya domuz intestinal submukozası gibi yeni materyaller de kullanılabilir. Penisin greft materyalleri ile yeniden şekillen-

dirildiği hastalarda, greft konulan yere fazla fazla basınç oluşturmaması için yine enine genişlemesi sınırlı olan protezler tercih edilmelidir. Maleable penil protez kullanıldığında penil deformite kendiliğinden düzelebilmektedir.

İstanbul Tıp Fakültesi deneyiminde ise ortalama yaşı ve hastalık süresi sırası ile 58.4±8.1 (44-72) yıl ve 28.6±24.1 (14 ay-9 yıl) ay olan 36 hastaya ise penil protez implante edilmiştir. Bu hastaların 33 tanesine inflatable, 3 tanesine ise malleable penil protez yerleştirilmiştir. Bu grup hastanın 12 tanesine (%34.3) ek plak cerrahisi uygulandı. Bunlar 3 hastaya yalnızca plak insizyonu, 5 hastaya plak insizyonu ve venöz greftleme, 4 hastaya ise plak insizyonu ve rektus fasya grefti şeklinde idi. Penil protez yerleştirilen hastalardaki fonksiyonel ve kozmetik başarı %97.2 (35) iken, tip 1 diabeti olan ve yalnızca plak insizyonu (greftleme yapılmadan) yapılan 1 hastada ise fungal infeksiyon nedeni ile eksplantasyon yapıldı.

Sonuç olarak, Peyronie hastaları arasında yeterli erektil fonksiyona sahip hastalarda rekonstrüktif cerrahi başarılı olmaktadır. Penisin rekonstrüksiyonunda ideal greft materyali arayışları devam etmektedir. Eretil disfonksiyonu bulunan hastalarda ise, deformite derecesine göre penil protez implantasyonu ile birlikte penisin yeniden şekillendirilmesi planlanmalıdır.

Kaynaklar:

1. Gelbard MK: Dystrophic penile calcification in Peyronie's disease. *Urology* 139:738-740, 1988
2. Erlich HP: Scar contracture: Cellular and connective tissue aspects in Peyronie's disease. *J Urol* 157:316-319, 1997
3. Gholami SS, Lue TF: Peyronie's disease. *Urol Clin North Am* 28:2, 377-390, 2001
4. Gelbard M, Dorey F, James K: The natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 144: 1376-1379, 1990
5. Smith BH: Peyronie's disease. *Am J Clin Pathol*, 45: 670, 1966.
6. Vande Berg JS, Devine CJ, Horton CE, et al: Mechanism of calcification in Peyronie's disease. *J Urol*, 127: 52-54, 1982.
7. Lewis RW, Jordan GH: Peyronie's disease, *Surgery for erectile dysfunction*, 8th edition, vol II, chapt 47, Philadelphia, Saunders, p 1696-1705.
8. Levine LA, Coogan CL: Penile vascular assessment using color duplex sonography in men with Peyronie's disease. *J Urol* 155: 1270-1273, 1996.
9. Usta M, Tefekli A, Kadioğlu A: Peyronie hastalığı, cerrahi tedavi. *Erkek Seksüel Disfonksiyonu*, Ateş Kadioğlu (Ed), Nobel, İstanbul, 211-226
10. Gholami SS, Gonzales-Cadavid NS, Lin CS, Rajfer J, Lue TF: Peyronie's disease: A review. *J Urol* 169, 1234-1241, 2003
11. Nesbit RM: Congenital curvature of the phallus: report of 3 cases with description of corrective operation. *J Urol*. 93:230-232, 1965.
12. Sislow JG, Ireton RC, Ansell JS: Treatment of congenital penile curvature due to disparate corpora cavernosa by the Nesbit technique: A rule of thumb for the number of wedges of tunica required to achieve correction. *J Urol*. 141:92, 1989.
13. Mufti GR, Aitchinson M, Bramwell SP, et al: Corporeal plication for surgical correction of Peyroni's disease. *J Urol*. 144:281, 1990
14. Pryor J, Fitzpatrick JM: A new aproach to the correction of the penile deformity in Peyronie's disease. *J Urol*. 122:622, 1979
15. Kelami A: Congenital penile deviation and straightening of the penis using the Nesbit-Kelami technique. *Urol Int*. 40: 267-268, 1985a
16. Afşar H: The Nesbit-Kelami procedure for congenital curvature of the erect penis. *Br J Urol*. 72:226-227, 1993.
17. Sassine AM, Wespes E, Schulman CC: Modified corporoplasty for penile curvature: 10 years experience. *Urol*: 44: 419-421, 1994.
18. Ralph DJ, Al-Akraa M, Pryor J: The nesbit operation for Peyronie's disease: 16 years experience. *J Urol* 154: 1362-1363, 1995
19. Pryor J: Peyronie's disease and impotence. *Acta Urol Belg* 56: 317-321, 1998
20. Lemberger RJ, Bishop MC, Bates CP: Nesbit's operation for Peyronie's disease. *Br J Urol* 56: 721-723, 1984
21. Yachia D: Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol* 143: 80-82, 1990
22. Carson CC: Peyronie's disease: Choise of surgical treatment. *Cont. Urol*, 2: 2-12, 2000
23. Ebbehøj Metz P: New operation for "krummerik" (penile curvature). *Urology* 26: 76-78, 1985
24. Kelami A: Congenital penile deviation and its reatment with Nesbit-Kelami technique. *Br J Urol* 60: 261-263, 1987.
25. Schöbebeck J: Letters to the "the penile plication procedure: An alternative method for straightening penile deviation". *J Urol* 148: 898, 1992
26. Breza J, Abouseif SR, Orvis BR, et al: Detailed anatomy of penile neurovascular structures: Surgical significance. *J Urol*. 141: 437, 1989
27. Donatucci CF, Lue TF: Correction of penile deformity assisted by intracavernous injection of papaverine. *J Urol*. 141: 1108, 1992.

28. Usta MF, Köksal İT, Armağan A, Örskiran G, Kuyumcuoğlu U, Kadioğlu A: Konjenital penil kurvaturun tedavisinde tunika albugineanın plikasyonu. *Türk Üroloji Dergisi*:25(4): 402-408, 1999.
29. Kadioğlu A, Erdoğan T, Ander H, Tellaloğlu S: Konjenital penil kurvatur tedavisinde değişen yaklaşımımız. *Türk Üroloji Dergisi* 19:4, 366-369, 1993.
30. Essed E, Schroeder FH: New surgical treatment for Peyronie's disease. *Urology* 25: 582-587, 1985.
31. Klevmark B, Andersen M, Schultz A, ve ark.: Congenital and acquired curvature of the penis treated surgically by the plication of the tunica albuginea. *Br J Urol* 74: 501-506, 1994
32. Poulsen J, Kirkeby HJ: Treatment of penile curvature- a retrospective study of 175 patients operated with plication of the tunica albuginea or with the Nesbit procedure. *Br J Urol* 75: 370-374, 1995
33. Thiounn N, Missirliu A, Zerbib M, ve ark.: Corporeal plication for surgical correction of penile curvature: Experience with 60 patients. *Eur Urol* 33: 401-404, 1998.
34. Levine LA, Lenting EL: A surgical algorithm for the treatment of Peyronie's disease. *J Urol*, 158: 2149-2152, 1997
35. Bystrom J, Johansson B, Edsmyr F, ve ark.: Induratio penis plastica: Clinical features and etiology. *Scan J Urol Nephrol* 10:12-20, 1976
36. Devine C, Horton C: Surgical treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 111: 44-49, 1974
37. Gasior B, Levine F, Howannesian A, ve ark.: Plaque associated corporal veno-occlusive dysfunction in idiopathic Peyronie's disease. A pharmacocavernosomatic and pharmacocavernosomatic study. *World J Urol* 8:90-96, 1990
38. Dalkin M, Carter M: Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. *J Urol* 146: 849-851, 1991
39. Gelbard M, Hayden B: Expanding contractures of the tunica albuginea due to Peyronie's disease with temporalis fascia free grafts. *J Urol* 145: 772-776, 1991.
40. Lue TF, El-Sakka AI: Venous patch graft for Peyronie's disease. Part I. *J Urol*; 167, 2047-2049, 1998
41. Kadioğlu A, Tefekli A, Usta M, Demirel S, Tellaloğlu S. Surgical treatment of Peyronie's disease with incision and venous patch technique. *IJIR* 11, 75-81, 1999.
42. Carson CC, Chun JL: Peyronie's disease: surgical management: autologous materials. *Int J Impot Res* 14, 329-335, 2002
43. Lowsley OS, Boyce WH: Further experiences with an operation for the cure of Peyronie's disease. *J Urol*, 63, 888-890, 1950
44. Wild RM, Devine DJ Jr, Horton CE: Dermal graft repair of Peyronie's disease: survey of 50 patients. *J Urol*, 121: 47, 1979.
45. Austoni E, Fenice O, et al. Radical surgical treatment of Peyronie's disease by excision of the plaque and dermal graft allowing conservation of erection. *Ann Urol*, 30(4):204-212, 1996.
46. Horton CE, Sadove RC, Devine CJ: Peyronie's disease. *Ann Plas Surg*, 18, 122-127, 1987.
47. Gangai MP, Rivera LR, Spence CR: Peyronie's plaque: excision and graft versus incision and stent. *J urol* 127: 55-56, 1982
48. Collins JP. Experience with lyophilised human dura for treatment of Peyronie's disease. *Urology* 31: 379-382, 1988.
49. Hellstrom WJ, Reddy S. Application of pericardial grafts in the surgical treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 163: 1445-1447, 2000
50. Chun JL, McGregor A, Krishnan R, Carson CC. A comparison of dermal and cadaveric pericardial graft in the modified Horton-Devine procedure for Peyronie's disease. *J Urol* 166(1), 185-188, 2001
51. Leungwattanakij S, Caulfield J, Bivalacqua T, Hellstrom WJ. Evaluation of cadaveric pericardium in the treatment of Peyronie's disease using a rat model. *J Urol* 163 (suppl): 233 A, 2000
52. Burnnett AL, Fascialata in penile reconstruction surgery: an reappraisal of the fascia lata graft. *Plast Recon surg* 99: 1061, 1997
53. Knoll LD. Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease. *Urology* 57, 753-757, 2000
54. Lahme S, Gotz T, Bichler KH. Collagen fleece for defect coverage following plaque excision in patients with Peyronie's disease. *Eur Urol* 41(4), 401-405, 2002.
55. Chang JA, Gholami SS, Lue TF. Surgical management: saphenous vein grafts. *IJIR* 14, 375-378, 2002.
56. Brock G, Kadioğlu A, Lue TF: Peyronie's disease: a modified treatment. *Urology* 42: 300-304, 1993.
57. El-Sakka AT, Rashwan HM and Lue TF: Venous patch graft for Peyronie's disease. Part 2. outcome analysis. *J Urol*, 149: 1319-1320, 1998.
58. Montorsi F et al.: Evidence based assessment of long-term results of plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease. *J Urol* 163: 1704-1708, 2000
59. Montorsi F, Briganti L, Da Pozzo L, Deho F, Rigatti P, Salonia A. Five years follow-up of plaque incision and venous grafting for Peyronie's disease. *IJIR* 15, MP 3-8, 2003.
60. Wefer J, Schlote N, Sievert KD, Wefer AE, Nunes L, Bakircioğlu ME, Dahiya R, Tanagho EA. Tunica albuginea acellular matrix graft for penile reconstruction in the rabbit : a model for treating peyronie's disease. *BJU Int.* 90(3): 326-331, 2002.
61. Ghanem HM, Fahmy t, El-Meliqy A: Malleable penile implants without plaque surgery, in the treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 10:3, 171-173, 1998
62. Montorsi F ve ark.: AMS 700 CX inflatable penile implants for Peyronie's disease: functional results, morbidity and patient-partner satisfaction. *Int J Impot Res*, 8: 81-86, 1996
63. Morganstern SL: Long term experience with the AMS 700 CX inflatable penile prosthesis in the treatment of Peyronie's disease. *Tech Urol*, 3:2, 86-88, 1997
64. Knoll LD, Furlow WJ, Benson RJ: Management of Peyronie's disease by implantation of inflatable penile prosthesis. *Urology*, 36: 406-409, 1990.
65. Wilson SK, Delk JR: A new treatment for Peyronie's disease: modelling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol*, 152:1121-1123, 1994.
66. Mulcahy JJ, Wilson SK. Management of Peyronie's disease with penile prostheses. *IJIR* 14, 383-388, 2002.
67. Bruschini H, Mitre A. Peyronie's disease: surgical management with muscular aponeurosis. *Urology* 13, 505-510, 1979
68. Gelbard MK: Relaxing incisions in the correction of penile deformity due to Peyronie's disease. *J Urol* 154, 1457-1460, 1995.
69. Ganabahti K, Dmochowski R, Zimmern PE: Peyronie's disease: surgical treatment based on penile rigidity. *J Urol* 133, 662-666, 1995.
70. Faerber GJ and aysa JW: Results of combined Nesbit penile plication with plaque incision and placement of dacron graft in patients with severe Peyronie's disease. *J Urol*, 149: 1319-1320, 1993
71. Krishnamurti S: Penile dermal flap for defect reconstruction in Peyronie's disease: operative technique and four tears experience in 17 patients. *Int j Impot Res* 7 (4): 195-208, 1995.
72. Akkuş E, Özkara H, Alici B, Demirkesen O, Akaydin A, Hattat H, Solok V. Incision and venous patch graft in the surgical treatment of penile curvature in Peyronie's disease. *Eur Urol* 40(5): 531-536, 2001
73. Ralph DJ. What's new in Peyronie's disease? *Curr Opin Urol* 9, 569-571, 1999
74. Levine LA, Estrada CR. Human cadaveric pericardial graft for the surgical correction of Peyronie's disease. *J Urol* 170: 2359-2362, 2003

Kardiyovasküler problemi olan hastalarda cinsel fonksiyonun sağlanması

Prof. Dr. Ahmet Metin
ALBÜ İzzet Baysal Tıp Fak, Üroloji AD, Bolu

Doç. Dr. Önder Kayıgil
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Cinsel fonksiyon hayat kalitesinin ve kişinin subjektif olarak kendini iyi hissetmesinin en iyi göstergesidir. Epidemiyolojik çalışmalar cinsel problemlerin yaygın olduğunu ve bu durumun kişinin ruh hali ve ilişkilerini olumsuz etkilediğini ortaya koymaktadır. Sık görülen cinsel fonksiyon bozuklukları olarak; cinsel isteğin azalması, kadında uyarılma ve erkekte ereksiyon bozukluğu, orgazm ve ejakülasyon bozukluklarını sayabiliriz. Erektile disfonksiyon en sık görülen ve tedavi edilen bozukluk olup 40-70 yaş grubu erkeklerin %30'undan fazlasını etkilemektedir (1). Kardiyovasküler hastalığı olanlarda erektile disfonksiyon prevalansı genel popülasyona göre daha fazladır. Asemptomatik bir erkekte erektile disfonksiyon ortaya çıkışı gizli bir koroner arter hastalığının habercisi olabilmektedir.

1998 yılında sildenafilin ortaya çıkışıyla erektile disfonksiyonun medikal tedavisinde yeni bir dönem başlamış, bu medikal tedaviyi takiben düzelen cinsel aktivitenin akut ciddi kardiyovasküler olayları tetikleyip tetiklemediği sorusu gündeme gelmiştir. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda cinsel fonksiyon bozukluklarının nasıl tedavi edilebileceği konusu da gündemdedir.

Seksüel aktivitenin organizma üzerine etkisinin, günlük rutin işlemlerden olan yürüme veya koşma gibi aktivitelerle ve korku, kızgınlık gibi emosyonel olaylarla karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Buna ilave olarak cinsel aktivitenin fizik egzersiz gerektiren intramisyon safhasının, cinsel uyarılma safhasına göre (koitus dışı aktivite ve daha az fizik aktivite gerektiren ilişki pozisyonlarını içeren safha) kalp atımını, kan basıncını ve kalbin oksijen tüketimini biraz daha fazla arttığını bildiren çalışmalar da vardır. Cinsel uyarılma safhasında sempatik olaylar daha fazla olmakta, kardiyak olaylara aday kişilerde ekstrasistol ve ventriküler taşiaritmilere yol açabilmektedir (2). Seksüel aktiviteye olan fizyolojik cevaplar(kalp atımı, kan basıncı ve kalbin oksijen tüketimi) cinsel uyarılmanın tipi, partneri önceden tanıyıp tanımadığı gibi faktörlerle de etkilenmek-

tedir. Genel bir ifadeyle cinsel aktivite koroner hastalığı olan veya olmayan bireylerde hafif ve orta dereceli egzersizle eşdeğerdir. Kalp atımı nadiren dakikada 130'a, sistolik kan basıncı 170 mm Hg'ya yükselmektedir (3).

Fiziksel çabanın standart klinik ölçümü MET değeri(istirahat esnasında enerji harcanmasının metabolik eşdeğeri) ile yapılmaktadır. MET değerleri günlük aktivitelere göre değişiklikler göstermektedir. Örneğin, saatte 3,6 km yürüyüş yapmanın enerji tüketimi 2 MET'tir. Seksüel aktivitenin iş yükü preorgazmik safhada 2-3 MET, orgazm esnasında 3-4 MET'tir. Cinsel ilişki esnasında gençlerde 5-6 MET'lik enerji tüketilmekte olup, daha ileri yaş grubunda ve uzun süreli birlikteliklerde bu değer düşmektedir. Aynı MET düzeyine sahip rutin bir olay ile seksüel aktivite karşılaştırıldığında, cinsel ilişkide diğer olaya göre daha fazla sempatik aktivite ve daha yüksek kalp atımı ve kan basıncı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca antianginal tedavi kalp atımı ve kan basıncını düşürerek MET sayısını düşürmektedir. Eğer hasta 5-6 MET'e önemli bir iskemi (ST segmentinde 2 mm.nin altında çökme), aritmi veya sistolik kan basıncında düşme olmaksızın ulaşıyorsa, bu kişi cinsel ilişki esnasında risk altında değildir. 5-6 MET'e treadmill egzersiz bandında 4 dakikayı tamamlamak suretiyle ulaşılabilir. Treadmillde hasta göğüs ağrısı, nefes darlığı veya kalp atımında düzensizlik hissediyorsa önce kardiyolojik inceleme ve daha sonra cinsel aktivite incelemesi yapılmalıdır.

Cinsel ilişkinin tetiklediği miyokard infarktüsünün (MI), diğer olaylar sonrasında gelişen MI'dan 2,5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (4). Kişide daha önce MI öyküsü varsa bu risk 3 kat daha fazla olmasına rağmen ilişkinin tetiklediği MI riski %1'in altındadır. ABD'de 50 yaşında bir kişinin yıllık MI riski %1 olup, seksüel aktivitenin tetiklediği MI riski yılda %1,01, geçirilmiş MI öyküsü varsa yılda %1,10'dur.

Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri aşağıda sıralanmış olup bunlardan cinsiyet faktörü haricindeki 3 veya 3'ün üzerinde faktörün bulunması cinsel aktivite esnasın-

da MI riskini artırmaktadır (3):

- a) Yaş
- b) Erkek veya menapoz sonrası kadın
- c) Hipertansiyon
- d) Diabetes mellitus
- e) Şişmanlık
- f) Sigara içimi
- g) Dislipidemi
- h) Sedanter yaşam

Hastalar kardiyovasküler durumlarına göre 3 risk faktörüne ayrılır; düşük, orta ve yüksek dereceli risk. Düşük risk kategorisinde cinsel aktivite ciddi kardiyolojik risk oluşturmamasına karşın yüksek risk kategorisi hastanın kardiyolojik olayının değerlendirilip, tedavisi veya stabilizasyonu sonrası seksüel disfonksiyon tedavisinin yapıldığı gruptur.

Kardiyolojik problemi olan hastalarda tedavi önerileri:

a) Düşük risk grubu:

1) Asemptomatik olgular; 3'ün altında koroner arter hastalığı risk faktörünün varlığı (cinsiyet hariç): Bu grup hastalar erektil disfonksiyon tedavilerine uygun adaydırlar. Bu olgularda seksüel aktivite veya erektil disfonksiyon tedavisi ciddi kardiyak risk taşımamaktadır. Rutin takipler yeterlidir.

2) Kontrol altına alınmış hipertansiyon varlığı: Bu hastalardaki erektil disfonksiyon medikal tedaviyle tedavi edilebilmektedir. Bazı antihipertansifler de seksüel disfonksiyona yol açmaktadır. Bunlardan β blokerler ve tiazide grubu diüretikler en önemlileridir (5). Kalsiyum kanal blokerleri ve angiotensin konverting enzim inhibitörleri daha az, alfa blokerler ise en az erektil disfonksiyon yapıcı etkiye sahiptir. Buna karşın antihipertansifi değiştirmek nadiren erektil disfonksiyonu düzeltmektedir. Düzelmeye olamazsa genellikle 2-4 hafta içinde olmaktadır. Antihipertansifler kadında da cinsel cevabı azaltmaktadır. Hipertansiyonu tedavi edilmemiş kardiyovasküler hastalarda ED insidansı %17 bulunurken, antihipertansif kullananlarda bu oran %25'in üzerinde bulunmuştur (6). β blokerler MI sonrası hastalarda ve kalp yetmezliğinde prognostik öneme sahip olduğu için ani olarak kesilmemelidir (7).

3) Hafif derecede, stabil anjina varlığı (araştırılmış veya tedavi edilmiş): Bu hastalarda seksüel aktiviteye bağlı kardiyak risk, seksüel aktivitesiz kardiyak riskten farklı değildir. Önemli olan nitritlerin sildenafil kullanımına kontrendikasyon teşkil etmesidir.

4) Başarılı koroner revaskülarizasyon sonrası: Koroner

arteriyel bypass veya anjioplasti ve stent sonrası seksüel aktiviteye bağlı kardiyak risk tamamen revaskülarizasyonun yeterliliğine bağlıdır. Kişinin rezidüel iskemisi yoksa düşük risk grubu kabul edilmelidir.

5) Komplikasyonsuz geçirilmiş myokard infarktüsü (MI) öyküsü: 6-8 hafta önce geçirilmiş MI hikayesi olan hasta asemptomatikse, yeni iskemi gelişmiyorsa ve MI sonrası-stress testi negatif ise, koitusun başlatacağı iskemi riski düşüktür. Enfarktüs sonrası en riskli dönem ilk 2 haftadır. Bu dönemdeki cinsel ilişki reenfarktüse, kardiyak rüptüre ve aritmilere yol açabilmektedir. MI dan bir süre sonra hasta 4-5 MET'lik bir egzersiz testini geçerse risk düşmektedir. MI sonrası egzersiz, seksüel aktivite esnasında myokardın oksijen tüketimini azaltmaktadır. Klasik olarak MI sonrası seks 6-8 hafta sonra önerilmektedir. Seçilmiş bazı hastalarda MI sonrası stres testi uygulanırsa bu süre 3-4 haftaya indirilebilir (3,8).

6) Hafif valvül hastalığı: Hafif valvül hastalıklarında ve hatta bazı aort stenoza vakalarında bile risk düşük olup antibiyotik profilaksisi gerekmez oral, intrauretral veya enjektabl ajanlar kullanılabilir.

7) Konjestif kalp yetmezliği (sol ventrikül disfonksiyonu ve/veya New York Heart Association Klas I): Klas I olgularda kalp ile ilgili olay normal fizik aktiviteye semptomsuz olarak müsaade etmektedir, ve dolayısıyla seksüel aktivite artmış risk taşımamaktadır.

Sonuç olarak düşük risk grubunda seksüel aktivite önemli kardiyolojik risk taşımamaktadır. Bu hastalara cinsel aktivite öncesi veya erektil disfonksiyon tedavisi öncesi spesifik kardiyolojik testler ve değerlendirme gerekli değildir (9).

b) Yüksek risk grubu:

Bu hastalarda kardiyak olaylar ciddidir ve önce kardiyoloji uzmanına refere edilmelidir. Seksüel aktivite kardiyolojik durum stabilize olana kadar ertelenmelidir.

1) Unstabil veya refrakter angina; Anjina yeni ortaya çıkmıştır, ciddi hızlanmış, refraktör ve uyku esnasında ortaya çıkan tarzıdır. Bu hastaların fonsiyonel kardiyak rezervi hafif fizik aktiviteye bile kafi gelmemektedir.

2) Kontrol edilemeyen hipertansiyon; Hem akut kardiyak hem de vasküler olaylar gelişebilir (inme gibi).

3) Konjestif kalp yetmezliği(NHHA klas III/IV): Uykuda bile nefes darlığı vardır. Seksüel aktiviteyle kardiyak dekompanzasyon tetiklenmektedir.

4) 2 haftadan önce geçirilmiş MI; Koitusun başlatıldığı reinfarktüs, kardiyak rüptür veya aritmi riskleri taşımaktadır. MI

sonrası 2 hafta seksüel aktivite kesinlikle kontrendikedir.

5) Yüksek riskli aritmiler; Seksüel aktivite esnasında ani ölüm nedenidir.

6) Hipertrofik obstruktif ve diğer kardiyomyopatiler; Senkop ve seksüel aktivite sonrası ani ölüm nedenidir. Bu hastalarda vazodilatatörler intraventriküler gradienti artırdığı için özellikle kaçınılmalıdır.

7) Orta ileri derecede valvül hastalıkları: Ciddi aort stenozu ani ölüm nedenidir.

c) Orta risk grubu:

1) 3 ve daha fazla koroner arter hastalığı riski olan grup (cinsiyet hariç): Bu hastalarda egzersiz stress testi önemlidir. Sedanter yaşam tarzı önemli bir risk faktörüdür.

2) Orta derecede stabil angina

3) 2-6 hafta öncesi geçirilmiş MI; Reenfarktüs ve malign aritmi riski taşır. Bu risk egzersiz stres testiyle ortaya konulur.

4) Sol ventrikül disfonksiyonu ve/veya NYHA klas II konjestif kalp yetmezliği olan grup; Bu hasta grubunda yürüme ile nefes darlığı ortaya çıkabilir. Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu seksüel aktivite ile orta derecede alevlenebilir.

5) Arteriosklerozun kardiyak olmayan sekelinin varlığı (inme, periferik damar hastalığı).

Kardiyak risk değerlendirme ve seksüel disfonksiyon- da algoritm:

1. aşama; Tüm hastalarda seksüel fonksiyon sorgulanmalı, temel testlerden sonra hastanın düşük, orta ve yüksek kardiyak risk gruplarından hangisine dahil olduğu tespit edilmelidir. Orta risk grubundakilerde daha ileri kardiyak testlerle hastanın hangi gruba daha yakın olduğu ortaya konulmalıdır.

2. aşama: Düşük risk grubundaki hastalara seksüel ilişkinin veya erektil disfonksiyon tedavisinin risk taşımadığı anlatılmalı, yüksek risk grubundakilerde ise kardioloji muayenesiyle

stabilizasyonu sağlanmalı ve sonra tekrar değerlendirilmelidir.

Tüm gruplardaki hastalar düzenli olarak 6 aylık aralarla takip edilmeli ve değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak hastaların büyük çoğunluğu düşük risk grubuna dahil olup, bu hastalar seksüel aktivelerini güvenli bir şekilde sürdürebilir veya seksüel disfonksiyon için medikal tedavi alabilir. Orta risk grubundakiler önce kardioloji uzmanınca değerlendirilmeli ve durumlarının düşük veya yüksek risk gruplarından hangisine yakın olduğuna karar verilmeli ve buna göre değerlendirilmelidir. Yüksek risk grubundakilere ise önce kardioloji uzmanınca tedavi uygulanmalı ve kardiyak olay stabilize veya tedavi olduktan sonra tekrar değerlendirilmelidir. Her üç risk grubunda da 6 ayda bir yeni değerlendirme yapılmalıdır (9).

Bir diğer konu ise kardiyovasküler hastalığı olanlara rutin olarak erektil disfonksiyonu (ED) olup olmadığının sorulması konusudur. Bu konu rutin olarak sorulmalı ve değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda ED prevalansı genel popülasyona göre daha fazladır (10). ED bazı hastalarda ortaya konulmamış bir kardiyovasküler hastalığın habercisi de olabilmektedir (11). ED tedavisinde hastalar warfarin kullanıyorsa intrakavernoöz enjeksiyon yerinde ekimoz, intrauretral alprostadil kullanıyorsa uretral kanama ve vacum kullanıyorsa hematoma riski vardır. Hastalar nitrit veya nicorandil kullanıyorsa sildenafil kontrendikedir, apomorfine dikkatli kullanılmalıdır. Hastanın sildenafil kullanması gerekiyorsa nitrit harici bir antiiskemik tedaviye geçilmelidir. Nitrit sildenafil verilmesinden en az 24 sonra alınmalıdır (12). Sildenafil şahıs uzun etkili nitrat preparatları kullanıyorsa, ilaç kesiminden 1 hafta sonra verilebilir. Sildenafil kullanan kişilerin evlerinde bulunan nitratlı preparatları yanlışlıkla almaya karşı uzak yerlerde tutulmaları gereklidir. Sildenafil kullanımı ve bunu takiben cinsel ilişki esnasında hasta göğüs ağrısı hissettiğinde cinsel aktiviteyi durdurarak nitritlerin yaptığı gibi kalbin yükünü azaltmaya çalışmalı, istirahatle antianjinal semptomlar geçmiyorsa olay kardiyolojik acil olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar:

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG ve ark. Impotence and its medical and psychosocial correlates; results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61
2. Meston CM. Sympathetic nervous system activity and female sexual arousal. *Am J Cardiol* 2000;86(suppl):30F-34F
3. Busk RD, Drory Y, Golgstein I ve ark. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: Recommendation of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000;86:175-181
4. Muller JE, Mittleman MA, Maclure M ve ark. Triggering myocardial infarction by sexual activity. *JAMA* 1996;275:1405-9
5. Bansal S. Sexual dysfunction in hypertensive men; a critical review of the literature. *Hypertension* 1988;12:8-10
6. Burchardt M, Burchardt T, Baer L ve ark. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol* 2000;164:1188-1191
7. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997;18:394-413
8. Muller JE, Mittleman MA, Maclure M ve ark. Triggering myocardial infarction by sexual activity. *JAMA* 1996;275:1405-1409
9. Jackson G, Betteridge J, Dean J ve ark. A systematic approach to erectile dysfunction in the cardiovascular patient: A consensus statement-update 2002. *Int J Clin Pract* 2002;56(9):663-671
10. Bortolotti A, Parazzini F, Colli E ve ark. The epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors. *Int J Androl* 1997;20:323-334
11. Kloner RA. Erectile dysfunction and cardiovascular risk factors. *Hosp Pract* 2001;36:41-44
12. Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG ve ark. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:273-282

Hipospadias onarımı sonrası seksüalite

Doç. Dr. Tarkan Soygür, Dr. Murat Akand
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Hipospadias onarımı için çok sayıda cerrahi girişim tanımlanmış ve bunların kısa dönem fonksiyonel sonuçları ve striktür veya fistül gibi erken komplikasyonların insidansı ile ilgili birçok yazı yazılmıştır. Bununla birlikte, şaşırtıcı olarak, hipospadias onarımının uzun süreli sonuçlarına ve hastaların daha sonraki sosyal ve seksüel davranışları üzerine olan etkisine pek değinilmemiştir. Son 30 yılda bu konuları irdeleyen yaklaşık 30 tane belirgin yayın yayımlanmıştır ve bu çalışmaların çoğu az hasta içerdiği ve kontrolsüz olduğu için sınırlı değer taşımaktadır. Ayrıca bu sonuçların çoğu çağdaş uygulamalara artık uygun olmayan cerrahi teknik ve metodlara aittir.

Günümüzde yapılan onarımların çoğu gerçekten normal görünen bir penis oluşturmaktadır ve bu, kısa dönemde hasta ve ürolog için yeterli olmaktadır. Genellikle çocuk ürologları yaşı ilerleyen hastaları başka bir uzmana bırakmayı tercih ettikleri için erişkin dönemdeki seksüalite ve sosyal davranışlar gibi konularla ilgili fazla bilgi sahibi olamamaktadır. Ayrıca uzun süreli takiplerin, hastalara genital anormalliklerini hatırlatarak psikolojik problemlerin ve kaygıların provoke olmasına neden olabileceği ve hastalara zarar verebileceği konusunda tartışmalar da mevcuttur.

Hipospadias literatürü seçici olarak incelendiğinde, genellikle sadece 2 yıllık takiplerin yeterli olduğunu ve buradan hareketle hipospadias onarımının uzun dönem sonuçlarının tahmin edilebileceği görüşüne varıldığını destekleyen çalışmalara rastlanabilir (1,2). Bu çeşit çalışmalar kısa dönem hasta memnuniyetinden yola çıkarak uzun dönem sonuçların tahmin edilebileceğini öne sürmektedir. Bu yazı hipospadiasın uzun dönem sosyal ve seksüel yönleri ile ilgili bilgileri özetlemektedir.

Hipospadiasın uzun dönem sonuçları ile ilgili literatürün hemen hemen hepsi açıkça anormal bir penise yol açan, modası geçmiş, “ventralize edici” gömük deri şeridi onarımı yapılan hastalar ile ilgilidir. Bu nedenle hem pediatrik hem de erişkin hastaların takip çalışmalarında belirgin düzeyde fonksiyonel, sosyal ve psikoseksüel rahatsızlık bildirilmesi şaşırtıcı değildir. Son zamanlardaki meayı glansın

apeksine getiren “terminalize edici” metodların uzun dönem sonuçları hakkında hala çok az bilgi bulunmaktadır.

Primer olarak hipospadias onarımının sosyal ve seksüel sonuçları üzerinde odaklanan yaklaşık bir düzine çalışma bulunmaktadır. Her ne kadar bu çalışmaların bazılarında (4-13) bir miktar kontrol bilgisi bulunsun da bunların çoğunda direkt olarak karşılaştırılabilir sonuçlar bulunmamakta ve ayrıca birçok vakada rölatif olarak az sayıda hasta yer almaktadır. Bununla birlikte, bu çalışmalar beraber değerlendirildiğinde hipospadias cerrahisinden sonra artmış emosyonel rahatsızlık düzeyini işaret etmektedir. Blotcky ve Grosman (7) çeşitli genital operasyonlar geçiren 15 hastanın üçte birinde emosyonel rahatsızlık kanıtı bulmuştur. Berg ve Berg (9), ve Sandberg ve ark. (12) hipospadiaslı çocukların ve erişkinlerin daha feminen bir rol ve karşı cins davranışı tercih ettiğini, ve erkekliklerinden daha az emin olduklarını göstermiştir. Ancak hiçbir yayında aşikar homoseksüellik insidansının arttığını gösteren kanıt ortaya konulamamıştır. Bracka'nın çalışmasında (3) 213 hastanın 6'sı homoseksüel bir yaşam biçimini kabul etmiştir ve bu hastaların hepsi hipospadiasın bununla ilişkili bir faktör olduğunu, daha çok insidental bir durum olduğunu belirtmiştir. Hipospadiaslıların penil deformitelerinden dolayı alay konusu olmayı bekledikleri veya korktukları için seksüel ilişki kurmada pasif kaldıklarını gösteren oldukça fazla kanıt bulunmaktadır. Bracka'nın serisinde genç erişkin hastaların %40'ı hipospadiasın kişisel ilişkilerini engellediğini düşünmektedir. Yine de çoğu hastada hayal kırıklığı çoğunlukla bastırılmıştır; sadece küçük bir azınlık agresif, kriminal veya seksüel sapıklık düzeyinde davranış paterni göstermiştir. Berg ve ark. serilerinde hipospadiaslı hastaların daha düşük sosyal yetenek gösterdiğini ve daha az yetenek gerektiren işlere sahip olma eğiliminde olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte, Mureau ve ark. (4) yaptıkları daha geniş bir çalışmada, hipospadiaslı hastalar ile kontrol grubu arasında sosyoekonomik durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır. Hipospadiaslı hastaların Bracka'nın çalışmasında da olduğu gibi (3), kala-

balık yerlerde üstlerini değiştirirken veya umumi tuvaletleri kullanırken genitelyalarını saklamaya daha çok eğilimli olduklarını tespit etmişlerdir.

Çocukların 18 ay ile 3 yaş arasında hospitalizasyonla kolay baş edemediği genel olarak kabul görmüştür, ve pediatrik üroloji deneyimi olan doktorlar bu periyodun en çok kaçınılması gereken zaman olduğunu tespit etmişlerdir. 1980'lerin başlarında Kuzey Amerika'dan iki yayında (14,15) hipospadias tedavisinin 18 aylıktan önce tamamlanmaya çalışıldığı, ve böylelikle cinsiyetinin farkında olmadan önce operasyon bitirildiğinde çocukların psikolojik olarak daha az zarar göreceği bildirilmiştir. Anestezi, enstrümentasyon ve sütür materyalindeki yeniliklerle bu gerçekçi bir görüş olmuştur ve bu yüzden çoğu pediatrik ürolog tarafından benimsenen bir politika halini almıştır. Berg ve Berg (11) tarafından tanımlanan "kastrasyon kompleksi"nin hastanın erken yaşlarda opere edilmesiyle kolayca önlenebileceği tartışılabilir bir durumdur. Bracka hipospadiyas nedeni ile operasyon geçiren ve psikoseksüel sorunu bulunmayan erişkinlerde nadiren 4 veya 5 yaşından önce hospitalizasyon öyküsü bulunduğunu saptamıştır. Bu yüzden hastaların tercihi ile halen 3 yaşından sonra operasyon yapmayı tercih etmektedir. Yine Bracka tek ve çift seanslı onarım geçiren hastaların psikoseksüel davranışları arasında da anlamlı bir fark bulunmadığını kaydetmiştir. Günümüzde hipospadiasın modern cerrahi tedavisi eskiye oranla daha az sıkıntılıdır. Daha az komplikasyon ile birlikte daha az fiziksel travma, ve daha iyi postoperatif fonksiyon ve kozmetik sonuç mevcuttur. Hospitalizasyon daha kısadır. Ailelerin olaya aktif olarak katılımı teşvik edilmektedir. Öğretmenler, oyun liderleri, videolar ve oyunlar çocukları meşgul ederek psikolojik sıkıntı çekmemelerine yardımcı olmaktadır. Bracka kendi serisinde hastaların ikinci basamak operasyon için hastaneye sevk ederek geldiklerini belirtmektedir (3). Daha önceki hastalara oranla bu hastaların daha az psikolojik problem yaşayarak büyüyeceklerine inanılmaktadır. Mureau ve ark.nın (4) geniş kapsamlı ve dikkatlice kontrol edilmiş takip çalışmalarında istatistiksel analiz ile "tedavinin tamamlandığı yaş veya operasyon sayısı ile psikoseksüel uyum arasında belirgin bir korelasyon olmadığı"nı belirtmesi bu görüşü desteklemektedir.

Hipospadias veya hipospadias cerrahisinin fiziksel matürasyonu geciktireceğine dair bir kanıt bulunmamaktadır. Puberte başlangıcı, mastürbasyon başlangıcı ve sıklığı gibi önemli noktalar ile ilgili eldeki bilgiler bunların normal olduğunu düşündürmektedir. Bracka (3) düzenli bir partneri

olmayan genç erişkinlerin %80'nin haftada en az iki kez, %30'nun ise her gün bir kez mastürbasyon yapmakta olduğunu belirtmektedir. Seksüel istekte azalma gözükmemektedir, fakat bu istek açığa vurulamayabilir. Bununla birlikte 1970'lerin ortalarında Avellan (16) ve Kenawi (17) tarafından yapılan çalışmalar ile son zamanlarda Mureau ve ark. (4) tarafından yapılan ve seksüel uyumda gecikme olmadığını bulan çalışma arasında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. 1970'lerde diğer araştırmacılar daha az iyimser olmuştur; Farkas ve Hynie (18) hipospadias onarımına bağlı fiziksel yetersizliklerin bir sonucu olarak yetişkin seksüel fonksiyonda sıkça problem olduğunu bildirmiştir. Bu serideki 96 hastanın 25'i nadiren ilişkiye girmiş, 31'i ise yetersizlik ve aşağılık duygularıyla ilişkiye girmeye çekinmiştir. Keza 1981'de Berg ve ark. (5) ve 1989'da Bracka (3) tarafından yapılan sonraki çalışmalarda genital yetersizlik ile ilgili kaygılardan dolayı erişkin seksüel fonksiyonda azalma tespit edilmiştir. Bracka'nın bir çalışmasında (20) seksüel deneyimi olan hastaların %88'i seksüel çıkışlarını 21 yaşında elde etmiştir; ortalama sekse başlama yaşı hafifçe (17.3 yaş) yükselmiştir. Bu son sonuç belirgin olarak bireylerin genital algısına bağlı olarak değişim göstermiştir. Penisinin normal görüldüğünü düşünen hastalarda sekse başlama yaşı 15.6'ya düşmüştür. Spektrumun diğer ucunda ise penislerinin hala deforme görüldüğünü düşünen hastalarda bu ortalama 19 yaşa kadar gecikmiştir. Benzer olarak, erken sekse başlayanlar kendilerinden daha eminken "geç başlangıçlılara" göre daha fazla seksüel partnerleri olup öz saygıları daha yüksek bulunmuştur.

Hipospadias cerrahisi sonrası kozmetik görünüm ile ilgili bir standardizasyon yoktur. Mükemmel sonuç bildiren çalışmalarda, mükemmelin bir tarifi yapılmamaktadır. Küçük bir çocuk, penis fonksiyonunun sosyal ve seksüel boyutu henüz ilgisini çekmediği için estetik üzerine yorum yapacak durumda değildir. "İyi bir kozmetik sonuç" hastanın gerçekten ne düşündüğünü değil güncel cerrahi modayı yansıtan ve diğer çağdaş metotlarla elde edilene denk olan bir sonuç olarak düşünülebilir. Mureau ve ark. (4) tek basamaklı onarımlara özellikle dikkat çekerek hastanın sonuçları değerlendirmesi ile cerrahin değerlendirmesi arasında zayıf bir korelasyon olduğunu, hastaların cerrahlara göre sonuçlardan daha az memnun kaldıklarını belirtmiştir.

Daha önceki dönemlere ait onarımlarda bazı yazarlar terminal meatusa ihtiyaç olmadığını ve bu şekildeki kozmetik sonuçların tamamen kabul edilebilir düzeyde olduğunu öne sürmüşlerdir. Sommerlad (15) tarafından yapılan

erişkin takip çalışmaları bunun açıkça aksini göstermiştir. Bracka'nın (3) çalışmasında genç erişkinlerin %72'si normal görünüm elde edilmesinin normal fonksiyon elde edilmesi kadar önemli olduğunu belirtmiştir. Gerçekten çalışmadaki hastaların %44'ü yetersiz kozmetik sonuçlar nedeniyle daha ileri revizyonel cerrahi istemişlerdir. Bunların üçte ikisi spesifik olarak onarımların tatmin edici olmayan görünümleri için kaygılanmışlardır. Mureau ve ark. (4) hipospadias hastalarının %80'inin penil görünümünleri hakkında endişe duyduklarını ve %24'ünün de seksüel kontakt aramada yeteri kadar inhibe olduklarını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada adelösanların en yüksek memnuniyetsizlik oranına sahip oldukları ve hastaların yaklaşık yarısının fonksiyonel veya kozmetik açıdan daha iyi sonuç istediği gösterilmiştir. Bu çalışmalardan genel olarak anlaşılan başka bir nokta ise sosyal ve seksüel anksiyete kadar belirgin fonksiyonel anksiyete yaşayan hastaların bile penil problemleri için yardım istemede çekingen olduklarıdır. Utanma, bilgisizlik ve boyun eğmeden dolayı direkt sorulmadıkça sorunlarını, kaygılarını gönüllü olarak açıklamamaktadırlar.

1980'lerde tek basamaklı "terminalize edici" onarımların popüler olması kozmetik sonuçta tam olmasa da fonksiyonel sonuçta belirgin bir düzelme sağlamıştır. Genç erişkin jenerasyonun çoğunlukla bu prosedürlerin sonucu olan, terminal yerleşimli ancak anormal görünümlü olabilen orifisten memnun olup olmayacağı ile ilgili uzun dönem bilgiler yeni milenyumda elde edilecektir. Günümüzde pediatrik ürologlar, sadece doğru yerleşimli değil aynı zamanda normal yarı benzeri görünümlü meatus yapabilmek için uğraşmaktadır; hatta bazıları için bu, tek basamaklı onarım rahatlığından vazgeçme anlamına gelmektedir. İntraoperatif artifisyonel ereksiyon testlerinin uygulanmasından önce düzeltilmeden kalan kordi sıkça karşılaşılan bir durumdur. Bracka'nın çalışmasındaki erişkinlerin %18'inde takipte ereksiyonda 30°'den fazla rezidüel kurtatür bulunmuştur (3). Bu hastaların yarısından fazlası kurtatürlerin cerrahi olarak düzeltilmesini istemiştir. Kordinin düzeltilmesini isteyenlerin yarısından fazlası bunun majör bir fiziksel handikap olduğunu düşünürken diğerleri bunun sadece sıkıntı verici bulmuştur. Psikolojik impotans, deri eksikliği, fimozis, hassas skarlar, yumuşak glans ve meatal görünümünden kaynaklanan rahatsızlık seksüel zorlanmanın diğer nedenleri olarak bildirilmiştir. Gelişen sofistike yöntemler ile bu gibi problemlerle seyrek olarak karşılaşılması beklenmektedir. Üstesinden gelmesi daha zor olan problem kötü ejakülasyon kalitesidir. Ejakülasyon

na ait problemler, korpus spongiosum desteği olmadan uzun gevşek deri tübü bulunan proksimal hipospadias onarımlarında sık görülen bir özelliktir. Bir seride hastaların %33'ü sadece bir damla ejakülat çıkartabilmiş ve %4'ünde ise orgazmdan sonra elle müdahale edilmedikçe hiçbir şey gelmemiştir. Bu, "ölü boşluk" problemi daha sonra zayıf gelişen bulbospongios kas ve konjenital utrikulus bulunması ile birleşebilir. Gömük deri şeridi onarımları özellikle kavernoöz, irregüler kalibreli yeni üretra oluşturmaya eğilimlidir. Transvers tübülerize ada flebi (Duckett) onarımlarının karşılaşılabilen bir komplikasyonu neo-üretra divertikülleri ya da "megalo-üretra" dır. Burada da ejakülasyon yetersiz olabilmektedir.

Penis boyu hastalar tarafından yaygın olarak belirtilen bir kaygıdır ve proksimal hipospadiaslı olguların üçte birinden fazlasında önemli kaygı oluşturmaktadır (3). Bir çalışmada gevşek, stretch ve erekte ölçümlerle değerlendirildiğinde penil uzunluk ile hipospadiasın şiddeti arasında belirgin bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (3). Gelişimsel olarak hipospadias penisin inkomplet maskülinizasyonunu temsil ettiği için bu bulgular beklenebilir. Her ne kadar penis boyu sosyal ve seksüel anksiyete için majör bir neden olsa da, hastalar bir kere başlangıçtaki inhibisyonlarının üstesinden gelip ilişkiye girmeye başlayınca kısa erekte uzunluk şaşırtıcı olarak az sayıda fonksiyonel zorluğa neden olmaktadır (3). Hastaların 9 cm kadar uzunlukla bile tatmin edici ilişkiye sahip olabildikleri tespit edilmiştir.

Son olarak hipospadias onarımından sonra fertilité değerlendirilmiştir. Hipospadias nedeni ile opere olan 213 hastanın 169'unda temel fertilité testleri yapılmış ve bu hastaların yarısında sperm sayısı 50 milyon/ml'den, ve dörtte birinde ise 20 milyon/ml'den az bulunmuştur (20). Ancak sperm sayısı 20 milyondan az olan hastaların yarısında inmemiş testis, varikosel, torsiyon, travma veya kromozomal anomali öyküsü gibi oligospermi için potansiyel nedenler bulunmuştur (20). Geri kalanında düşük sperm sayısı için belirgin bir neden bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarının, normal oluşturan parametrelerin laboratuvarlar arasında farklılıklar göstermesinden ve kontrollü bir çalışma olmamasından dolayı, önemi belirsizdir. Hipospadias veya hipospadias onarımları ile fertilitenin birlikteliğini araştırarak prospektif kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

Hipospadias onarımının uzun dönem sonuçları ile ilgili yayınlar sonuçları açısından üniform değildir. Bunlar, dikkatli şekilde oluşturulmuş ve istatistiksel olarak kontrollü bilimsel çalışmalardan, zayıf anektodal raporlara ka-

dar değişmektedir. Yaş ve araştırma protokollerinin spektrumundaki farklar, onarım tipleri ve cerrahi standartlarındaki değişkenlik sonuçları karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Oldukça iyimser değerlendirmeler mevcuttur (2), fakat bunlar eğer klinisyenler kendi hastalarını gözden geçiriyorsa veya bireysel olarak tercih edilen bir tedavi metodunu irdeliyorsa kişisel önyargıları yansıtabilir. Birçok bağımsız çalışma hipospadias cerrahisinden sonra hastanın memnuniyetsizliğini yansıtan, belirli bir sosyal ve seksüel morbidite olduğunu kabul ediyor görünmektedir. Cerraha göre, hastalar tarafından daha fazla önemsenen iyi kozmetik görünümün önemi tam olarak değerlendirilememektedir. Lokal flepler kullanılarak yapılan tek basamaklı onarımların gelecek nesil hipospadiaslı gençlerde meatal kozmetik görünüm açısından memnuniyetsizliğe neden olabileme ihtimali vardır. Pediatrik ürologlar arasındaki trend üretral plağın bölünmesinden ve kademeli cerrahiden kaçınmak, çok minör kordileri kabul etmek ve daha ciddi kurvatürlerin düzeltilmesi için Nesbit tunika plikasyonlarını kullanmak şeklindedir. Ciddi kordilerde üretral plak bölünmeden yapılan Nesbit düzeltmelerinin adölesan gelişim fazından sonra penis boyu ve ereksiyonlar üzerindeki etkisi net olarak bilinmemektedir. Hipospadias onarımı sırasında sirkumsizyon, dini veya kültürel tutum ya da estetik kaygı nedeni ile tercih edilen ya da edilmeyen bir durum olabilir. Sünnet derisinin varlığı veya yokluğu çocuklarda akranlarının yorumlarına veya kızdırmalarına neden olabilir. Bu nedenle şimdilerde bazı toplumlar-

da hipospadias onarımında sünnet derisinin korunmasına çalışılmaktadır. Bu, kısa dönem memnuniyet oranlarının gelişmesini sağlayabilir; ancak bu rekonstrükte sünnet derisinin hasta seksüel olarak aktif hale geldiğinde tatminkar şekilde fonksiyon görüp görmeyeceği bilinmemektedir. Bazı merkezlerin deneyimi yüz güldürücü değildir (21,22). Fakat objektif sonuçlar ancak sünnet derisinin rutin olarak korunduğu merkezlerde yapılan uygun takip çalışmaları ile ortaya konacaktır. Geç çocukluk veya adölesan döneminde yapılan multipl operasyonların psikoseksüel anksiyete olasılığını artırdığı eski çalışmalardan bilinmemektedir. Bununla birlikte, hayatın ilk veya üçüncü yılında yapılan modern hipospadias onarımı arasında uzun dönemde farklılık olup olmadığı bilinmemektedir. Sonuç olarak, hipospadiaslı çocukların, gerek primer patolojiler nedeni ile ve gerekse geçirdikleri operasyonlar nedeni ile ileride bir takım seksüel ve psikososyal sorunlar ile karşılaşma olasılıkları vardır. Hali hazırdaki bilgiler, yeterli primer onarım geçiren çocukların tatmin edici bir cinsel hayat yaşayabildikleri yönündedir. Hipospadias ile infertilite arasında, ereksiyon ve ejakülasyondan kaynaklanan nedenler dışında net bir birliktelik gösterilememiştir.

Hipospadias ile ilgili tek bir standart cerrahi yöntemin olmayışı, sonuçların değerlendirilmesi ve yorumlanması arasında hasta ve hekimler arasında bazı farklılıkların bulunması nedeni ile objektif sonuçlara ancak hastaların seksüel olgunluğa erişene kadar prospektif olarak aktif bir şekilde takip edilmesi ile ulaşılabilecektir.

Kaynaklar:

1. Hinderer UT, Duran FR, Caravaca MP, Hypospadias repair. In: Golwyn RM, ed. Long Term Results in Plastic and Reconstructive Surgery. Vol 1, 1st edn. Boston: Little, Brown and Co. 1980.
2. Johanson B, Avellan L. Operated hypospadias. In: Goldwyn RM, ed. Long Term Results in Plastic and Reconstructive Surgery. Vol 1, 1st edn. Boston: Little, Brown and Co. 1980.
3. Bracka A. A long-term view of hypospadias. Br J Plast Surg 1989; 42: 251-5
4. Mureau MA, Slijper FM, Nijman RJ, van der Meulen JC, Verhulst FC, Slob AK. Psychosexual adjustment of children and adolescents after different types of hypospadias surgery: a norm-related study. J Urol 1995; 154: 1902
5. Berg R, Svensson J, Astrom G. Social and sexual adjustment of men operated for hypospadias during childhood: a controlled study. J Urol 1981; 125: 313-7
6. Robertson M, Walker D. Psychological factors in hypospadias repair. J Urol 1975; 113: 698-700
7. Blotcky MJ, Grosman I. Psychological implications of childhood genitourinary surgery. J Am Acad Child Psych 1978; 17: 488-97
8. Berg R, Berg G, Svensson J. Penile malformation and mental health. A controlled psychiatric study of men operated for hypospadias in childhood. Acta Psych Scand 1982; 66: 398-416
9. Berg R, Berg G. Penile malformation, gender identity and sexual orientation. Acta Psych Scand 1983; 68: 154-66
10. Berg R, Berg G, Edman G et al. Androgens and personality in normal men and men operated for hypospadias in childhood. Acta Psych Scand 1983; 68: 167-77
11. Berg G, Berg R. Castration complex. Evidence from men operated for hypospadias. Acta Psych Scand 1983; 68: 143-53
12. Sandberg DE, Meyer-Bahlburg HFL, Aranof GS et al. Boys with hypospadias: a survey of behavioural difficulties. J Paed Psychol 1989; 14: 491-514
13. Purschke C, Standke M. Psychological characteristics of boys with hypospadias. Paediatric Grenzgebiete 1993; 31: 175-85
14. Manley CB. Elective genital surgery at one year of age. Psychological and surgical considerations. Surg Clin North Am 1982; 62: 941-53
15. Schultz JR, Klyklo WM, Wacksman J. Timing of elective hypospadias repair in children. Paediatrics 1983; 71: 342-51
16. Avellan L. The development of puberty, the sexual debut and sexual function of hypospadias. Scand J Plast Reconstr Surg 1976; 10: 29-44
17. Kenawi MM. Sexual function of hypospadias. Br J Plast Surg 1976; 47: 883-90
18. Farkas L, Hynie J. After effects of hypospadias repair in childhood. Postgrad Med 1970; 47: 103-5
19. Sommerlad BC. A long-term follow-up of hypospadias patients. Br J Plast Surg 1975; 28: 324-30
20. Bracka A. Sexuality after hypospadias repair. BJU Int 1999; 83: Suppl. 3: 29-33
21. Bracka A. Hypospadias repair: the two-stage alternative. Br J Urol 1995; 76: 31-41
22. Bracka A. A versatile two-stage hypospadias repair. Br J Plast Surg 1995; 48: 345-55

Peyronie hastalığı olan hastalarda klas I ve II antijen sıklığının prospektif analizi

Hauck EW, Hauptmann A, Weidner W, Bein G, Hackstein H.
J Urol, 170:1433-1466, 2003.

Peyronie hastalığının patogenezi günümüzde hala tam olarak anlaşılamamıştır. Temel neden olarak tekrarlayan mikrotravma ile birlikte fibrin birikimine ve daha sonra skar oluşumuna yol açan yara iyileşme sürecinin indüklenmesi tartışılmıştır. "Transforming growth factor-b" de önemli bir role sahip gibi görünmektedir. Enfeksiyonun neden olduğu otoimmün reaksiyonlar veya HLA sisteminin bazı allelleri ile birlikte olan genetik yatkınlık da bu bakımdan tartışılmaktadır. Klass I HLA-A, B ve C proteinleri bütün çekirdekli hücrelerde varken, klass II HLA-DR, DQ ve DP proteinleri esas olarak antijen gösteren hücrelerde bulunur.

Peyronie hastalığı ile HLA antijenlerinin olası birlikteliği, sayıları 4 ile 52 arasında hasta içeren nispeten az popülasyonlu 10 çalışmada araştırılmıştır. Özellikle HLA-B7 çapraz reaksiyon grubunun antijenleri ile birliktelik tanımlanmıştır. Aksine, 2 çalışmada klass I antijeni ile birliktelik gözlenmemiştir. HLA-A1, HLA-B8, HLA-Cw7, HLA-DQw2, HLA-DR1, HLA-DR3, HLA-DRw6 ve HLA-DQ5 antijenlerinin de Peyronie hastalığı birlikteliği bildirilmiştir.

Bu çalışmada yazarlar literatürdeki heterojen veriler temelinde Peyronie hastalığı olan hastalarda HLA klas I ve II antijenleri prospektif olarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak analiz etmişler.

Yaş ortalamaları 53.3 olan 153 Peyronie hastası çalışmaya alınmış. Dorsal plağı olanlar çalışmaya alınırken ventral plağı olanlar çalışma dışı bırakılmış. Tüm hastalarda plak sayısı, fotoğraf ile eğriliğin derecesi ve penil ultrasonografik inceleme yapılmış. Kontrol grubu olarak yaş ortalaması 30.2 olan kemik iliği vericileri alınmış (HLA

klas I için 2450 ve HLA klas II için 316). Ayrıca sonuçlar normal Alman kohort grubunun 14835 sağlıklı kemik iliği vericilerinin HLA verileri ile karşılaştırılmış. Kontrol grubunda kadınlar da varmış. HLA klas I tiplemesi lenfosit toksisite testi ile yapılmış. HLA-DR antijenleri standart PCR yöntemi ile tiplenmiş. İstatistiksel analizler SSPS 10.0 bilgisayar programı ile yapılmış. Ki-kare testi ve Bonferro-ni yöntemi kullanılmış. $p<0.05$ önemli olarak kabul edilmiş. Dupuytren kontraktürü olan 38 hasta ayrı olarak analiz edilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmış. 154 hastanın ortalama öykü süresi 23.3 ay olarak bulunmuş. Hastaların %37.7'sinde kalsifiye plak ve %24.7'sinde de Dupuytren kontraktürü saptanmış. Çalışma grubundaki hastalarda, HLA-A, B ve C veya HLA-DR antijen görülme sıklığında her iki kontrol grubuna göre önemli fark bir görülmemiş. Ayrıca 38 hastalık Dupuytren kontraktürü grubu da klas I ve II HLA antijenlerinin dağılımı bakımından kontrollerle önemli bir fark göstermemiş.

Bu prospektif, kontrollü çalışma Peyronie hastalığında literatürde bilinen en geniş HLA antijen araştırmasıdır. Çalışma sonuçları, Peyronie hastalığı ile klas I ve II HLA antijenleri varlığı arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Çevirenler:

Dr. Fatih Tarhan

Doç. Dr. Uğur Kuyumcuoğlu

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği

Penil protez enfeksiyonlarında tanı, tedavi ve korunma

Carson CC,
Int. J. Impot Res. 2003 Oct; 15 Suppl 5: S139-46

Protezlerle bağlı enfeksiyonların her tür artifişiyel materyallerde olabildiğı belirtilmektedir. Bu enfeksiyonlar protez implantasyonunun en kötü cerrahi komplikasyonudur. Mekanik bozulma, penil protezler gibi kompleks protezlerin en sık komplikasyonu olsa da, enfeksiyon hala en korkutucu komplikasyon olmayı sürdürmektedir.

Proteze bağlı enfeksiyonlar sıklıkla aletin çıkarılması, kullanamama, fonksiyon kaybı, doku kaybı ve bir sonraki implantasyonu yapma güçlüğü ile sonuçlanır. Penil protez enfeksiyonlarından korunmanın maliyeti enfeksiyon olduktan sonraki tedaviye göre minimaldir. Enfekte protezin tedavi maliyeti orijinal protezin maliyetinin altı katıdır.

İmplant protezle bakterinin karşılaşma zamanı hala tartışmalı olmasına rağmen bakterilerin implantasyon sırasında protezde kolonize olduğu belirtilmektedir. Ancak bakteri protez materyali ile hematogen veya lenfojen yayılımı da buluşabilir.

Patojenik Organizmalar:

Stafilokok türleri özellikle de, *S. Epidermidis*, penil protez enfeksiyonlarında en sık idantifiye edilen ve enfekte penil protez hastalarının %35 - 56'sinde izole edilen bakteridir. *S. Epidermidis* ve diğer stafilokok türleri enfeksiyöz aktivite ve kapasitelerini artırıcı glikokaliks biyofilm üretme yeteneğine sahiptirler.

Gr (-) enterik bakteriler de protez enfeksiyonlarına yol açabilirler. Montague ve ark, penil protez enfeksiyonlarının %20'sini Gr (-) bakterilerin yaptığını belirtmişlerdir. Bu Gr (-) bakterilerle oluşan enfeksiyonlar, implantasyon sonrası enfeksiyon oluşma süresine göre, stafilokokların ortalama 5.75 aylık enfeksiyonuna göre 1 aydan daha kısa bir sürede oluşmaktadırlar. Genellikle ciddi enfeksiyonlarda Gr(-) organizmalar, *Bakteroides* gibi anaerobik organizmalar ile birlikte bulunur ve peniste gangren oluştururlar. Fungus ve mycobacteria gibi diğer organizmalar da protez enfeksiyonu oluşturabilirler.

Protez Enfeksiyonları İçin Risk Faktörleri:

Penil protez enfeksiyonları insidansını artıran risk faktörleri hem hastayı hem de kolaylaştırıcı faktörleri içerir. Uzun süre hastanede kalma, operasyon sırasında daha virulan protezlerin oluşması yönünde ciltteki florayı değiştirerek risk oluşturur. Yara yeri enfeksiyonlarını azaltmada operasyon günü hastaneye yatırma oldukça faydalıdır. Diğer hasta faktörleri de bazı hastalarda enfeksiyon riskini artırır. Non diabetiklere göre (%4), diabetiklerde (%8.7) daha sık enfeksiyon görülmektedir. Bu enfeksiyonlar açlık kan şekeri, insulin bağımlılığı veya glikolize hemoglobin A1C ile belirlenemez. Enfekte veya enfekte olmayan diabetik veya non diabetik hastalarda ortalama Hb A1C düzeylerinde farklılık bulunamamıştır.

Çeşitli serilerde implantasyon sırasındaki diğer cerrahi uygulamaların ve tekrarlayan implantların enfeksiyon riskini artırdığı belirtilmektedir. Fallon ve Ghanem'in serisinde penil protez implantları ile aynı anda sirkumsizyon yapılmasının enfeksiyon riskini anlamlı derecede artırdığı belirtilmektedir. Jarow rekonstruktif veya eş zamanlı cerrahi gereksinimi olmayan hastaların %1.8 lik enfeksiyon oranına göre rekonstruktif cerrahi gerektirenlerin oranını %21.7 olarak belirtmiştir. Carson ve Noh, Gor-tex veya dakron gibi ek yabancı cisinlerin kullanılmasının enfeksiyon riskini artırdığını belirtmişlerdir. Paraplejili, spinal kord hasarlı veya diğer nörolojik defisitli hastaların, anlamlı derecede immün yetmezliği olan hastaların enfeksiyon riski de artmaktadır.

Enfeksiyonu Önleme:

Penil protez uygulama ve takibinde cerrahi enfeksiyonları önleme çok önemlidir. Operasyon öncesi hastanede kısa kalış süresi düşük virulansı devam ettirmede ve cilt florasının değişmemesini sağlamada önemlidir. Cerrahiden önce idrarın steril tutulması ve cilt ve diğer tedavi edilebilir enfeksiyonların eliminasyonu önemlidir.

Preoperatif profilaktik antibiyotik kullanımı tartışmalı olmasına rağmen uygulanmaktadır. Protez enfeksiyonu tedavi maliyetlerinin çok yüksek olması nedeniyle perioperatif antibiyotik ekonomik olarak düşünülmelidir.

Sefalosporin ve florokinolonların çoğu perioperatif uygulamada etkili olduğu gösterilmiştir. Çoğu antibiyotik cilt düzeyine ek olarak korpus kavernoza da penetre olmaktadır.

Operasyon salonunun özellikleri de enfeksiyonu önlemede kritik rol oynar. Cerrahi salon trafiğinin sınırlandırılması, uygun steril teknik, minimal doku travması, kısa açma zamanı ve etkili yara kapanması önemli değişkenlerdir. Yara yeri temizliği operasyon öncesinde yapılmamalı, ameliyat salonunda ve minimal travma ile yapılmalıdır.

Hematojen enfeksiyonların daha geç enfeksiyonlar yaptıkları belirtilmektedir. Ciddi hematojen bakteriyemi enfeksiyonların yayılmasına ve protezde kolonizasyona neden olabilir. Küçük cerrahi uygulamalar veya dental uygulamalarda antibiyotik profilaksisi hala tartışmalıdır.

Diğer risk faktörleri olarak kanıtlayacak kesin veriler olmamasına rağmen çok miktarlarda protez takan merkezlerde nadiren uygulayanlara göre daha az enfeksiyon oluşmaktadır. Cerrahi yaklaşım şekli (skrotal veya infrapubik) enfeksiyon gelişimini etkilemiyor gibi görünmektedir. Önlemlerden biriside kullanılan kateterlerin antibiyotik ile kaplanmasıdır. Raad ve ark in vitro çalışmalarında rifampisin ve minosiklin kombinasyonlarıyla kaplı kateterlerin vankomisinle kaplı olanlara göre *S. epidermidis*, *S. aureus* ve enterokokkus *faecalis*'e karşı daha iyi bir inhibitör aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu kombinasyonun *Candida albicans*'a da etkili olduğu görülmüştür. Santral ve-

nöz kateterlerde de bu kombinasyonun enfeksiyon riskini azalttığı gösterilmiştir.

Bu kombinasyon ile AMS İnhibizon protezi üretmiştir. Protez yüzeyi çevre dokuya postoperatif antibiyotik vermektedir. Verdiği doz çok daha azdır ve kanda düzeyleri belirlenemez.

Mentor şirketi de hidrofilik kaplama uygulayarak kayganlığı artırıp bakteriyel adherensi azaltarak enfeksiyonu azaltmıştır. Bu kaplama postoperatif 24-72 saat protez çevresine antibiyotik verebilecek kadar antibiyotikleri absorbe eder.

Protez Enfeksiyonu:

Penil protez enfeksiyonları klinik ve subklinik olarak ikiye ayrılabilir. Klinik enfeksiyon bazı semptomlarla teşhis edilebilir. Örneğin yeni gelişen penil ağrı, eritem, protez üzerindeki dokuda endurasyon, ateş, drenaj ve aletin ekstruzyonu.

Subklinik protez enfeksiyonları daha sık görülür. Kronik ağrı, migrasyon gibi belirtiler verir. Bunlarda erken salvaj cerrahisi uygulanıp, protez çıkarıldıktan sonra antibiyotik kombinasyonlarıyla irrigasyonun ardından yeni protez takılır. Ciddi enfeksiyonlarda, genitoüriner gangren olasılığında protez derhal çıkarılmalı ve Fournier gibi tedavi edilmelidir.

Çevirenler:

Dr. M. İlker Gündüz,

Dr. Bilal H. Gümüş

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Eretil Disfonksiyon Sistemik Damar Hastalıklarında Iceberg'in Görünen Ucu mu?

Montorsi P, Montorsi F, Schulmann CC.
Eur Urol. 2003 Sep; 44(3):352-4.

Ereksiyon; hipogastrik arter ve peniste arteriyel akımın artması ve venooklusiv mekanizmaların aktivasyonu ile oluşan psikonörovasküler bir olaydır. Eretil disfonksiyonlu (ED) vakaların çoğundan vasküler etyoloji sorumludur. ED'lu vakalarda arteriosklerozla ortak bir çok risk faktörü vardır. Myokard infarktüsü (MI), serebrovasküler olaylar, hipertansiyon ve periferik arter hastalığı olan olgularda seksüel fonksiyon bozuklukları daha fazla bildirilmektedir. ED ve koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki ilişki aynı patolojik NO yolu vasıtasıyla endotel bağımlı dilatasyonda azalma ve geç damarsal yapı anomalilerinin oluşması sonucudur. ED yaygın vasküler bozukluğun, penis kan dolaşımını da etkilemesi sonucudur.

Atheroskleroz tüm damar yataklarını etkileyen sistemik bir bozukluktur. Damar hastalığının klinik bulguları aynı hastada nadiren aynı anda ortaya çıkmaktadır. Penis, kalp, beyin, alt ekstremiteler damarları farklı lümene sahiptir. Penisin rijid ereksiyonu için korpus kavernoşumlarında arteriyel akımın artması gereklidir. Erken safhalarda damar çaplarındaki farklılıktan dolayı penis arterini etkileyen bir plak, geniş çapa sahip koroner arter, karotid ve femoral arterleri daha az etkilemektedir. Atheroskleroz ilerledikçe koroner arter lümeni %50 nin üzerinde daralmakta ve anjinal ağrılar ortaya çıkmaktadır. Daha ileri safhada daha geniş lümene sahip arterleri olan beyin ve periferik damarlar daralmaktadır. Bu varsayım ile küçük arter çapına sahip penil arter, sistemik damar hastalığında iceberg'in

görünen ucunu oluşturmaktadır.

ED'lu olgularda koroner arter hastalığı testi olan egzersiz stres testi %20 (%5-56) oranında pozitif çıkmaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH) klinik olarak ortaya çıktığında, ED prevalansı %44-65 arasında olmaktadır. Yazarlar anjiyografi ile gösterilen 300 KAH vakasında ED prevalansını %49 olarak bildirmişlerdir. ED semptomları, KAH semptomlarından 3 yıl önce başlamaktadır. Geç safhada ise semptomatik KAH'da %86 oranında, periferik arter hastalığında %87 oranında ED tespit edilmektedir.

Akut MI %30-40 vakada KAH'nın ilk bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır. Angiografik olarak %50'nin altındaki darlıklarda ani tıkanma ve enfarktüs daha sık olabilmektedir. Bu durumda ED aterosklerozun ilk semptomu olarak ortaya çıkmamaktadır.

İzole ED vakalarında koroner arter hastalığının ne zaman ortaya çıktığını ortaya koyabilecek çalışmalar gereklidir. Böylece ED, vasküler hastalığın bir erken göstergesi midir, bir diğer deyişle iceberg'in görünen ucu mudur sorusu cevaplanacaktır.

Çevirenler:

Prof. Dr. Ahmet Metin

Doç. Dr. Önder Kayıgil

AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Bolu ve Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Erektile disfonksiyonun tedavisinde sildenafil ve vakum etkili cihazların (VED) birlikte kullanımı

Chen J, Sofer M, Kaver I, Matzkin H, Greenstein A.
J Urol. 2004 Jan; 171:292-295

Günümüzde, erektil disfonksiyonun tedavisinde hastanın seçimi, amaca yönelik modaliteler temel alınmakta olup hasta memnuniyeti terapötik başarı veya başarısızlık durumu ile ilişkilidir. Sildenafil 1998'de erektil disfonksiyonun ilk tedavi seçeneği olarak gösterilirken vakum etkili cihazlar, enjekte edilen ajanlar ve intraüretral vazoaktif aletler gibi geleneksel tedaviler ikincil yaklaşımlar olarak değerlendirildi. Cerrahi tedaviler ise bu tedavi yaklaşımlarını kullanamayan veya başarısız olunan olgularda halen söz konusudur. Sildenafil kullanımı sonrası erektil fonksiyonundan tam memnuniyet sağlayamayan veya invazif tedavilerden kaçınan erkekler vakum etkili aletler (VED) bir seçenek olarak sunulmaktadır. Chen ve ark. VED ve intrakavernöz enjeksiyonların kombine kullanımı ile oluşan faydalı etkiyi rapor etmişlerdir. Bu prospektif çalışmada, kombine sildenafil ve VED tedavilerini, erektil fonksiyonun sağlanmasında bu modaliteleri yalnız kullanıp memnun kalmayan hastalardaki etkinliğini değerlendirilmiştir.

Çeşitli nedenlerden, 6 aydan fazla erektil disfonksiyon tanımlayan çalışmaya dahil edilmiş. Hastalardan ayrıntılı medikal ve seksüel hikaye alınarak, fizik muayene, psikolojik profil değerlendirilmesi, kan testosteron, prolaktin ve glukoz testleri yapılmış. ED gösterildiğinde, vasküler ve nörojenik ayrımı için renkli duplex doppler çalışmaları, pudental sinir kondüksiyon testi ve bozulmuş duyuşal evoked potansiyel testleri yapılmış. Tedavilerin klinik etkinliği International Index of Erectile Function (IIEF) anketi kullanılarak yapılmış. Hastalar çalışmaya başlamadan önce sildenafil ve VED' in kullanım şekli konusunda bilgilendirildiler. Çalışmada IIEF anketi tedavi öncesi ve yalnız sildenafil, yalnız VED ve kombine tedavilerden 2 ay sonra uygulandı. Sildenafilden memnun olmayanlara VED, VED' den memnun olmayanlara sildenafil önerilmiş. Alternatif tedavilerin kullanımından 2 ay sonra yapılan değerlendirmede ikisindende memnun kalmayanlara kombine tedavi verilmiş. Çalışmaya toplam 161 hasta dahil edilmiş. Başlangıç tedavisi sildenafil olan 80 hastadan 45'i memnun kalarak çalışma dışı bırakılmış. Kalan 35 hastaya VED başlandı ve 26'sı memnun kalarak çalışma dışı bırakılmış. Başlangıç tedavisi VED olan 81 hastadan 30'u memnun kalarak çalışma dışı bırakılmış. Kalan 51 hastaya sildenafil başlandı, 19 hasta bu tedaviden fayda gördü ve çalışma dışı bırakılmış. Böylece, ortalama yaşları 67 olan 64 erkekte yalnız sildenafil'den, ortalama yaşları 64 olan 56 erkekte yalnız VED tedavisinden fayda sağlanmıştır. Sildenafil veya VED monoterapi-

lerinden fayda görmeyen ortalama yaşları 58 olan 41 erkek kombine tedavi grubu olarak belirlendi. Bu grup anlamlı olarak diğer monoterapi uygulanan gruplara göre gençti. IIEF anketine göre, sadece kombine tedavi uygulanan hastalarda cinsel birleşme memnuniyeti, seksüel istek, orgazm fonksiyonu ve genel memnuniyette tedavi öncesi skorlara göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ($p < 0.0001$) olduğu saptanmış.

Sildenafil tedavisi günümüzde en yaygın kullanılan yaklaşım ve mükemmel başarı oranına (%60-85) sahip olmasına rağmen, hastaların önemli bir bölümü de yetersiz cevap almaktadırlar. Benzer şekilde, VED' in başarı oranı %65- 90 olmasına rağmen anlamlı bir hasta grubunda yetersiz cevap alındığı saptanmıştır. Chatterjee ve ark. erektil disfonksiyonu olan hipogonadal hastalarda kombine sildenafil ve intramusküler testosteron tedavisinin tüm hastalarda faydalı olduğunu göstermişlerdir. Nehra ve ark. yalnız başına sildenafil veya alprostadil tedavilerinden fayda görmeyen hastalarda bunların kombine kullanımının daha efektif olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada IIEF anketine göre erektil fonksiyon alanında anlamlı iyileşme sağlanmasına rağmen, daha genç erkeklerin, erektil fonksiyonun kalitesi anlamında daha iyi bir beklentide oldukları saptanmıştır. Bu da daha memnun edici tedavilerin beklenildiği anlamına gelmektedir. Ne sildenafil ne de VED kullanımı seksüel istek alanında iyileşme sağlamazken, kombine tedavinin bu alanda iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu da erektil disfonksiyonun tedavisinde, daha iyi bir sonucun seksüel istekteki artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Sildenafil veya VED monoterapileri ile erektil fonksiyon alanında iyileşme olduğu görülürken diğer 4 alanda bu durum saptanmamıştır. Ancak kombine tedavi sonrası tüm IIEF alanlarında iyileşme olduğu gösterilmiştir ve bu durum GAQ ile doğrulanmıştır. GAQ ve IIEF skorlarında iyileşme olmasına rağmen kombine tedavi alan 4 hasta bu tedaviyi zahmetli olarak görmüş ve devam etmemeyi seçmişlerdir. Sonuç olarak, kombine sildenafil ve VED kullanımı hastaları, bu modalitelerin yalnız kullanımına göre daha çok memnun edebilir. Bu durum alternatif daha invaziv tedavilere olan ihtiyacı önleyebilir.

Çevirenler:

Dr. Emre Huri

Op. Dr. Mesut Gürdal

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği

Sildenafil erektil disfonksiyonu olmayan erkeklerde seksüel fonksiyonu düzeltmez ancak postorgazmik refrakter dönemi azaltır

Mondaini N, Ponchiatti R, Muir G. H., Montorsi F, Di Loro F, Lombardi G, Rizzo M
Int. J. Impot. Res. 2003; 15: 225-228.

Sildenafil'in libido üzerine etkisi olmadığı ve sağlıklı genç erkeklerin sıklıkla iyi kalitede ereksiyona sahip oldukları için, bu ilacın erektil disfonksiyonu olmayan genç erkeklerde kullanımı için belirgin bir neden yoktur. Bununla birlikte, ilaca basın organlarının ilgisine bağlı olarak, seksüel performansı artıracağı umudu ile genç sağlıklı erkekler tarafından sildenafil için yoğun talep olduğu görülmektedir. Bazı yayınlarda, genç erkeklerin sildenafili amil-nitrat, ektazi veya kanoboid gibi diğer seksüel ilaçlarla birlikte kullandıklarını belirtmektedir.

Evde tek doz kullanımlı bu çalışmanın amacı, genç sağlıklı erkeklerde sildenafil'in erektil fonksiyonu artırıp artırmadığını incelemektir.

IIEF sorgulama formu ile değerlendirilen 92 sağlıklı genç gönüllü (20-40 yaş arası) bireyden, ED'si olmayan ve IIEF-5 sonuçları 26-30 arası olanlar çalışmaya dahil edildi. Bu bireyler, son 6 ay içinde hiç bir ilaç kullanmamışlar ve hepsinin son 3 ay içinde düzenli ilişkileri varmış. Fizik muayene Peyronie hastalığı ve hipogonadizmi değerlendirmek için yapılmış. Bu değerlendirmeler sonucunda toplam 60 birey çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan gönüllüler 2 gruba ayrıldı. Grup-1'de yer alanlara (30 gönüllü, ortalama yaş 33; 21-37) 25 mg sildenafil; Grup-2'de yer alanlara (30 gönüllü, ortalama yaş 31, 22-39) plasebo verildi. Her iki grupta yer alan gönüllüler aynı yaş, fiziksel özellik ve IIEF-5 skoruna sahipti. Sildenafil ve plasebo cinsel ilişkiden 1 saat önce alındı. Tüm bireylere seksüel performans, yan etki ve ilacı yeniden kullanımlarına yönelik sorgulama uygulandı. Refrakter dönem, seksüel stimülasyon ile sildenafil veya plasebo almadan oluşan ikinci ereksiyona sahip oldukları zaman ve ilacı aldıktan bir gün sonraki ereksiyon zamanı olarak ölçüldü.

Her iki grup arasında ereksiyon kalitesi bakımından fark saptanmadı (Sildenafil %40, plasebo %33.3, $p=0.79$). Her iki grup arasında seksüel performans sorgulaması açısından da fark yoktu. Sildenafil grubunda 12 (%40), plasebo grubunda ise sadece 4 gönüllü (%13.3) post-ejakulatuar refraktör zamanda azalma olduğunu belirttiler ($\chi^2 p=0.04$). Sildenafil grubunda tedavi öncesi 14.9 dakika olan refrak-

ter dönem tedavi sonrası 5.5 dakika, plasebo grubunda ise tedavi öncesi 13.8 dakika, tedavi sonrasında 12.4 dakika olarak kaydedildi. Yan etkiler sildenafil grubunda 5 olguda (%16.6) (2 baş ağrısı, 3 kızanklık); plasebo grubunda 1 olguda (%3.3) (baş ağrısı) izlendi. Ancak, aradaki fark anlamlı değildi ($p=0.195$). Geleceğe yönelik sorgulamada ise sildenafil grubunda 2 olgu (%6.6), plasebo grubunda 4 olgu (%13.3) tekrar ilacı olabileceklerini belirttiler. Her iki grup arasında fark saptanmadı ($p=0.671$).

Elde edilen sonuçlar genç erkeklerde yüksek plasebo etkisini göstermektedir. Bu bulgular, psikojenik ED'li hastalarda plasebonun yüksek başarı oranını desteklemektedir. Genç sağlıklı erkeklerde 50 mg sildenafil ile plasebonun yan etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hepsi orta derecede olan baş ağrısı, kızanklık, dispepsi ve çarpıntı izlenmiştir. Bu bulgular, 100 mg sildenafil kullanılan bir başka çalışma ile de desteklenmiştir. Çalışma, 25 mg tek doz sildenafil'in genç sağlıklı erkeklerde ereksiyon artırmadığını göstermekte ve bu amaçla kullanımını önermemektedir.

Prematür ejakulasyon en yaygın izlenen ejakulatuar disfonksiyondur. Pek çok tedavi yöntemi kullanılmasına rağmen halen daha etkin bir tedavi yöntemi yoktur. Topikal uygulamalar, trisiklik antidepresanlar veya serotonin re-uptake inhibitörleri gibi çeşitli oral ilaçlar bu amaçla kullanılmaktadır. Oral ilaçlar günlük veya ihtiyaç olduğu zaman alındıklarında ejakulatuar zamanı uzatmaktadır. Bununla birlikte bazı minör yan etkileri vardır. Bazı androloglar tarafından, ejakulasyondan sonra partner orgazmı için ereksiyonu uzatmak amacı ile intrakavernozal ajan enjeksiyonları önerilmektedir.

Bu çalışmanın sonuçları, sildenafil'in daha az invazif bir tedavi alternatifi olarak önerilebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, sildenafil'in sağlıklı erkeklerde ereksiyona etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle, latans zamanını azaltma umudu ile kullanımını tartışmalı olduğu düşünülmektedir.

Çeviri:

Doç. Dr. M. Murad Başar

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Kırıkkale

Çeşitli hasta subgruplarına ait erektil disfonksiyonda vardenafilin etkinlik ve tolere edilebilirliği

Porst H, Young JM, Schmidt AC, Buvat J
Urology 2003 Sep; 62(3):519-523

Bu çalışma 21-70 yaşları arasında çeşitli derecelerde organik, psikojenik veya mikst etyolojiye sahip erektil disfonksiyon (ED) olgularında 12 hafta süreyle ihtiyaç anında alınan vardenafilin etkinliğini saptamak amacıyla yapılmıştır. Hastalar plasebo, 5 mg, 10 mg ve 20 mg vardenafil gruplarına ayrılmıştır. Diabetes mellitus, spinal kord travması, radikal prostatektomi geçirenler, koroner arter hastalığı olanlar ve hormonal yetersizliği olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Diğer ED ilaçları 7 gün önceden kesilmiştir.

Hastalar International Index of Erectile Function'a (IIEF) göre değerlendirilmiştir. Hastalar etyolojiye göre organik psikojenik ve mikst olmak üzere 3'e ayrılmış ve IIEF ereksiyon skoruna göre 11'in altı şiddetli, 11-17 arası orta derecede, 18-25 arası hafif ED ve 25'in üzeri normal olarak değerlendirilmiştir. IIEF ereksiyon skoru normal olan 21 vaka çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar yaş kategorilerine göre ise 45 yaşın altı, 45-55 yaş, 56-65 yaş ve 65 yaşın üstü olmak üzere 4 gruba ayrılmışlardır.

Bu çalışmaya 580 kişi katılmış; 147'si plasebo, 146'sı 5 mg vardenafil, 140'ı 10 mg vardenafil, 147'si 20 mg vardenafil kullanmıştır. Ortalama hasta yaşı 52, ortalama ED süresi 3 yıldır. Etiyolojinin dağılımı ve hastalığın şiddetinin dağılımı her ED grubunda birbirine yakındır. ED etyolojisine göre etkinlik incelendiğinde vardenafil plaseboya göre etkin bulunmuştur. Organik, psikojenik ve mikst etyoloji grupları arasında vardenafile cevap yönünden bir farklılık bulunmamıştır.

Vardenafilin etkinliği hastalığın şiddetine göre incelendiğinde plasebo ile aralarında istatistiksel fark gözlenmiştir. ED' u şiddetli olan grupta vardenafil sonrası skorlar hafif ED'nun skorlarına ulaşmış, orta derecede ED' u olan grupta da hafif ED skoruna ulaşılmıştır. Hafif ED grubunda 10 ve 20 mg vardenafil ile normal skollara ulaşılmıştır.

Hasta yaşına göre incelendiğinde de vardenafilin plaseboya üstün olduğu bütün hasta gruplarında gösterilmiştir. Daha önce sildenafil kullananlar ile kullanmayanlar arasında vardenafil etkinliği yönünden bir fark görülmemiştir. 4 haftanın sonunda 544 kişi, 8 haftanın sonunda 508 kişi ve 12 haftanın sonunda 489 kişi çalışmayı tamamlamıştır. Çalışma öncesi erektil fonksiyon domainleri 13,8-14,2 arasındaydı. 4. haftanın sonunda plasebo grubunda bu skor 14,5'e, 5 mg, 10 mg ve 20 mg vardenafil dozlarında sırasıyla skorlar 20,3, 21,4 ve 22,8'e yükselmiştir ($p<0,001$). 5 ve 20 mg vardenafil dozları arasında da istatistiksel fark gözlenmiştir ($p<0,001$) fakat 10 mg dozla 5 ve 20 mg dozlar arasında bir farklılık gözlenmemiştir. IIEF'nin seksüel istek skoru yönünden ise vardenafil ve plasebo grupları arasında bir fark gözlenmemiştir. IIEF'nin orgasm fonksiyonu, genel memnuniyet skoru ve ilişki tatmin skorları vardenafil alan grupta yükselmiş bulunmuştur. Yan etkiler yönünden başağrısı ile yaş arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. 20 mg vardenafil alan grupta 4. hafta sonunda %11,5 olan başağrısı, 12. haftada %8'e gerilemiştir. Flushing %6-10 arasında olup gruplar arasında bir farklılık gözlenmemiştir. Görme renk değişikliği hiçbir vakada tespit edilememiştir.

Sonuç olarak 580 kişiyi kapsayan faz IIb çalışma sonucunda vardenafil organik, psikojenik ve mikst etyolojili ED' lu vakalarda erektil fonksiyon skoru üzerine eşit derecede etkili, plaseboya göre yüksek etkili bulunmuştur.

Çevirenler:

Prof. Dr. Ahmet Metin

Doç. Dr. Önder Kayıgil

AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Bolu ve Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Diabetli erkeklerde erektil disfonksiyonun tedavisinde yeni bir fosfodiesteraz inhibitörü, Vardenafil

Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T
Diabetes Care. 2003 Mar; 26(3): 777-83.

Erektil disfonksiyon (ED); cinsel performansa yetebilecek derecede bir penis ereksiyonun sağlanma ve/veya sürdürülmesindeki aksaklık olarak tanımlanır. Diabetin yaygın bir komplikasyonu olup diabet tanısı konan erkeklerin %50'sinde 10 yıl içinde erektil disfonksiyon gelişmektedir. ED insidansı diabetik erkeklerde yaş (20-29 yaş arası %9, 70 yaş üzeri %95) diabet süresi, kontrolsüz süre, mikrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar varlığında artış göstermektedir.

Erektil disfonksiyonlu diabetik erkekler tedaviye muhtemelen diabet kaynaklı erektil disfonksiyonun multifaktöriyel oluşu nedeniyle daha az yanıt verme eğilimindedir. Fosfodiesteraz inhibitörleri diabetik hastalarda diabetik olmayanlara göre daha az efektif olmasına rağmen uygun formülasyondaki oral PDE5 inhibitörleri çok sayıda diabetik ve erektil disfonksiyonlu hastada kullanım alanı bulmuştur.

Vardenafil, benzer şartlar altında in vitro ve invivo çalışmalarda sildenafilden biyokimyasal olarak daha potent ve selektif yeni PDE5 inhibitörlerinden biridir. Bu özellik, zor tedavi edilen diabetik erektil disfonksiyonlu hastalarda vardenafilin yüksek etkinlikte tedavi olanağı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada diabetik erkeklerde vardenafilin etkinlik, tolerabilite ve güvenliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

ED'li diabetik hastalarda Kanada ve ABD'deki 47 merkezde yürütülmüş, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada toplam 452 hasta 4 haftalık temel bir süreyle tedaviye alınmış ve daha sonra randomize olarak 12 haftalık plasebo veya 10-20 mg. vardenafil ile tedavi edilmiştir. 20 mg.'lık grupta GAQ (gene-

ral assesment question) cevap oranları %72 olup istatistiksel olarak %13'lük plasebo grup cevabından daha yüksek tespit edilmiştir. ($p<0.0001$) Her iki vardenafil dozlarıylada IEFF-EF domain skorları belirgin derecede düzelmiştir. (20 mg. dozla 19.0, plasebo ile 12.6) ($p<0.0001$) Ayrıca penetrasyon, ereksiyonu sürdürme ve cinsel birleşmeyi tamalayabilme açısından da oranlar başarılı bulunmuştur.

Baş ağrısı, flushing, ve rinit en sık gözlenen yan etkiler olup hafif-orta şiddette ve geçici karakter göstermiş. Vardenafil kullanan maksimum %13 ve plasebo grubunda %7 erkek bu yan etkilerden en az birini tanımlamış. Renk görüş bozukluğu gelişmemiş. 10 ve 20mg tedavi uygulanan gruplarda %3, plasebo grubunda ise %1 oranında tedaviyi yan etkiler nedeniyle bırakma gözlenmiş. Ortalama kan basıncı, vardenafil kullanan hastalarda (sistolik kan basıncı -1,4;-4,5 mmHg; diastolik kan basıncı -2,0;-3,9 mmHg) plasebo(sistolik kan basıncı 0,3-0,6; diastolik kan basıncı 1,4-1,5) grubuyla karşılaştırıldığında çok az düşüş göstermiş. EKG değişiklikleri minör klinik anlamlılık göstermiş ve myokart infarktüsü gelişmemiş.

Diabetin vasküler ve nöropatik komplikasyonları diabetik hastaların tedavisini zorlaştırmaktadır. 10 ve 20 mg. dozlarda vardenafilin, tüm primer temel etkili değişkenlere rağmen ED'li diabetik hastalarda yüksek derecede etkili olduğu bildirilmiştir. Glisemi kontrolü güç olan ve ciddi ED'ye sahip hastalarda bile iyileşme gözlenmiştir.

Çevirenler:

Op. Dr. Ertan Sakallı

Op. Dr. Memduh Aydın

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Tadalafil, erektil disfonksiyon tedavisi için selektif oral bir fosfodiesteraz 5 inhibitörü

Eardley I, Cartledge J.
Int J Clin Proct 2002 Jun;289-296

Erektil disfonksiyonun (ED) prevalansı yaş ve çeşitli hastalık durumlarıyla artar. Ayrıca, ED'nin diyabet, hipertansiyon veya koroner arter hastalığı olanlarda görülme olasılığı 4 kat daha fazladır. Son zamanlara kadar, ED tedavisi için seçenekler intrauretral ve intrakavernozal alprostadil uygulamaları, vakum ereksiyon aletleri ve penil protezlerle sınırlıydı. Fosfodiesteraz 5'in (PDE5) selektif inhibitörü sildenafil sitratın (Viagra) bulunmasıyla dünyada milyonlarca erkek için ED'nin etkili oral tedavisi mümkün oldu. Kanıtlanmış klinik etkinliğine karşın, sildenafil kullanımı yüzlerce bildirilmiş ölümle ilişkilidir. Nisan 1998 - Mayıs 1999 arası 522 ölüm vardır. Bunların 200'ü miyokard enfarktüsü, 94'ü ise ani ölüm/aritmeye bağlıdır. Ayrıca 100 mg'lık kullanımında %11 hastada görsel bozukluklar saptanmıştır. Sildenafilin ticari başarısı ek oral PDE5 inhibitörlerinin gelişimini teşvik etmiştir. Haziran 2001'de ICOS ve Lilly (IC351-Cialis) tadalafil için FDA'ye başvurdu ve 30 Nisan 2002'de olumlu bir yanıt aldı. Bu makale tadalafilin farmakolojik, farmakokinetik ve terapötik yönlerini gözden geçirmekte ve bu yeni bileşiği sildenafil ve diğerleriyle karşılaştırmaktadır.

Tadalafil PDE5'in reversibl, selektif inhibitörüdür. Ampirik formülü $C_{22}H_{19}N_3O_4$ ve moleküler ağırlığı

389.41'dir. İn vitro bir çalışmada tadalafilin PDE6 dışındaki PDE izoformlarına karşı PDE5 için 10.000 kattan daha fazla bir selektivitesi olduğunu göstermiştir. Tadalafil, fotoreseptör PDE6'ya göre insan PDE5'i için 780 kat fazla selektiviteye sahiptir. Bu sildenafilin 10 katıdır.

Tadalafilin farmakokinetik özellikleri sağlıklı gönüllüler, yaşlılar, diabetikler, karaciğer bozukluğu olanlar ve renal yetmezliklilerde çalışılmıştır. Tablo 1 tadalafil, sildenafil ve vardenafilin farmakokinetiklerini özetlemektedir.

Patterson ve ark. tadalafilin farmakokinetikleri üzerine yaş, cinsiyet, renal ve hepatik bozulma, diyabet ve yiyeceklerin etkilerini incelemiştir. AUC yaşlılarda %25 daha fazla olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı değerlendirmeler yiyecek tüketimi veya cinsiyetin tadalafilin farmakokinetiklerini etkilemediğini göstermiştir. Diabetiklerde tadalafilin emilimi düşük olabilir ancak fark istatistiksel anlamlı değildir. Tadalafilin AUC'ü renal bozukluğu olanlarda fazla olmakla birlikte istatistiksel anlamlı olup olmadığı bildirilmemiştir. Tadalafilin AUC, C_{max} ve oral klerensi hepatik yetmezlikli ve sağlıklı kontrollerde benzerdi.

Tadalafilin etkinlik ve güvenilirliği yaklaşık 600 hastada incelenmiştir. Tedaviye yanıt IIEF ve/veya SEP ile ölçül-

Tablo 1. Tadalafil, sildenafil ve vardenafilin genç sağlıklı gönüllülerde farmakokinetikleri

	Tadalafil (20 mg)	Sildenafil (100 mg)	Vardenafil (40 mg)
AUC(mg-hr/l)	8,066 (39.3)	1,685	164 (1.49)
C_{MAX} (mg/l)	378(27.6)	560	50.8 (1.68)
Yarı ömür (hr)	17.5 (32.3)	3.7	4.8 (1.24)
T_{MAX} (hr)	2.0(0.5-12.0)	1 (0.5-2)	0.7 (0.25-3)
Cl/F(l/hr)	2.48(39.3)	41	N/A
$V_2/F(l)$	62.6 (25.4)	105	N/A
Metabolizma	Esas olarak CYP3A4	CYP3A4 (majör), CYP2C9 (minör)	Metabolitleri esas olarak feçesle
Emilime yiyeceklerin etkisi	Değişim yok	Yüksek yağlı ise T_{MAX} 60 dk, C_{MAX} %30 azalır	N/A

Çalışma	Hasta sayısı	Sonuç
Padma-Nathan ve ark.	179	Tadalafil ≥ 5 mg dozları IIEF 3 ve 4. soruların skorlarını iyileştirmiştir ve ED için etkilidir.
Brock ve ark.	212	Tadalafil ≥ 5 mg dozları IIEF 3 ve 4. soruların skorlarını iyileştirmiştir ve ED için etkilidir.
Saenz de Tejada ve ark.	216	10 ve 20 mg'lık tadalafil dozları diyabetik erkeklerdeki ED'da etkilidir.

müştür. 3 büyük çalışma sonuçları kısaca şöyledir:

Saenz de Tejada ve ark özellikle Tip I veya II diyabeti olan erkeklerde orta veya ciddi ED olan hastaların tedavisinde tadalafilin etkinliğini incelemiştir. Tadalafille tedavi IIEF skorlarını %50 (10 mg doz) ve %63 (20 mg doz) iyileştirmiştir.

Tadalafille bildirilen esas yan etkiler baş ağrısı ve dispepsidir. Baş ağrısı %6.9-8.2, dispepsi ise %8.3-11 oranında görülmüştür. Tadalafilin sadece 1 çalışmada tedaviyle ilgili yan etki olarak flushing bildirilmiştir (~%0.7 insidans). Flushing sildenafil ve vardenafilin en sık yan etkilerinden biri olduğundan, tadalafil ile olan insidansının daha ileri araştırılması gerekir. Tadalafil, sildenafil gibi PDE5 inhibitörüne bağlı olduğu düşünülen anormal renk algılaması ile ilişkili değildir. PDE5 esas olarak genitalerde bulunsa da, aşırı NO ve sistemik dolaşımdaki az miktardaki PDE5 arasındaki ilişki, majör kan basıncı düşüşlerini indükleyebilir. Mahmud ve ark.nın çalışmasında sildenafil kullanımı sonrası plaseboya göre ortalama kan basınçları 17/11 mmHg düşüktü. Hermann ve ark.nın çalış-

masında ise düşüş 9.5/4.4 mmHg idi. Gözden geçirilen klinik çalışmalarda tadalafilin elektrokardiyografik parametreler veya kan basıncında önemli değişikliklere yol açmadığı saptanmıştır. Tadalafil karaciğerde ve büyük oranda CYP3A₄ izoenzimi ile metabolize edilir. Bu yüzden tadalafil ve 2 CYP3A₄ inhibe edici ilaç olan eritromisin ve ketokonazol ile olan çalışmalar sürmektedir.

Tadalafil yemek ve alkol alımından bağımsız olarak oral alınır. Klinik çalışmalarda 2-25 mg'lık dozlar araştırılmıştır. 5-25 mg'lık dozlar penetrasyona yeterli ereksiyonu sağlama ve sürdürmede plaseboya üstün olduğu gözlenmiştir. Özellikle ED'si olan diyabetiklerde tadalafili inceleyen bir çalışmada 10-20 mg'lık dozlar erektil fonksiyon domain skorlarında karşılaştırılabilir iyileşmeler ortaya koymuştur.

Çevirenler:

Prof. Dr. Güven Sevin

Dr. M. Burak Hoşcan

**Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji AD**

Tadalafilin insan spermatogenezi ve üreme hormonları üzerine zararlı etkisi yoktur

Hellstrom WJ, Overstreet JW, YU A, Saikali K, Shen W, Beasley CM
J Urol. 2003 Sep; 170(3): 887-91

Tadalafil erektil disfonksiyonlu (ED) erkeklerin tedavisinde erektil fonksiyonu arttırdığı gösterilmiş bir tip5 fosfodiesteraz (PDE5) inhibitörüdür. Tadalafilin fare üreme sistemi ve fertilitesi üzerine hiçbir yan etkisi bulunmamış, farelerde karsinogenik, mutajenik veya genotoksik bir özelliği rastlanmamıştır. (Lily ICOS LLL, yayınlanmamış bilgi) 6 ve 12 aylık sürelerle günlük tadalafil verilen köpeklerin bazılarında spermatogeneze azalmaya yol açan seminifer tübül değişiklikler gözlenmiştir.

Yapılan bu iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup çalışmada (biri 10, biri 20mg'lık dozlarda) 45 yaş ve üzerindeki sağlıklı ve orta dereceli ED'li erkeklerde 6 aylık günlük tadalafil tedavisinin semen karakteristikler ve üreme hormon konsantrasyonları üzerine olan etkisi araştırılmış.

En az 45 yaşında sağlıklı ve orta dereceli ED'li erkekler çalışmaya dahil edilmiş. Çalışma öncesinde minimum 48 saat, maksimum 5 günlük cinsel perhiz süreleri içinde, 10 mg'lık grup için 2, 20 mg'lık grup için ise 3 adet semen örneği alınmış. Semen parametrelerinde minimum WHO kriterlerine; 20 milyon/ml sperm konsantrasyonu, %50 sperm motilitesi, %50 normal sperm morfolojisi ve 10 mg'lık grup için 2ml, 20 mg'lık grup için 1,5 ml ejakulat hacmine sahip hastalar çalışmaya alınmış. Üreme hormonları olarak testosteron, luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) ölçülmüş.

Çalışmaya alınmama kriterleri orta ve ciddi ED hikayesi ile defektif spermatogenez veya oligospermi ile ilgili durumlar; düşük serum testosteron, yüksek serum LH veya FSH, erkek infertilitesi, testiküler kitle, immotil silia sendromu, klinik varikosel, kriptorşidizm, seksüel geçişli hastalık hikayesi, idrar yolu enfeksiyonu, dokümente bakteriel prostatit, viral orşit veya epididimit, hiperprolaktinemi hikayesi, konjenital adrenal hiperplazi, hemokromatozis, panhipopitüitarizm, Klinefelter sendromu testis travması ve retrograd ejakulasyon olarak belirlenmiş.

Çalışmanın amacı sağlıklı ve orta dereceli ED'li erkek-

lerde 6 ay boyunca plasebo ile 10 ve 20 mg günlük tadalafil tedavisinin spermatogenez üzerine olan etkilerini araştırmak olarak belirlenmiş. Değerlendirmede tüm katılanlara, hemogram, serum biyokimyası, testosteron, LH, FSH, idrar analizi, elektrokardiyogram ve semen analizi yapılmış. Katılımcılar plasebo ve tadalafil kullanmak üzere 1:1 oranında randomize edilmiş. Randomizasyonun sağlanması amacıyla denekler sperm konsantrasyonu 20-50 milyon/ml arasında ve 50milyon/ml üzerinde olmak üzere 2 gruba ayrılmış. Tüm katılımcılara günde tek doz oral tadalafil tedavisi verilmiş ve 3. ile 6. aylarda laboratuvar ve semen analizleri yapılmış. Semen analizini standardize edebilmek için tüm örnekler aynı teknisyen tarafından değerlendirilmiş.

Birincil olarak Tadalafil (Ptadalafil) ve plasebo (Pplasebo) kullanan deneklerde başlangıçtaki sperm konsantrasyonlarında %50'den fazla azalma olanların oranı belirlenmiş. Ptadalafil ve Pplasebo arasındaki fark konvansiyonel chi-square testi ile ölçülmüş. İkincil olarak, 6 ay içindeki sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı, normal sperm morfolojisi ve hareketli sperm yüzdesindeki değişim ANOVA modeli kullanılarak araştırılmış. Testosteron, LH ve FSH hormon değerlerindeki değişiklikler de ANOVA modeli kullanılarak değerlendirilmiş.

10 mg tadalafil çalışmasında, 701 denek taranmış ve 101'i plasebo ve 103'ü tadalafille randomize edilerek toplam 204'ü çalışmaya dahil edilmiş. 20 mg tadalafil çalışmasında, 799 denek taranmış ve 106'sı plasebo ve 111'i tadalafille randomize edilerek toplam 217'si çalışmaya dahil edilmiş. Her iki grupta çalışmayı tamamlayan deneklerin oranı sırasıyla %75.7 ve 85.1 olarak belirlenmiş. Her iki çalışmada da sperm konsantrasyonunda %50 veya daha fazla azalma olan deneklerin oranı plasebo ile tadalafilde benzer ve düşük bulunmuş. (10 mg çalışmasında sırasıyla %3.4 ve %2.3, 20 mg çalışmasında %3.4 ve %5.7) Konvansiyonel istatistiksel analizler plasebo ve 10 veya 20 mg tadalafil kullanan denekler arasında sperm kon-

santrasyonunda %50 veya daha fazla azalma oranında ciddi bir farklılık olmadığını göstermiş. (>0.4)

10 veya 20 mg tadalafil tedavisi sonrasında sperm morfoloji ve hareketinde de ciddi yan etkiler gözlenmemiş. 10 mg tadalafil grubunda plasebo grubundan farklı olarak ortalama sperm konsantrasyonunda %11'lik bir azalma ($p=0.02$) mevcut olup, bu 20 mg tadalafil grubunda tesbit edilmemiştir. 20 mg'lık grupta plasebo ile karşılaştırıldığında sperm motilitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Yapılan altgrup analizinde, bunların başlangıçta sperm konsantrasyonları 20-50 milyon/ml arasında olan denekler olduğu görülmüştür. Bu deneklerin subfertilite riskinin daha fazla olabileceği düşünülmüştür. Yapılan altgrup analizinde plasebo ve 10 veya 20 mg tadalafil arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her çalışmada birkaç denek (plaseboda 6, tadalafilde 8) herhangi bir semen parametresinde WHO kriterlerinin altına düşmüştür. Sadece plasebo grubunda 1 denneğin tüm parametrelerinde azalma olmuş. Tadalafil tedavisinde serum testosteron, LH ve FSH değerlerinde önemli değişiklikler görülmemiştir.

Tadalafil tedavisi sırasında en sık görülen yan etkiler dispepsi, baş ağrısı, sırt ağrısı, nazal konjesyon, spontan

ereksiyon, ağrı ve myalji olarak belirtilmiştir. Her iki alışımda da anormal görüş veya priapizm rapor edilmemiştir.

6 ay boyunca günlük 10 veya 20 mg tadalafil kullanımının 45 yaş ve üzerindeki erkeklerde spermatogenez ve üreme hormonları üzerine bir yan etkisi bulunmamaktadır. 2 yıl boyunca tadalafil verilen farelerin üreme sistemleri üzerine benzer şekilde bir yan etkisi saptanmamıştır ve tadalafilin farelerde fertilite üzerine olumsuz bir etkisine rastlanmamıştır. Her ne kadar tadalafil köpeklerde spermatogenezde azalmaya yol açan seminifer epitel değişikliklerine yol açsada, köpek insan üreme parametrelerini değerlendirmek için zayıf bir model olabilir.

Tadalafil sperm parametrelerini etkilemiyor olsa da, sınırda semen parametreleri olan hastalarda kullanımından önce dikkatlice değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak; 45 yaş ve üstü erkeklerde, tadalafilin 6 ay boyunca kullanımının spermatogenez ve üreme hormonları üzerine olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

Çevirenler:

Dr. Tuncer Şenkul

Op. Dr. Ertan Sakallı

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Spermatid seçim kriterleri ve klinik kullanımı

Biyolog Pelin Balçık

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
Reproduktif Endokrinoloji ve Infertilite Bilim Dalı, IVF Ünitesi

GİRİŞ

Ağır erkek infertilitesi olan hastalarda testis biyopsisi ve Intracitoplazmik Sperm Enjeksiyonun (ICSI) beraber kullanılması ile fertilizasyon, uygun kalitede embriyo gelişimi ve gebelik sağlanabilmektedir. Spermatogenez oldukça karmaşık mekanizmalar ile kontrol edilmektedir. Bu moleküler mekanizmaların herhangi bir evresinde bozukluk olması veya çevresel etkenler nedeniyle testiste germ hücrelerinin gelişimi etkilenebilir ve hücreler spermatozoa evresine kadar gelişime göstermeyebilir. Spermatidlerin hormon ve sitokinler varlığında kültürü yapılarak (invitro matürasyon) gelişimlerinin desteklenmesi ve yardımla üreme tekniklerinde kullanılması amacıyla spermatozoa seviyesinde hücre elde edilmesi güncel bir araştırma konusudur.

Testiküler sperm ekstraksiyonu sonrasında spermatozoon bulunmayan hastalarda spermiogenezin ara aşamalarındaki hücrelere rastlanabilir (1). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda (2,3) Round (Yuvarlak) Spermatid Nükleus Enjeksiyonu (ROSNI) işlemini uygulamışlar ve spermatidlerin düşük olmasına rağmen fertilizasyon yeteneği olduğuna dikkat çekmişlerdir. Edwards ve ark. insan oositlerinde spermatidlerle fertilizasyon gerçekleştirmişlerdir (4). Fishel ve ark. (5) 1995 yılında uzamakta olan/uzamış (Elongating/ Elongated) Spermatid Enjeksiyonu (ELSI) ile Tesarik ve ark. (6) Round Spermatid Enjeksiyonu (ROSI) ile gebelik ve canlı doğum elde etmesiyle birlikte konuya ilgi artmış ve testis biyopsisi örneğinde spermatozoa bulunmayan hastalar içinde yeni bir umut doğmuştur. Günümüze kadar yapılan çalışmalarla birlikte spermatidlerin yardımcı üreme tekniklerinde kullanımı hakkında daha fazla bilgi edinilmesine rağmen, ROSI ile gerçekleşen gebelik (7,8), ELSI ve ICSI ile gözlenen sonuçlara göre çok düşüktür.

Round spermatid enjeksiyonunda spermatid seçmek

için tam bir morfolojik seçim kriterlerinin bulunmaması, testis dokusunun hücre seçimi açısından heterojen olması, alınan biyopsi örneğinin diseksiyonu sonrası oluşan ortamın yoğun ve hücrelerin benzer morfoloji göstermeleri (9,10) işlemin zorlaşmasına sebep olur. Bu derleme sperm öncü hücrelerinin sınıflandırılması ve öncü hücrelerin klinik kullanımı hakkında bilgi verilmek üzere kaleme alınmıştır.

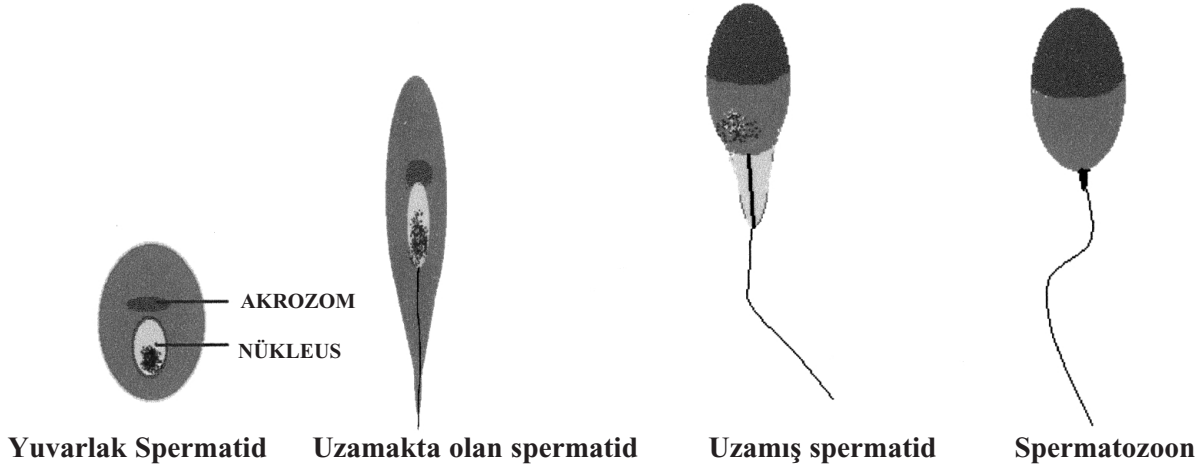
SPERMİOGENEZ VE ÖNCÜ HÜCRELER

Erkek üreme hücreleri embriyonik ektodermden gelişen, kendini yenileme ve farklılaşma yeteneğine sahip hücrelerdir (11,12). Sperm hücresinin spermatogoniumdan spermatozoona kadar geçen dönemi başlıca iki kısımdan oluşur; Birincisi diploid yapıdaki spermatogoniumun haploid yapıdaki spermatide ulaştığı spermatogenez, ikincisi ise spermatidin morfolojik değişim geçirerek olgun seviyeye eriştiği spermiogenezdir. Spermatogenezde hücre mitoz ve mayoz bölünme geçirir. Germ hücreleri Sertoli hücrelerinin arasında testisteki seminifer tübüllerde bulunurlar. Mitotik bölünmeler geç embriyonik dönemde duraklar ve doğumdan sonra tekrar devam eder (13,14). Takip eden mayoz bölünmede ilk evrede spermatogoniumlar sekonder spermatositler, mayozun ikinci evresinde ise sekonder spermatidler oluşur (15). Spermatidler haploid genoma sahip hücrelerdir. Sekonder spermatidler (round spermatid) yapı olarak genomu haploid yapıya indirgenmiş ancak, henüz olgun morfolojik yapıya ulaşmamış öncü hücrelerdir. Bu nedenle obstrüktif olmayan azoospermi hastalarının kendi genetik yapılarında çocuk sahibi olmaları için önem taşımaktadır.

Spermiogenezde hücre içi organellerden akrozom ilk evrede yuvarlak ve hücrenin merkez kısmında iken evreler ilerledikçe hücrenin ön kısmına doğru yer alır. Diğer bir önemli değişiklik ise stoplazmada gerçekleşir, hücrede

stoplazma kaybı olur ve spermatozoonda sitoplazma ancak mitokondri etrafında ve az miktarda bulunur. Nükleus ise yuvarlak yapısından oval bir yapıya geçer. Spermatidler bu morfolojik farklılaşmalar sonucunda spermatozoon yapısına sahip olurlar (16,17). Sperm öncü hücreleri, spermiogenezdeki evrelerinde morfolojik görünümüne göre sınıflandırılmaktadır (Şekil 1).

lerdir. Sousa M. (20,21) ve Verheyen G. (10) yaptıkları çalışmalarda Nikon mikroskop ve faz-kontrast ek cihaz kullanmışlar ve spermatid seçimi için bu aletlerin uygun olduğunu belirtmişlerdir. Değişik mikroskop ve ek cihazlarla yapılan seçimin yanında Sutovsky ve ark. (22) Mito-tracker mitokondriye spesifik boya yardımıyla da sınıflandırma yapılabileceğini belirtmiş ve bu çalışmada maymun



Şekil 1. Round spermatid evresinden spermatozoona kadar geçirilen evreler

Sa1'den Sd2'ye kadar olan evrelerdeki morfolojik özellikler aşağıda kısaca özetlenmiştir:

Sa 1 spermatid: Hücre yuvarlak, eritrosit büyüklüğünde, yuvarlak nükleuslu, çevresinde küçük bir stoplazma ile çevrili, içinde yuvarlak ve parlak akrozomu bulunur .

Sa 2 spermatid: Hücre Sa1 yapısında fakat küçük bir flagellumu (<8µm) bulunur.

Sb 1 spermatid: Hücredeki flagellum uzunluğu 8 µm bulunur. Nükleus merkezdedir.

Sb 2 spermatid: Nükleus yassılaşıp yukarı, akrozomun altında yer alır. Bu aşamadan sonra uzakta olan spermatidten söz edilebilir.

Sc1 spermatid: Nükleus uzamış bir durum alır ve mitokondri belirir.

Sc 2 spermatid: Nükleus hücre dışına doğru çıkıntı yapar, spermatozoaya farklılaşma belirgindir.

Sd1 spermatid: Çekirdek iyice uzamıştır.

Sd2 spermatid: Sitoplazma kaybı devam etmektedir ve sitoplazma mitokondrinin etrafında toplanmıştır.

SPERMATİDLERİN KLİNİK KULLANIMI

Testis biyopsi örneğinin diseksiyonu sonrası oluşan ortamda erkek germ hücrelerinin yanı sıra eritrositler ve sertoli hücreleri de yoğun olarak bulunur. Uzamış ve uzakta olan spermatidleri ortamda ayırt etmek kolaydır. Sorun yuvarlak spermatidlerin ortamda belirlenmesidir. Yapılan çalışmalarda çeşitli mikroskoplar ve ek cihazlar kullanılmış ve bu cihazlarla morfolojik seçimin daha kolay olacağı belirtilmiştir. Erkek germ hücrelerinin sınıflandırılmasında Nomarski mikroskopun kullanıldığı çalışmada (19) bu mikroskopun görüntüye belli bir derinlik verdiği için hücre seçiminin daha kolay olduğuna dikkat çekmiş-

ve boğa spermatidlerini çalışmışlardır.

Round spermatidler yuvarlak, çeperleri düzgün, diğer hücre içi yapıları görülebilir (akrozom) hücrelerdir. Round spermatidlerle eritrositleri karşılaştırdığımızda yaklaşık olarak aynı boyutta olmalarına rağmen, eritrositlerin çekirdeklerinin bulunmaması ve enjeksiyon pipetine çekildiklerinde round spermatidlerin şekillerinin bozulmaması sayesinde ayırt edilebilirler. Sertoli hücreleri ile round spermatidleri karşılaştırdığımızda ise round spermatidler sertoli hücrelerinden daha küçük yapıda olmaları ve hücre içi yapıların faz-kontrast mikroskopta görünmesiyle ayırt edilebilirler. Ayrıca sertoli hücrelerinde nükleusların belirgin olarak görülmesi de ayırt edici özelliktir.

Round spermatid enjeksiyonunda kullanılan enjeksiyon pipetinin boyutları 6-8 µm çapında olması gerekmektedir. Geniş enjeksiyon pipeti kullanımı sebebiyle oosit dejenerasyonu arasında bağlantı kurulamamıştır (20). ROSI ve ELSI ile yapılan çalışmalar incelendiğinde; ROSI ile elde edilen fertilizasyon, embriyo transfer ve gebelik oranları ELSI ye göre çok daha düşük olduğu gözlenmiştir. Sousa M. ve ark. erkek infertilitesi nedeniyle TESE uygulanan (%72 Sertoli Cell Only Sendromu (SCOS), %14 Klinefelter Sendromu, %14 Johnson 2-4 Sendromu) ve spermatozoa bulunamayan hastalarda Sa1, Sb2, Sd1 ve Sd2 spermatidlerle enjeksiyon yapılmıştır. Bu hastalarda %52 oranında fertilizasyon gözlenmiş: %37 tek pronükleus, %15 çift pronükleus gözlenmiştir. ROSI uygulanan 50 hastada gebelik elde edilememiştir. ELSI uygulanan 20 hastada 9 adet klinik gebelik elde edilmiştir (20). Aynı araştırmacının diğer bir çalışmasında ise 159 hastada ICSI, ROSI ve ELSI uygulanmış ve fertilizasyon oranları sırasıyla %71,4, %26,3, %17 olarak saptanmıştır. Gebelik oranları ise sperm enjeksiyonu için %31,7, ELSI için %26,3 olarak saptanmış fakat ROSI ile gebelik gerçekleşmemiştir (21).

Kahraman ve ark. nın bir çalışmasında 3 ELSI, 20 ROSI uygulamış, fertilizasyon oranları %71 ve %25 olarak belirtilmiş ve ELSI uygulanan hastalardan 2 tanesinde gebe-

lik gerçekleşmiştir. Bu gebeliklerin bir tanesi 11. haftada düşükle sonuçlanırken diğeri canlı doğumla sonuçlanmıştır (22). Mansour T.R. ve ark. çalışmalarında; 179 hastanın %12,3 ünde sperm bulunamaması sonucu alınan testis biyopsilerinden elde edilen Sb2, Sc ve Sd1 spermatidlerle enjeksiyon yapılmış ve %33,2 oranında fertilizasyon gerçekleşmiştir. Bu çalışmada 3 adet klinik gebelik gözlenmiştir (23).

SONUÇ

ROSI ve ELSI uygulamaları testiküler sperm ekstraksiyonu sonucunda sperm bulunamayan infertil hastalar için yeni bir şans olmasına rağmen bu uygulamalar sonucunda başarı şansının az olduğu unutulmamalıdır. ROSI ve ELSI uygulanan hastalarda fertilizasyon, embriyo gelişim ve gebelik oranının düşük olduğu gözlenmektedir. Daha çok yeni olan bu uygulamaların geleceğe yönelik komplikasyonlarının da araştırılması mutlak gereklidir. Özellikle round spermatidlerde DNA'nın daha gevşek paketlenmiş olması, DNA'yı daha korunmasız ve zarar görmeye elverişli hale getirmektedir. DNA hasarlı hücrelerin fertilizasyon oranını (24) etkilemediğini savunan araştırmacılar konuya daha dikkatli yaklaşmak gerektiğine de dikkat çekmektedirler.

Kaynaklar:

- Aslam I., Fishel S., Green S., Can we justify spermatid microinjection for severe male factor infertility? 1998 Hum. Reprod. Update, 4, 213-222
- Ogura A. and Yanagimachi R. Round spermatid nuclei injected into hamster oocytes form pronuclei and participate in syngamy. 1993, Biol. Reprod, 48, 219-225
- Sofikidis N. V., Miyagawa I., Agapitos E., et al. Reproductive capacity of the nucleus of male gamete after completion of meiosis. 1994, J. Assist. Reprod. Genet., 11, 335-341
- Edwards R G., Tarin J.J., Hirsch A. et al. Are spermatid injections into human oocytes now mandatory? 1994 Hum. Reprod., 9, 2217-2219
- Fishel S., Green S., Bishop M., et al. Pregnancy after intracytoplasmic injection of spermatid 1995 Lancet, 345, 1641-1642
- Tesarik J. and Mendoza C. Spermatid injection into human oocytes I. Laboratory techniques and special features of zygote development. 1996 Hum. Reprod., 11, 772-779
- Vanderwalmen P., Zech H., Birkenfield A., et al. Intracytoplasmic injection of spermatids retrieved from testicular tissue: influence of testicular pathology, type of selected spermatids and oocytes activation. 1997, Hum. Reprod., 12, 1203-1213
- Gianaroli L., Selman H. A., Magli M. C., et al. Birth of a healthy infant after conception with round spermatids isolated from cryopreserved testicular tissue. 1999 Fertil Steril., 72, 539-541
- Vanderwalmen P., Nijs M., Stecher A., et al. Is there a future for spermatid injections? 1998 a, Hum. Reprod., 13 (Suppl. 4), 71-84
- Verheyen G., Crabbe E., Jorris H., et al. Simple and reliable identification of the human round spermatid by inverted phase-contrast microscopy. 1998, Hum. Reprod., 13, 1570-1577
- Loeffler M., Potten C.S., Stem cells and cellular pedigrees-a conceptual introction Potten C.S. Stem Cells San Diego: Academic Press Limited; 1997 pp: 1-27
- Van der, Kooy D. and Weiss S. Why stem cell? Science 2-25; 2000 287 (5457): 1439-1441
- De Rooij D.G., van Dissel-Emiliani, F.M.F. Regulation of proliferation and differentiation of stem cells in the male germ line Potten C.S. Stem cells San Diego: Academic Press Limited; 1997 pp.283-313
- Clermont Y. And Perey B. Quantitative study of the seminiferous tubules of immature rats American Journal of Anatomy 1957: 100: 241-68
- Craig S. Neiderberg and Dolores J. Lamb Spermatogenesis in the adult male infertility pp: 106-110
- Clermont Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man 1963 American Journal of Anatomy 112: 35-51
- Holstein A. F. And Roosen- Runge E.C. Atlas of human spermatogenesis Grosse Verlag, Berlin 1981 pp: 224
- Johnson L., Staub C., Neaves W. B. Et. Al. Live human germ cells in the context of their spermatogenic stages 2001, Hum. Reprod. 19, 1575-1582
- Sousa M., Barros A., Takahashi K. Et. Al. Clinical efficacy of spermatid conception: analysis using a new spermatid classification scheme. 1999 Hum. Reprod., 14, 1279-1286
- Sousa M., Cremades N., Silva J. Et. Al., Predictive value of testicular histology in secretory azoospermic subgroups and clinical outcome after microinjection of fresh and frozen-thawed sperm and spermatids. 2002, Hum. Reprod., 17, 1800-1810

21. Stuvosky P., Ramalho- Santos J., Moreno R.D. et.al. On-stage selection of single round spermatids using a vital, mitokondrion specific flourescent probe Mitotracker and high resolution differantial interference contrast mi,croscopy 1999, Hum Reprod., 14, 2301-2312
22. Kahraman S., Ozgur S., Alatas C., High Implantation and pregnancy rates with testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia. 1996, Hum., Reprod., 11, 673-67
23. Mansour T. R., Fahmy I. M, Taha K. A., Intracytoplasmic spermatid injection can result in the delivery of normal offspring. 2003, Journal of And, 24
24. Twigg J. P., Irvine D.S., Aitken R. J., et. al. Oxidative damage to DNA in human spermatazoa does not preclude pronucleus formation at intracytoplasmic sperm injection. 1998., Hum. , Reprod., 13, 1864-1871

Y kromozomu ve erkek infertilitesi

Yrd. Doç. Dr. M. Murat Şamlı
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Afyon

1976 yılında Tiepolo ve Zuffardi'nin Y kromozomun uzun kolundaki delesyonların spermatogenetik yetmezlikle ilgili olduğunu ortaya koymasına rağmen sadece son birkaç yıl içinde bu durum moleküler düzeyde tanımlanabilmiştir (1). Vogt ve ark. 1996'da Y kromozom mikrolelesyonlarının belirli bir delesyon şekline uyduğunu gözlemlemiş; proksimal, orta bölge ve distal Yq11 üzerinde, birbiri ile çakışmayan ve sırası ile AZFa, AZFb ve AZFc bölgelerini tanımlamıştır (2). Çeşitli klinik ve moleküler çalışmalarla 1994'den beri Y kromozom mikrolelesyonlarının rolü ortaya konmaya çalışılmaktadır. Ancak yayınlanmış çalışmalar delesyon frekansı ve genotip-fenotip ilişkisini ortaya koymada çelişkili sonuçlar doğurmuştur. Pryor ve ark.'nın 1997'de ve Kent-First ve ark.'nın 1999'da fertilitesi kanıtlanmış erkeklerde Y mikrolelesyonlarının tanımlanması soru işaretlerini doğurmuştur (3,4). Y kromozom mikrolelesyonlarının infertil erkeklerde en sık moleküler genetik sebep olduğu bilinmekle birlikte, azospermiklerin %85'inde, şiddetli oligozoospermiklerin ise %90'ında delesyonlar tespit edilememektedir. Bu kişilerde genellikle tespit edilen multikopya gene ailelerinde Y kromozomu ile ilişkili varyantlar, Y spesifik gen mutasyonları, duplikasyonlar gibi genetik durum infertil fenotipi oluşturmaktadır.

Androlojide fertilité normozoospermi ile değil, fertilité ispatlanmış erkekler olarak tanımlanmaktadır ve çoğu çalışmada bu kişiler kontrol grubunu oluşturmaktadır. Krausz ve McElreavey 229 kontrol bireyin 12'sinde DAZ bölgesinin dışında küçük delesyonlar birdirmiştir (5). Kostiner ve ark.'a göre bu kişilerde delesyon saptanmasının nedeni polimorfik varyant taşıyıcısı, teknik hata veya oligozoospermik fertiller olabileceği yönündedir (6).

AZF delesyonlarının tamamının doğal yolla transmisyonu Vogt ve ark., Pryor ve ark., Chang ve ark ve Saut ve ark. tarafından rapor edilmiştir (2,3,7,8). Bu raporlarda sadece iki bireyde sperm analizi mevcuttur. İki babadan birinde sperm sayıları düşük diğerinde normaldir; her ikisi-

nin de tek bir çocukları olmuştur (2,3). Dört oğlu olan bir baba, infertil oğullarının doğal konsepsiyonunundan çok uzun zaman sonrasında yapılan incelemesinde azospermik olarak bulunmuştur (7). Bu bulgular bu kişilerdeki doğal konsepsiyonun babanın oligozoospermisinin progresif olarak azalmasına rağmen dişi partnerin yüksek fertilité durumuna bağlı olabileceğini göstermektedir. Bu hipotezle uyumlu olarak AZFc delesyonu olan infertil erkeklerde zaman içinde sperm sayılarının progresif azaldığı Girardi ve ark. (1997), Simoni ve ark. (1997) ve Saut ve ark. (2000) tarafından da gösterilmiştir (8,9,10). Çevresel faktörler veya farklı genetik altyapı (Yq genlerinin yokluğunun kompensasyonu otozomal veya X'e bağlı faktörlerle sağlanması olasıdır) bu değişken fenotipi açıklayabilir. Yakın zamanda Krausz ve McElreavey 2001 yılında 392 normospermik erkeği incelemiş ve bu kategorideki erkeklerde Yq delesyonu rapor etmemişlerdir (11). Bu sonuç AZF bölgelerinin Y kromozom mikrolelesyonlarının erkek infertilitesindeki spesifik rolü ile uyum göstermektedir.

Y kromozom mikrolelesyon insidensi %1 (van der Ven ve ark., 1997) ile %55 (Foresta ve ark., 1998) arasında oldukça geniş bir yüzdede varyasyon göstermektedir (12,13). Çalışmalara dahil edilen hastaların dahil olma kriterleri, hastaların klinik tanımlanmaları, hatalı olarak delesyonların tespit edilmesi, popülasyondaki varyasyonlar bu oranları etkileyebilmektedir. Üç Avrupa ülkesi (İtalya, Fransa, Danimarka) ve bir Avrupa dışı (İran) kaynaklı hasta popülasyonunda, benzer primerler kullanılarak ve infertilite kriterleri (idiopatik ve non-idiopatik) homojen tutularak yapılan araştırmada delesyon frekansı sadece %1.5 ile %10.8 arasında değişkenlik gözlenmiştir (12,13). En yüksek delesyon frekansı azospermik hasta grubunun en yüksek olduğu 2 çalışmada tespit edilmiştir. İdiopatik şiddetli oligo ve azospermik hasta grubu %10-18 arasında olmak üzere daha homojen bir delesyon frekansı göstermiştir. Ayrıca delesyon frekansındaki değişkenliğin çalışılan popülasyonun etnik ve jeografik farklılıkları dışındaki

özelliklerine bağlı olduğu gösterilmiştir (5,14).

318 hastayı (250 şiddetli oligo ve azospermik erkek) ve 200 normospermik kontrolü içeren 4 ayrı çalışmada DBY ve USP9Y (AZFa), c1F-1AY (AZFb), BPY2 ve DAZ (AZFc) gibi 3 ayrı bölgede gen-spesifik markerların olup olmadığı araştırılmış ve izole gen delesyonları bulunmamıştır (11,15,16). Foresta ve ark. 2000'de AZFa bölgesinde izole gen-spesifik delesyonlar bildirmişlerdir (17). Ancak bu bulgu farklı gruplar tarafından AZFa bölgesinin incelendiği 1300'den fazla erkek hastada doğrulanmamıştır (5,15,18).

Yayınlanmış literatür bilgisi doğrultusunda Y kromozom mikrolelesyonları hakkında şunlar söylenebilir; 1- Y delesyonları özellikle 1 milyon spermatozoa/ml altında olan hastalarda tespit edilmektedir. 2- Delesyonlar 5 milyon spermatozoa/ml üzerindeki sperm sayılarında oldukça nadirdir (yaklaşık %0.7) ve tek STS'nin delesyonunun olduğu durumlarda Southern blotting gibi bir teknik ile doğrulanmadan delesyonun önemi şüphe ile karşılanmalıdır. 3- En sık delesyon frekansı AZFc (yaklaşık %60) bölgesindedir. Bunu AZFb ve AZFb+c veya AZF a+b+c bölgeleri (%35) izlemektedir. AZFa bölgesi oldukça nadirdir (%5). 4- İzole gen-spesifik delesyonlar oldukça nadirdir ve şu ana kadar sadece AZFa bölgesinde tespit edilmiştir. 5- Delesyonlar diğer androlojik bulgularla birlikte (varikosel, kriptorşidizm, hipogonadotropik hipogonadizm, obstruktif azospermi) görülme olasılığı (%7) açısından bağımsızdır (16,19,20).

AZFa veya AZFb bölgelerinin tamamının (komplet) delesyonu Sertoli cell-only ve spermatogenetik arrest ile ilişkilidir (21,22). Bu bölgelerin parsiyel delesyonu veya AZFc bölgesinin parsiyel veya komplet delesyonu hipospermatogenez (oligospermi) ile Sertoli cell-only sendromu arasında değişken fenotiplerle uyumlu gözükmektedir. Bu fenotipik varyasyon, AZFc delesyonu olan hastalarda görüldüğü gibi, zaman içinde germinal epitelin progresif regresyonu gibi bir mekanizma ile açıklanabilir (23). Ayrıca kişilere ait genetik alt yapı ve çevresel faktörlerin etkisi ile de açıklanabilmektedir.

Tüm hastaların hormonal durumları analiz edilmiş iki Danimarka çalışma grubunda tüm hastalarda FSH seviyeleri ortalamanın üzerinde tespit edilmiştir (5,24). Bu hasta grubunda serum İnhibin B konsantrasyonlarının tüm hastalarda normalin altında olması, Y kromozom mikrolelesyon taraması için İnhibin B düzeyinin abnormal olması ge-

rektiğini düşündürmektedir. Foresta ve ark. ise mikrolelesyonlu hastalardaki Sertoli hücre fonksiyonunun idiopatik olanlara göre daha az şiddetli olduğunu savunmaktadırlar (25). Sertoli cell-only sendromu ve AZF delesyonlu olan hastalarda İnhibin B düzeyinin relatif olarak yüksek olması, bu hasta grubunun çalışmasında kullanılan ince iğne aspirasyon biyopsisi ile spermatositik arrest ve Sertoli cell-only patolojilerinin hatalı yorumlanmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir (25).

Y delesyonlarının ortaya konulması diagnostik, prognostik ve koruyucu öneme sahiptir. Azospermiklerde saptanabilecek komplet AZFa veya AZFb delesyonu, testiküler sperm elde edilmesi açısından negatif prognostik değere sahiptir (21,26). Oligospermik hastaların da zaman içinde progresif olarak sperm konsantrasyonu azalması riski bulunmaktadır. Bu nedenle bu kişilere ait sperm hücrelerinin kriyoprezervasyon ilerde TESE gibi invaziv tekniklere maruz kalmasını engelleyebilir (16).

Yq mikrolelesyonu olan hastaların IVF, ICSI ve hatta doğal konsepsiyonla ile fertil oldukları bilinmektedir. Ancak delesyonu olmayan erkeklerde gözlenen fertilizasyon oranı ve embriyo gelişimi açısından bu grubun farklılık gösterip göstermediği bilinmemektedir (27,28,29). Konsepsiyon sonrası Y delesyonu erkek çocuğa zorunlu olarak geçmektedir. Erkek çocuğun fenotipi büyük ölçüde değişkenlik gösterebilir. Ancak spermatogenetik bozukluğun derecesi, çevresel faktörlerin üreme fonksiyonu üzerindeki etkisinin olup olmamasına bağlı olarak sonuç önceden tahmin edilemez.

Siffroi ve ark. yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada Y mikrolelesyonu olan erkeklerin spermalarının seks kromozom açısından nullizomik olduğunu göstermiştir (30). Bu sonuç 45,XO gibi Turner sendromu veya seks kromozom mozaizmi ile ilişkili diğer fenotipik anomalilerin gelişebileceği riskini göstermektedir. Seksüel ambiguity ve/veya Turner stigmaları olan mozaik 46,XY/45,XO taşıyıcısı olan hastalarda Y mikrolelesyon taraması yüksek oranda (%33) AZFc delesyonlarını göstermiştir (31). Bu bulgu bazı Yq mikrolelesyonlarının genel olarak Y kromozom instabilitesini bozarak 45,XO hücre dizilerinin oluşması ile ilişkili olduğunu öngörmektedir. Bu nedenle seks kromozom mozaizmi olan embriyoların transferini engellemek için pre-implantasyon genetik tanı ile bu durumun ortaya konulması çiftlere önerilmelidir. Şiddetli erkek infertilitesi gibi nedenlerle ICSI uygulanarak elde edilen bebeklere

karyotip ve Y kromozom mikrolelesyon taraması yapılarak incelenmelidir.

Y kromozom mikrolelesyonları oligo/azoospermik hastalardaki en sık genetik sebep olmalarına karşın bu hastaların büyük çoğunluğu görünüşünde intakt Y kromozomuna sahiptirler. Bu kişilerin taşıdıkları farklı Y kromozom düzensizlikleri, tespit edilmemiş mikrolelesyonlar veya non-rekombining bölgesinde sekans varyansları nedeni ile azalmış spermatogenez ortaya çıkıyor olabilir. Sperm sayıları ile Y kromozom haplogruplarının (haplogrup=ortak binary (ikili) markerları paylaşan monofiletik (=tek ortak bir aileye ait) Y kromozom gruplarıdır) bilindiği bir Danimarka çalışmasında haplogrup dağılımı genel populasyon ile karşılaştırılmıştır (5). Bu çalışmada idiopatik oligo/azoospermik erkeklerde haplogrup 26+ (hg26+) isimlendirilen bir sınıf Y kromozom haplogrubunun genel erkek populasyonundakine (%4.6) göre anlamlı derecede daha fazla (%27.9) bulunduğu gösterilmiştir (5). Azoospermi veya oligospermi gelişmesi olasılığı hg26+ grubuna sahip Y kromozomu olanlarda hg1 (Danimarka'daki en sık rastlanan haplogrup) ile karşılaştırıldığında 8.92 kat daha fazla tespit edilme olasılığı saptanmıştır. Sperm sayıları Avrupa'da son 30-40 yıl içinde yılda %2 azalma göstermiştir. Bahsi geçen bu çalışma, bu sınıf Y kromozomunun sperm sayısı azalan erkeklerde daha fazla eksprese olduğunu göstermektedir. Hgr26+ taşıyıcı erkeklerin %70'inde sperm sayıları 5 milyon spermatozoa/ml altındadır. Bu sayılardaki sperm sayılarına sahip bireylerin reproduktif başarıları çok düşüktür ve yardımcı üreme tekniklerinin olmadığı durumda bu kromozomlar populasyondan hızla elimine olacaktır. Bu sınıf kromozomların seleksiyonu oldukça yeni bir fenomendir. Y kromozomunda hg26+ varlığı, yeniden düzenlenmeler, polimorfizm ve gen kopya sayılarında farklılıklar spermatogenetik fonksiyon için yeni teorileri ortaya çıkarmaktadır. Ancak bu olasılıkların ortaya konulması için daha fazla çalışmalara ge-

reksinim vardır.

1995 yılından beri yapılan çalışmalar Y kromozom mikrolelesyonlarını şiddetli erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde rutin çalışmanın bir parçası haline getirmiştir. Başlangıç dönemlerindeki delesyon frekansındaki değişkenlikler, fertil erkeklerdeki delesyonların varlığı, en yüksek sensitiviteyi sağlayacak STS sayısı gibi konular hemen hemen çözümlenmiştir. Delesyon frekansının sperm sayısı (oligo veya azoospermik) ve etyoloji (idiopatik veya non-idiopatik) subgruplarında farklılık gösterdiği bilinmektedir. Normospermik bireylerde delesyonların olmaması delesyonlar ile spermatogenez arasında spesifik bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Ayrıca bundan daha önemlisi tüm markerların taranması yerine iyi seçilmiş daha az sayıda markerın tanınasal amaçlı çalışılması uygundur (19). Bu şekilde iyi seçilmiş markerlar ile %95'in üzerinde klinikle ilişkili delesyonlar saptanabilir (32).

Birçok çalışmaya rağmen bugün AZF genlerinin fonksiyonlarının, gen-spesifik delesyonlar ve mutasyonların, multikopya gen ailelerinin tek veya multipl kopyalarının delesyonlarının önemi, inversiyon ve duplikasyonlar gibi diğer yapısal anomalilerin spermatogenetik hasar yönünden etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir.

Her ne kadar kesin bir fenotip-genotip korelasyonu sadece komplet AFZa ve AZFb delesyonlarında görülse de, parsiyel AZFa, AZFb ve tüm AZFc delesyon tiplerindeki değişken fenotip, genetik temelin önemini ve çevresel faktörlerin spermatogenez üzerindeki etkilerini göstermektedir. İleride çalışmalara Y kromozom dışındaki fertilité genleri üzerine olacaktır. Hayvanlar üzerindeki çalışmalarla giderek daha fazla sayıda otozomik ve X'e bağlı gen ortaya konulmaktadır.

Moleküler genetik ve hayvan modellerindeki bilgi birikimi, daha da önemlisi insan genom projesinden elde edilen bilgiler erkek fertilitesi alanında geniş çapta araştırmalar için mükemmel bir temel oluşturacaktır.

Kaynaklar:

1. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet.* 1976 Oct 28;34(2):119-24.
2. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, Kohn FM, Schill WB, Farah S, Ramos C, Hartmann M, Hartschuh W, Meschede D, Behre HM, Castel A, Nieschlag E, Weidner W, Grone HJ, Jung A, Engel W, Haidl G. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet.* 1996 Jul;5(7):933-43.
3. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Noltner WE, Meisner L, Roberts KP. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med.* 1997 Feb 20;336(8):534-9.
4. Kent-First M, Muallem A, Shultz J, Pryor J, Roberts K, Noltner W, Meisner L, Chandley A, Gouchy G, Jorgensen L, Havighurst T, Grosch J. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection. *Mol Reprod Dev.* 1999 May;53(1):27-41.
5. Krausz C, McElreavey K. Y chromosome microdeletions in 'fertile' males. *Hum Reprod.* 2001 Jun;16(6):1306-7.

6. Kostiner DR, Turek PJ, Reijo RA. Male infertility: analysis of the markers and genes on the human Y chromosome. *Hum Reprod.* 1998 Nov;13(11):3032-8. Review.
7. Chang PL, Sauer MV, Brown S. Y chromosome microdeletion in a father and his four infertile sons. *Hum Reprod.* 1999 Nov;14(11):2689-94.
8. Saut N, Terriou P, Navarro A, Levy N, Mitchell MJ. The human Y chromosome genes BPY2, CDY1 and DAZ are not essential for sustained fertility. *Mol Hum Reprod.* 2000 Sep;6(9):789-93.
9. Girardi SK, Mielnik A, Schlegel PN. Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men. *Hum Reprod.* 1997 Aug;12(8):1635-41.
10. Simoni M, Gromoll J, Dworniczak B, Rolf C, Abshagen K, Kamischke A, Carani C, Meschede D, Behre HM, Horst J, Nieschlag E. Screening for deletions of the Y chromosome involving the DAZ (Deleted in AZoospermia) gene in azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril.* 1997 Mar;67(3):542-7.
11. Krausz C, Rajpert-De Meyts E, Frydelund-Larsen L, Quintana-Murci L, McElreavey K, Skakkebaek NE. Double-blind Y chromosome microdeletion analysis in men with known sperm parameters and reproductive hormone profiles: microdeletions are specific for spermatogenic failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jun;86(6):2638-42.
12. van der Ven K, Montag M, Peschka B, Leygraaf J, Schwanitz G, Haidl G, Krebs D, van der Ven H. Combined cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening in males undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Mol Hum Reprod.* 1997 Aug;3(8):699-704.
13. Foresta C, Ferlin A, Garolla A, Moro E, Pistorello M, Barbaux S, Rossato M. High frequency of well-defined Y-chromosome deletions in idiopathic Sertoli cell-only syndrome. *Hum Reprod.* 1998 Feb;13(2):302-7.
14. Krausz C, Quintana-Murci L, Barbaux S, Siffroi JP, Rouba H, Delafontaine D, Souleyreau-Therville N, Arvis G, Antoine JM, Erdei E, Taar JP, Tar A, Jeandidier E, Plessis G, Bourgeron T, Dadoune JP, Fellous M, McElreavey K. A high frequency of Y chromosome deletions in males with nonidiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Oct;84(10):3606-12.
15. Krausz C, Bussani-Mastellone C, Granchi S, McElreavey K, Scarselli G, Forti G. Screening for microdeletions of Y chromosome genes in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1999 Jul;14(7):1717-21.
16. Krausz C, McElreavey K. Y chromosome and male infertility. *Front Biosci.* 1999 Jan 15;4:E1-8. Review.
17. Foresta C, Ferlin A, Moro E. Deletion and expression analysis of AZFa genes on the human Y chromosome revealed a major role for DBY in male infertility. *Hum Mol Genet.* 2000 May 1;9(8):1161-9.
18. Sun C, Skaletsky H, Birren B, Devon K, Tang Z, Silber S, Oates R, Page DC. An azoospermic man with a de novo point mutation in the Y-chromosomal gene USP9Y. *Nat Genet.* 1999 Dec;23(4):429-32.
19. Simoni M, Kamischke A, Nieschlag E. Current status of the molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions in the work-up of male infertility. Initiative for international quality control. *Hum Reprod.* 1998 Jul;13(7):1764-8. Review.
20. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev.* 2001 Apr;22(2):226-39. Review.
21. Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod.* 2000 Jul;15(7):1431-4. Review.
22. Kamp C, Huellen K, Fernandes S, Sousa M, Schlegel PN, Mielnik A, Kleiman S, Yavetz H, Krause W, Kupker W, Johannisson R, Schulze W, Weidner W, Barros A, Vogt PH. High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2001 Oct;7(10):987-94.
23. Calogero AE, Garofalo MR, Barone N, De Palma A, Vicari E, Romeo R, Tumino S, D'Agata R. Spontaneous regression over time of the germinal epithelium in a Y chromosome-microdeleted patient: Case report. *Hum Reprod.* 2001 Sep;16(9):1845-8.
24. Frydelund-Larsen L, Krausz C, Leffers H, Andersson AM, Carlsen E, Bangsboell S, McElreavey K, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E. Inhibin B: a marker for the functional state of the seminiferous epithelium in patients with azoospermia factor C microdeletions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Dec;87(12):5618-24.
25. Foresta C, Bettella A, Moro E, Rossato M, Merico M, Garolla A, Ferlin A. Inhibin B plasma concentrations in infertile patients with DAZ gene deletions treated with FSH. *Eur J Endocrinol.* 2002 Jun;146(6):801-6.
26. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, Ye Z, Veeck LL, Palermo GD, Schlegel PN. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod.* 1998 Oct;13(10):2812-5.
27. Rossato M, Ferlin A, Garolla A, Pistorello M, Foresta C. Case report: high fertilization rate in conventional in-vitro fertilization utilizing spermatozoa from an oligozoospermic subject presenting microdeletions of the Y chromosome long arm. *Mol Hum Reprod.* 1998 May;4(5):473-6.
28. Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, Page DC. Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. *Hum Reprod.* 1998 Dec;13(12):3332-7.
29. van Golde RJ, Wetzels AM, de Graaf R, Tuerlings JH, Braat DD, Kremer JA. Decreased fertilization rate and embryo quality after ICSI in oligozoospermic men with microdeletions in the azoospermia factor c region of the Y chromosome. *Hum Reprod.* 2001 Feb;16(2):289-92.
30. Siffroi JP, Le Bourhis C, Krausz C, Barbaux S, Quintana-Murci L, Kanafani S, Rouba H, Bujan L, Bourrouillou G, Seifer I, Boucher D, Fellous M, McElreavey K, Dadoune JP. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. *Hum Reprod.* 2000 Dec;15(12):2559-62.
31. Patsalis PC, Sismani C, Quintana-Murci L, Taleb-Bekkouché F, Krausz C, McElreavey K. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *Lancet.* 2002 Oct 19;360(9341):1222-4.
32. Simoni M, Bakker E, Eurlings MC, Matthijs G, Moro E, Muller CR, Vogt PH. Laboratory guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions. *Int J Androl.* 1999 Oct;22(5):292-9.

Kemoterapi sonrası oluşan kalıcı azoospermili hastalarda testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve ICSI

Meseguer M, Garrido N, Remohi J, Pellicer A
Hum. Reprod 2003 Jun; 18(6): 1281-5

Mutimodal kanser terapileri, testis kanseri, Hodgkin lenfoma ve lösemi gibi malign hastalığı olan genç hastaların yaşam sürelerini uzatmaktadır (Krakoff, 1987). Ancak kanser terapileri genelde agresiftir ve yan etkileri sıktır. Kemoterapi ve radyoterapi, spermatogenezi etkilerken (Meistrich, 1993), retroperitoneal lenfadenektomi ejakulasyonu bozabilmektedir (Stuart ve ark, 1992) ve bu parametreler henüz bir aile kurmamış genç erkeklerle oldukça ilgilidir.

Kemoterapinin spermatogenez üzerine olan zararlı etkileri, kullanılan kemoterapötik ajanın tipine ve dozajına bağlı olarak değişebilir. Üstelik spermatogenezin tedavi sonrası normale döneceğini önceden tahmin etmek mümkün değildir (Naysmith ve ark, 1998). Bu yüzden genç kanser hastalarına kemoterapi öncesi sperm dondurma yöntemi önerilmektedir (Lass ve ark, 1998).

Buna rağmen hala bir grup genç kanser hastası gonadotoksik tedavi öncesi sperm örneklerini dondurmamaktadır. Sperm dondurma işleminin yapılmamasının nedenleri değişebilmektedir. Bazı hastalar, kendi onkologları primer hastalıklarına konsantre olduklarından ve ilerideki fertilité oranlarını hesaplamadıklarından bu yöneme yöneltilmemektedirler. Diğer olgularda bazı testis tümörlerinde olduğu gibi kemoterapi başlamadan önce de spermatogenez, primer tümör tarafından etkilenebilmektedir. Bu hastaların bazılarında sperm kalitesi, ICSI uygulamak için yapılacak bir dondurma işlemi için yeteri kadar iyi değildir (Hendry ve ark, 1983). Ayrıca sperm dondurma işlemi adeloan öncesi kanser hastalarında uygun bir yöntem değildir.

Kemoterapi sonrası kalıcı azoospermi gelişen hastalar, dondurulmuş semen örnekleri toplanmamışsa genel olarak steril kabul edilirler. Nonobstrüktif azoospermik hastalarda; TESE ve ICSI kombinasyonunda son dekadda görülen ilerlemeler, bu çiftler için yeni bir alternatif olmuştur (Devroey ve ark, 1995; Tournaye ve ark, 1996).

Bu çalışmada ki amaç, kemoterapötik ajanlara bağlı oluşan inatçı azoospermiye yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile yapılacak tedavilerin sonuçlarını kestirmek olmuştur.

Ocak 1995 ile Kasım 2002 arasında tarihleri arasında ortalama yaşı 34 olan (29 ile 44 yaş arası) 12 erkek hasta kemoterapiyi takiben gelişen azoospermi nedeniyle değerlendirildi. Tüm hastalara değişik tipte kemoterapi tedavisi tek başına (5 hastada) veya radyoterapi (4 hastada) veya retroperitoneal lenfadenektomi (3 hastada) ile combine uygulanmıştı. Retroperitoneal lenfadenektomi yapılan hastalar da dahil tüm hastalar ejakulasyon yeteneğine sahiptiler. Azoospermi teşhisi için en az 3 santrifüje edilmiş semen analizi uygulandı. Retrograd ejakulasyonu ekarte etmek amacıyla tüm hastalara ejakulasyon sonrası idrar analizi testi uygulandı. Ultrasonografi ile testis hacmi, radyoimmün analiz metodu ile de serum FSH seviyeleri ölçüldü. Tüm hastalarda 46,XY karyotipi izlendi. Takiben hastalara TESE- ICSI kombinasyon tedavisi uygulandı.

Sonuçta, 12 hastadan 5'inde (%41,6), ICSI için yeterli olabilecek hareketli sperm elde edildi. TESE ile başarılı bir şekilde sperm elde etme oranları, testis kanserli hastalarda %67 iken (4/6) hematolojik kanserler için %20 (1/5) olarak elde edildi. Sadece kemoterapi ile kemoterapi ve lenfadenektomi kombinasyonu uygulanan hastalarda sperm elde etme başarıları %50 (4/8) iken kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu uygulanan grupta başarı oranı %25 (1/4) olarak bulundu. Ancak bu sonuçlar arasında muhtemelen düşük hasta sayısına bağlı olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Pozitif TESE'li hastalarda negatif TESE'li hastalara göre ortalama maksimum testis hacmi anlamlı derecede yüksek bulundu (18'e karşın 14,3ml $p<0,01$, t testi). Ortalama serum FSH seviyeleri her iki grup arasında farklılık göstermedi (TESE pozitif hastalarda 37 mIU/ml iken TESE negatiflerde 21,3 mIU/ml).

Histopatolojik olarak ise; Sertoli cell only sendromlu (SCOS) hastalarda sperm 2/9 (%18) oranında, ciddi hipospermatogenezli hastalarda 2/2 (%100) oranında ve maturasyon arrestli hastalarda 1/1 (%100) oranında elde edildi. 4 biyopsi örneğinde matür spermatozoa elde edildi (2 hiposper-

matogeneze, 1 maturasyon arrestli ve 1 SCOS' lu hastada).

TESE' nin başarılı olduğu 5 çiftte donmuş spermilerin kullanıldığı 8 ICSI siklusu uygulandı. 1 siklуста fertilizasyon başarısız oldu. Normal fertilizasyon oranı %68 olarak izlendi. Toplamda 7 embriyo transferi gerçekleştirildi ve sağlıklı bir kız çocuğu ile sonuçlanan 1 adet klinik gebelik izlendi.

Bilindiği üzere, kanser nedeniyle kemoterapi uygulanan hastaların çoğu, tedavinin başlamasından 7-8 hafta sonra azospermik olmaktadır (Pont ve Albrecht, 1997). Sitotoksik antineoplastik tedavi direkt olarak gelişmekte olan tip B spermatogonyaları etkilemektedir. Spermatogenezin devam edebilmesi ise tip A spermatogonyaların hayatta kalabilmesine bağlıdır. Kemoterapi sonrası spermatogenik bozulmanın ciddiyeti ve süresi etkilenen tip A spermatogonyaların sayısı ile korelasyon göstermektedir (Meistrich, 1982). Önceki çalışmalar, genç kanser hastalarında sterilite yapma riskinin özellikle 40 Gy'den yüksek dozda ve paraaortik ve pelvik lenf nodlarına uygulanan radyoterapi tedavisinde (Damewood ve Grochow, 1986) ve alkile edici kemoterapide (Meirow ve Schenker, 1995) ey yüksek olduğunu belirtmektedirler. Buna rağmen klinik pratiğinde hangi hastanın spermatogenezisini koruyacağı hangisinin ise azospermik olacağı önceden tahmin edilemez (Naysmith ve ark, 1998).

Çalışmada hastaların %41,5'inde dondurma ve takiben ICSI uygulamasına olanak veren motil spermatozoa elde edilmiştir. Bu oran klinikte belirtilen sınırlar içerisinde (Gil-Salom ve ark, 1998) ve Chan ve arkadaşlarının (2001) belirttiği %45 sperm elde etme başarıları ve Tournaye ve arkadaşlarının (2000) belirttiği %40 başarı oranları ile benzerlik göstermektedir. En son Damani ve arkadaşları (2002), 23 hastalık çift merkezde yapılan bir çalışmada %65,2'lik bir sperm elde etme başarıları bildirmişlerdir. Kemoterapi sonrası gelişen azospermili hastalar heterojen bir gruptur ve değişik tip kemoterapötik ajanlara maruz kaldıklarından sadece sınırlı sayıda hastaya TESE prosedürü uygulanabilmektedir (Chan ve ark., 2001; Damani ve ark., 2002). Bu yüzden spesifik tümörleri takiben uygulanacak spesifik kemoterapilerden sonraki TESE uygulamalarının prognozu bilinmemektedir. Bunun yanında testis kanserli hastalara uygulanan kemoterapi sonrası oluşan inatçı azospermide TESE'nin sperm elde etme başarıları olarak serimizde %67 ve diğer serilerde %75 (Chan ve ark., 2001; Damani ve ark., 2002) gibi nispeten başarılı oranlara çıkmaktadır. Ayrıca serimizde yer alan 6 testis tümürlü hastadan 5'i sper-

matogeneze irreversible zararı olası olmayan (Cullen ve ark., 1996; Pont ve ark., 1996) standart cisplatin, bleomisin, vinblastin veya etoposid siklus tedavileri almalarına rağmen bu hastalarda inatçı azospermi izlenmekteydi. Bu hastaların kemoterapileri tamamlanmasına rağmen neden hala azospermik kaldıklarını bilmek mümkün değildir. Kemoterapinin gonadotoksik etkilerine olan bireysel duyarlılıklar bazı hastalar için geçerli olsa da diğer hastalar için testis tümörünün kendisinin spermatogeneze ciddi olarak zarar verdiği düşünülebilir.

Nonobstrüktif azospermili hastalarda klinik ve histopatolojik parametrelerle TESE'nin başarısının önceden kestirilmesi nerdeyse imkansızdır (Mulhall ve ark., 1997; Tournaye ve ark., 1997; Gil-Salom ve ark., 1998). Maksimum testis hacmi, sperm elde edilen hastalarda anlamlı derecede yüksek olsa da hiçbir hasta testis hacmi azaldığı için TESE' den mahrum bırakılmamalıdır (Gil-Salom ve ark., 1998). Benzer olarak histopatolojik incelemede matür spermatidlerin varlığı veya yokluğu TESE' nin başarısını önceden tahmin ettirmez. TESE'nin başarısını tahmin etmede uygulanacak tek parçalı bir testis biyopsisinin, multiple parçalı testis biyopsilerinden bir farkı görünmemektedir. Bunda nonobstrüktif azospermik hastalardaki korunmuş olan spermatogenez odaklarının testis içinde multifokal ve diffüz yerleşmesinin rol oynadığı düşünülmektedir (Silber ve ark., 1997). Yine de kesin bir korelasyondan bahsedilemez (Tournaye ve ark., 1997; Gil-Salom ve ark., 1998). Bu yüzden biz ilk olarak TESE prosedürünü uygulamaktayız ve başarı halinde dondurulmuş spermle ICSI' nin uygulaması ile TESE' nin başarısızlığı halinde oluşabilecek gereksiz bir over stimülasyon tedavisinden kaçınmaktayız (Gil-Salom ve ark., 1996; Oates ve ark., 1997).

Bu seride, bir çiftin sağlıklı bir kız çocuğu ile sonuçlanan canlı doğumları gerçekleşmiştir. Normal fertilizasyon oranı yüksek olsa da (%68), klinik gebelik ve canlı doğum oranı düşük değerlerde izlenmiştir (%12,5). Diğer serilerde kemoterapi sonrası görülen azospermik hastalardaki doğum oranları nispeten daha yüksek bulunmuştur. Chan ve arkadaşları (2001) bu oranı %33, Damani ve arkadaşları (2002) ise %30,8 bulmuşlardır. Çalışmalar arasındaki bu farklılık bize göre ICSI sikluslarının az sayıda uygulanmasından kaynaklanmaktadır. ICSI için dondurulmuş ve sonradan eritilen spermle kullandıysak da, tecrübelerimize göre testiküler spermle dondurulması işlemi ICSI sonuçlarını etkilememektedir (Gil-Salom ve ark., 1996; 2000).

Önemli bir diğer sorun da nonobstrüktif azospermisi olan kanser hastalarında YÜT'nin kullanımı ile bağlantılı olan potansiyel genetik risktir. Chan ve arkadaşlarının (2001) da belirttiği gibi, bu subpopulasyondaki hastaların çocuklarında artmış tümör riski görülebileceği ve kemoterapinin germ hücreleri üzerine olan mutajenik etkisi unutulmamalıdır (Arnon ve ark., 2001). Bir çok çalışma; herediter olmayan kanserlerin doğan çocuklarda anlamlı derecede artmış bir risk taşımadığını belirtse de (Mulvihill ve ark., 1987; Sankila ve ark., 1998), bu çocukların hayatlarının erken dönemlerinde neoplastik durumlar açısından araştırılmaları önerilmektedir.

Diğer yandan, sitotoksik ilaçların germ hücreleri üzerine yapacakları hasar ihtimali halen tartışmalıdır. Kemoterapi sırasında ve hemen sonrasında sperm kromozomal anormalliklerinde artmış bir insidans belirtilmiştir ancak bunun sitotoksik ilaçların geçici bir etkisi olduğu düşünülmektedir (Robbins ve ark., 1997; Martin ve ark., 1999). Deneysel çalışmalara göre; genel olarak kemoterapinin tamamlanmasından sonraki 6 ay boyunca spermilerin kullanılması önerilmemektedir (Meistrich, 1993). Ancak geçen yıllarda yapılan bir çalışma sperm anöploidi sıklığının kemoterapi başlamasından sonra en az 18 ay devam edebileceğini belirtmiştir (De Mas ve ark., 2001). Sperm kromozomal anomalilerindeki bu tip bir artışın nedeni tam olarak anlaşılamasa da teorik olarak bu olay, spontan abortuslara, ölü doğumlara veya kromozomal anomalili

bebeklerde doğumsal defektlere neden olabilmektedir (Hassold ve ark., 1996). Buradaki seri de dahil olmak üzere bugüne kadar kemoterapi sonrası inatçı azoospermisi bulunan hastalardan 14 tanesinde sağlıklı doğum gerçekleşmiştir (Chan ve ark., 2001; Damani ve ark., 2002). Bu sonuçlar cesaret verici sonuçlar olsa da, bu çiftler potansiyel riskler konusunda bilgilendirilmeli ve prenatal teşhis yöntemleri mutlaka önerilmelidir.

Sonuç olarak; kemoterapi sonrası azoospermi gelişen ve tedavi öncesi spermlerini dondurmaya hastalarda, ICSI amacıyla testiküler spermler başarılı bir şekilde elde edilebilir. TESE'nin başarısını tahmin edebilecek herhangi bir klinik veya histopatolojik parametre olmadığından over stimulasyonu öncesi sperm dondurma işlemi uygulanması önerilmektedir. Bu yöntem ile gebelik ve sağlıklı bir çocuk elde edilebilir ancak çiftler TESE-ICSI programına alınmadan önce potansiyel genetik riskler konusunda bilgilendirilmelidir. Bu yüzden gonadotoksik tedaviye başlamadan önce spermlerin dondurulması yöntemi halen geçerliliğini koruyan bir yöntemdir ve çiftlere bu konuda mutlaka bilgi verilmelidir.

Çevirenler:

Dr. Sahir Kılıç,

Dr. Turgay Akgül

Ankara Güven Hastanesi, Üroloji Bölümü

Serbest radikaller, antioksidanlar ve infertilite ile klinik ilişkiler

Tarin JJ, Brincs J, Cano A
Hum Reprod 1998 Sep; 13(9): 2371-6

Son yıllarda, fertilite potansiyeli ile ilgili olarak oksijen toksisitesi ve serbest radikal reaksiyonlarının etkisi üzerine ilgi artmıştır. Burada söz konusu olan olay süperoksid radikaller (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikal ($OH^\cdot$)'in sperm hücre lipid membranında peroksidatif hasara yol açmasıdır.

Lipid peroksidasyonuna en hassası poliansature yağ asitleridir, bu muhtemelen komşu hidrojen atomundaki karbon-hidrojen bağını zayıflatan karbon-karbon çift bağının varlığına bağlıdır. Lipid peroksidasyonu; membran bütünlüğünün yok olmasına, hücrenin elektrolitlere permeabilitesinin artmasına neden olur. İçeri özellikle kalsiyum ve sodyum iyonlarının geçişi hücrenin ATP-tüketen hale gelmesine neden olarak, hücrenin enerji oluşturan mekanizmasını etkileyebilir. İntrasellüler kalsiyum iyonlarındaki artış; protein ve lipidlerde daha fazla hasara neden olabilecek proteaz ve fosfolipazı aktive eder. Bu serbest radikal aracılı yöntem aynı zamanda DNA'ya yapısal hasar ile hücre ölümüne neden olabilecek enzim inkativasyonuna neden olabilir (Halliwell 1994; Cummins et al, 1994).

Memeli spermatozoasının yüksek oksijen konsantrasyonu ile oluşacak hasarlara çok hassas olduğu bilinmektedir (Aitken ve Clarkson 1987). İnsanda spermatozoanın membran fosfolipidlerindeki poliunsature yağ asitleri peroksidasyona çok yatkın olduğu için, spermatoza tarafından oluşturulan serbest oksijen radikalleri (ROS) sitotoksik son ürünlerin oluşturarak spermidal etkide bulunabilmektedir (Selly et al, 1991). Anormal ROS'ların oluşumunun erkek infertilitesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir; lipid peroksidasyonu ile spermatozoa fonksiyonları bozulur, membran fonksiyonu kaybolur, bozulmuş metabolizma, morfoloji, motilite sonuçta infertiliteye yol açar (Cummins et al, 1994).

Subfertil erkeklerin spermelerindeki ROS kaynağının, kendi spermatozoaları mı yoksa infiltrat lökositlerden mi kaynaklandığı tartışılmaktadır (Aitken ve West, 1984; Ait-

ken ve Clarkson 1987). Sperm disfonksiyonu; spermin Sertoli hücresinden salınımı sırasında veya kusurlu spermiasyondan kaynaklanabilir (Russell, 1991). Spermatozoanın fazla sitoplazmasını atması zorunludur. Mevcut, atılmamış sitoplazmik dropletlerin varlığı azalmış fertilite ile ilgilidir. ROS oluşumu ile spermatozoadaki reziduel sitoplazm arasında, sitoplazmik glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (6 PDH) üreten nikotinamid adenin dinüklid fosfat (NADPH) üzerinden, ki sonrasında ROS kaynağı olarak görev yapar, bir bağ bulunduğu önerilmektedir (Cummins et al, 1994).

Tablo 1. Oral E vitamini kullanımının klinik sonuçları

Kaynak	Oral E vitamini dozu	Klinik sonuç
Suleiman SA; J Androl 1996	100 mg/g/6 ay plasebo	Motilite %60 artar ve %21 gebelik
Geva E; Fertil Steril 1996	200 mg/g/1 ay	MDA düşer 12 vs 7 nmol; Fertilizasyon artar %19 vs %29
Kim Jg; Semin Reprod Endocrinol 1998		Fertilizasyon artar
Rolf C; Hum Reprod 1999	800 mg/g/2 ay plasebo, db, rnd	Etkisi yok
Kessopoulou E; Fertil Steril 1995	600 mg/g/6 ay plasebo, db, rd, co	Sperm penetrasyonu artar

Kreatin kinaz konsantrasyonu, spermatogenezin son fazı sırasındaki fazla sitoplazmanın atılması derecesini gösterir (Huszar ve Vigue, 1994). Huszar ve Vigue (1994), sperm kreatin kinaz aktivitesi oranları ile semende lipid peroksidasyonu arasında yakın ilişki olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte bu model için tek sınırlama spermatozoanın NADPH oksidaz içermesidir (Ford, 1990). Anormal spermatozoanın yanı sıra, lökositler de semendeki ROS için potansiyel kaynaktır.

Fagositozu takiben nötrofiller, monositler ve makrofajlar bir oksijen tüketimi patlaması oluştururlar. Bu sırada

pentoz fosfat yolunun aktivasyonu glukoz katabolizmasının artırır. Bu olay "Respiratuar burst" olarak adlandırılır ve ROS'un üretim ve salınımıyla alakalıdır (Babior et al, 1976). Semende spermatozoa yanı sıra lökositler, özellikle nötrofiller de bulunabilir. Oksidatif hasarlardan şayet bu infiltre lökositler sorumluysa, o zaman antibiyotik tedavisi anlam kazanmaktadır. Ama anormal spermatozoalar da ROS salınımı yapabildiklerinden, ek olarak antioksidan tedavi de değerlidir. Bu konuda özellikle E vitaminin kullanımı pratik olarak önerilmiştir (Tablo 1).

Spermatozoanın lipid peroksidasyonunu önlemekteki yeteneği, normal fonksiyonunu sağlamak ve hücre membranının stabilitesi için kritik önem taşır. Teorik olarak O₂- ve H₂O₂ seviyelerini sınırlayacak metal katalistlerin varlığını sınırlayarak ve reaksiyon daha ilk oluştuğunda bunu hızla önleyerek lipid peroksidasyonu kontrol altına alınabilir. İntra ve extrasellüler oksidasyondan koruyucu sistemler süperoksit anion ve diğer reaktif oksijen türevlerinin zararlı etkilerini önlerler (süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz-reduktaz sistemi) (Li, 1975; nissan ve Krysel, 1983; Jeulin et al, 1989). ROS'un sitotoksitesi, bunların oluşum ve atılım oranları arasındaki hassas denge ile kontrol altında tutulur. Bu dengedeki en ufak değişiklikler hücre hasara neden olabilir. Örneğin, tekrarlanan santrifüj nedeniyle sperm yıkanması sırasında ROS kontrastyon seviyesi 20-50 kat artabilmektedir (Warren et al, 1987).

Spermin hazırlanması sırasında seminal plazmanın atılımı seminal plasmada bulunan oksidasyondan koruyucu maddeleri uzaklaştırmış olacağından, ROS'un rahatça zarar göstermeye devam etmesine neden olabilir. Dahası, lipid peroksidasyonunda oluşan temel reaksiyonlar demir ve bakır iyonlarıyla katalize olurlar (Hallwell ve Gutteridge, 1990). Bu reproduktif teknikler için önemli olabilir. Gerçekten de, Huszar ve Vigue (1994), percoll fraksiyonlarında semende ölçülenden yaklaşık %40 daha fazla malondialdehit (MDA) açığa çıktığını bulmuşlardır. Bu, semen hazırlanırken içinde inkübe edildiği besi yeri Ham'daki F-10'dan kaynaklanan demir ve bakırdan kaynaklanıyor olabilir.

Erkek infertilitesine özellikle demir ve bakır gibi metal iyonlarının olası etkisi önemli bir konudur. Semendeki metal iyonlarının artmış seviyesi erkek infertilitesinde önemli ve pozitif yönde korele gibi görünmektedir (Menditto et al, 1997).

Dawson ve arkadaşları (1992) bir antioksidan olarak askorbik asid vermenin ağır tütün içenlerde sperm kalitesini arttırdığını göstermiştir. Yakın zamanda, Menditto ve arkadaşları (1997) düşük askorbat seviyeleri ve sperm hasarının, bakır iyonları gibi katalitik olarak aktive metallerin varlığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bazı patolojik durumlarda ve sigara içimi konularında olduğu gibi artmış bakır önemli olabilir. Lenzi (1993) infertil hastalarda glutathione tedavisinin etkisini incelediğinde, sperm motilite ve morfolojisinde istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif etki gözlemlenmiştir.

Yardımcı üreme tekniklerinde sperm hazırlığı için santrifüj kullanılmaktadır. Santrifüj işleminin ROS oluşumuna sebep olduğu, sperm fonksiyonları üzerine zararlı etkisi bulunduğu rapor edilmiştir (Warren, 1987). Perinaud (1997) santrifüjasyonla oluşan hasarın antioksidanları içeren bir tuz çözeltisi kullanıldığında önlendiğini göstermiştir. Onun için spermatozoayı likefaksiyon ve santrifüj sırasında antioksidan içeren solüsyonla tedavi etmek, daha fazla motil spermatozoa elde edilmesinde önemli bir faktör olabilir (Tablo 2).

Tablo 2. Sperm hazırlama ortamına antioksidan E-vitamini eklenmesinin klinik sonuçları

Kaynak	Sperm hazırlanması	Sperm hazırlama ortamına E vitamini eklenmesinin klinik sonuçları
Askari A; Arch Androl 1994	Cryo	Motilite ve HOS düzelir %40
O'Flaherty C; Andrologia 1997	Cryo 1 mg/ml	Lipid peroksidasyonu azalır
Verma A; Asian J Androl 1999	Fresh 0,1-2 mmol/L	Motilite ve Viabilite artar; MDA düşer
Donnelly ET; Mutagenesis 1999	Fresh	ROS'a bağlı DNA hasarı azalır
Kim JG; Semin Reprod Endocrinol 1998	Fresh	Fertilizasyonu düzeltir
Ball BA; Theriogenology 2001	Cryo 1-2-4 mM	Motiliteyi etkilemez
Dalvit GC; Theriogenology 1998	Fresh 1 mg/ml	Fertilizasyon düşer
Olson SE; Biol Reprod 2000	Fresh embriyo 100 micM	Blastosis oluşumu azalır %11 vs %17
Aitken RJ; J Androl 1988	Fresh	Sperme hasarını korur

Fazla ROS oluşumu defektif sperm fonksiyonuyla ilişkilidir (Aitken ve ark. 1989, Iwasaki ve Gagnon 1992, Mazzilli 1994, Suckharoen 1996). Iwasaki ve Gagnon (1992),

infertilite kliniğine başvuran erkek hastaların %40'ında semende ROS formasyonu bulunduğunu görmüştür. Mazzilli (1994) anlamlı olarak yüksek süperoksid seviyeleri bulmuştur. Bu oranlar normospermik infertil erkeklerde %87, fertil normospermiklerde ise %55'dir.

Huzsar ve Vigue (1994), normospermik erkeklerin %12'sinde yüksek malondialdehit oluşumuna ait deliller bulmuşlardır. Bu bilgiler, ROS oluşumundaki yüksek insidansın hem infertil hem de fertil erkeklerde spermin fertilize edici potansiyelini düşürmekle ilgisi olduğunu göstermektedir. Dahası, ROS'un spontan formasyonunun azalmış sperm-oosit etkileşimi ve azalmış in-vivo fertilite ile alakası vardır (Aitken ve Clarkson 1987, Aitken 1989). Spermatozoa'nın ROS üretimi ile sperm-oosit birleşimi yeteneği arasında ters ilişki vardır. Yüksek lipid peroksidasyonu spermin akrozomal reaksiyona girme ve fertilite etme kapasitesini azaltabilir (Aitken, 1989).

N-formily-metionil-leucyl-fenilalanin (FMLP) ile stimulyondan sonra oluşan ROS ve invitro fertilizasyon (IVF) başarısı arasında anlamlı bir ilişki vardır ve IVF sonucu hakkında önceden bilgi verici öneme sahiptir (Sukcharoen 1996). Bunun etkisi, membran akıcılığının azalmasından veya sekonder-messenger sistemler gibi akrozomal reaksiyona öncülük eden bazı biyokimyasal yolların selektif inaktivasyonundan ötürü olabilir (De Jonge 1991). Başka bir çalışmada Aitken, artmış ROS üretimi gösteren oligozoospermik hastaların %50'sinde spontan gebelik insidansı ile ROS oluşumu arasında negatif korelasyon olduğunu gözlemiştir. Rao (1989), lipid peroksidasyon potansiyeli ile spermatozoa'nın morfolojik anormalileri, öncelikle de kuyruk kusurları arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. Barmot (1994), dithiothreitol'un baş defektlerinde (anormal geniş sperm başı) belirgin artışa sebep olduğunu bulmuştur. Iwasaki ve Gagnon (1992) ve Mazzilli (1994) ayrıca süperoksit anyon seviyeleri ile sperm morfolojik anomalileri arasında pozitif korelasyon olduğunu da rapor etmişlerdir.

Antioksidan savunma mekanizmaları hem intrasellüler (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon, peroksidaz, ferritin) hem de extrasellüler (transferrin, laktoferrin, serolop-tazmin, haemopexin, haptogloblin ve albumin) olabilir. Bu antioksidanlara rağmen, belirli bazı serbest radikallerin kurtulup, hasara yol açma yetenekleri de vardır. Böylece DNA kalıcı "oksidatif hasara" uğrar. Eğer hidroksil radikalleri DNA'ya yakın oluşurlarsa, purin ve pirimidin bazlarına

saldırarak mutasyonlara sebep olabilirler. Endojen kaynaklı antioksidan şansımız tam olarak etkili olmadığından, in-vivo oksidatif hasarı azaltabilecek diyet sadece dışarıdan alınacak antioksidanlardır (vitamin E, C, b-karoten, flavonoidler) (Halliwell, 1994). Böylece, antioksidan terapi vermek spermin kalitesini de geliştirebilir. IVF tedavilerinde düşük fertilizasyon oranları olan fertil, normospermik erkeklerde bir ROS göstergesi olan yüksek malondialdehit (MDA) prodüksiyon oranları görülür. Antioksidan terapi (vitamin E) ile lipid peroksidasyon potansiyeli MDA'nın azaltılması; fertilizasyon oranlarının gelişmesiyle paralellik gösterir (Geva, 1996).

İn-vivo E vitamini kullanımı; serbest radikallerin neden olduğu aşırı oksidasyondan dolayı nuclear kromatin bozukluğu gelişen hastaların fertilizasyon potansiyellerini artırabilir (Gazit-Rajuan 1996).

Dawson (1992) askorbik asit vermenin; ağır tütün içildiğinde sperm kalitesini geliştirdiğini göstermiştir. Lenzi (1993), infertil hastalarda glutatyon terapisinin etkisini araştırmış olup neticede, sperm motilitesi ve morfolojisi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif etki belirlemişlerdir.

Yukarıda da belirtildiği gibi, insanlarda in-vivo çalışmalarda, antioksidan tedavinin, sigara tiryakisi olanların sperm kalitesini artırdığı gösterilmiştir (Dawson ve ark. 1992). Aynı zamanda, erkek kökenli infertilitede (Lenzi ve ark. 1993) antioksidan tedavilerin, sperm kalitesini semende yüksek miktarda ROS bulunan ama fertil insanlardaki kadar (Keeopoulou ve ark. 1995) artırdığını göstermişlerdir. Önceden in-vitro fertilizasyonda düşük oranlar elde edilmiş olan fertil noormozoospermik insanlarda da sperm kalitesini artırır (Geva ve ark. 1996). Ayrıca, anovulatuvar kadınlardaki klomifen kullanımının ovulasyon indüksiyonundaki etkisi de, oral 400mg/gün askorbik asit eklenmesi ile artmaktadır (Igashi 1977).

Antioksidan tedavi iki ucu keskin bir bıçaktır, özellikle güvenli dozaj aşıldığında negatif ve istenmeyen etkileri ortaya çıkabilir. A vitamininin yüksek dozda alınması, nöral krest veya tüp, muskuloskeletal veya ürogenital anomalileri de içeren, embriyotoksik ve teratojenik etkiler oluşturabilir (Meyers ve ark. 1996, Hathcock 1997). Kadında yüksek miktarda karoten içeren bitkiler, östrojenin fekal olarak atılımını artırır ve östradiol'ün kan seviyesini düşürerek amenoreye neden olabilir (Martin-Dupan ve ark. 1990). Yüksek dozda askorbik asit ovarian steroido-

genezi inhibe edebilir (Leure ve Morita 1985), fertilitenin azalmasına (Igashi 1977) ve abortus olasılığının artmasına neden olabilir (Pintauro ve Bergan 1982). Yüksek miktarda maternal askorbik asit alımı, insanlarda ve domuzlarda fetal askorbik asit metabolizmasını artırır (Blom ve Dabrowski 1996). Bu maternal etki, yeni soylarda yeterli askorbik asit alımına rağmen skorbüt'e neden olabilir. Askorbik asitin plazma saturasyonu günlük 1000mg ile sağlanır (Lewine ve ark. 1996), daha yüksek dozlar, oxalatın fazla atılımına bağlı olarak, böbrek taşı oluşumunu artırır. Skorbüt ve okzalat taşı oluşumunun yüksek miktarda askorbik asit alımına bağlı olduğu düşünülse de tam olarak doğrulanmamıştır (Hathcock 1997).

Tüm iyi ve kötü yönlerine rağmen, antioksidan tedavinin reproduktif fonksiyon ve sağlıktaki etkilerine karşı daha fazla gözlerimizi kapatamayız. İyi bir diyet düzenlemesi ile faydaları, sağlık ve fertilitedeki potansiyel istenmeyen etkilerine baskın gelecektir. Antioksidan tedavi uzun

zamandır bilinmekte idi ve artık daha da göz önüne gelmiştir İnsan reproduktif tıbbında bu tedavi bir koruyucu yöntem olarak kabullenilmelidir.

Sonuç olarak, (1) Sperm fertilité edici potansiyelini önceden belirlemede oksidasyonu gösteren biyokimyasal markırlar (ör. malondialdehit gibi) sperm analizinden daha faydalı olabilirler; (2) İnfertil çiftlerde E vitamini veya askorbik asit gibi antioksidanların takviyesi göz önünde bulundurulmalıdır; (3) Yardımcı üreme tekniklerine hazırlıkta likefaksiyon ve santrifüj sırasında spermatozoa'yı antioksidanları içeren solusyonlar kullanarak korumak faydalı olabilir; ve (4) Serbest oksijen radikalleri, ICSI sırasında DNA hasarı yaparak, fertilizasyonu bozabilir.

Çeviri:

Prof. Dr. Kaan Aydos

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD,
Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezi**

ICSI'de akrozomal parçalanmaya gerek var mıdır? Bir elektron mikroskop çalışması

Takumi Takeuchi, Liliana T. Colombero, Quennie V. Neri, Zev Rosewaks, Gianpiero D. Palermo.
Human Reprod. 2004;19:114-7

Fertilizasyon için memeli spermi öncelikle dışı genital traktusunda kapasitasyon işlemi geçirmelidir. Kapasitasyon işlemi sırasında, hiperaktivasyona neden olan ve akrozom reaksiyonuna izin veren sperm plazma membranında değişimler oluşmaktadır. Akrozom reaksiyonu, dış akrozom membranı ile üzerindeki sperm plazma membranında çok sayıda birleşmeyi içerir ve akrozomun çözünür içeriğinin gözenekli membrandan dışarı akmasını sağlar. Aynı zamanda ekvatoryal segment üzerindeki yüzeyi birleşme rolü için hazırlar.

ICSI işleminde sperm penetrasyonu için gerekli işlemler "by-pass" edildiğinden spermin immobilizasyonu dışında bir ön tedavi gerekmez. Ancak, ICSI öncesinde sperm kuyruğunun tutularak belirgin bir şekilde immobilize edilmesi ile fertilizasyon oranları artmaktadır. Bu yararlı etkinin gerçek mekanizması tam bilinmemekle birlikte, immobilizasyonun sperm geçirgenlik oranını arttırdığına yönelik dolaylı bulgular vardır ve bunun akrozomal parçalanmaya neden olan değişikliklere yol açtığı öne sürülmektedir.

Bu çalışmada normal sperm parametrelerine sahip hastaların ejakülatlarından alınan örnekler gradyent sentrifüj işlemi sonrasında, immobilizasyondan hemen önce, 1µL hacminde HEPES ile tamponlanış, 10%'luk polivinilpolidin içeren 4µl'lik insan tübal sıvısı içine yerleştirildi. Immobilizasyon için ters çevrilmiş mikroskop altında 400'lük büyütmede bir ICSI pipetine dik olarak motil spermere pozisyon verildi. Bu, sperm kuyruğunun ana parçasını sürekli olarak bükümlü bir hal alana kadar dikkatli bir şekilde sıkamak ve döndürmek için kullanıldı. Elektron mikroskopunda çalışmak amacı ile ~60 immobilize edilmiş sperm bir ICSI pipetini içerisine aspire edilerek, depo görevi gören bir fare oositinin perivitellin boşluğuna injekte edildi. Motil spermeler de (kontrol) aynı şekilde subzonal olarak oosite injekte edildi. Hemen sonra oositler 0.1 mol/L cacodylate tampon içeren %2'lik glutaraldehit solüsyonu içinde oda ısısında 1 saat süre ile, +4°C'de ise bir

gece boyunca fikse edildi. Daha sonra spermier tampon sıvısında yıkanarak, 1 saat boyunca %2'lik osmium tetrokside maruz bırakıldı. Dehidrasyon işlemi artan etanol konsantrasyonları ile gerçekleştirildi (%100'e kadar) ve spermier "spurr's resin" içinde gömüldü. Kalın plastik kesitler alındıktan sonra borat tamponu içinde Toluidin mavisi ile boyandı. Spermier çok ince kesitler alınarak uranil aseetat ve kurşun sitrat ile boyandı ve elektron mikroskopu ile incelendi.

Toplam olarak 52 immobilize edilmiş ve 26 intakt sperm elektron mikroskopisi ile incelendi. Immobilize spermierin periaakrozomal plazma membranlarında lokalize vezikülasyondan, çözünür akrozomal içeriğin boşalmasına neden olan tam bozulmaya kadar giden değişiklikler izlendi. Kromatinde hiçbir değişiklik izlenmezken, bazı spermierde tam akrozom kaybı izlendi. Her bir spermatozoon 4 katagoriye ayrıldı: (A) akrozom sağlam, (B) akrozom matriksinde şişmeler, (C) sperm baş membranlarında değişik oranda bozulma ve/veya akrozomal matrikste vezikül oluşumu, (D) akrozom içeriğinin kaybı.

İmmobilize edilmiş spermierin başlarından hiçbiri sağlam akrozoma sahip değildi; %85'i akrozomal bozulma veya tamamen akrozom kaybı gösterirken (grup C+D), 13.5'i bozulmanın erken safhalarındaydı (grup B). Buna zıt olarak, immobilize edilmemiş spermierim büyük bir kısmı sağlamdı (%73.1), geri kalan spermierin büyük bir kısmı ise (%23.1) bir kısım morfolojik değişiklikler göstermekteydi.

ICSI işleminin başarısı için spermin işlemiden hemen önce immobilize edilmesi önemlidir, fakat bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Birçok çalışmada bunun sperm plazma membranında meydana gelen değişikliklerden kaynaklandığı öne sürülmektedir. Sperm membran permeabilizasyonu, erkek pronükleus oluşumunu hızlandıran sperm nükleusu ile ooplazmanın bir araya gelmesine yardımcı olabilir. Sperm plazma membranının ortadan kaldırılmasının da oosit aktivasyonu için gerekli olduğu

öne sürülmektedir. Gerçekten de kalsiyum osilasyonları ve takibindeki oosit aktivasyonu, spermatozoon ile ilişkili oosit aktive edici faktörün intrastoplazmik injeksiyonu sonrasında indüklenmektedir. Bu, sadece membranın ortadan kaldırılması ya da membran hasarı sonrasında oluşmaktadır.

Kalsiyum osilasyonlarının oosit aktivasyonundan kesin olarak sorumlu olduğu bilinmekle birlikte, bu osilasyonların bir sperm sitozol faktörü tarafından indüklendiğine inanılmaktadır. Osilojenik molekül muhtemelen gamet birleşmesi sırasında ooplazmaya salınan çözünür bir polipeptid olmakla birlikte, sperm başındaki yerleşimi henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak perinükleer tekada (PT) bulunduğu düşünülmektedir. Ooplazma ile PT'nin birleşmesi ve disosiasyonunun, her zaman bir gereklilik olmasa da, kalsiyum osilasyonlarının başlangıcı ile bağlantılı olduğu öne sürülmektedir. Tipik olarak PT içermeyen ve yardımcı aktivasyon olmadan fertilize olması olası gözükmeyen globozoospermik hastaların spermleri ile nadir

olarak fertilizasyon izlenmektedir. Mekanik olarak immobilize spermlerin bazı PT modifikasyonları içermesi, PT'ye maruz kalımının, ICSI sırasında immobilize spermlerin relatif başarısına katkıda bulunan bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

ICSI sonrasında akrozomun durumu tartışma konusu olmuştur. Yapılan çalışma, kontrol spermleri ile karşılaştırıldığında immobilize spermlerde bu bozulmaların değişen oranlarda gözlenmesi nedeni ile, immobilizasyon ile plazma membranı ve akrozomda değişiklikler oluştuğu ortaya konulmuştur. Akrozomal bozulmanın bazen kendiliğinden oluşması nedeni ile kontrol grubunda da bunu %25 oranında görmek şaşırtıcı değildir.

Çevirenler:

Prof. Dr. Cihat Ünlü

Uz. Dr. Murat Sönmezer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

İn vitro kapasitasyon sırasında, bir domuz sperm tirosin fosfoproteini olan P32'nin ortaya çıkmasında kalsiyumun önemi

Dube C, Tardif S, Leclerc P, Bailey J
J Androl. 2003 Sep-Oct; 24(5): 734-5.

Ejakülasyon sonrasında memeli spermi, oositi fertilize edilebilmek için, “kapasitasyon” olarak bilinen bir hazırlık süreci geçirmek zorundadır. Fizyolojik olarak kadın genital traktında gerçekleşen bu süreç, in vitro olarak uygun ortamlarda inkübasyon ile de sağlanmaktadır. Söz konusu in vitro uygunluğu sağlayan faktörler arasında bikarbonat, öküz serum albumini (BSA) ve kalsiyum bulunmaktadır. Bikarbonat, adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP artışına ve dolayısı ile protein kinaz aktivasyonu ve protein tirosin fosforilasyonunu sağlarken; BSA, plazma membranından kolesterol ayrılmasını ve dolayısı ile membran akışkanlığını artırmaktadır. Kalsiyum için ise etkinlik mekanizması kesin bilinmemekle beraber, sinyal iletimi ve akrozomal ekzositozda rolü olabileceği öne sürülmektedir.

Bu çalışmanın yapıldığı laboratuvarında yakın dönemde, domuz sperminde p32 adı verilen, tirosin forforile bir protein protein tanımlanmış ve bu proteinin kapasitasyonla yakından ilişkili olduğunu ifade edilmiştir. Kalsiyumun, diğer türlerde, tirosin fosforilasyonu ile olan ilişkisinden hareketle, bu çalışmada “ekstrasellüler kalsiyumun, p32'nin ortaya çıkışında rolü olduğu” hipotezi sınanmaktadır. Fertil domuzlardan alınan semenler dilüe edilip iki kısma ayrılmış, ilk kısım kapasitasyon için uygun bir ortama (CM) diğer kısım ise kontrol için kapasitasyona uygun olmayan bir ortama (NCM) konulmuştur. Her iki ortamdan izole edilen sperm proteinleri, %12'lik sodium dodecyl sulfat – polyacrylamide gel elektroforez ile (SDS-PAGE) ayrıştırılıp elektroforetik olarak polivinilidene floride membranlara transfer edilerek Western blotting yöntemi ile tirosin fosfoproteinler görüntülenmiştir. Kalsiyum seviyesi ise flow sitometrik olarak tayin edilmiştir.

Başlangıçta ortamlarda p32 tiroşine forfoprotein bulunmazken, 3 saatlik inkübasyonla CM (kalsiyum içeren ortamda)'de ve kalsiyum eklenen NCM'de belirmiştir. “Normal” (kalsiyumsuz) NCM'de ise p32 oluşmamıştır. Bu bulgunun desteklenmesi amacıyla, farklı kalsiyum bağla-

yıcılar (EDTA, EGTA, BAPTA-K gibi) ortama eklenmiş ve beklendiği gibi CM'de p32'nin tamamına yakın bir azalma gözlenmiştir. Kalsiyumun rolünün daha ileri araştırılması için, Ca^{2+} 'nin hücre içine girişini artıran, nonfloresan Ca ionophore, Br-A23187 ortama eklenmiş ve CM'de, p32'nin belirgin bir artış gösterdiği saptanmıştır. Hücre içi ve hücre dışı kalsiyum ile p32'nin ortaya çıkışı arasındaki ilişkisinin araştırılması için, her iki ortamdaki (CM ve NCM) sperm inkübasyonu, Ca^{2+} varlığında ve yokluğunda tekrarlanarak, hücre içi kalsiyum seviyesi flow sitometrik olarak tayin edilmiştir. Başlangıçta her iki ortamda da, kalsiyum eklenmesi hücre içi Ca^{2+} açısından fark oluşturmazken; 3 saat sonra, CM'de hücre içi Ca^{2+} belirgin olarak artmaktadır. Benzer şekilde NCM'de de 3. saatte Ca^{2+} eklenen ortamlarda hücre içi Ca^{2+} anlamlı artmıştır.

Sonuç olarak:

1. p32'nin ortaya çıkması için kalsiyum gereklidir, BSA ve bikarbonat gerekli değildir. (NCM'e Ca^{2+} eklenmesi ile p32 oluşmuştur, kalsiyumsuz CM'de ise oluşmamıştır)
2. p32'nin tirosin forforilasyonu için gerekli sinyalizasyonda, hücre dışı kalsiyum esastır. (Br-A23187 ile kalsiyumun sperm hücresine artifisyonel girmesi, p32 oluşumunu artırmıştır). Ancak bu sinyalizasyon yolu bilinmemektedir.
3. Kapasitasyon sırasında hücre içi kalsiyum artmaktadır (flow sitometrik olarak gösterilmiştir) ve bu p32'nin oluşması ile eş zamanlıdır (Western blotting ile gösterilmiştir). Ancak, ortamda Ca^{2+} bulunmaması halinde bu artışlar oluşmamaktadır.

Çeviri:

Doç. Dr. Haluk Erol

Adnan Menderes Üniversitesi, Üroloji AD

Leukemia İnhibitör Faktörün (LIF) sperm motilitesi ve canlılık süresine uzun dönem etkisi

Attar E, Ozsait B, Bulgurcuoglu S, Serdaroglu H, Arici A
Reprod Biomed Online, 2003 Jul-Aug; 7(1): 71-74

Fallop tüpündeki salgısal ürünler spermatozoanın hareket ve yaşam süresi üzerinde etkili olabilirler. Leukemia inhibitory factor (LIF) blastokist implantasyonu ve embriyo gelişiminden sorumlu olan bir büyüme faktörüdür. Fallop tüpü epitelinin yüksek konsantrasyonda ve sürekli LIF salgıladığı buradaki yazarların daha önce yaptığı araştırmalarda gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak yazarlar LIF'in sperm motilite ve yaşam süresi üzerine etkili olabileceği kuramını araştırmak üzere bu çalışmayı yapmışlardır.

Taze sperm örnekleri 15 fertil donörden 3 günlük cinsel pehriz sonrası toplandı. Bu araştırmada sadece Dünya Sağlık Örgütü Kriterlerine uygun örnekler kullanıldı. Sperm izotonik perkol kullanılarak gradient yöntemi ile ayrıştırıldı. Hareketli spermatozoalar 10×10^6 /ml konsantrasyonlar halinde bölündü. Bu örnekler üzerine daha önce Sertoli hücrelerinde denenmiş konsantrasyonlar dikkate alınarak değişen dozlarda Human recombinant-LIF konuldu. İlk deneylerde LIF 1 ng/ml to 200 ng/ml aralığında kullanıldı ve bu deneylerin sonucuna göre uygun LIF konsantrasyonları (3-50 ng/ml) Sperm hareketliliği ve yaşam süresi 6 saatlik aralıklarla değerlendirildi. Sperm hareketleri Sperm Quality Analyzer (SQA) denilen bir elektro-optik alet ile değerlendirildi. SQA Sperm Motility Index (SMI) olarak ifade edilen objektif kantitatif bir ölçüm yapmaktadır. Yaşayabilirlik hypo-osmotic swelling test (HOS) ile değerlendirildi. Her örnekten 200 sperm hücresi 400x büyütme ile faz contrast mikroskobu altında incelendi. Çalışmaya kör iki deneyimli biyolog tarafından yüzde motilite oranları saptandı. Ortalama SMI ve yüzde HOS değerleri çift karşılaştırma esasına dayanan post hoc Tukey testi kullanılarak varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi.

Bu çalışma sonuçlarına göre Sperm hareketliliğindeki SQA değişiklikleri ancak 24 saatten sonra belirgin hale geldi. LIF'in etkisinin konsantrasyon bağımlı olduğu görüldü. Sperm motilitesi 3-10 ng/mL konsantrasyon aralığında artış gösterdi. Kontrol ile karşılaştırıldığında 5 ng/mL konsantrasyonda anlamlı bir fark görüldü ($p < 0.001$). Sperm

yaşam süresi üzerindeki etki ise ancak 48. saatte belirgin hale geldi. Sperm yaşam süresinin de konsantrasyon bağımlı olarak uzadığı görüldü. En yüksek yaşam süresi 10 ng/mL. LIF konsantrasyonunda saptandı (Şekil 2). Aradaki fark kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Bu çalışmada LIF ile inkübe edildiğinde sperm hareketliliğinin ve yaşam süresinin uzun dönemde (24 ve 48. saatler) arttığı gösterilmiştir. LIF etkisi konsantrasyon bağımlı olup optimum dozlar hareketlilik için 5 ng/mL, yaşam süresi ise 10 ng/mL olarak belirlendi. Günümüze kadar büyüme faktörlerinin sperm hareketlilik ve yaşam süresi üzerine etkisini gösteren sadece birkaç çalışma yapılmıştır. Bu çalışma literatürde LIF ile yapılan ilk ve tek çalışmadır. Daha önce yaptığımız bir çalışmada LIF'in Fallop tüpünde segmental olarak salgılandığını göstermiştik. Bu çalışmada Fallop tüpünün proksimal bölümdeki LIF mRNA ve protein konsantrasyonları distal bölgedeki LIF konsantrasyonlarına göre daha düşük olarak saptanmıştı. Bu açıdan bakıldığında, bu çalışmadaki sonuçlarımız Fallop tüpünün işlevine yönelik bilgiler de vermektedir. Sperm LIF etkisiyle proksimal bölgede hareket distal bölgede ise yaşam süresi artışı gösterebilecek şekilde yönlendirilebilirler. Semende ve öncü spermelerde LIF reseptörlerinin varlığı daha önce gösterilmiştir. Dolayısıyla LIF sperm yüzeyindeki reseptörleri doğrudan etkileyebilir. Sperm işlevleri üzerine etkili maddelerin ve konsantrasyonlarının saptanması sentetik ürünlerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. LIF'in yüksek oranda ve segmental olarak salındığı insan Fallop tüpü mukozasının sperm gelişimi ve transporatyonundaki önemi bu çalışma ile bir kez daha deneysel düzeyde vurgulanmıştır.

Çeviri:

Doç. Dr. Erkut Attar

**İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Reproduktif Endokrinoloji ve İnfertilite Bilim Dalı**

Tekrarlayan perkutan epididimal sperm aspirasyon yönteminin etkinliği

Pasqualotto FF, Rossi-Ferragut LM, Rocha CC, Iaconelli A Jr, Ortiz V, Borges E Jr.
J Urol. 2003 May; 169(5): 1779-81.

Erkek genital sisteminin cerrahi olarak onarılamayan obstrüksiyonları, infertil erkeklerdeki azoospermi etiyolojisinde sık karşılaşılan nedenlerdendir. Mikrocerrahi ile reanastomoz yardımcı üreme tekniklerine göre daha başarılıdır. Şiddetli oligoastenoteratozoospermisi olan hastada İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyon yöntemi (ICSI) kullanılarak ilk başarılı gebeliğin oluşması azoospermik infertil hastaların tedavisinde yeni gelişmelere yol açmıştır. Yardımcı üreme teknikleri ile cerrahi birlikte kullanılarak spermatozoa elde edilmesini içeren bu yeni tedavi yöntemi, infertil hastalara yeni bir umut olmuştur.

Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA) ile elde edilen spermatozoanın in- vitro fertilizasyon (IVF) ile birleştirilmesi on yıldan fazla süredir kullanılmaktadır. MESA ve standart IVF ile fertilizasyon ve hamilelik oranları düşüktür. (%20 ve %11'den az) Bununla birlikte, MESA, cerrahi beceri ve uzmanlaşmış mikrocerraha ihtiyaç duyulması gibi bazı dezavantajları nedeni ile komplike bir yöntemdir. Ağrı, hematoma oluşumu ve enfeksiyon gibi post-operatif komplikasyonlar oluşabilir ve post-operatif fibrozis gelişebilir. Perkutan epididimal sperm aspirasyonu (PESA), obstrüktif azospermili hastalarda MESA'ya alternatif olarak geliştirilmiştir. PESA ile elde edilen spermatozoalar ileri de kullanılmak üzere dondurularak saklanabilirler.

İnfertil çiftlerin tedavisindeki ortak sorun, PESA yönteminin körlemesine yapılmasıdır. Bu yöntemle, bir çok epididimal kanala girildiğinden, obstrüksiyona neden olacak yaygın epididimal tübül hasarı veya epididimal tunikada hematoma görülebilir.

Bu çalışmada, tekrarlayan PESA yönteminin sonuçları, fertilizasyon ve hamilelik oranları değerlendirilmiştir. Ocak 1996 ile Eylül 2000 tarihleri arasında tekrarlayan PESA yöntemi uygulanan 20 hasta (23 girişim) değerlendirilmeye alındı. 20 hastanın 15'i önceden vazektomi uygulanıp, vazektomi dönüşümünü kabul etmeyen veya vazektomi dönüşümü başarısız olup seminal sistemin başka bir

yöntem ile onarılmasını istemeyen hastalardı. Geriye kalan 5 hastada konjenital vaz deferens yokluğu mevcuttu. Yaş, PESA'da motil sperm varlığı, girişim yapılan epididim bölgesi, hamilelik ve düşük oranları analiz edilmiştir. Kadın partnerlerin yaşları 39'dan küçük ve tümünde bazal serum FSH düzeyi 10 mLU/ml'nin altındaydı. Hikaye, fizik muayene ve hormon seviyeleri değerlendirildi. Hastalar yöntem ve komplikasyonlar hakkında bilgilendirildi.

Ortalama hasta yaşı 32.4 ± 5.6 'dır. Bir hasta PESA bölgesi ile ilgili bilgi eksikliği nedeniyle analizden çıkartıldı. Tekrarlayan PESA, 12 girişimde sağ epididime ve 10 girişimde sol epididime uygulandı. Geriye kalan 19 hastanın 5'inde epididimal sıvıda (%26.3) sperm bulundu. Bu 5 hastaya 8 tekrarlayan TESA prosedürü uygulandı. (1 hastaya 3 tekrarlayan prosedür) ve her seferinde motil sperm bulundu (8/22 girişimde, %36,4). Tekrarlayan PESA ile elde edilen motil spermle 3 hastada hamilelik oluştu (3/8 tekrarlayan girişim, %37,5) ve abortus saptanmadı. Bu seride klinik olarak belirgin bir komplikasyon gözlenmemiştir.

Ejekulattan veya direkt olarak erkek üreme sisteminde elde edilen az miktardaki spermatozoanın ICSI'de kullanımı ile hamilelik mümkün olabilir. Tedavi edilemeyen obstrüktif azoospermili birçok vakada spermatozoa MESA veya PESA ile epididimden elde edilebilmektedir.

Yardımcı üreme tekniklerini ile hamilelik her zaman mümkün değildir. Dondurularak saklanabilen epididimal spermatozoa yoksa, MESA tekrarlanabilmektedir. Bu nedenle, basit, az yan etkisi olan ve ileride yapılacak operasyonları etkilemeden tekrarlanabilen bir sperm elde etme metoduna gereksinim vardır. Kolayca tekrarlanabilir bir yöntem olmasına karşın, girişimler her zaman ileride kullanılabilecek spermatozoa elde etmek için yapılmalıdır. PESA'nın başarısız olduğu vakalarda MESA'nın etkinliği tartışmalıdır. Bununla birlikte, TESA veya açık biyopsi bazı durumlarda etkili yardımcı yöntemlerdir ancak testiküler biyopsiye çok az ihtiyaç duyulur. Obstrüktif azoosper-

mide, testiküler spermatozoa ile fertilizasyon oranları %52-68 iken, non-obstüktif azoospermi için bu oranlar daha düşüktür. PESA'nın TESA'ya tercih edilmesindeki sebep, daha çok normal spermatozoanın elde edilmesi, epididimal spermatozoa ile çalışmanın kolaylığı ve dondurmak için yeteri kadar spermatozoa bulunabilmesidir.

PESA, mikrocerrahi tecrübesi gerektirmeyen basit bir yöntemdir. Bu seride klinik olarak belirgin komplikasyon gözlenmemiştir. Testiküler spermatozoa elde edilmesi bir alternatif olmasına rağmen, açık testiküler biyopsi sonrası devaskularizasyona bağlı geçici veya kalıcı iskemik testiküler hasar riski vardır. Tekrarlayan PESA prosedürü uygulanan hastaların %26.3'ünün epididimal sıvılarında sperm bulunmuştur. Hastaların %70'inden daha fazlasında epidi-

dimlerinde sperm elde edilmesini zorlaştıran skar oluşumu görülmüştür.

5 hasta da sperm alımı için tekrarlayan 8 PESA prosedürü uygulanmış ve her seferinde motil sperm bulunmuştur. Bu çalışma, hasta sayısı az olmasına rağmen, geçmiş PESA prosedürünün, sonraki sperm elde etme yöntemlerini etkilemediğini göstermiştir. Aynı zamanda obstrüktif azoospermideki başarı oranının PESA ile arttığı saptanmıştır. Bununla birlikte, PESA sonrası epididimde oluşan skar nedeniyle epididimovazostomi başarısız olabilir.

Çeviri:**Dr. İsmail Cenk Acar****Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

Gen tedavisi ve reproduktif tıp

Stribley JM, Rehman KS, Niu H, Christman GM
Fertil and Steril 2002 Apr; 77 (4): 645-657

Gen tedavisi genetik materyalin bir sistem ya da vektör yardımı ile transferini kapsar. Ancak bu işlemin başarısı; genetik materyalin transferinin yararının artırılması, bazı vektörlerin geçici ekspresyonu, modifiye adeno ve retro virüslerin güvenli çalışması, etik konular gibi sorunların çözümüne bağlıdır. Yapılan insan çalışmalarında, jinekolojide gen tedavisi daha ziyade over karsinomu ve leiomyomlar için iyi bir alternatif olduğu görülmüştür. Obstetrikte ise daha ziyade hedefler fetal gen tedavisine yöneliktir.

Gen tedavisinde amaç adından da anlaşılacağı gibi genetik materyalin transferiyle klinik açıdan anlamlı sonuçlar elde etmektir. Sonuçta bu işlem ile DNA içeriğindeki gen grubunun çalışması durdurulabilir, kaybolmuş fonksiyonların yeniden kazanılması sağlanabilir ya da yeni fonksiyonlar ekleyebiliriz.

Başlangıçta gen tedavisi monogenik herediter sorunların çözümleri için düşünülmüştü. Hem genetik hastalıkların fizyopatolojisinin anlaşılmasına başlanması hem de yalnızca bir genin arızası sonucu yaklaşık üç bin hastalığın oluşabileceği gerçeği bu tedavi şeklinin ne kadar gerekli ancak ne kadar uygulaması zor olduğunu da ortaya koymuştur. Bunun yanında gen tedavisiyle çözülebilecek hastalıklarında sayısı artmaktadır.

Gen tedavisi üç ana aşamadan oluşur: Uygulama, Aktarım ve Ekspresyon. Uygulama, DNA'nın vucuda tanıttırılmasını kapsar. Sunum ise genetik materyalin hedef hücre-

nin nükleusunda translokasyonunu kapsar. Bu işlemi genetik materyal ile hedef hücre arasındaki biyolojik uygunluk, gen alınımı ve hücre içindeki biyolojik aktivite etkiler. Sonuçta genetik materyalin çalışmasının ürünü olan proteinlerin belirlenmesi ile gen transferi tamamlanmış olur. Başarılı gen tedavisi yeterli hedef hücreye, gerekli genetik materyalin az ya da hiç toksik etki olmaksızın aktarımını kapsar. Gen tedavisinde şu ana kadarki en büyük başarı Cavazava-Calva ve arkadaşlarına aittir. Bu ekip üç SCID'li (Severe Combined Immunodeficiency Disease) hastanın fetal formda iken tedavilerini yapmıştır. Yapılan takiplerde hastaların normal immun gelişimi olduğu gösterilmiştir.

Gen tedavisinde dikkat edilmesi gereken etkenler:

- Uygun genin seçimi
- Transfer için uygun metodun seçimi
- Stabil ve sürekliliği olan transferin sağlanması
- Gen ekspresyonunun kontrollü olması
- Yan etkilerinin az ya da hiç olmaması
- Sonuçlar konvansiyonel tedaviden üstün olmalıdır.

Fetal gen tedavisi yanında somatik ve germ line gen tedavileri de vardır (Tablo1). Somatik gen tedavisinde esas amaç defektif ya da çalışmayan genlere müdahale etmeden gerekli olan terapötik DNA dizisinin eklenmesine dayanır. Germ-line gen tedavisi ise reproduktif hücreleri etkiler, bitki ve hayvan modellerinde etkinliği ispatlanmıştır.

Tablo 1. Somatik ve Germ-line Gen Tedavisinin karşılaştırılması

Karakteristik	Somatik Gen Tedavisi	Germ-Line Gen Tedavisi
Hedef Hücre	Non reproduktif Hücreler	Reproduktif Hücreler
Tedavi Sonucu	Tek birey üzerinde herediter ya da kazanılmış hastalıkların tedavisi	Herediter Hastalıkların tamamen eradikasyonu
Tedavinin etkinliği	Yalnız bir jenerasyon etkilenir	Tedavi sonrası tüm jenerasyon etkilenir.

GEN TEDAVİSİNİN STRATEJİLERİ

Genetik hastalıkların çoğu göz önüne alınırsa gen tedavisi için tek prosedürün yetersizliği açıktır. Gen tedavisi genetik anomaliler, doğumsal metabolizma defektleri, kanser, viral enfeksiyonlar gibi geniş bir alana hitap eder.

Gen tedavisi protokolleri “düzenleyici” ve “sitotoksik” gen tedavisi olarak iki ana başlık altında toplanabilir. Düzenleyici gen tedavisi genetik arazın gerekli olan DNA dizisiyle yani genlerle düzeltilmesi esasın dayanır. Bu direkt tedavi yöntemidir. Ayrıca indirekt olarak pıhtılaşma bozuklukları, hormon eksiklikleri gibi protein ürünlerinin bozukluklarını da tedavi etme imkanı sağlar. Sitotoksik gen tedavisi ise normal olmayan hücrelerin toksik proteinlerle yok edilmesi esasına dayanır. Malign ve benign tümöral oluşumlar hedef alınır. Burada hedef terapötik gen toksik olmayan prodroğun toksik hale gelmesinde rol alır. Bu genler genellikle enzim yapımından sorumludur. Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase (hsv-tk), E.Coli cytosine deaminase ve thymidine phosphorylase, 5'-deoxy-5 fluorouridine bunlara örnek verilebilir. Bu tedavi şekli literatürde intihar tedavisi olarak ta geçer. En önemli yan etkisi etraf hücrelerin de “gap junctionlar” vasıtasıyla toksik

etki görmesidir.

Tedavinin hazırlık aşaması in vivo ve eks vivo olarak iki farklı yöntem ile yapılır. İn vivo ve eks-vivo tedavinin özellikleri tablo 2 'de özetlenmiştir.

Obstetrik olarak özellikle fetal patolojilerin tedavisinde gen tedavisi önem kazanmaktadır. Önemli olan doğru zamanda doğru genetik düzeltmenin yapılmasıdır. Antepartum dönemde yapılacak tedavi postpartum dönemde teorik olarak büyük avantajlar sağlar. Örneğin Lesch-Nyhan Sendromu bir lipid depo hastalığıdır ve çocuklar sürekli postpartum palyatif tedaviler görmektedirler. Antepartum dönemde yapılacak tedaviler henüz hastalık manifest hale gelmeden sorunu giderebileceği için, postpartum dönemde oluşabilecek hasar da engellenmiş olur. Bu tip hastalıkların içine hemoglobinopatiler, kan hastalıkları, kistik fibroz, SCID ve ADA (Adenin de aminaz) eksikliği gibi bir çok farklı patofizyolojiye sahip hastalıklar da girer

Bugün jinekolojik sorunları bir çoğunun temelinde DNA'ya ait sorunların var olduğunu bilmekteyiz. Bunlar arasında Servikal Kanser ile HPV;BRCA1,bcl-2,HER2/neu genleri ile Ailesel Meme ve Over Kanseri arasındaki ilişki bunlar arasında ilk akla gelenlerdir. Bugün hala faz III çalışması süren intraperitoneal p53 ade-

Tablo 2. İn vivo ve Eks-vivo gen tedavisi

Karakteristik	In vivo Gen Tedavisi	Eks Vivo Gen Tedavisi
Özellikler	Vektör ya da gen hedef organa, hastaya direkt verilir.	Hazırlık aşaması ve gen transferi vücut dışında gerçekleşir.
Hedef hücreler	• Herhangi bir hücre olabilir	• Lenfositler • Jemik iliği hücreleri • Umbilikal kord kök hücreleri • Hepatositler • Tümör hücreleri • Fibroblastlar.
Şu an çalışılan hastalıklar	• Tek gen hastalıkları • (hemofili,kistik fibrosis) • Koroner arter hastalıkları • Malign tümörler (endometrial, ovarial tm. vs.)	• SCID ve SCID/ADA yetmezlikleri • Hemoglobinopatiler • Servikal displazi • Malign tümörler (Meme kanseri)
Avantaj ve dezavantajları	• Hedef belirlidir. • Transfer etkinliği düşüktür. • Hedef hücrelere transfer zordur. • Hedef hücre dışında hücrelerde ulaşabilir. • Vektörlerin yan etkileri söz konusudur.	• Hedef hücreye direkt ulaşılır. • Transfer edilen genin ekspresyonu stabil değildir. • Graft reddi söz konusudur.

noviral vektör ve paklitaksel (Taxol), cisplatin, carboplatin kombinasyonunun sinerjik etkisi ortaya konmuştur. Bu prosedür yalnız malignitelerde değil benign hastalıklarda da uygulanmaktadır. Ayrıca hsv-tk gangcyclovir protokolü'nün etkinliği de in vitro olarak ispatlanmıştır.

GEN TEDAVİSİNİN GÜVENİRLİĞİ

Bu konu gerçekte tartışmaya açıktır. Halen devam faz I çalışmaları devam eden bir çok çalışma vardır. Bu çalışmaların birinde on sekiz yaşında bir hastaya intrahepa-

tik arter yoluyla OTC (Ornithine Transcarbonylase) eksikliği geni adeno virus vektörü yoluyla verilmiş. Ancak hasta beş gün sonra hayatını kaybetmiştir. Bu olay insan çalışmalarına bir sınır koyma zorunluluğunu getirmiştir. Bunun yanında bir çok başarılı çalışma da vardır. Sonuçta reproduktif tıbbın her dalı gen tedavisinin uygulamasına ve geliştirilmesine açıktır ve uygulamada reproduktif tıp primer hedeftir.

Çeviri:

Dr. Erman Aytaç

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Randomize bir grup infertil erkeğin sitogenetik ve Y kromozom mikrodelsiyonları izlemi

Quilter CR, Svennevik EC, Serhal P, Ralph D, Bahadur G, Stanhope R, Sütterlin M, Delhanty JA, Taylor KE
Fertil Steril 2003; 79: 301-307.

İnfertilite olgularının yaklaşık %50'si erkek faktöre bağlıdır. Bunların %90'dan fazlası düşük sperm sayısı ve zayıf spermatozoa üretimi ile karakterlidir. Erkek faktör infertilitesine bağlı vakaların %60'dan fazlasında sitogenetik anomaliler ve Y kromozom mikrodelsiyonları vardır.

Azoospermiklerde %13.7, oligozoospermiklerde %4.6 olmak üzere, toplam infertil erkeklerin yaklaşık %5.1'inde kromozomal anomaliler etkindir. İnfertil bireyler normal yeni doğanlar ile karşılaştırıldığında resiprokal translokasyon, Robertsoniyen translokasyon ve inversiyon gibi kromozomal anomaliler daha fazla izlenmektedir. Bununla birlikte, orta derecedeki infertil bireylerde (≥ 5 milyon/ml) kromozomal anomali dağılımının ne olduğu belli değildir.

Y kromozomu uzun kolu üzerindeki dört bölge erkek infertilitesi için önemlidir. Bu bölgelerden biri olan AZFa'daki delesyon Sertoli cell only sendromlu vakalarda sık iken, oligozoospermik vakalarda daha nadirdir. Sertoli cell only sendromu ile orta derecede oligozoospermik bireylerde AZFb ve AZFc delesyonu; orta derecede oligozoospermikler ile normozoospermiklerde ise AZFd delesyonu daha fazla izlenmektedir.

İnfertil erkeklerde çalışılan çeşitli Y kromozom mikrodelsiyonları sonrasında ortalama sıklık azoospermik bireylerde %12.2, oligozoospermiklerde %3.4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların büyük bir kısmı ciddi erkek faktör infertilitesi olan bireylerde yapılmıştır (≤ 5 milyon/ml). Bununla birlikte, daha geniş randomize gruplarda yapılmış çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmada, azoospermiklerden normal sperm sayısı olan, ancak zayıf motilite gösteren infertil bireylere kadar olan bir grup infertil erkekte sitogenetik görünebilir kromozom anomalileri ve Y kromozom mikrodelsiyonları değerlendirilmiştir.

Sitogenetik analiz ile kromozom anomalisi saptanan toplam 103 hasta çalışmaya alındı. Bunların 98'inde PCR ile Y kromozom mikrodelsiyonu saptandı. Hastaların 66'sı idiopatik, 37'si non-idiopatik infertil idi. Olguların 40'ında azoospermi, 27'sinde ciddi oligozoospermi veya oligoastenozoospermi (≤ 5 milyon/ml), 20'sinde oligozo-

ospermi veya oligoastenozoospermi (5-20 milyon/ml) ve 16'sında astenozoospermi vardı.

Sitogenetik analiz, tüm hastalarda fitohemaglütinin ile uyarılmış lenfositlerde metafaz hücrelerinden elde edilmiş ve Giemsa/Trypsin/Leishman bandlama yöntemi ile boyandı. Tüm olgularda 30 metafaz plağı değerlendirildi. FISH incelemesi, yapısal olarak anormal kromozom elde edilen bazı infertil erkeklere uygulandı. Her bir prob ile en az 5 metafaz yapı anomalisi değerlendirildi. Bu incelemede SRY geni, X ve Y kromozomları proksimal pseudo-otozomal bölgele-ri, 22q11.2 bölgesi ve 14/22 kromozom ile 15/22 kromozom α satellit karışımları incelendi. PCR analizi QIAmp kiti ile bukkal mukoza hücreleri kullanılarak 98 hastada yapıldı. Bu hastaların 93'ü normal, 5'i kromozom anomalili idi.

Sitogenetik analiz ile 10 hastada anormal karyotip elde edildi. Bu hastaların 5'i azoospermik, 4'ü oligozoospermik ve Y kromozom perisentrik inversiyon gösteren 1'i astenozoospermik idi. Diğer, 93 hasta normal 46,XY genetik yapısında idi. FISH 3 hastaya uygulandı. Bu hastaların 2'si azoospermik, 1'i oligoastenozoospermik idi. PCR ile sadece 3 azoospermik hastada Y kromozom mikrodelsiyonu bulundu.

Sonuç olarak, bu çalışmada sitogenetik anomali oranı %9.7 olarak bulunmuştur. Bu hastaların %6.7'sinde (7 hasta) infertilite nedeni bu genetik bozukluk olarak düşünülmüş ve hepsinde ciddi idiopatik infertilite saptanmıştır. Bu nedenle, genetik değerlendirme ciddi erkek infertilitesinde önerilen bir tetkik olarak düşünülmemektedir. Y kromozom mikrodelsiyonları, randomize grupta, sadece 3 idiopatik azoospermik erkekte olmak üzere çok düşük olarak bulunmuştur. Çalışmada, sperm sayısı 5 milyonun üzerinde olan grupta ve non-idiopatik infertilite olan grupta Y kromozom mikrodelsiyonu saptanmadığı için, Y kromozom analizinin rutin bir test olarak kullanılmasına gerek görülmemiştir.

Çeviri:

Doç. Dr. M. Murad Başar
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji AD, Kırıkkale

Parsiyel AZFc delesyonlarının klinik yansımaları

de Vries JW, Repping S, van Daalen SK, Korver CM, Leschot NJ
Fertil Steril. 2002 Dec; 78(6): 1209-14.

AZFc delesyonlarının bozulmuş spermatogenez ile ilişkisini tarifleyen bir çok çalışma literatürde vardır. Bu delesyonların görülme sıklığı hasta seçim kriterlerine bağlıdır, azospermik hastalarda %15-20, oligoospermik hastalarda ise %7 ila 10'dur. Ancak bu sıklıklar komplet AZFc delesyonlarını ifade etmektedir. AZFc bölgesi genellikle konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile DAZ genlerine spesifik iki marker kullanılması ile tanınmaktadır. DAZ gen ailesi iki küme halinde 4 identik kopya şeklinde sıralanmıştır. Bu sebeple DAZ genleri için bir doz etkisinden bahsetmek mümkündür. Eğer bir gen doz etkisi görülürse bir veya daha fazla DAZ geninde parsiyel delesyonlar hastalarda bozulmuş spermatogeneze yol açarken, normal spermatogenezi olan kontrol hastalarında görülmecektir. Daha önce yapılan çalışmalarında yazarlar FISH metodunun DAZ gene gruplarının parsiyel delesyonlarını göstermek için tek geçerli yöntem olduğunu söylemişlerdir. Bir çok çalışmada DAZ genleri germinal epitel tarafından eksprese edildiği halde periferik kandaki DNA örnekleri ile tanımlanmıştır. Germinal epiteliumdaki DAZ genleri lökositlerdeki DAZ genlerinden daha önemlidir. Bu nedenlerle yazarlar bu DAZ gen kümelerindeki parsiyel delesyonların klinik yansımalarını göstermek için intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) planlanan 47 hastada spermatozoalarda floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile özgül DAZ kozmidlerine bakıp sonuçları fertil olduğu kanıtlanmış 56 hastanın sonuçları ile karşılaştırmışlardır.

Bu amaçla 47 bozulmuş spermatogenez olan ICSI aday hasta ve fertil olduğu kanıtlanmış 56 hasta üzerinde bu çalışma yapılmış ve DNA izolasyonu için kan örneği alınmış, karyotipleme için lökosit suspansiyonları hazırlanmıştır. Lökositlerden izole edilen DNA da rutin PCR yöntemi ile sY81, sY84, sY182, sY94, sY102, sY117, sY143, sY152, sY153 ve sY157 locuslarına bakılmıştır. Sperm hazırlamada iki günlük cinsel perhizi takiben ejakülasyondan sonraki bir saat içinde WHO kriterlerine göre analiz yapılmış; likefaksiyon, hacim, konsantrasyon, motilite değerlendirildikten

sonra total motil sperm (TMCs) hesaplanmıştır. Takiben semen pastörize plazma proteinleri içeren Ham's-F10 mediyumu ile 1:1 oranında dilüe edilip 10 dk 600x g de %70 saf sperm kullanılarak santrifüje edilmiştir. Daha sonra pellet yıkanmış, 10 dk 160x g santrifüje edilmiş, sperm konsantrasyonuna bağlı olarak 1-2 ml medium ile yeniden sulandırılmış ve örnek 37 derecede 1 saat %5 CO₂ inkübe edilmiş motil spermelerin tüpün dibine yüzmesine izin verilmiştir. ICSI işleminden artan spermle sadece çalışma yapılmıştır. Spermiler iki kez Tris solusyonuyla yıkanmış (0,01 M Tris, 0,15M NaCl, pH - 8) lamele smear edilmiş ve -20 derecede saklanmıştır. 18 donörde taze semen, 38 donörde ise donmuş sperm kullanılmıştır. FISH analizi öncesi lamalar ısıtılmış, hava ile kurutulmuş, 3:1 lik metanol asetik asit ile fiks edilmiş ve %70, %96, %100 etanol ile dehidrate edilmiştir. 0,4 M NaOH da lamaların 4,5 dk enküasyonu sonucunda %70 etanol ile yıkanan lamalar FISH için kullanılmıştır.

Sonuç olarak tüm ICSI hastalarının normal karyotipi olduğu, bir hastada sY147, sY152, sY153, sY157 markerleri ile tanımlanan AZFc delesyonu bulunmuştur. TMCs hasta grubunda 100 ile 10x 10⁶ arasında değişirken donör grubunda 64-497 x 10⁶ bulunmuştur. Hasta grubunda FISH de daha fazla sinyal sayısı varyasyonu görülmüş 38 inde ortalama sinyal sayısı %95 CI da görülmüş ve sayısal olarak 1,796 iken, 9 hastada sinyal sayısı %95 CI da olmamıştır. Bu dokuz hastanın 5 inde daha az sinyal, 3 hastada daha fazla sinyal, 1 hastada ise hiç sinyal olmamıştır. Donör grubunda ise sadece bir hastada sinyal sayısında farklılık izlenmiştir.

Sonuç olarak fertil hasta grubunda delesyon saptanmamıştır. Komplet AZF delesyonları yanında parsiyel delesyonları da bozulmuş spermatogenez ile birlikte olabilmekte ancak bu parsiyel delesyonlar ise rutin PCR yöntemleri ile tanınamamaktadır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. H. Erdal Doruk

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Mersin

Fare testisinde adenovirus yardımcı gen transferinin spermatogenez ve sonraki jenerasyon üzerine etkileri

Kojima Y, Sasaki S, Umemoto Y, Hashimoto Y
J Urol. 2003 Nov; 170(5): 2109-14.

Özellikle intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu gibi yardımcı üreme teknolojilerindeki ilerleme klinik tedavide de değişimlere neden olmuştur. Ancak intrasitoplazmik sperm enjeksiyonundaki uzun dönem güvenilirlik, herediter özellikler, sağlıklı dişilerde ovulasyonun etkisi, psikolojik ve teknik problemler gibi bazı nedenler henüz çözülmemiştir. Erkek infertilitesinde, fertilizasyon in vivo olarak in vitro yöntemine göre daha iyidir. Gen terapisi ise hızla gelişmekte, yakın gelecekte tedavi stratejisi olarak belirgin ivme kazanmaktadır. İn vivo gen transferi için birçok metod ve teknik geliştirilmiş ve bazıları klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Adenovirus yardımcı gen transferi, yüksek etkinliği nedeniyle en sık kullanılan metoddur. Klinik olarak, testiküler gen terapisi ise gelecekte erkek infertilitesini tedavi etmede yararlı olabilir. Bu çalışmada, testiküler hücrelerin transferi için adenovirus vektörü kullanılarak, DNA direkt olarak fare testislerine enjekte edilmiştir. Transferin etkinliği, immunolojik problemler ve gen transferinin spermatogenez ile gelecek jenerasyon üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Adenovirus vektörünün intratestiküler enjeksiyonu leyding hücrelerinde kuvvetli bir gen transfer ekspresyonuna neden olurken, tersi olarak intratubuler enjeksiyon sertoli hücrelerinde kuvvetli ekspresyona neden olmaktadır. Her iki metodda da germ hücrelerinde ekspresyon görülmemektedir. β - galaktozidaz aktivitesi 7. gün pik yapmış olup, intratestiküler grupta 0.674 ± 0.20 ve intratubüler grup için 0.534 ± 0.22 olup zamanla azalmaktadır. 7. gündeki apoptotik indeks adenovirus enjeksiyonu yapılan grupta yapılmayan gruba göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Transfer yapılan hayvanlarda, CD4 ve CD8 pozitif hücrelerden oluşan hafif bir mononükleer inflamatuvar cevap, testiste görülmektedir. Adenovirus vektör stimülasyonu testiste IL-6 ve IL-8 sekresyonu indüksiyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu immun cevapların 7.gün azaldığı görülmektedir. Enjeksiyondan sonra gruplar arasında hareketli sperm yüzdesi ile anormal sperm oranı arasında

anlamli farklılık saptanmamıştır. Üreme kabiliyeti, adenovirus yardımcı gen transferi sonrasında normale yakın olup, fetüs üzerinde etkisi yoktur.

Adenovirus vektörü kullanılarak bir tedavi stratejisi olarak gen transferinin olasılığı incelenmiştir. Adenovirus vektörü intratestiküler olarak enjekte edildiğinde Leyding hücreleri, intratubuler olarak enjekte edildiğinde ise sertoli hücreleri transfer edilmektedir. Ancak spermatogenik hücrelere gen transferi mümkün olmamaktadır. Eğer yabancı bir gen, hücrelere sunulursa, fertilizasyonu ve hamilelik oranlarını düşüren ve anomali oranlarını arttıran anormal sperm oluşumu görülür. Ancak adenovirus vektörü kullanıldığında, genlerin spermatogenik hücrelere sunulmamasından dolayı böyle problemlerin önüne geçilir. Çalışmada erkek farelerin intratestiküler ya da intratubüler enjeksiyonu ile transfer edilen ürünleri normaldir ve fetüsler kontrol grubundan farklı değildir. Ürünlerin hiçbirinde anomali saptanmamış olup, transfer edilen gen, bu ürünlerde bulunmamıştır. Bu sonuçlar adenovirus ile gen transferinin gelecek jenerasyonları etkileyen güvenli bir metod olduğunu göstermektedir. Erkek infertilitesinin bazı nedenleri, Sertoli ve Leyding hücreleri disfonksiyonu ile ilişkili olup, Claudin-11, protein C inhibitörü ve Dox1 gibi çeşitli genlerin normal spermatogenezin devamı için Sertoli ve Leyding hücre fonksiyonları açısından gerekli olduğu bilinmektedir. Bu genlerde veya diğer genlerdeki yetersizlik, erkek infertilitesine neden olmakta, adenovirus vektörünü kullanan gen terapileri bu hücreleri hedef hücre olarak transfer etmekte ve potansiyel bir tedavi olanağı sunmaktadır. Adenovirus vektörü ile transferde 2 önemli problem olup, bunlar sitotoksikite ve immun cevaptır. Sitotoksikiteye bağlı spermatogenik fonksiyonda indirekt bir etki görülebilir. Diğer bir problem olan, immun cevap ise antivektör hücrel immunité ve non-spesifik inflamasyona bağlıdır. Hücrel immunité CD4 ve CD8 hücreleri ile non-spesifik inflamasyon ise IL-6 ve IL-8 ile görülmektedir. Sonuçlar; hafif spermatogenik hasar ve bu

metoda bağılı inflammasyon cevabına rağmen adenovirus yardımcı gen transferinin, testiküler somatik hücrelerin transferinde efektif, gelecekte erkek infertilitesinde, in vi-vo gen terapisi için uygulanabilir bir metod olduğunu doğrulamaktadır.

Çeviri:

Dr. Burak Özkan

***İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Üroloji AD***

Kriptorşidizm ile birlikte olan nonobstrüktif azoospermi tedavisinde testiküler sperm elde edilmesi ile birlikte intrasitoplazmik sperm injeksiyonu başarılıdır

Raman JD, Schlegel PN
J Urol. 2003 Oct;170(4 Pt 1):1287-90

Non-obstrüktif azospermi (NOA), testislerde tam olarak gelişmiş spermin minimal veya hiç üretilmemesi nedeniyle ejakülatta sperm yokluğu olarak tanımlanır. Bu durum erkek popülasyonunun yaklaşık %1'ni ve fertilité değerlendirmesi için araştırılan erkeklerin %10'nu etkiler. NOA'ya neden olan faktörler, kromozomal hastalıkları, varikoseli, hipogonadotropik ve hipergonadotropik hipogonadizmi, gonadotoksinleri ve kriptorşidizmi içerir. Kriptorşidizm term erkek infantların %3-4'nü etkiler ve bilateral testis iniş anomalilerinin erken çocuklukta düzeltilse bile azospermi ile sonuçlanabileceği bilinmektedir.

Bu çalışmada, kriptorşidizm ile birlikte olan NOA'lı erkeklerde, intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) ile birlikte testiküler sperm elde edilmesinin (TESE) sonuçları değerlendirilmiştir. Bu amaçla, kasım 1995 ve aralık 2001 tarihleri arasında ICSI için spermatozoa elde etmek üzere, NOA'sı doğrulanmış 275 erkekte toplam 321 TESE girişimi gerçekleştirilmiştir. Bu hastalardan 38 tanesi kriptorşidizm tanısı almışken, geriye kalan 237 erkekte NOA için çeşitli diğer etyolojiler sorumluydu. Bu 38 hastanın 30 tanesinde bilateral, 8 tanesinde unilateral kriptorşidizm belirlenmiştir. Bu 38 hastanın hepsine, TESE girişiminin en az 6 ay öncesinde orşiopeksi uygulanmıştır. TESE, skrotal eksplorasyon yoluyla, çeşitli testiküler biopsi teknikleri ile gerçekleştirilmiştir. İn vitro fertilizasyon, matür metafaz II oositlerinin ICSI'si ile gerçekleştirilmiştir. Çalışılan sonuç değerlendirmeleri, yeniden elde edilen sperm, fertilizasyon, gebelik ve ICSI sonrası abortus oranlarını içermektedir. Sperm elde edilmesi için belirleyici faktörler olarak, serum follikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyi, testiküler volüm ve kriptorşid grupta orşiopeksi yapılma yaşı değerlendirilmiştir.

Azospermili erkeklerde infertilite tedavisinde ICSI için

testiküler spermatozoanın elde edilmesi yeni bir gelişmedir. Bu yaklaşım ilk önce epididimal sperm elde edilmesinin başarısız olduğu, düzeltilemeyen obstrüktif azospermili hastalarda kullanılmıştır. Böylece %20-45 klinik gebelik oranı ile, NOA için ICSI ile birlikte TESE'nin kullanımı artmaktadır.

Kriptorşid grupta 47 TESE girişiminin 35 tanesinde (%74) spermatozoa başarılı şekilde elde edilmiş ve 347 metafaz II oositinin 214 tanesinde (%62) fertilizasyon sağlanmıştır. Sperm elde edildiği durumda 35 siklusun 16 tanesi için (%46) klinik gebelik belirlenmiştir. Spermatozoa elde edilmesi, testiküler volüm ($p < 0.05$) ve orşiopeksi yaşı ile ilişkili iken ($p < 0.001$), serum FSH düzeyinden bağımsızdır. Non-kriptorşid grupta 274 TESE girişiminin 160 tanesinde (%58) spermatozoa başarılı şekilde elde edilmiş ve 1657 metafaz II oositinin 983 tanesinde (%59) fertilizasyon sağlanmıştır. Sperm elde edildiği durumda, 160 siklusun 71 tanesi için (%44) klinik gebelik belirlenmiştir. Spermatozoa elde edilmesi testiküler volüm ve serum FSH düzeylerinden bağımsızdır. Kriptorşidizmli hastalarda daha iyi TESE sperm elde etme oranları ($p < 0.05$) elde edilmiş fakat fertilizasyon, gebelik veya abortus oranlarında önemli bir fark izlenmemiştir.

Sonuç olarak, ICSI ile birlikte TESE, kriptorşidizm ile birlikte olan NOA'lı erkekler için başarılı bir tedavi modelidir. %46 klinik gebelik oranı ile, girişimlerin %74'ünde spermatozoa elde edilmiştir. Kriptorşid grupta, testiküler volüm ve orşiopeksi yaşı, sperm elde edilmesinde bağımsız birer belirleyici faktörlerdir

Çeviri:

Dr. Fatih Fırdolaş

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Robertsonian translokasyonlu ve konjenital bilateral vaz deferens agenezisi olan bir erkeğin epididiminden alınan spermlerin intrasitoplazmik injeksiyonu ile gerçekleşen doğum

Drouineaud V, Sagot P, Faivre L, et al
Fertil Steril. 2003 Jun;79 Suppl 3:1649-51

İnfertilite kliniklerine başvuran erkeklerde azoospermi veya oligospermiyle birlikte çeşitli genetik anomalilerin bulunduğu bilinmektedir. Fertil erkekler göre infertillerde kromozom anomalilerine daha sık rastlanmaktadır ve infertilite kliniklerine başvuran erkeklerde %2 civarındadır. Azoospermi varlığında bu oran %15'lere yükselmektedir ve bunların %13'ünde XXY şeklindedir. Geri kalan azoospermiklerde resiprokal ve robertsonian translokasyonlar, inversiyonlar, halka kromozomlar, anöploidiler ve fazla sayılı kromozomlar gibi çeşitli sayısal ve yapısal anomaliler bulunmaktadır.

Sağlıklı erkeklerde obstrüktif azoospermiye yolaçan konjenital bilateral vaz deferens yokluğu (CBAVD) nispeten sık bir infertilite nedenidir. Erkek sterilitesinin %1-2'sini ve obstrüktif azoospermilerin %60'tan fazlasını oluşturmaktadır. Bunun ötesinde, CBAVD'si olan erkeklerin %60-72'si kistik fibrozis transmembran konduktans regülatör (CFTR) geninde mutasyonlara sahiptir.

CBAVD'li erkeklerde en azından bir CFTR mutasyonu taşıma riski taşımasına rağmen yapısal bir defektle birlikte olması nadirdir. Burada ilk defa sunulan olguda CFTR geninde 2184 del A+2183A→G mutasyonu ve 5T alleli ile birlikte kromozom 13 ve 14'ü içeren robertsonian translokasyonu mevcuttur.

Olgu sunumu

İki yıllık primer infertiliteyle başvuran 34 yaşındaki olgunun öyküsünde infertilite için herhangi bir risk faktörü yokmuş. Aile öyküsü normal, eşi 30 yaşında ve ovaryan yetmezliği, tubal ya da uterus patolojisi yokmuş.

Fizik muayenede testisler normal özellikte, epididimler ele geliyormuş ancak iki taraflı vaz deferens palpe edilememiş. Laboratuvar araştırmada üçer ay arayla yapılan spermogramlarda santrifüj sonrası dahi sperm buluna-

mamış. Ejakülât hacmi 1.5 ml altında, α -glukozidaz çok düşük seviyede ve seminal fruktoz yokmuş. Hormonal değerler normal sınırdan gözlenmiş.

Azoospermisi nedeniyle olguda genetik değerlendirme yapılmış. Karyotiplendirme 13 ve 14. kromozomlar arasında translokasyon olduğunu göstermiş. CFTR gen mutasyonu taraması 2184 del A+2183A→G mutasyonu olduğunu belirlemiştir.

Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu yapılmış ve 10,6 milyon olgun motil sperm elde edilmiştir. Spermeler dondurulup beş oosite ICSI uygulanmış. Sadece bir embriyo elde edilebilmiş ve tekil gebelik oluşmuş. Prenatal tanımda kromozomal anomaliye rastlanmamış ve sonuçta 39 haftalık sağlıklı bir kız bebek doğmuştur.

CBAVD olan hastalarda spermatogenezin genellikle normal olduğu kabul edilmektedir ve bu tip olguların testis ve epididiminden alınan spermlerle genellikle gebelik elde edilebilmektedir. Bazı araştırmacılar CFTR geninin spermatogenezde doğrudan olumsuz rol oynayabildiğini düşünmektedir. Ancak bu olguda sadece CBAVD'ye bağlı obstrüktif infertilite söz konusudur.

Gelecekteki olası gebelik açısından çift yenidoğanın %1 olasılıkla karyotipik olarak dengesiz olabileceği ve kromozom 14'te uniparental disomi olabileceği hakkında bilgilendirilmiştir.

Özet olarak erkek infertilitesinde birden fazla genetik faktör rol oynayabilir. Bu çalışma tüm genetik bulguların üremeye yardımcı tekniklerdeki ilerlemelerden dolayı göz önünde tutulması gerektiğini ve çifte bilgi verilmesinin önemli olduğunu göstermektedir.

Çeviri:

Doç. Dr. Oğuz Ekmekçioglu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Obstruktif ve nonobstruktif azoospermide testiküler sperm kullanılarak ICSI sonucu doğan çocukların gebelik sonuçları ve neonatal verileri

Vernaev V, Bonduelle M, Tournaye H, Camus M, Steirteghem AV and Devroey P.
Hum Reprod. 2003 Oct;18(10):2093-7

1992'de ilk uygulanmaya başlamasından itibaren, ICSI şiddetli oligoastenoteratozoospermi tedavisinde yüksek etkinliği ile popüler bir yardımcı üreme tekniği haline geldi. Risksiz bir işlem olmadığı düşünüldüğünden, ICSI sonrası doğan çocuklar ve gebeliklerin takibi üzerine birçok çalışma yapıldı. Major ve minor malformasyonlar üzerine bir çok çalışma olup bunlardaki farklı oranlar karşılaştırılabilir değildir. IVF veya ICSI ile doğarlarda doğal doğumlardan farklı olarak yüksek malformasyonlar olduğunu gösteren büyük ve güvenli takip verileri yoktur. Bununla beraber IVF sonrası maternal nedenlere bağlı olarak açıklanabilen malformasyon riski bildirilmesine rağmen (Ericson ve Kallen, 2001), ICSI sonrası fetal karyotip üzerine sınırlı bir veri, genel neonatal popülasyonla karşılaştırıldığında, belirgin olarak sex kromozomlarını etkileyen hafif bir kromozomal anomali riski göstermiştir (Bonduelle ark 2002b). Günümüzde, ICSI şiddetli testiküler yetmezlik olduğunda bile azospermili olgularda da sıklıkla kullanılmaktadır. Bu olgularda artmış bir aneuploidi olduğundan, testiküler sperm ekstraksiyonu sonucu oluşan gebeliklerin takibi oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı, obstruktif ve non-obstruktif azospermili olgularda testiküler spermle yapılan ICSI sonrası doğan çocukların gebelik ve neonatal sonuçlarını değerlendirmektir.

1994-2000 yıllarında ICSI için testiküler sperm kullanılan olgular retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Testiküler histolojiye göre iki çalışma grubu tanımlanmış. Non-obstruktif azospermi (NOA) komplet veya komplet olmayan matürasyon duraklaması, komplet veya komplet olmayan germ hücre aplazisi (Sertoli cell only), tubuler sklerozis ve atrofi olarak alındı. Bu olguların tümü azospermi tanısı almıştı, fakat testiküler biyopside sperm saptandı. Klienfelter sendromu çalışmaya alınmamış. Yine taze ve donmuş testiküler spermatozoa ile yapılan ICSI sonrası oluşan gebelikler çalışmaya alınmış. Teknik işlemlerden sonra transfer sonrası 11. günden itibaren serum HCG'de 2 artış gebelik olarak tanımlandı. Transferden 5 hafta son-

ra USG ile tanımlanan en az bir kesedeki her gebelik klinik gebelik olarak gözönüne alındı. Kесе yok ise subklinik gebelik olarak değerlendirildi. Gestasyonel yaş son menstrüal periyodun başlangıç günü ile doğum tarihi arasındaki zaman olarak alındı. Son menstrüal periyod, embriyo transfer tarihine 15 gün ilave edilerek hesaplandı. NOA ve obstruktif azospermi (OA) de, hem erken (gestasyondan 20 hf önce) hem de geç (gestasyondan 20 hf sonra) gebelik sonuçları değerlendirildi. Abortus gestasyonel yaşı 20 haftasından önce gebelik kaybı, preterm doğum gestasyonel yaşı 37 haftasından önce canlı veya ölüm doğum olarak tanımlandı. Doğumda ağırlığı <2500 gr ise düşük doğum ağırlığı, <1500 gr altında ise çok düşük doğum ağırlığı olarak tanımlandı. Doğum öncesi 20 haftalık gestasyonda ölüm için intrauterin ölüm, doğumdan sonra ilk hafta ölüm; erken neonatal ölüm olarak tanımlandı. Erken perinatal mortalite, ölü doğum ve erken neonatal ölümün toplamı olarak tanımlandı. Major malformasyon ölüm veya fonksiyonel bozukluk ile cerrahi düzeltme gerektiren bozukluklar, geri kalanlar ise minör malformasyonlar olarak tanımlandı.

Bu çalışmada 299 olgu değerlendirilmiş. NOA'li olgulardan 83 gebelik elde edilmiş (72 taze sperm, 11 dondurulmuş spermden). OA'den 263 gebelik oluşmuş (189 taze, 27 donmuş spermden). 25 (%8) olgu izlem dışı kaldı (13 olgu NOA, 12 OA). Verisi olan 274 gebelik (70 NOA, 204 OA) olup NOA'de 6 olgu (%9), OA'de 28 olgu (%14) birden fazla gebeliğe sahipti (p=0.3). Kadınların ortalama yaşı NOA'de 31.4, OA'de 33.6 idi. İki grup arasında doğum sayısı ve gebeliklerin sonuçları bakımından istatistiksel fark yoktu (Tablo 1). NOA'de doğan 61 çocuğun 58'i canlı, 3'ü ölü doğum olup 1 çocuk erken postpartum dönemde öldü. 38 tek, 14 ikiz, 9 üçüz gebelik vardı. OA'de 196 çocuğun 193'ü canlı, 3'ü ölü doğum olarak gerçekleşti. 110 gebelik tek, 74 ikiz ve 12 üçüz gebelik idi. NOA'de tek gebeliklerde düşük gestasyonel yaşa eğilim olup ikizlerde yüksek preterm oranı vardı.

İki grupta çocukların doğum ağırlıklarına ilişkin olarak istatistiksel fark elde edilemedi (Tablo 2). İki grupta 3 fetüs 20 hafta sonra inutero öldü. NOA grubunda 1 infant erken neonatal periyotta öldü. Erken perinatal mortalite oranı NOA grubunda 1000'de 66 (n=4), OA grubunda 1000'de 15 (n=3) idi. Major malformasyonlar NOA grubunda canlı doğanların %4'ünde, OA grubunda %3'ünde mevcuttu. NOA grubunda ölü doğanların 1'inde polimalformatif sendrom vardı. Minor malformasyonlar canlı doğumlarda NOA grupta %2, OA grubunda %4 idi (Tablo 3). NOA grubunda 61 fetusun 15'i prenatal karyotipe sahip olup 1 trisomi 18 saptandı. Küretaj materyalinde 2 karyotip yapıp 1 adet trizomi 22 saptandı. OA grubunda 196 fetüsün 7'inde prenatal değerlendirme yapıldı ve 2 adet anormal karyotip saptandı (%3).

Günümüzde, NOA olanlarda testiküler sperm ile ICSI olasıdır, OA olanlarda ise fertilizasyon ve gebelik oranı düşüktür (Vernaeve ve ark. 2003). Bu olguların spermato-

zoaları yüksek kromozomal anöplodiye sahiptir. Olası kromozomal anomaliler nedeniyle NOA olan olgularda testiküler spermatoza kullanımı Hollanda'da yasaklanmıştır. Testiküler sperm kullanılarak ICSI yapılan olguların obstetrik ve neonatal sonuçları hakkında yeterli yayın yoktur. Ludvig ve ark (2002) major malformasyon riski için ilave bir risk bildirmemiştir. Bonduelle (2002a) ve Vennerholm (2000b) testiküler sperm kullanımının major malformasyon oluşumuna katkıda bulunmadığını bildirdiler. Bu çalışmalarda OA ve NOA arasında ayırım yapılmamıştır. Palermo (1999) yaptığı çalışmada OA ve NOA ayırımı yaparak değerlendirme yaptı. Konjenital malformasyon prevalansının değişmediğini bildirdi.

Sonuç olarak, NOA grubunda tek gebeliklerde düşük gestasyonel yaş, preterm ikiz yüksekliği dışında NOA ve OA arasında farklılık görülmedi. Bu çalışmada sınırlı örnekleme nedeniyle, ileri çalışmalar yapılmasını gerektirmektedir.

Tablo 1. NOA ve OA'de gebelik sonuçları

	NOA	OA	RR 95%CI
Gebelik n	70	204	
Subklinik gebelik n (%)	9 (13)	24 (12)	1.1 0.53-2.24
Klinik düşük n (%)	11 (16)	28 (14)	1.1 0.60-2.18
Ekstrauterin gebelik n	1	1	
Selektif azaltma n	0	1 ^a	
Doğum n (%)	48	151	
Tek n (%)	38 (79)	110 (73)	1.1 0.91-1.29
İkiz n (%)	7 (15)	37 (24)	0.6 0.28-1.25
Üçüz n (%)	3 (6)	4 (3)	2.4 0.10-1.83

^a Üçüz gebelikten ikiz gebeliğe azaltma

Çeviri:

Doç. Dr. Mehmet Dünder

**Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji AD, Aydın**

Obstrüktif azoospermide spermatidlerin kantitatif farklarının tanısal değeri

Nistal M, Gonzalez- Peramato P, Paniagua R
J Androl. 2003 Sep-Oct; 24(5): 721-6.

Seminifer epitelin kantitatif olarak çeşitli metodlarla değerlendirilmesinin, farklı patolojilere karşı bu dokunun davranış tarzının belirlenmesinde kullanılabileceği bildirilmektedir. Lezyonlarda saptanacak ana hücre tipini belirlemek, lezyonun derecesini saptamak bu metodlar arasındadır. Testis biopsilerinde germ hücre değerlerinin, kontrol grubu hastaları ile karşılaştırılması testisin spermatogenetik kapasitesi hakkında bilgi verebilmektedir. Özellikle olgun spermatidlerin (Sc,Sd), spermiyogramdaki spermatozoalar ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. Erkek boşaltım sistemindeki obstrüksiyonlar klinik olarak azoospermi ve ağır oligospermi ile belirlenmektedir. Özellikle testis biopsilerinde olgun spermatidlerin saptanması obstrüktif infertilite tanısında önemli bir parametre olarak bildirilmektedir. Bu çalışmada özellikle testislerde normalde genç spermatidlerden (Sa, Sb) daha az oranlarda bulunması gereken olgun spermatidlerin artmış oranlarda saptanmasının obstrüktif azoospermi tanısındaki yeri değerlendirilmiştir.

Azoospermi saptanan toplam 80 hasta çalışmaya alınmış ve bu hastalardan obstrüktif azoospermi belirlenen 53 hastanın, testis biopsilerinde olgun spermatidlerin fazla sayıda belirlendiği 22 hastanın testis biopsileri değerlendirilmiştir. Bu gruptaki hastalar vazektomi yapılan 7, bilateral vaz deferens agenezisi belirlenen 3, Young sendromu saptanan 3, bilateral epididim kisti saptanan 1, bilateral herniorafi ve sol varikosel saptanan 2 ayrı hasta ile idiopatik obstrüksiyon düşünülen 6 hastadan oluşmaktadır. Tüm hastaların serum FSH, LH, prolaktin, inhibinB, düzeyleri normal olmakla birlikte testis volümleri ve ejakülat hacmi ile fruktoz, sitrik asit düzeyleride normal sınırlarda saptanmıştır. Toplam 22 hastanın 19'u bilateral testis biopsisi, 3 hastada unilateral testis biopsisi ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya 720 derece torsiye olmuş ve torsiyon süresi 8 saatten az olan unilateral biopsi yapılmış 3 hastada dahil edilmiştir.

Bütün biopsilerde kesit alanında spermatogonia, primer spermatosit, genç ve olgun spermatid değerleri belirlenmiştir. Kontrol grubu olarak miyokard infarktüsü veya trafik kazası sonucu ölen fertil 10 erkekten alınan biopsiler kullanılmıştır.

Alınan biopsilerin hepsinde obstrüktif patern saptanmıştır. Çalışma grubundaki 44 biopsini 42'sinde germ hücre belirlenmiştir. Vazektomi yapılmış olan 7 hastanın 6'sında tek, 1'inde bilateral testiste olgun spermatid sayısı genç spermatidlerden daha fazla artmış olarak saptanmıştır. Vazektomi dışında obstrüktif azoospermi belirlenen 15 hastanın 27 biopsi örneğinin, toplam 22'sinde olgun spermatidlerin sayısında, genç spermatidlerin aleyhine artma belirlenmiştir. Torsiyone 3 biopside ise matürasyon sırasındaki spermatidlerde artış saptanmıştır.

Sonuç olarak yetişkin spermatidlerin testiste sayısıyla spermiyogramdaki spermatozoa sayısının karşılaştırılması obstrüksiyon tanısında yararlı olmaktadır. Bu değerlendirmelerde, sperm ekskretuar kanal obstrüksiyonu sonucu, azoospermi ve ciddi oligozoospermi belirlenen hastalar değerlendirilebilmektedir. Eğer spermiyogramda spermatozoa yokluğu, testiküler biopside olgun spermatidlerin varlığı ile ilişkili ise, bu azoospermi obstrüktif bir nedene sahiptir. Eğer testiküler biopside, ejakülattaki spermatozoalardan daha fazla olgun spermatidler görülürse, oligozoosperminin obstrüktif olduğu düşünülmelidir.

Bu bulgularla olgun spermatidlerin sayısındaki artışı için en muhtemel açıklama, sperm ekskretuar kanal obstrüksiyonundan kaynaklanan testiküler sıvı durgunlaşması olarak bildirilmiştir. Ekskretuar kanalın proksimal segmentlerinin obstrüksiyonu, obstrüktif patern olarak bilinen histolojik lezyonlara neden olmakta ve obstrüksiyon nedeniyle testiküler sıvı ve spermatozoaların intratestiküler kanallarda ve testis yanındaki ekstratestiküler kanallarda birikmesi, spermiyasyonu zorlaştırmaktadır. Böylece olgun spermatidler seminifer epitelyumda birikmektedir. Sonuçta klinik olarak genç ve olgun spermatidler arasında yapılan farksal sayım, bir obstrüksiyonun varlığını belirlemede hızlı ve basit bir metoddur.

Çevirenler:

Doç. Dr. İrfan Orhan

Dr. Fatih Firdolaş

**Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD,
Androloji Bilim Dalı.**

Erkek subfertilitesinde varikozel tedavisinin etkisinin değerlendirilmesi: Sistemik bir bakış

J.L.H.Evers ve J.A.Collino.

The Lancet Vol. 361, 9372, 2003,1849-1852

24 ülkede subfertil erkekler üzerinde WHO tarafından yapılan bir araştırmada, sperm analizi normal çıkan 3468 erkeğin %12'sinde ve sperm analizi anormal çıkan 3626 erkeğin %25'inde varikozel görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda, varikozelin spermin morfoloji ve motilite bozukluğu ile değil testiküler hacim azalması ve toplam sperm sayısındaki düşüşle fertilitateye yol açtığı düşünülmekle birlikte tatmin edici bir biçimde açıklanamamaktadır. Fakat günümüzde varikozel onarımı subfertilite tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı varikoselektominin gebelik oranları üzerine etkili olup olmadığı tespit etmektir.

Bunun için 1979-2002 tarihleri arasındaki varikozel ve subfertilite konusundaki yayınlanmış randomize kontrollü klinik çalışmalar analiz edilmiştir. Yayınlanmış yedi klinik çalışma medline ile incelenmiş, ayrıca 1966 – Haziran 2002 tarihleri arasındaki 22 uzman dergi ilk baskısından Haziran 2002 ye kadar teker teker taranmış, yazarlar ile birebir temasa geçilerek bilgiler alınmaya çalışılmıştır. Kriter olarak gebelik ve doğum oranları alınarak, sabit ve randomize edilerek veri toplanmıştır. Analiz bulguları toplam olarak varikoselektomi yapılan 281 (%22) çiftin 61'inde ve yapılmayan 259 (%19) kontrol grubu çiftin 50'sinde gebelik izlenmiştir. Yedi çalışmada görülen toplam rölatif fayda sabit etki modelinde 1.01 (%95 CI 0.73 – 1.40) ve randomize etki modelinde 1.04 (0.62 – 1.75) oldu. Toplam risk farklılığı sabit etki modelinde %0-2 (%95 CI-7 ila 7) ve randomize etki modelinde %3 (• / 8-214) oldu.

Çeşitli alt grup analizleri sonucunda klinik varikozel içeren iki çalışmada, erkeklerin sırayla %32 ve % 73'ünde normal sperm analizi görüldü. Bu çalışmalarda varikoselektominin toplam rölatif faydası 0.79 idi. Bu iki deneme hariç tutulduğunda kalan beş çalışmadaki toplam rölatif fayda 1.31'di. Ayrıca, analizleri 3 subklinik varikozel çalışmasıyla veya subklinik varikozel veya normal sperm analizi olmayan erkekleri içine almayan iki çalışmayla sınırlandırdığımızda tedavinin belirgin bir faydasını gözlemleyemedik. Bu bulgular erkek subfertilitesi veya açıklanamayan subfertilite için varikoselektominin yararsız olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın doğruluğu klinik ve istatistik açıdan heterojen olan çalışmaların kalitesiyle sınırlıdır. Çalışma gebelik oranı ölçüt alınarak değerlendirildi. Sperm analizindeki düzeltmelerin sonuçları çalışmalarda bulunmamaktaydı.

Sonuç olarak erkeğin subfertil olduğu çiftlerde klinik varikozel tedavisinin fertilitate olasılığını arttırdığı sonucuna varılamamıştır. Bu nedenle, subfertil çiftlerdeki erkeklere varikoselektominin rutin olarak uygulanması, klinik randomize çalışmalara dahil edilmediği sürece tavsiye edilmemektedir.

Çevirenler:

Op. Dr. Ünsal Özkuvancı

Dr. Timuçin Çakır

Haseki Eđt. Ve Arş. Hast. Üroloji Kliniği

Adolesan varikosel tek taraflı bir hastalık mıdır?

Gat Y, Zukerman ZV, Bachar GN, Feldberg DO, Gornish M.
Urology. 2003 Oct; 62(4): 742-747.

Varikosel veya pampiniform pleksusun venöz dilatasyonu, valvlerin yokluğu veya yetersizliğine bağlıdır. Uzun zamandır erişkin erkek infertilitesinin en yaygın sebebi varikosel olarak bilinmektedir. Varikosel prevalansı sağlıklı erkeklerde yaklaşık %15 ve infertilite klinik şüphesi olanlarda yaklaşık %40'tır. Adolesanlarda varikosel sıklıkla asemptomatik olduğu için rutin muayenelerde tesadüfen tespit edilir. Bazende gün boyu ayakta durmaktan kaynaklanan ağırlık hissi ve şiddetli ağrı gibi testiküler rahatsızlıklar veya skrotal kitle değerlendirmesi sırasında saptanırlar. Adolesanlardaki varikosel daha önceleri masum bir bulgu olarak değerlendirilirken bugün araştırmacıların çoğu varikoselin erken yaşta başladığı ve erişkin yaşa kadar devam ettiği konusunda hemfikirlerdir. Bu şekilde erken yaşta başladığı zaman germ hücre harabiyeti daha fazla ve testiküler atrofi daha sık gelişmektedir. Üstelik Paduch ve Niedezielsky orta ve şiddetli varikoseli olan adolesanlarda testiküler büyümenin durduğunu ve 12 aylık tedavi sonrası yaşlıtlarına göre büyümeyi yakaladıklarını bildirdiler.

Bu çalışmada 1992-2002 yılları arasında yaşları 16-18 arası (ortalama: 17,2) olan, varikosel nedeniyle değerlendirilen 28 hasta çalışma grubu olarak alınmış. Bunlardan 19'u acemi asker muayenesi sırasında rutin fizik muayene ile tesadüfen tespit edilmiş. Diğer 9 hasta skrotal ağrı ve rahatsızlık nedeniyle müracaat eden hastalarmış. Bütün bu hastalara fizik muayene, kontakt skrotal termografi ve internal spermatik venin (ISV) skleroterapik embolizasyonunu takiben yapılan venografi uygulanmış. Tedavi endikasyonu 9 hastada skrotal ağrı ve 19 hastada infertilite korkusu idi. Spermatik ven embolizasyonu için ebeveynleri ile detaylı şekilde konuşulduktan sonra onay alınmış. Embolizasyondan 6 ay sonra rekurrens ve komplikasyon değerlendirilmesi için bütün hastalara fizik muayene ve kontakt skrotal termografi yapılarak bütün hastalar 8-28 ay (ortalama 16 ay) takip edilmişler.

Bu sonuçlara göre 28 hastanın 26'sında (%92,8) fizik muayene ile değişen derecelerde sol varikosel, 3 hastada

ise (%10,7) sağ varikosel tespit edilmiş. Skrotal termografi ve venografi ile fizik muayene ile tespit edilemeyen 2 hastada sol tarafta (%7,1) 21 hastada sağ tarafta (%87,59) subklinik varikosel tespit edilmiş. Kontakt skrotal termografi ile sol varikosel 28 hastanın 28'inde (%100), sağ varikosel 28 hastanın 25'inde (%89,3) tespit edilmiş, 1 hastada yanlış pozitif sonuç alınmış. Venografi ile 28 hastanın 28'inde (%100) sol varikosel, 24'ünde (%85,7) sağ varikosel tespit edilmiş. 28 hastanın 24'ünde bilateral ISV embolizasyonu sadece 4'ünde sol ISV embolizasyonu yapılmış. Teknik başarı %100' idi. Takipte fizik muayene ve kontakt skrotal termografi ile 2 hastada solda rekurrens (%7,1) ortaya çıkmış. 2 hasta prosedür sonrası inguinal ağrı ve testiküler rahatsızlık bildirmiş, majör bir komplikasyon gelişmemiş.

Varikoselin esas olarak sol taraftan geliştiğine inanılmaktadır. Skoog ve arkadaşları olguların %85-90'ında tek taraflı sol palpabl varikosel olduğunu ve palpabl sağ varikoselin çok nadir ve %10 olguda bilateral varikosel ile birlikte olduğunu bildirdiler. Son yıllarda bilateral varikosel olgularının olduğundan daha düşük gösterildiği zannedilmektedir. Fizik muayeneye ek olarak varikosel tespitinde skrotal termografi, renki doppler sonografik akım çalışması ve venografi gibi metodlar işe yaramaktadır.

Eski çalışmalarda varikoselin derecesi ile testiküler doku hasarı, semen patolojik bulguları veya varikoselektomi sonrası semen kalitesindeki başarı ile hiçbir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda varikosel büyüklüğünün prognozla korele olmadığı, preoperatif semen analizinin varikosel büyüklüğü ile ilişkili olmadığı, tüm semen parametrelerinin operasyon sonrası düzeldiği ve sol testiküler volümün arttığı bildirilmiştir. Subklinik varikoselin bile belirgin patofizyolojik bulgularının olabileceği ve adolesan varikoselin testiküler parankimde değişiklik yapabileceği gösterilmiştir. Hafif varikosel tespitinde referans standart metod venografidir. Kontakt skrotal termografi ise nonin-vaziv, kolay ve basit uygulanabilir yüksek sensitivite ve

spesifisiteye sahip bir testtir. Doku farklılıkları, kan akım değişikliklerini tespit etme kapasitesinin farklılığı gibi fizik muayenenin dezavantajları vardır. Ek olarak fizik muayene ile küçük ve subklinik varikozel tespitinde tek başına yetersizlik olabilir. Bu çalışmada fizik muayene sol varikozelin %7,2'sini sağ varikozelin ise %90'ını tespit etmede yetersiz kalmıştır.Yapılan çalışmada daha invaziv bir tetkik olan venografi ile birlikte kontakt skrotal termografi kullanımı bilateral ve sağ varikozel insidansının zannedildiğinden daha fazla olduğunu, bu nedenle kontakt skrotal termografinin fizik muayene ile birlikte varikozel tespiti için rutinin bir parçası olması gerektiğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada 2 majör bulgu vardı. Birincisi, geleneksel olarak tek taraflı olduğu düşünülen anatomik anomalilerin

çarpıcı bir şekilde bilateral insidansa (%85,7) sahip olmasıdır ki bu da bilateral testiküler disfonksiyonun yüksek oranlarını açıklayabilir. İkinci bulgu, sağ varikozeli olan hastaların sadece %10'u fizik muayene ile tespit edilirken %85'den fazlasında venografi ile birlikte uygulanan kontakt termografi tanıya yardımcı olmaktadır. Bu nedenle termografi ve venografinin varikozel tanısında majör rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte adolesan olgularda sadece fizik muayene ile saptanan ve tedavi endikasyonu bulunan klinik varikozel varlığının tedavi gerekliliği unutulmamalıdır.

Çeviri:**Dr. Süleyman Ülger****Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

Varikozel tamirinden sonra azoospermik erkeklerde spermatogenezin sağlanması

F. F. Pasqualotto, A. M. Lucon, J. Hallak, P. M. Goes, L. B. Saldanha, S. Arap
Hum Reprod 2003; 18: 108-112

Klinik varikozel genel popülasyonda %10-20, primer infertillerde %35-40, sekonder infertillerde %80'den fazla oranında izlenmektedir. Son yıllarda Doppler ultrasonografideki gelişmelere bağlı olarak, büyük çoğunluğu daha önceden idiopatik infertil olarak kabul edilenler ile beraber %91'den fazla oranda saptanmaktadır.

Varikozel patogenezi halen bir sır olarak kalmasına rağmen, varikozelle birlikte belirgin testiküler değişiklikler tanımlanmıştır. Varikozelin etkileri farklıdır; fakat, oligozoospermiden komplet azoospermiye kadar değişen anormal semen kalitesi ile karakterli sperm üretiminin bütün olarak bozulması ile ortaya çıkabilir. Varikozelle birlikte azoospermik veya ciddi oligoastenoospermik %4.3-13.3 arasında değişmektedir. Yapılan kontrollü bir çalışmada, varikozel tamirinin oligozoospermik erkeklerde semen kalitesi ve fertilitate gücünde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Testis yetersizliği veya hasarında spermatogenezin tek bir testiste değişik derecelerde olabileceği değişik çalışmalarda ileri sürülmüştür. Bu olay nonobstrüktif azoospermik erkeklerde spermatogenezindeki bozulmanın non-homojen ya da homojen şekilde görülebileceğini desteklemektedir. Bu çalışmada, azoospermik erkeklerde varikozelektomi sonrasında gebelik oluşumu ve semen kalitesindeki iyileşmenin ortada konulması amaçlanmıştır.

Çalışmada, primer infertilite tanısı ile izlenen 15 azoospermik erkeğe mikrocerrahi varikozelektomi yapılmış. Operasyona alınan hastaların hepsinin eşleri normal olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya sadece fizik muayene ile saptanan erkek hastalar dahil edilmiş. Vitamin C ve E içeren antioksidan tedavi alan hastalar ise çalışma dışı tutulmuş. Testis boyutu tüm hastalarda cetvel veya skrotal ultrasonografi ile değerlendirilmiş. Beş hastada bilateral, 3 hastada ise unilateral testiküler atrofi saptanmış. Azoospermik varlığı 2-5 günlük cinsel perhiz sonrası en az iki defa yapılan semen analizi ile desteklenmiş. Operasyon sonrası sperm sayısı ve motilitesi WHO kriterlerine, morfolojisi Kruger kriterlerine göre değerlendirilerek pyospermik saptanan hastalar varikozelektomi öncesi tedavi edilmiş. Varikozel tamiri 12 hastada bilateral, 3 hastada tek taraflı subinguinal mikrocerrahi teknik ile yapılmış ve varikozel tamiri ile eş zamanlı olarak diagnostik testis biyopsisi uygulanmış. Kontrol

semen analizi post-operatif 6. ve 12. aylarda alınmış

Testis biyopsisinde 5 hastada germ hücreli aplazi, 4 hastada hipospermatogenez, 6 hastada ise primer spermatosit evresinde maturasyon arresti izlenmiş. Spermatogenezde düzelme bu hastaların 7'sinde izlendi. (4'ü germ hücre aplazisi, 3'ü maturasyon arresti olan hastalar) Hipospermatogenezli hastaların ise hiç birinde düzelme izlenmemiş. Cerrahiye takiben ortalama sperm sayısı germ hücre aplazisi olan hastalarda 2.1 ± 3.4 milyon/ml, maturasyon arresti olanlarda 3.2 ± 2.9 milyon/ml idi. Sperm motilitesi ve morfolojisi germ hücre aplazisi olan hastalarda sırasıyla 15.1 ± 17 ve 2 ± 2.44 , maturasyon arresti olan hastalarda ise 37.6 ± 27.2 ve 3.4 ± 2.7 idi. Sperm konsantrasyon ve motilitesindeki iyileşme germ hücre aplazili hastalarda sırası 1.8 milyon/ml'den 7.9 milyon/ml'ye ve 32 'den 75 'e ulaşmıştır. Maturasyon arresti olan hastalarda ise bu değerler sırası ile 1.2 milyon/ml'den 8.9 milyon/ml'ye ve 24 'den 37 'ye yükselmiştir. Kruger kriterlerine göre morfolojik iyileşme ise 3 'den 6 'ya çıkmıştır.

Semen kalitesi düzelmiş 7 hastanın 5'inde 6 ay sonra azoospermik tekrarlamış. Bu hastaların 4'ü germ hücre aplazisi, 1'i maturasyon arresti idi. Maturasyon arresti olan bir hastada gebelik elde edilirken, diğerlerinde sağlanmadı.

Bilateral testiküler atrofi olan 5 hastanın 2'sinde, yüksek FSH düzeyi ile birlikte unilateral testis atrofi olan 3 hastanın 1'inde ve normal testis boyut ve FSH düzeyi olan 7 hastanın 4'ünde operasyon sonrası semende sperm elde edilmiştir.

Bu çalışmada, palpabl varikozeli olan azoospermik erkekler için varikozel tamiri önerilmektedir. Tek bir testis biyopsisinde germ hücre aplazisi izlenmesi tüm testis histolojisi hakkında bilgi verici değildir. Tek bir büyük testis biyopsisinde germ hücre aplazisi izlenen hastalarda varikozelektomi ile semen kalitesinde iyileşme elde edilebilir. Ancak, bu hastalarda, operasyon sonrası spermatogenez sağlandığı ve semen parametreleri düzeldiği zaman, hastalarda tekrar azoospermisinin gelişmesine karşı korunmak amacı ile krioprezervasyon önerilmektedir.

Çeviri:

Doç. Dr. M. Murad Başar

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Kırıkkale

ASRM 2003'ten varikozel izlenimleri

Dr. Mesut Tek, Doç. Dr. Selahittin Çayan
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Günümüzde erkek infertilitesinin en sık nedeni olarak bilinen varikozel aynı zamanda tedavi edilebilir bir patoloji olması dolayısı ile de son yıllarda yapılan birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu derlemede, 11-15 Ekim 2003'te Amerika Birleşik Devletleri, Texas eyaleti, San Antonio'da 59.'su yapılan 'Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine' kongresinde sunulan varikozel ile ilgili 7 çalışmanın sonuçları ve bu çalışmaların literatüre katkıları irdelenmiştir.

Erkek infertilitesinin en sık nedeni olan varikozel insidansı infertil hastalarda %10 ile %73 arasında değişmektedir. Günümüze kadar varikozel fizyopatolojisini araştırmak için pek çok teori öne sürülmüştür. Epalbaum ve arkadaşları varikozelin fizyopatolojisini ortaya koyabilmek için varikozektomi yapılan hastaların testis biyopsilerini değerlendirdiler (1). Bu çalışmada Şubat 1998- Ağustos 2001 tarihleri arasında fertilité sorunu nedeniyle yapılan 278 varikozektomiden preoperatif azoospermik ya da oligospermik olan 54 hasta değerlendirilerek retrospektif bir çalışma yapıldı. İnfertilite araştırılmasında en az 2 sperm tahlili, FSH, LH, testosteron, prolaktin ve antisperm antikor değerlerine bakıldı. Azoospermik olan hastalardan aynı zamanda bilateral testis iğne aspirasyon biyopsileri alındı. Çalışmada patolojik bulguların varikozelin sol ya da sağda olmasından bağımsız olduğu gözlemlendi. Sol varikozeli olan 5 (%9,26), sağ varikozeli olan 9 (%16,6) hastada normal spermatogenez saptandı. Sol varikozeli olanların 15'inde (%27,78), sağ varikozeli olanların ise 13'ünde (%24) maturasyon aresti saptandı. Yine sol varikozeli olan 8 (%14,8) ve sağ varikozeli olan 6 (%11,11) hastada 'Sertoli cell only' saptandı. Sonuç olarak varikozelin fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamakla birlikte varikozelin sağ ya da sol tarafta olmasından bağımsız olarak semifer tübül fonksiyonlarını bozduğu görüldü. Ancak varikozel fizyopatolojisini tam olarak aydınlatmak için daha fazla çalışma yapmaya gerek vardır.

New Jersey'den Susan H. Benoff ve arkadaşları variko-

zel prognozunu belirlemede testiküler kadmiyum (Cd) düzeyinin histolojiden daha anlamlı olduğunu savundukları çalışmalarını sundular (2). Günümüze kadar olan çalışmalardan, alınan testis biyopsilerinde ısı-şok proteini ekspresyonunun apoptozisi azaltmak ve sperm parametrelerinde düzelleme sağlamak suretiyle varikozelde koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte testiküler Cd seviyesi 0,45 ng/ mg'ın üzerinde olduğunda spermatogenezin azaldığı, testis hasarının olduğu bilinmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında çevresel faktörlerin (Cd) testiküler bazal lamina kalınlığında artmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bütün bu sonuçlar; ısı-şok proteini 70-1 ekspresyonu, Cd seviyesi ve bazal lamina sklerozunun, varikozelli infertil erkeklerde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Benoff ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada varikozelli hastalarda; bazal lamina kalınlığının ölçülmesi, kadmiyum seviyesi, ısı-şok proteini m-RNA ekspresyonu ve bilateral testis iğne biyopsileri ile apoptozis miktarı değerlendirildi. Kontrol grubu olarak da obstrüktif azoospermisi olan hastalar ele alındı. Olguların testis biyopsileri 5 grupta incelendi: A grubu (normal) bazal lamina (BL) kalınlığı 7 mm'den az, B grubu BL kalınlığı 7,1-10 mm, C grubu BL kalınlığı 10,1-20 mm (skleroz başlangıcı), D grubu BL kalınlığı 20,1-35 mm (ilerlemiş skleroz) ve E grubu BL kalınlığı >35 mm (komplet skleroz) olarak değerlendirildi. BL kalınlığının % apoptozis ile doğru orantılı, ısı-şok proteini 70-1 ile ters orantılı olarak arttığı gözlemlendi. Ayrıca Cd ile % apoptozis derecesi birbiriyle ilgili bulunurken Cd ve bazal lamina kalınlığının arasında ilişki olmadığı gözlemlendi. Yine BL kalınlığının preoperatif sperm parametrelerinden ve postoperatif sperm parametrelerindeki gelişmeden de bağımsız olduğu gözlemlendi. Sonuçta ısı artışı ve/veya ozmotik stres, ısı-şok proteini 70-1 salınımını artırmaktadır. ısı-şok proteini eksikliğinde ise osmotik stres varlığında apoptozis artmaktadır. Ancak sklerozdan sorumlu olan artmış venöz ya da interstisyel basınçtır. Yine daha önce yapılan çalışmalar kadmiyumun gen ekspres-

yonu ve m-RNA birleşmesiyle testiste kalsiyum homeostazını etkilediğini göstermektedir. Bu değişiklikler postoperatif sperm parametrelerinde düzelmenin olmamasının gösterilmesinde neden testis biyopsisi ile saptanan kadmiyum seviyesinin iyi bir belirteç olduğunu açıklamaktadır.

İnfertil erkekler için yapılan Doppler ultrasonografi (USG) sonucunda hastaların %65'inde varikozel saptanmaktadır. Ancak birçok klinisyen varikoselektomi sonrası testis venöz akımını değerlendirmek amacıyla Renkli Doppler USG'den yararlanmaktadır. New York'tan Kau ve arkadaşları, mikroskopik subinguinal varikoselektomi sonrası testis renkli doppler USG ile, tek merkezde aynı cerrah tarafından mikroskopik varikoselektomi yapılan 81 olgunun preoperatif ve postoperatif testiküler venöz akımlarını değerlendirdiler (3). Bu çalışma Hastaların tümü infertilite yakınması ile başvurduklarından operasyon öncesi ve sonrası semen analizleri de yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 34,9 olup 27 hastaya sadece sol, 1 hastaya yalnız sağ ve 53 hastaya bilateral varikoselektomi uygulanmış. Operasyon sonrasında hastaların 19'unda (%16,4) persistan akım gözlenmiştir. Sol varikozeli olanlarda persistan akım görülme sıklığı sağa oranla 3 kat daha fazla olduğu saptanmış (13/53-4/53). Persistan akımı olanlarda ya da olmayanlarda pik venöz çap, pik valsalva akımı ve akım hızı açısından anlamlı farklılık görülmemiş. Persistan akımı olan 19 hastanın 17'sinde infertilite yakınması devam etmiş, 3 hasta azospermik olarak kalmış. Bu hastaların %64,3'ünde ise sperm parametrelerinde düzelme gözlenmiştir. Sonuç olarak mikroskopik varikoselektomi sonrası hastaların %16,4'ünde operasyon sonrası persistan venöz akım görülmekte olup, bu hastalarda preoperatif venöz çap ya da pik venöz akım hızı gibi değerler persistan akımı önceden saptamada yararlı değildir. Bununla birlikte, persistan akıma sahip hastaların %64,3'ünde sperm parametrelerinde düzelme gözlenmiştir.

Varikozeli olan infertil hastalarda varikozel onarımı sonrası gebelik oranlarının arttığı bilinmektedir. Bu konuda Iowa'dan Fretz ve arkadaşları, semen parametrelerinde düzelme olmaksızın varikozel onarımı sonrası gebelik oranlarını gösteren bir retrospektif çalışmalarını sundular (4). Bu çalışmaya Temmuz 1995-Mart 2002 arasında sadece klinik olarak semptomatik varikozeli olan hastalar alındı ve bunların preoperatif ve postoperatif semen ana-

lizleri dikkate alınmaksızın sadece operasyon sonrası partnerlerinin gebelikleri değerlendirildi. En az 1 yıllık izlemi bulunan 133 olgunun 89'unda (%47) sperm parametrelerinin en az birinde düzelme olurken 44 olgunun (%33) sperm parametrelerinde düzelme olmamış. 133 olgunun 49'u (%37) operasyon sonrası spontan gebelik oluştururken, 84 hastada gebelik doğal yolla mümkün olmamış. Sperm parametrelerinde düzelme olmayan hastaların 10'unda (%23) spontan gebelik gerçekleşmiş. Sonuçta klinik varikozel onarımı sonrası sperm parametrelerinde düzelme olmasa dahi gebelik şansı artmaktadır. Bu nedenle sperm parametrelerinde düzelme olmasa dahi çiftler 1 yıl süre ile doğal yolla çocuk sahibi olabilme girişimlerinde bulunmaları konusunda hekim tarafından bilgilendirilmelidir.

Bir diğer sunumda New York'tan Epelbaum ve arkadaşları, ağrılı varikozeli olan erkeklerde varikoselektominin etkilerinin araştırıldığı retrospektif bir çalışmalarını sundular (5) Varikozel kronik skrotal ağrının önemli bir nedeni olmasına rağmen, hekimler tarafından genellikle kronik skrotal ağrının ayırıcı tanısında gözardı edilmektedir. Epelbaum ve arkadaşları Şubat 1998- Ağustos 2002 tarihleri arasında tek merkezde aynı cerrah tarafından skrotal ağrı şikayeti nedeniyle subinguinal mikroskopik varikoselektomi tekniği ile yapılan 62 olguyu incelediler. Bu olguların tamamına operasyon öncesi non-steroidal antiinflamatuar (NSAİ) ilaç, skrotal elevasyon ve aktivite kısıtlaması gibi konservatif tedaviler uygulandı. Bu hastaların 55'i takibe devam etmiş ve bunlardan 2 tanesi konservatif tedaviden tam olarak fayda görmüş. Operasyon sonrası takibi tamamlanan 51 hastanın 44'ünde (%86,3) operasyon sonrası ağrı şikayeti kalmamış. 2 hastanın (%3,9) ağrıları kısmen azalmış ve 5 hastada (%9,8) operasyon sonrası ağrıda bir gerileme izlenmemiş. Sonuç olarak konservatif tedavi ile düzelmeyen kronik skrotal ağrıya yol açan varikozeli olgularda, varikozel onarımı ağrıyı gidermede önemli bir tedavi seçeneğidir.

Brezilya'dan Pasqualotto ve arkadaşları, klinik varikozeli olan infertil erkeklerde varikoselektominin hormon seviyeleri üzerine etkilerini retrospektif olarak sundular (6). Bu çalışmada amaç varikoselektominin seks hormonları üzerinde etkisinin olup olmadığını göstermekti. Bu çalışmada Eylül 2000- Aralık 2001 tarihleri arasında tek merkezde ve aynı cerrah tarafından infertilite şikayeti nedeniyle yapılan 57 varikoselektomi olgusu incelendi. Çalış-

maya dahil edilen hastaların preoperatif ve postoperatif serum FSH ve testosteron düzeyleri değerlendirildi. Değerlendirme sırasında hastalar postoperatif sperm parametrelerinde düzelme olanlar (n=39) ve olmayanlar (n=18) olarak iki gruba ayrıldılar. Sonuçlar incelendiğinde her iki grupta da serum FSH ve testosteron seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p=0,979$). Bu çalışma sonuçlarına göre cerrahi sonrası hormonal takip cerrahinin başarısının değerlendirilmesinde önem taşımamaktadır.

Yine Pasqualotto ve arkadaşları bir başka sunumlarında varikoselektomi yapılan hastalarda spermatogenezdeki gelişmenin değerlendirilmesinde serum FSH düzeyinin öneminin araştırılmasına yönelik retrospektif bir çalışmalara yer verdiler (7). Bu çalışmada amaç varikozel onarımı sonrası spermatik fonksiyondaki düzelmenin serum FSH düzeyi ile ilişkili olup olmadığını göstermekti. Eylül 2000-Aralık 2001 tarihleri arasında infertilite şikayeti ile varikozel onarımı yapılan 61 olgunun değerlendirildiği çalışmada

hastalar operasyon öncesi serum FSH değerleri 12 ng/ml'nin altında olanlar ve 12 ng/ml'nin üzerinde olanlar olarak iki gruba ayrıldılar. Bu hastalar operasyon öncesi ve sonrası sağ ve sol testis volümleri, sperm sayıları ve motiliteleri yönünden incelendiler. Sonuçlar toplandığında görüldü ki serum FSH düzeyi 12 ng/ml'nin altında olan hastaların yer aldığı grupta operasyon sonrası testis volümlerinde anlamlı bir gelişme olmadığı halde ($p<0,05$) sperm konsantrasyonları ve motilitesi açısından anlamlı düzelme gözlenmiştir ($p= 0,03$). Serum FSH düzeyi 12 ng /ml'nin üzerinde olduğu ikinci grupta ise testis volümleri, sperm sayısı ve motilitesi açısından anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). Bu çalışma sonucunda preoperatif normal FSH düzeyi olan hastalarda postoperatif testis volümleri değişmemekle birlikte sperm parametrelerinde düzelme olmaktadır, ancak preoperatif yüksek FSH düzeyine sahip olan hastalarda operasyon sonrası testis volümleri ve sperm parametrelerinde değişiklik olmamaktadır.

Kaynaklar:

1. A Epelbaum, S Chan, W Blank: Pathologic Findings of Testicular Biopsies in Men with Varicocele. *Fertil&Steril* 2003; 80: 232-233.
2. S.H Benoff, K Provoncha, C Millan, I.R Hurley, B Napolitano, J. I Marmar: Testicular Cadmium (Cd) More Informative Than Histology for Varicocele Prognosis. *Fertil&Steril* 2003; 80: 237
3. E.L Kau, S Telegrafi, A McCullough: Post-Operative Venous Flow Patterns by Testicular Color Duplex Doppler after Microsurgical Varicocele Repair. *Fertil&Steril* 2003; 80: 231
4. P.C Fretz, J Blaine, J Milleman, A.E.T Sparks, J.I Sandlow: Pregnancy Rates Following Varicocele Repair without Seminal Improvement. *Fertil&Steril* 2003; 80: 229.
5. A Epelbaum, W Blank: The Effect of Varicolectomy on Men with Painful Varicoceles. *Fertil&Steril* 2003; 80:229.
6. F.F Pasqualotto, A.M Lucon, P.M Goes, J. Hallak, E.B Pasqualotto, S Arap : The Effect of Varicolectomy on Serum Hormonal Levels in Infertile Men with Clinical Varicocele. *Fertil&Steril* 2003; 80: 29
7. F.F Pasqualotto, A.M Lucon, P.M Goes, J. Hallak, E.B Pasqualotto, S Arap: Significance of Serum Follicle -Stimulating Hormone Levels for Evaluating Improvement in Spermatogenesis Following Varicocele Repair. *Fertil&Steril* 2003; 80: 92-93.

Farede başarılı uterin nakil: gebelik ve doğum sonrası gelişim

Racho El-Akouri R, Kurlberg G, Brannström M
Hum Reprod. 2003 Oct; 18(10): 2018-23

Son yirmi yıl içerisinde yardımcı üreme tekniklerinde muazzam ilerlemeler olmaktadır. Üreme çağındaki infertil-lerde gonadotropin uyarımlı ya da gonadotropinsiz IVF/ICSI ile başarılı bir şekilde olumlu sonuçlar alınmaktadır. Konjenital hipoplazi / agenez veya histerektomi gibi sebepler neticesinde oluşmuş olan uterusu ait kısırlıkta tedavi imkânsız gibi görünmektedir. Bununla birlikte, septalı uterus gibi minör uterin malformasyonlar, hastaların %75'inde cerrahi tedavi ile düzeltilebilmektedir. Kısırlığın kesin sebebinin uterusu ait olduğu absolut uterin infertilitede genetik olarak anne olmak isteyen bir kadın için eldeki tek seçenek çoğu ülkelerde yasal ya da etik sebeplerden dolayı uygulanmayan taşıyıcı anneliktir. Uterusa ait sebeplerden dolayı kesin kısırlığı olan bir kadının anne olması için overlerin korunduğu uterus transplantasyonu bir tedavi sağlayabilir. Dahası, böyle bir uterus nakledilmesine ait deneysel modeller, bazı genlerin implantasyon ve gebelik üzerine olan etkilerine ait çalışmalara da imkân sağlayabilir.

Eskiden beri uterus nakli üzerine hayvan deneyleri yapılmıyordu. O çalışmalarda uterus explante edilip allogreft olarak aynı hayvana yerleştiriliyordu. Böylelikle revaskülarizasyon ve survi değerlendirilmişti. İnsanda bir kadından başka bir kadına ilk ve tek uterus transplantasyonu 2002 yılında bildirildi. Bu vakada masif vasküler tromboz nedeniyle cerrahi olarak alınmaya kadar geçen dönemde uterusun hormon replasman tedavisine olan endometrial cevabı ve survisi birkaç hafta mevcut olduğundan dolayı immunosupresyonla desteklenen kısmen başarılı bir transplantasyon elde edilebilmişti. Bu çalışmalar da insan denemeleri için daha fazla sonuçları kesinleşmiş hayvan deneyleri yapılmış olmasının gerekliliğini göstermektedir. Heterotopik uterin transplantasyonunun yöntembilimi hakkında El-Akouri'nin 2002'deki güncel çalışması mevcuttur. Daha sonraki bir modelde de transplante uterusun yetersiz drenajının neden olduğu zayıf implantasyon neticesi görüldü. Eldeki bu çalışmada, teknik, intraabdominal olarak sonlanan serviksın yerine servikal-kutaneöz stoma

kullanılarak modifiye edilmiştir. Bu yazının içinde, transplante uterusu canlı doğan bir döl ve onun doğum sonrası gelişimi ilk kez için bildirilmektedir.

Kullanılan hayvanlar, gerek alıcı ve gerek de vericiler için 6-10 haftalık B6CBAF1 dişi farelerdi. Yalancı gebelik ve blastokistlerin teminindeki deneylerde 8-10 haftalık dişi ve 10-14 aylık normal ve vazektomize erkek B6CBAF1 fareler kullanıldı. 8 haftalık dişi B6CBAF1 fareler süt anneleri olarak kullanıldı.

Verici cerrahisi izofloran anestezisi altında uterusun vasküler mimarisi göz önünde bulundurularak sırt üstü pozisyonda ve stereomikroskop yardımıyla yapılmış. Vericinin en sonunda öldürüldüğü bu cerrahide tekniğin özeti olarak; uterus ve damarları, aorta ve vena kava parçaları ile birlikte alınmış. Spesimene daha sonra yaklaşık 20 dakika 0,154 mmol/l'lik soğuk NaCl'e alınmış ve bu esnada da alıcının aorta ve vena kavaları hazırlanmış

Alıcı cerrahisinde ise aynı şartlarda vericiden alınan uterus doğal olanının ventraline ya da bazen kraniyaline olacak şekilde heterotopik bir pozisyonda 11/0 gauge naylon suturlarla end to side aorta/vena kava vasküler anastomozları ile yerleştirilmiş.

Seksüel olarak olgun uterus transplantasyonu yapılmış farelere transplantasyon sonrası ve kontrol grubundaki farelere 1-3. haftalarda embriyo transferi yapılmış

İmplantasyon ve gebeliğin değerlendirilmesi için gebeliğin 18. gününe kadar takipleri yapılmış. Fareler, anestezi altında laparotomize edilerek canlı fetusların (gözle görülür kalp atışı ve 19-23 mm'lik normal boyut) sayısı kaydedilmiş. Fetuslar ve plasentalar dikkatli bir şekilde disseke edilip tartılarak ölçülmüş.

Deneyin ikinci ayağında doğum ve doğum sonrası takipte şu üç grup değerlendirilmiştir; kontrol grubundaki transplantasyon yapılmayan dişilerin yavruları, doğal uteruslarına embriyo transferi yapılmış olanların yavruları ve grafitların yavruları.

Gebelik oranları bu üç grupta sırasıyla 8/13, 9/12,

8/13 olarak birbirine yakın olarak bulunmuş. Transplantasyon yapılan farelerden dördünde transplantasyon esnasında kendi doğal uterusları alınmış; bunlara da blastokist transferi yapılmış ve 2/4 oranında gebelik devam etmiştir. Sonuçlar deneyin 3 gurubundakilerle benzerlik göstermektedir. Fetusların ağırlık ve uzunlukları da tüm gruplarda benzerdir. Doğum ve doğum sonrası gelişimler arasında da benzerlikler istatistiksel olarak gösterilmiştir

Bu gözlemler transplante bir uterusun gebeliği sona

kadar barındırabilecek yetenekte olduğunu belgelemekte ve transplante bir uterusun yavrusunun da normal fertil bir adult yönüne gelişeceğini ortaya koymaktadır.

Çevirenler:

Op. Dr. Erkan Eyüpoğlu

Kilis Devlet Hastanesi

Op. Dr. Memduh Aydın

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Kadın cinsel yaşamında androjenlerin rolü

Dr. Ümran Yeşiltepe Oskay

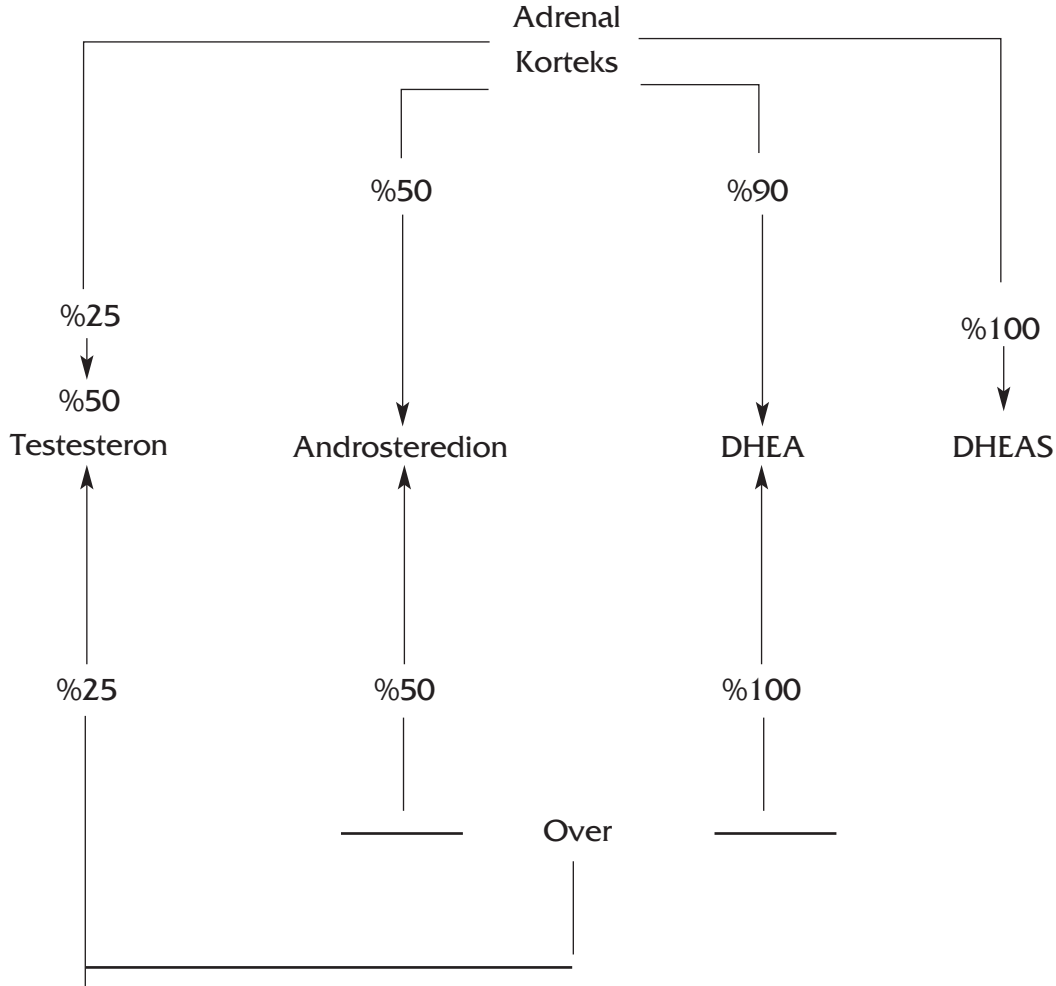
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği AD

Androjenler kadın cinsel fonksiyonunda önemli rol oynamaktadır. Androjenler overlerden, adrenal bezlerden ve periferik dokularda prekürsörlerden üretilmektedir. Kadınlarda androjenler östrojen hormonundan daha büyük miktarlarda üretilmektedir (0.2-0.3mgr /gün). Overlerdeki teka hücrelerinden androstenedion (A), testesteron (T) ve az miktarda dehidroepiandresteron (DHEA) üretilir. Adrenal korteksten ise DHEA, dehidroepiandresteron Sülfat (DHEAS) A ve T üretilmektedir. Dihidrotesteron (DHT)

ise periferik dokularda testesteronun 5 α - redüktaz etkisiyle dönüşümünden elde edilir ve en güçlü androjendir. Kandaki DHT primer olarak androsterodion ve DHEA' dan türemiştir.

Androsteredion %50 over %50 adrenal kaynaklıdır. DHEA'nın ise %90'ı adrenal, %10'u over kaynaklıdır. Testesteronun %50'si androsterodionun periferik konversiyonu sonucu oluşur, %25'i over, %25'i ise adrenal kaynaklıdır. DHEAS'ın %100'ü adrenal kaynaklıdır (Tablo 1).

Tablo 1. Kadınlarda Androjen Üretimi



L.Speroff. R.H. Glass, N.Kase: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Williams & Wilkins Comp. Baltimore, 1999.

Androjenler östrojenlerin sık görülen öncülleridir. 17β hidroksistereoid dehidrogenaz (HSD) androsterdionu testesterona dönüştürür. Testesteron da östrodiol aromati-ze olur.

Dolaşımdaki androjenin belli başlı kaynağı (androstere-dion) adrenal bezdir. Seks streoidlerinin çoğu sex hormone binding globuline (SHBG) bağlıdır. SHBG düzeyi beden ağırlığı, insülin düzeyleri ve yağ dağılımıyla ters orantılıdır. SHBG androjen ve östrojenler için basit bir bağlantı noktası içerir. Androjenlerden sadece serbest testesteron ve DHT reseptörlere bağlanabilir ve biyolojik olarak aktiftir (1,2).

Kadın cinsel fonksiyonunda androjenlerin rolü

Androjenler over, uterus vagina, klitoris ve meme bezlerinin fonksiyonlarını modüle eder, sekonder seks karakterlerini regüle eder. Androjenler kadınlarda üreme fonksiyonlarını ve hormonal dengeyi sağlamanın yanı sıra aynı zamanda östrojen sentezi için önemli öncüllerdir. Androjenler libido üzerine direkt etkilidir. Bilindiği gibi duyu organları çevreden gelen cinsel uyarıları algılayıp mental katkılar ile birlikte kişinin davranışlarını ve vücudun cevabını düzenler. Bu algılamalar duyu organlarının nörosensitif orijinleri ile gerçekleşir ve bu yapılarda seks steroidleri tarafından geliştirirler. Libido bu steroidler özellikle de androjenler tarafından artırılır. Androjenler direkt etkileri ile libidoyu, cinsel motivasyonu artırır. Cinsel istek artışı beyin üzerinden davranış istek ve fantezi gibi emosyonel değişimlerle gerçekleşir. Testesteronun esas etkisi psikolojik davranış ve istek üzerinde gerçekleşmekte, cinsel istek ve fantezileri artırmaktadır. Bu etki direkt beyin üzerinden gerçekleşmektedir (3). Androjen biyosentezi ve metabolizmasında bir dengesizlik oluştuğunda kadının genel sağlığı, cinsel ve üreme fonksiyonlarında olumsuz etkiler meydana gelir (4).

Androjenlerin kadın genital cinsel uyarılma fonksiyonundaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Laan ve Lunsen postmenopozal kadınlarda cinsel fonksiyon ve serbest testesteron seviyeleri arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (5). Çeşitli araştırmalarda androjenlerin cinsel uyarılma üzerinde etkileri olmadığı ancak düşünce ve fanteziler yoluyla cinsel isteği etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Birçok araştırmada ise androjenlerin kadınların cinsel uyarılmasında önemli role sahip olduğunu bildirilmiş-

tir. Davis, androjen yetersizliği olan kadınlarda cinsel fonksiyon yetersizliği ortaya çıktığını bildirmiştir (6). Arlt ve Ark. Adrenal yetersizliği olan ve DHEA replasmanı yapılan kadınlarda cinsel fonksiyon ve iyilik halinde artış olduğunu bildirmişlerdir (7). Sherwin Gelfond ve Brender androjenlerin postmenopazol kadınlarda cinsel fonksiyonu üzerinde kritik rol oynadığını ve androjenlerin cinsel motivasyonda büyük etkileri olabileceğini öne sürmektedir (8). Myers ve Morokoff da serum testesteron seviyelerinin fiziksel uyarılmada (vaginal lubrikasyon, memelerde uyarılma) önemli ve pozitif etkileri olduğunu bildirmişlerdir (3). Genital uyarılma da serum testesteron seviyeleriyle bağlantılıdır. Bu gözlemler testesteronun cinsel uyarılma üzerinde düşünüldüğünden daha fazla rol oynadığını göstermektedir (9). Ancak testesteron seviyeleri vaginal pulse amplitüdü ile bağlantılı değildir. Sarrel östrojenlerin kadında genital uyarılma ile ilgili hemodinamik olayları düzenlediğini ve androjenlerin ise bu cevabı artırdığını öne sürmektedir. Ayrıca Androjenlerin musin üretimi ve vaginanın epitel hücre proliferasyonunu da kontrol ettiği düşünülmektedir. Androjenlerin kadın genital uyarılmasını düzenleyen fizyolojik ve biyokimyasal mekanizmalara katkısını tanımlamak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır (3).

Androjen Metabolizmasında Patolojik Değişiklikler

Kadınlarda androjen yetersizliği overyal, adrenal veya her ikisinden kaynaklanan nedenlerden görülebilir. Oofektomili kadınlarda androjen üretiminde ciddi bir düşüş yaşanır. Total ve serbest testesteron %40-50 oranında azalır. Prematür overyan yetmezliği (POY) olan kadınlarda ise östrojen eksikliği klimakterik semptomlara neden olur. Ayrıca androjen üretimi de azalır. Bu azalma muhtemelen over korteksindeki atrofi nedeniyle over kaynaklı androjen kaybından kaynaklanmaktadır. POY'lu kadınlarla ilgili yapılan bir yaşam kalitesi çalışmasında cinsel yaşamla ilgili alt grup skorları düşük bulunmuştur (Liao, Wood ve Conway 2000) (2).

Over disfonksiyonu kemoterapi ve radyoterapiden sonra da oluşabilir. Çalışmalarda kemoterapinin cinsel fonksiyon üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (Sjoden & Rutquist 2001)(2). Bu kadınlardaki en büyük değişiklik, tedavi nedeniyle prematür menapoz oluşmasıdır. Östrojen ve androjen üretiminde azalma olması cinsel

disfonksiyonun en önemli nedenidir. Radyoterapi tedavisi de overyal fonksiyonu olumsuz etkilemesinin yanında genital dokulara doğrudan zarar verir ve cinsel disfonksiyon yaratır (2). Hasarın düzeyi total doza bağlıdır.

Turner Sendromu nedeniyle gonadal disgenezisi olan kadınlarda da dolaşan androjen seviyelerinin, sağlıklı kadınlara göre düşük olduğu, cinsel istek, orgazmik kapasite ve cinsel aktivitenin azaldığı saptanmıştır. Hipogonadizm ve hipoadrenalizm görülen kadınlarda da serum testesteron, serbest testesteron, andrestonedion ve DHEAS seviyeleri düşük bulunmuştur.

Adrenal yetersizlik olan kadınlarda da adrenal androjen düzeyleri düşük veya hiç yoktur. Bu kadınlarda cinsel disfonksiyonu gidermek amacıyla verilen DHEA ile tedavi sonuçları çelişkilidir.

Androjen duyarsızlığı sendromu olan kadınlarda ise androjenik etkilere direnç olduğundan normal cinsel fonk-

skorlar saptanmıştır. Koitus ve orgazm sıklığı tüm gruplarda aynı kalmıştır (8). Ooferektomi sonrası androjen tedavisiyle ilgili çalışmalar, androjenlerin ooferektomi sonrası cinsel bir fonksiyonla ilgili sorunları çözmede etkin olduğunu göstermektedir (6,7,8) (Tablo 2).

Postmenopozal dönemde androjen tedavisi

Son yıllarda postmenopozal dönemde düşük testesteron düzeyi nedeniyle oluşan cinsel disfonksiyonun tedavisinde testesteron replismanı giderek yaygınlaşmaktadır. Çeşitli çalışmalarda östrojen ve testesteron tedavisi olan postmenopozal kadınlarda cinsel istek ve cinsel uyarlımda artış olduğu, koitus, orgazm sıklığında değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmalarda cinsel fonksiyondaki düzelmenin yanı sıra mizaç değişiklikleri, iyilik hali ve libidoda da artış gözlenmiştir (10,11) (Tablo 2).

Tablo 2. Sağlıklı Kadınlarda Plazma Steroid Düzeyleri

	Doğurganlık Yılları	Doğal Menopoz	Cerrahi Menopoz
Östron (pg/ml)	50 ± 15	30 ± 5	20 ± 3
Östradiol/Oestradiol (pg/ml)	40 ± 3	15 ± 2	10 ± 2
Testesteron (ng/dl)	40 ± 3	20 ± 2	10 ± 2
DHT (ng/dl)	30 ± 4	10 ± 2	< 5
Androstenedion (ng/dl)	140 ± 10	88 ± 11	64 ± 9
DHEA (ng/dl)	420 ± 21	197 ± 43	126 ± 36
DHEAS (ug/ml)	1.6 ± 0.2	0.8 ± .1	0.6 ± .1

G Samsioe, M Dören, R.A Logo: Menopause.Mosby Company,2003;42

siyon sağlamak için androjen tedavisi gerekli gibi görünmemektedir (7).

Ooferektomiden Sonra Androjen Tedavisi

Ooferektomi sonrası östrojenin yanı sıra over kaynaklı androjenlerin kaybı sonucu 24-48 saat içinde androjen düzeylerinde azalma gözlenmekte ve bu azalma libido, cinsel fonksiyon ve cinsel fantezilerde kayba yol açmaktadır. Bu nedenlerle ooferektomi sonrası androjen tedavisi düşünülmeli gereken önemli noktalardan biridir (2,4). Sherwin ve Ark. histerektomi ve ooferektomi yapılan ve malignitesi olmayan kadınlarla yaptıkları çalışmada, testesteron alan grupta; cinsel istek, cinsel uyarılma, cinsel düşünceler fanteziler ve cinsel fonksiyonda, östrojen, östrojen+androjen ve plasebo gruplarına göre daha yüksek

Androjen Tedavisinde Çekinceler

Androjen yetersizliği nedeniyle cinsel disfonksiyonla ilgili sorunları olan kadınların şikayetlerini gidermek için tedavide androjenlerin kullanılması bazı yan etkilere yol açmaktadır. Uzun süreli androjen tedavisi olan kadınlarla ilgili bir çalışmada en önemli şikayetler hirsutizm, klitoral büyüme, sıcak basması, mizaç değişiklikleri ve cinsel disfonksiyondur (Urman Pride, Ho Yuen). Başka çalışmalarda da akne, yüz ve vücutta kıllanma gibi yan etkilerden söz edilmektedir. Ayrıca androjen tedavisinde total kolesterol, LDL ve trigliseridlerde artış gözlenmekte, HDL ise azalmaktadır. Androjenlerin kemik yoğunluğu üzerindeki olumsuz etkileri de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (2,3,7,8).

Androjen tedavisinin uzun süreli etkileriyle ilgili çalışmalar yapılmamıştır ve bu tedavinin güvenilirliği bilinme-

mektedir. Bu nedenle androjen replasmanı yapılan kadınlar yan etkiler açısından dikkatle izlenmelidir (1,2,12,13).

Kaynaklar:

1. Speroff L, Glass RH, Kase N. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Baltimore, Williams & Wilkins company, 1999; 236.
2. Apperloo MJ, Jolande G, Stege VD, Hoek A, CM Willibrord, Shultz W. In the mood for sex: the value of androgens. *J Sex Marital Ther* 2003; 29(2): 87-102.
3. Traish AM, Kim N, Min K, Munarriz R Goldstein I. Androgens in female genital arousal function: a biochemical perspective. *J Sex Marital Ther* 2002; 28:233-244.
4. Seyisoğlu H: Menopoz ve Seksüel yaşam. Menopoz Tedavisi ve kanser. Ed: Turgay Atasü. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2001; 385-397.
5. Laan E, Lunsen RH. Hormones and sexuality in postmenopausal women: a psychophysiological study. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1997; 18(2): 126-133.
6. Davis S. The clinical use of androgens in female sexual disorders. *J Sex Marital Ther* 1998; 24: 153-163.
7. Sherwin BB, Gelfand MM, Brender W. Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in the surgical menopause. *Psychosom Med* 1985; 47: 339-351.
8. Munarriz R, Talakoub L, Flaherty E, Gioia M et al. Androgen replacement therapy with dehydroepiandrosterone for androgen insufficiency and female sexual dysfunction: androgen and questionnaire results 2002; 28: 165-173.
9. Arlt W, Callies F, Van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 1013-1020.
10. Sarrel P, Dobay B, Wita B. Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy: Sexual behavior and neuroendocrine responses. *J Reprod Med*. 1998 Oct; 43 (10) 847-56.
11. Barnhart KT, Freeman E, Grisso JA et al. The effect of dehydroepiandrosterone supplementation to symptomatic perimenopausal women of serum endocrine profiles, lipid parameters, and health-related quality of life. *The journal of Endocrinology and Metabolism* 1999; 84:3896-3902.
12. Samsioe G, Dören M, Lobo RA. Menopause. London, Mosby Company, 2003; 40-50.13 Bachman G, Bancroft J, Braunstein g et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assesment. *Fertil Steril* 2002; 660-665.

Postpartum dönemde cinsellik ve etkileyen faktörler

MSc. Şule Gökyıldız

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Cinsellik, insan yaşamının önemli bir parçasıdır. Biyolojik, sosyal, kişilerarası ve kültürel yönleri olan, çok boyutlu, kompleks bir olaydır. Kültürden kültüre değiştiği gibi aynı kültürde ve her birimizin yaşam dönemi içinde değişir (1). Postpartum dönem partnerlerin ebeveynlik rollerine uyum sağladığı ve doğumdan sonra cinsel aktivitelere tekrar başladıkları, antepartumdaki problemlerin ve stresin unutulduğu, ancak; kendine özgü sorunlar ve stresin olduğu bir dönemdir (2,3).

Bu dönemde ortaya çıkan biyolojik, sosyal, kişilerarası ve psikolojik değişiklikler kadın cinsel sağlığını ve davranışlarını etkilemektedir. Sağlık profesyonelleri doğum sonu cinsellik konusunda yeterince konuşmamaktadır. Yapılan bir çalışmada (Royal Collage of Midwives) erkeklerin sadece %25'i postpartum cinsel aktiviteye dönüş konusunda bilgilendirildiklerini ifade etmiştir. Bir başka çalışmada ise gebelikte kadınlara kontracepsiyon konusunda danışmanlık yapıldığı halde (%75), sadece bir kısmı (%24) ile postpartum cinsellik hakkında konuşulduğu belirlenmiştir (3).

Postpartum cinsel aktiviteye yeniden dönüş farklılıklar göstermektedir (3). Masters ve Johnson'ın (1966) çalışmasındaki bazı kadınların birkaç hafta içinde gebelik öncesi cinsel yaşamlarına döndüğü, bir kısmının doğum sonrası üçüncü ayda hala cinsel aktiviteye başlamadığı ve büyük kısmının ise doğumdan 6-8 hafta sonra cinsel aktiviteye başladığı belirlenmiştir. Kenny (1973) 33 kadını içeren çalışmasında, cinsel isteğin %30 arttığını, %11 azaldığını ve %52 değişmediğini belirtmiştir. Tolor ve DiGrazia (1976) doğum sonu 6. hafta kontrollerinde kadınların %69'unun haftada 2 ve daha fazla sıklıkta ve %35'inin haftada 4'ten daha fazla sıklıkta cinsel ilişkide bulunduklarını belirtmişlerdir (4). Falicov 19 kadını içeren çalışmasında, kadınların 2/3'ünün doğum sonu 2. ayda cinsel aktiviteye başladıklarını belirtmiştir (5). Alder ve diğ.'nin (1986) (6) postpartum 6 ayı içeren 25 primipar kadınla yaptığı prospektif çalışmada, doğum sonu cinsel ilişkiye

başlama süresi ortalama 6.7 hafta olarak bulunmuştur. Von Sydow (7) gebelik ve postpartum dönemdeki cinsel yaşamla ilgili 59 çalışmayı içeren metaanalizinde, postpartum cinsel aktiviteye dönüşü İngiltere ve Amerika'da ortalama 6-8 hafta olarak belirtmiştir. Postpartum 6 haftadan önce cinsel aktiviteye başlayanların oranı sadece %9-17 iken bu oran 6. haftada %50-62, 2. ayda %66-94, 3. ayda %88-95, 7. ayda %95-100 ve 13. ayda %97'dir. Gebelik öncesi dönemle kıyaslandığında çiftlerin büyük kısmında cinsel ilişki sıklığı doğum sonrası ilk yıl azdır. Genellikle, yorgunluk, fiziksel rahatsızlık, vajinal değişiklikler ve kanama nedeniyle cinsel istekte azalma vardır (2).

CİNSEL AKTİVİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Perineal Ağrı

Postpartum dönemde, birçok çift, özellikle kadında epizyotomi veya laserasyon varsa cinsel aktiviteye başlama konusunda endişelidir. Dikişlerin açılacağı konusunda korkuları vardır (3). Fiziksel zarar korkusu birçok çalışmada belirtilmiştir (Kenny, 1973; Falicov, 1973; Lumley, 1978; Hames, 1980; Grudzinkas ve Atkinson, 1984) ve epizyotomi bölgesinde ağrı yaygındır (4,5,8). Reading (1982), bir çalışmasında 68 kadının 60'ında postpartum 3. ayda disparoni olduğunu ve çoğunun median epizyotomisi bulunduğunu belirtmiştir. Robson ve diğ. (1981) çalışmalarında 3. ayda %40 disparoni bulgusu belirtmiş ve bunun sekonder vajinismusu arttırdığını ifade etmişlerdir (4).

Epizyotomi veya sezeryan insizyonu gibi potansiyel rahatsızlık kaynakları belirlenerek öneriler geliştirilmelidir. Yanyana veya kadın üstte pozisyon epizyotomi ağrısını minimize indirmede yardımcı olabilir. Temiz bir parmakla vajinaya nazik masaj yapmak iyileşmeyi görme ve korkuyu yenmede etkili olabilir. Su bazlı lubrikantlar veya spermidler kullanılarak vaginal kuruluk giderilmeye çalışılır. Pelvik taban egzersizleri, iyileşmeyi hızlandırma, vajinal

duyarlılığı hissetme, kasları ve vajinal tonusu güçlendirmeye yardımcı olur (3,9).

Beden İmajında Değişiklik

Beden imajındaki değişiklikler, postpartum cinselliği etkileyen bir başka faktördür. Falicov (1973), bazı kadınların cinsel organlarındaki değişiklikler nedeniyle eşin ilgisi- ni kaybetme korkusu taşıdıklarını belirtmiştir. Hughes (1984), emziren ve emzirmeyen kadınlar arasında beden imajından memnun olma durumunda fark bulmamıştır (4,5).

Postpartum Depresyon

Psikiyatristler postnatal depresyonu çevresel ve sosyal faktörlere bağlarken, endokrinolojistler hormonal değişimlere bağlamaktadır (8). Postpartum dönemde depresyon cinsel istekte azalmaya yol açan bir başka faktördür (8,9,10) Alder ve diğ. (6) çalışmalarında cinsellik veya mooddaki değişimlerle, prolaktin ve östrojen seviyeleri arasında bir ilişki olmadığını belirtmiştir.

Sosyokültürel Faktörler

Ebeveynlik rolünü üstlenmek bir uyum dönemini gerektirir. Babalar çocuk yetiştirmedeki sorumlulukları nedeniyle endişelidir. Kadınlar annelik, eş ve çalışan kişi rolleri arasında çatışma yaşar. Çalışan kadının yaşadığı yorgunluk ve anksiyete daha farklıdır (2). Bazı kültürlerde çocuk sahibi olmak için doğumlar arasında belli bir süre bırakmanın gereğine inanılır. Bu nedenle emzirme döneminde cinsel ilişkiye belli bir süre izin verilmez. Bu süre birkaç haftadan bir yılı aşan sürelerle kadar değişebilir. Bazı toplumlarda cinsel ilişki için bebeğin dışı çıkana ya da bebek emekleyip yürüyene kadar beklenir (11).

Emzirme

Emzirme, kadın için anlamlı bir deneyim olmasına rağmen kadının cinselliğini olumsuz etkileyebilmektedir. Laktasyonda cinselliğe yönelik spesifik araştırmalar oldukça sınırlıdır. Bu konuda yapılmış az sayıda araştırma katılan çoğu kadın doğumdan sonra daha az cinsel istek duyduklarını belirtmişlerdir (14). Yenidoğanın bakımı ne-

deni ile hiç durmaksızın yapılması gereken birçok iş olması ve buna bağlı uykusuzluk ve yorgunluk, ilk zamanlarda anne-bebek arasındaki bağın ve sevginin, ilişkinin yoğun olması, eşler arasındaki ilişkinin farklılaşması ve yeniden şekillenene kadar belirli bir süre geçmesi, hormonal değişimler; bebeğin emme sıklığına bağlı olarak prolaktin seviyesi yüksektir ve yüksek prolaktin genellikle ovarian aktiviteyi baskılayarak östrojen ve progesteron seviyelerini düşürür. Buna bağlı olarak lubrikasyon yetersizliği ve dispareni görülebilir. Aynı zamanda laktasyondaki kadında testosteron ve androstenedion seviyeleri de düşüktür. Memelerde hassasiyet ve cinsel ilişki sırasında süt gelmesi cinsel aktiviteyi azaltan nedenler olarak sıralanabilir (4,6,9,11).

Kayner ve Zagar (12)'in laktasyondaki 121 kadını içeren çalışmasında; 1 yıl veya daha uzun süredir devam eden laktasyonel amenorenin cinsel yanıtı etkileyen ileri derecede anlamlı bir faktör olduğu görülmüştür. Araştırma sonucunda; gebelik öncesine kıyasla kadınların %62.6'sının daha az, %26.1'inin aynı derecede, %11.3'ünün daha fazla cinsel istek duydukları ve %32.2'sinin vaginal kuruluk yaşadığı belirlenmiştir. Forster ve diğ. (13)'nin emzirmeyi sonlandırdıktan sonraki dönemde kadınlardaki (n=19) cinsel ve psikolojik değişiklikleri inceledikleri araştırmanın sonucunda; ruhsal durumda, yorgunlukta ve cinsel aktivitede iyileşme olduğu görülmüştür.

Diğer yandan, emzirme cinselliği pozitif olarak etkileyebilir. Birden fazla çocuğu olan ve uzun süre emziren kadınlar, cinsel aktiviteye daha erken başlamakta ve cinsel ilgilerinin daha erken döndüğünü ifade etmektedir. Bazı anneler memelerinin daha büyük olması, bebeğin yakınlığı ve emme işlemi nedeniyle daha fazla erotizm deneyimler. Bazı kadınlar emzirme sırasında oluşan kontraksiyonları orgazmdakiyle benzer olarak yorumlar ve bebeğini beslerken hissettiği bu deneyimden rahatsızlık duyar. Avery ve diğ.'nin laktasyondaki 576 primipar kadını içeren çalışmasında, emzirme sırasında cinsel uyarılma kadınların %16.7'sinde daha sık deneyimlenirken, %23.7'sinde nadir ve %59.4'ünde hiç deneyimlenmediği bulgulanmıştır (14).

Eşlerin görüşleri postpartum cinselliği pozitif veya negatif yönde etkileyebilir. Erkekler, postpartum dönemde azalmış cinsel istekleri nedeniyle eşlerine zarar vermekten korkabilir. Falicov, erkekler istediğinde daha erken cinsel aktiviteye başladığını belirtmiştir. Frazier erkeklerin dav-

ranışlarının kadının bebeği nasıl besleyeceği kararını etkilediğini bildirmiştir. Bazıları emzirmeye memelerin şeklini bozacağı ve erotik memnuniyeti azaltacağı nedeniyle karşı çıkabilirler. Hames'in 42 postpartum kadını içeren çalışmasında erkeklerin %59'u emzirme ile ilgili meme değişikliklerinin cinsel yaşamlarını etkilemediğini belirtirken, %19'u büyüyen memelerin cinsel yaşamlarını olumlu yönde etkilediğini belirtmişlerdir. Başarılı bir emzirme ve anneliğe uyum için eşlerin desteği önemlidir (14).

Emzirme ve cinsellik, her ikisi de biopsikososyal fenomenlerdir. Sağlık bakım profesyonelleri, postpartum dö-

nemde cinsel yaşamla ilgili bilgilendirmeye prenatal dönemde başlamalı postpartum dönemde ve sonraki vizitlerde devam etmelidir. Kadına/çifte deneyimlerini sorma, bireysel bilgi verme/danışmanlık yapma rutin bakımın bir parçası olmalıdır. Kadın kendini hazır hissettiğinde cinsel ilişkiye izin verme, güvenli ve etkili kontrasepsiyon konusunda danışmanlık, perineal ağrıyı azaltma yolları, emzirme devam ederken etkili vaginal lubrikantları önerme bütüncüleyici bakımın parçalarıdır. Çiftler şu basit açıklamadan fayda görebilir "Bu, birlikte yaşayacağınız çok özel ama kısa bir dönemdir" (14,15).

Kaynaklar:

1. Gürsoy S. Kadınlarda Cinsel Davranış Özellikleri ve Bunların Zaman Boyunca Değişimi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Psikiyatri A.B.D. Doktora Tezi, İzmir, 1998.
2. Hogan RM. Human Sexuality a Nursing Perspective. Appleton - Century-Crofts, Newyork, 1980; 469-484.
3. Alteneder RR, Hartzell D. Addressing couples' sexuality concerns during the childbearing period: Use of the PLISSIT Model. JOGNN 1997;26:651-658.
4. Alder EM. Sexual behaviour in pregnancy, after childbirth and during breastfeeding. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1989; 3:805-821.
5. Falicov CJ. Sexual adjustment during first pregnancy and postpartum. Am J. Obstet. Gynecol 1973; 117 (7): 991-1000.
6. Alder EM, Cook A, Davidson D, West C, Bancroft J. Hormones, mood and sexuality in lactating women. Br J Psychiatry 1986;148:74-79.
7. von Sydow K. Sexuality during pregnancy and after childbirth: A meta-content analysis of 59 studies. Journal Psychosomatic Research 1999; 47 (1): 27-49.
8. Glazener CMA. Sexual function after childbirth: women's experiences, persistent morbidity and lack of professional recognition. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:330-335.
9. Aston G. Sexuality during and after pregnancy. Women's Sexual Health. Ed. G Andrews, B Tindall, London, 1997; 111-131.
10. DeJudibicus MA, McCabe MP. Psychological factors and the sexuality of pregnant and postpartum women. J Sex res 2002; 39 (2):94-103.
11. Özek B. Emzirme ve gebeliğin önlenmesi. Aile Planlamasında Temel Bilgiler. İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı, İstanbul,1997;126.
12. Kayner CE, Zagar JA. Breast-feeding and sexual response. J Fam Pract 1983;17:69-73.
13. Forster C, Abraham S, Taylor A, Llewellyn-Jones D. Psychological and sexual changes after the cessation of breast-feeding. Obstet Gynecol 1994;84:872-876.
14. Avery MD, Duckett L, Franctzich CR. The experience of sexuality among primiparous women. J Midwifery & Women's Health 2000; 45 (3): 227-237.
15. Reamy KJ, White SE. Sexuality in the puerperium: a review. Arch Sex Behav 1987; 16(2): 165-186.

Stres üriner inkontinanslı kadınlarda TVT'nin seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi

Yeni E, Unal D, Verit A, Kafali H, Ciftci H, Gulum M.
Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2003;14:390-4.

Seksüel disfonksiyon anatomik, fizyolojik ve ruhsal birçok faktörü içeren kompleks bir fenomendir. Mesane ve üretra, vajinaya yakın anatomik komşulukları nedeniyle alt üriner sistem disfonksiyonu ve seksüel fonksiyon bozuklukları arasında bir ilişki söz konusudur. Bu etkiler iki yönlü olabilir. Seksüel aktivite, üriner problemlere neden olabilir veya var olanları artırabilir yada üriner problemler seksüel disfonksiyona neden olabilir. Üriner inkontinans %11.4-73 arasında rapor edilen prevelansla kadınlar arasında oldukça yaygın bir problemdir. Bu hastaların çoğunluğunu stres üriner inkontinans (SUI) oluşturmaktadır.

Öte yandan SUI'nin cerrahi tedavileri de seksüel fonksiyonları olumlu veya olumsuz etkileyebilir. TVT, SUI'li hastalarda klasik bir tedavi olarak kullanılan siling operasyonunun, polypropylene mesh kullanılarak yapılan şeklidir. Genel, rejyonal ve lokal anestezi altında yapılan minimal invazif bir işlem olup, kısa operasyon süresi ve minimal komplikasyonlara sahiptir. Hastanın yaşı, seksüel aktivitesi veya önceki cerrahilerinden bağımsız olarak sistoselin eşlik ettiği veya etmediği SUI'nin hemen tüm tiplerinde uygulanabilir.

Bu çalışmada SUI'li kadınların seksüel fonksiyonları üzerine TVT'nin etkilerini değerlendirilmiştir. Çalışmaya SUI nedeniyle TVT cerrahisi planlanan seksüel olarak aktif, evli, premenapozal 32 kadın alındı. Kontrol grubu olarak premenapozal, seksüel aktif 25 sağlıklı kadın alınmıştır. Detrüsör instabilitesi ve/veya mikst patolojilere bağlı inkontinanslı olanlar ürodinamik çalışmalarla elimine edildi. Diyabet, psikiyatrik ve nörolojik bozukluklar, geçirilmiş majör pelvik cerrahi veya travma anemnezi, morbid obezite gibi seksüel disfonksiyona neden olabilecek ilave patolojilere sahip hastalar çalışmadan çıkarıldı. Kontrol grubu ile bir kez, hasta grubu ile ilki preop ikincisi postop 6. ayda olmak üzere iki kez görüşüldü ve katılımcılar seksüel fonksiyonlar ile kontinans durumları yönünden değeri-

lendirildiler.

Kadın seksüel disfonksiyonu AFUD klasifikasyonuna göre cinsel arzu, uyarılma, orgazm ve ağrı bozukluğu olmak üzere 4 kategoriye ayrıldı. Bunlara ilaveten genel seksüel doyum da değerlendirildi. Günlük aktiviteleri ve seksüel ilişki ve/veya orgazm sırasındaki kontinans durumları araştırıldı. İnkontinansın şiddeti; idrar kaçırma sa-dece zorlama ile oluyorsa 'hafif derece', günlük aktiviteler sırasında oluyorsa 'orta derece', total inkontinans veya pozisyonel değişikliklerle idrar kaçırma varsa 'şiddetli' olarak derecelendirildi. Sistoselin derecelendirilmesinde standart Baden sınıflandırılması kullanıldı. Şiddetli enterosel, rektosel ve uterovajinal prolapsusu olanlar çalışmadan çıkarıldı.

TVT prosedürü spinal anestezi altında ve Ulmsten'in tanımladığı orijinal şekliyle yapıldı. İkinci derece veya daha büyük sistoseli olan hastalara TVT'ye ilaveten anterior kolporafi uygulandı. TVT'nin etkinliği stres testler ve jinekolojik muayeneyi içeren standart bir protokolle değerlendirildi. Postoperatif dönemde stres testlerle idrar kaçığının olmaması objektif kür olarak tanımlandı. Tamamen kontinans olduklarını sözlü olarak ifade eden (stres test yapılmadan) kadınlar subjektif kür olarak kabul edildi. Stres testleri sırasında idrar kaçığı başarısızlık olarak kabul edildi.

Postoperatif 6. ay kontinans değerlendirmesinde 29/32 hastada kür sağlanırken 2 hasta da hafif, 1 hastada da orta derecede idrar kaçığı belirlendi. 9 (%28) hasta preoperatif cinsel ilişki sırasında idrar kaçırmadan şikayetçi idi, bu problem 2 (%6) hastada postoperatif dönemde de devam etti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı. SUI'li hastalarda IFSF skorları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem preoperatif hemde postoperatif dönemde daha düşüktü. Skorlardaki düşüklük postop dönemde artarak aradaki fark orgazm, ağrı ve genel tatminde anlamlı hale geldi. Sonuçlar Tablo 1'de özetlendi.

Tablo 1. Alanlara göre seksüel skorlar ve gruplar arası ilişki

Grup	IFSF alan skorları (ortalama ± standart sapma)				
	İstek	Uyanılma	Orgazm	Ağrı	Doyum
Preop. Hasta (n=32)	3.37±0.69	3.82±0.62	3.40±0.95 ^A	3.41±0.98	3.16±1.09
Postop. Hasta (n=32)	3.32±0.79	3.71±0.53	3.06±1.04 ^B	2.75±1.29 ^C	2.88±0.63 ^D
Kontrol (n=25)	3.64±0.66	3.96±0.73	4.12±0.78 ^{A, B}	3.96±1.14 ^C	3.68±0.92 ^D

Bağımsız örnekler için t-test, A için p = 0.004; B için p = 0.001; C için p = 0.001; D için p = 0.001. Anlamsız p değerleri gösterilmedi.

Kadın cinsel disfonksiyonunun bildirilen yüksek prevalansına (ABD’de %43) rağmen toplumda bir çok kadının sorununu sakladığına inanılmaktadır. Türkiye’de konu ile ilgili sağlıklı veriler bulunmamakta, ancak çalışmaya alınan hemen her hasta, kadınınızın sorunlarını gündeme getirmekte çok zorlandığı gerçeğine uygun olarak davranmış ve seksüel yakınmalarını soruluncaya kadar saklamışlardır. Bu bulgu FSD gibi önemli bir çok sağlık sorununu hastaların söylemesi beklenmeden sağlık çalışanlarının sorgulamasının gerekliliğine işaret eder. Kadın seksüel disfonksiyonuna neden olan bir çok patoloji rapor edilmiş, az sayıda çalışma olsa da, SUI ve onun cerrahi tedavileri de nedenler arasında gösterilmiştir. SUI’li kadınlarda seksüel disfonksiyonun, hem idrar kaçırmanın getirdiği utanma ve öz güven kaybına bağlı emosyonel nedenlerle, hem de vajinal relaksasyon ve genital prolapsusa bağlı perineal gerilme nöropatisi ve vasküler yetmezlik gibi organik nedenlere bağlı olabileceği kabul edilmektedir. Sınırlı bir deneyime dayanan bu çalışmada iki sonucun altı çizilebilir. Birincisi

SUI’li hastalarda preoperatif dönemde seksüel skorlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubundan daha düşüktür ve bu muhtemelen emosyonel nedenlere bağlıdır. İkincisi, postoperatif dönemde IFSF formunda vajinal lubrikasyon ve genital duyarlılığı sorgulayan ikinci ve dokuzuncu soruların skorlarındaki anlamlı azalmadan hareketle, ağırlı cinsel ilişki ve bunun kaçınılmaz sonucu olarak orgazm inhibisyonunun gelişebileceğidir.

Sonuç olarak FSD ve SUI kadın yaşamında sık karşılaşılan ve yaşam kalitesini oldukça olumsuz etkileyen iki önemli sağlık sorunudur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre hem SUI’nin varlığı hem de onun etkin tedavi yöntemlerinden biri olan TVT uygulamaları kadın seksüel fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir.

Çevirenler:

Dr. Mehmet Gülüm

Dr. Halil Çiftçi

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Şanlıurfa

Kadın cinsel uyarılma bozukluğu tedavisinde sildenafil sitratın etkinliği ve güvenilirliği: Çift kör plesebo kontrollü çalışma

Berman JR, Berman LA, Toler SM, Gill J, Haughie S.
J Urol 2003;170: 2333–2338

AFUD (American Foundation of Urological Diseases) kadın seksüel uyarılma bozukluğunu (FSAD), dirençli yada tekrarlayan, kişisel strese neden olan, yeterli seksüel uyarılmaya ulaşamama yada devam ettiremememe olarak tanımladı. Uyarılma bozukluğu ya subjektif uyarılma eksikliği yada genital lubrikasyon, konjesyon, genital uyarılma ve diğer somatik cevapların yokluğu şeklinde görülebilir.

FSAD, hipoaktif seksüel arzu bozukluğu (HSDD), orgazm bozukluğu ve dispareni gibi diğer kadın seksüel bozuklukları ile birlikte yada tek başına görülebilir. Hastalığı psikososyal faktörler açıkça etkilemiş olmakla birlikte asıl patolojiyi oluşturanlar vajinoklitoral kan akımının azalması, hormonal değişiklikler, önceki pelvik cerrahiler (histerektomi), çocukluk çağına ait vajinal yaralanmalar ve belli ilaçların kullanımı gibi medikal veya fizyolojik faktörlerdir. Seksüel uyarı sırasında artmış vajinal ve klitoral konjesyonda NO - cGMP yolunun mediatör olarak etki ettiğine inanılır. Tavşanda klitoral dokuda nitrikoksit sentetaz varlığının bulguları ve PDE5'in bulunması bu teoriyi destekler.

Bu çalışmada premenapozal kadınlar için normal kabul edilen testosteron seviyeleri esas alınarak spontan veya cerrahi nedenli postmenapozal kadınlarda seksüel uyarılma bozukluğunda sildenafilin etkinliği araştırıldı.

Çok merkezli randomize çift kör çalışma, 18 yaş ve üstü en az 6 ay süreyle FSAD şikayeti olan cerrahi ve spontan postmenapozal 202 kadın çalışmaya alındı. Çalışmaya plazma free testosteron 0,9 Pg/ml veya daha fazla, östrojen düzeyi 40 Pg/ml daha üstü olan hastalar alındı. Hormon seviyesi düşük olan hastalara 3 aylık hormon replasman tedavisi verildi. Hastalar ayrıca 6 ay stabil seksüel ilişki gerekliliği veya daha önceki anamnezinde doyurucu seksüel ilişkinin olması şart koşuldu. HSDD veya vajinal kuruluğa bağlı olmayan dispareni gibi seksüel disfonksiyonu olan kadınlar ve emosyonel veya cinsel taciz anemnezi olan kadınlar çalışmadan çıkarıldı. Tedavi edilmemiş diyabet, tiroid bozuklukları, hiperprolaktinemi, major renal,

hepatik, kardiyovasküler hastalıklar, nitrat kullanımı ve daha önce sildenafil kullanma hikayesi varlığı diğer dışlama kriterleri olarak kabul edildi.

Hastalara randomizasyonla 50 mg sildenafil sitrat veya plesebo verildi. İlaçların cinsel aktiviteden bir saat önce alınması ve günde bir taneden fazla alınmaması önerildi. Çalışmanın başında ve sonunda fizik muayene, standart laboratuvar testler ve servikal sitolojik smear yapılan kadınların seksüel fonksiyonları, SFQ (Sexual Function Questionnaire) ve FIEI (Female Intervention Efficacy Index) sorgulama formları ile değerlendirildi.

Plesebo alan hastalarla karşılaştırıldığında, sildenafil alan hastaların büyük bir bölümünde FIEI sorularında özellikle 2 (genital duyarlılık, $p=0.017$) ve 4 (ön sevişme ve ilişkide memnuniyet $P=0.015$) numaralı sorularda istatistiksel olarak oldukça anlamlı düzeltilmeler belirlendi. FIEI sorularında FSAD ile birlikte HSDD'si olan hastalarda plesebo grubuna göre anlamlı fark gözlenmedi. SFQ sorularında HSDD'si olmayıp sadece FSAD'si olan hasta grubunda plesebo ile karşılaştırıldığında genital duyarlılık, lubrikasyon ve orgazmda istatistiksel olarak önemli iyileşmeler elde edildi. SFQ skorlarında da HSDD'ü olan hastalarda pleseboya göre anlamlı fark gözlenmedi. Tedavi süresince ilaca bağlı minimal yan etkiler gözlemlendi ve toplam 4 hasta tedaviyi bıraktı.

Bu çalışmada, FSAD'dan yakın postmenapozal kadınlarda sildenafil tedavisi ile seksüel fonksiyonlarda iyileşmeler elde edildi. Plasebo grubunda seksüel fonksiyonlarda düzelme olmasına rağmen sildenafil alan grupta daha anlamlı düzelme olduğu belirlendi. Bununla beraber FSAD ile birlikte HSDD olan postmenapozal kadınlarda sildenafil alan grupta pleseboya göre anlamlı fark gözlenmedi. Bu bulgular Caruso'nun (BJOG 2001) premenapozal kadınlarda yaptığı ve sildenafilden iyi sonuçlar adığı çalışması ile Basson'un (J Womens Health Gend Based Med, 2002) FSAD şikayeti olan ve androjen seviyesi düşük postmenapozal grupta sildenafille önemli bir düzelmenin

olmadığını bildirdiği çalışmalarla uyumludur. Bu sonuçlar, sildenafilin etkin olabilmesi için plazma androjen seviyesinin yeterli olması gerekliliğini göstermiştir. Min (Am J Obstet Gynecol 2002) bu görüşün aksine hormonal statustan bağımsız olarak tavşanlarda sildenafil kullanımıyla genital kanlanmada artış gözlemlenmiştir. İlgili literatürde, libido, orgazm, genital duyarlılık ve seksüel uyarılma için testosteronun önemini vurgulayan çok sayıda çalışmaya rağmen halen kadın seksüel yaşam döngüsü için testosteron düzeyi tartışılmaktadır.

Sonuç olarak, sildenafil tedavisi ile postmenapozal FSAD'u olup HSDD'si ve hormonal defisiti olmayan yada uygun şekilde testosteron ve östrojen tedavisi alan kadınlarda seksüel uyarılma, cinsel ilişki, orgazm ve genel seksüel doyumda istatistiksel olarak önemli iyileşmeler sağlanabilir.

Çevirenler:**Dr. Halil Çiftçi****Yrd. Doç. Dr. Ercan Yeni****Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Şanlıurfa**

Cinsellik: Kadın ve erkek arasındaki farklar

Peplau LA,
Curr Direct Psychol 2003; 12(2):37-40

Cinsellikle ilgili deneysel çalışmalar incelendiğinde kadın erkek arasında 4 önemli fark tanımlanmıştır. Kadınlar ve erkekler arasında cinsel istek, ilişkiler, cinsel saldırganlık ve cinsel esneklik konularında cinsiyete özgü farklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar, davranış kadar duygu ve düşünceleri de etkilemekte sadece heteroseksüellerde değil lezbiyen ve homoseksüel ilişkilerde de açıkça görülmektedir.

Cinsel İstek

Bir çok farklı çalışma erkeklerin cinselliğe, kadınlardan çok daha fazla ilgi duyduklarını ortaya koymuştur. Kadınların erkeklere göre cinselliğe daha az ilgi duyduklarının düşünülmesinin en büyük sebebi belki de araştırmacıların cinselliğe erkek gözüyle bakmalıdır. Erkeklerin cinsellikle ilgili standartları penis penetrasyonu ve orgazm olmasına rağmen kadınların cinsel yaşamında öpüşme, sarılarak uyuma ve dokunma daha çok önem taşımaktadır. Ayrıca kadınların cinsel isteği üzerinde hormonların rolü de göz ardı edilmemelidir (B aumeister, Catarese & Johns Vohs, 2001).

Yaşam sürecine de bakıldığında erkeklerin cinsel yaşamı daha uzun sürmektedir. Erkekler cinselliği daha fazla düşünürler, daha çok cinsel fantezileri vardır ve daha sık cinsel istek duyarlar. Ayrıca erkekler kadınlara göre görsel cinsel uyaranlarla daha fazla ilgilenirler ve sex shoplara ve sex işçilerine çok daha fazla para harcarlar.

Kadınlarla erkek arasında cinsel ilişki sıklığında da farklılıklar vardır. Evli çiftlere bakıldığında cinsel ilişki sıklığı ile ilgili uyumsuzluk yaşanmakta, erkekler kadınlara göre daha fazla cinsel ilişki talep etmektedir. Heteroseksüel çiftlerde ilişki sıklığı partnerlerin cinsel istekleri arasındaki uzlaşmayı yansıtmaktadır. Heteroseksüel çiftlerde bir partner cinsel ilişki isterken diğeri istemiyor olabilir. Erkekler genellikle daha çok cinsel ilişki talep eden taraftadır ve kadınlar istemedikleri halde cinsel ilişkide bulunurlar. Eğer

kadının aşkını ve sevgisini partnerine göstermenin yolu cinsellik ise bir erkeğe göre istemedikleri ilişkiye, ilişkilerinin iyiliği açısından daha kolay razı olmaktadır. Homoseksüel erkek ve kadınlarda cinsel ilişki sıklığına aynı cinsiyetteki partnerler tarafından karar verilmektedir. Yapılan çalışmalarda lezbiyenlerde ilişki sıklığının geylere ve heteroseksüellere göre daha az olduğu bildirilmiştir.

Mastürbasyon konusunda da kadın ve erkek arasında büyük farklar olduğu erkeklerin daha çok mastürbasyon yaptıkları ve buna daha erken yaşta başladıkları saptanmıştır. Bir çok deneysel araştırmada da erkeklerde cinsel ilginin daha çok olduğunu destekler kanıtlar bulunmuştur.

Cinsellik ve İlişkiler

Cinsiyetler açısından kadın ve erkek arasındaki bir başka farklılık da kadınların, erkeklere göre cinsel ilişkide bulunabilmeleri için partneri ile aralarında yakın duygusal bir bağ olmasına, erkeklerden daha fazla önem vermeleridir. Regan ve Berscheid'in genç yetişkinlerin cinsel isteği nasıl tanımladıklarıyla ilgili yaptıkları çalışmada, erkeklerin bunu daha çok fiziksel haz ve cinsel ilişki olarak ifade ettikleri, kadınların ise bunu birine karşı aşkını ifade etme yolu ve duygusal olarak yakın olma özlemi gibi romantik düşüncelerle tanımladıkları saptanmıştır.

Evlilik öncesi cinsellik konusunda da cinsiyetler açısından büyük farklılıklar bildirilmiştir. Kadınların evlilik öncesi cinsel fantezilerini sevgi ve bağlılık ilişkisi içinde bulunduğu bir eş süslerken, erkeklerin fantezilerinde ise daha önce tanımadıkları kadınlarla veya birden çok partnerle sex ilişkisi, özel sex davranışları ve cinsel organlar yer almaktadır.

İlişkilerin doğası açısından lezbiyenlerde ve geylerde de cinsiyet farklılıkları görülmektedir. Kadınların, cinsel davranışları ve fantezileri heteroseksüel ve homoseksüel erkeklere göre sevdikleri kişiye özel ve romantik anlamlar taşır. Lezbiyenlerin ilişki kurdukları insanlarla daha önce-

den arkadaşlık ve dostluk ilişkileri vardır. Homoseksüel erkekler ise uzun süreli ilişkileri olsa bile başka kişilerle de cinsel ilişki sürdürürler. Özetle kadınlar cinselliğe, güçlü bağlarla bağlı olduğu yakın ve samimi bir ilişki gözüyle bakmakta ve cinselliğin en iyi yönünün ise sevdikleri kişiyle yaşadıkları ilişki olduğunu düşünmektedirler. Erkekler için bunu söylemek çok zordur.

Cinsellik ve Saldırganlık

Cinsiyet farklılıklarından biri de, cinsellik ve saldırganlık arasındaki ilişkidir. Erkeklerin cinsel benlik kavramları saldırganlıkla karakterizedir ve erkeklerin kendilerini saldırgan, güçlü, deneyimli ve baskın bir kişilik görmeleriyle ilgilidir. Heteroseksüel ilişkilerde erkekler genellikle daha girişkendir ve seksüel etkileşimde liderlik onların elindedir. Erkekler cinsel fantezilerinde bile bir partnerle sex yaparken kendilerini daha çok aktif rolde hayal ederler.

Tecavüz cinsellik ve saldırganlık arasındaki bağlantının en uç sınırındır. Kadınlar erkekleri sex yapmaya ikna etmek için çeşitli stratejiler kullanmalarına rağmen, fiziksel güç ve şiddet denemeleri çok nadirdir. Zorla sex, özellikle bir erkek aktivesidir (Felson 2002). Tecavüzün genellikle yabancı veya az tanıdık bir erkek tarafından gerçekleştirildiği düşünülmeye rağmen, erkek arkadaşı veya kocası tarafından tecavüze uğrayan sayısı oldukça fazladır.

Cinsellikte saldırganlık, erkeklerde kadınlardan çok daha fazladır. Lezbiyenler ve geyler arasındaki saldırganlık ise araştırılmamış ve çok az bilinen bir konudur.

Cinsel Yaşamda Değişiklikler

Bir çok disiplinde erkek cinselliğiyle karşılaştırıldığında kadınların cinsel yaşamlarının daha esnek ve değişken olduğu kanısı yaygındır. Kadınların cinsel inanışları ve davranışları, kültürel, sosyal ve durumsal faktörlerden daha kolay etkilenecek değişebilmektedir. Baumeister (2000)

yaptığı sistematik bir inceleme sonucu bu konuyla ilgili kanıtlar bulmuştur. Kadınların cinsel yaşamı zaman içerisinde değişkenlik gösterir. Örneğin kadınların cinsel aktivite sıklığı erkeklerinkinden çok daha değişkendir. Bir kadın yakın bir ilişki yaşadığı partneri varsa daha sık ilişkide bulunur; ancak yaşadığı ilişkinin bitişini izleyen dönemde uzun süre cinsel yaşamına ara verebilir. Erkeklerin cinsel yaşamları ise daha az değişkenlik gösterir. Romantik bir ilişkinin ardından erkekler, ya mastürbasyon yaparlar ya da duygusal bağ aramaksızın bir çok kadınla ilişki yaşarlar. Gittikçe daha çok kabul edilen bir inanış da kadınların cinsel yönelimlerini değiştirebilmeleridir. Diamond'un (2000) çalışmasında başlangıçta kendilerini lezbiyen ya da biseksüel olarak tanımlayan 18-25 yaşındaki kadınların %25'inin 5 yıl içinde cinsel kimliklerini değiştirdikleri saptanmıştır. Erkeklerin ise cinsel kimlik değiştirmeleri çok nadirdir. Bireylerin cinsel davranış ve tutumları sosyal ve durumsal faktörlerden etkilenir. Ancak kadınların cinsel yaşamına yön vermede, eğitim ve din gibi faktörlerin etkileri erkeklerinkine göre çok daha güçlüdür.

Sonuç olarak kadın ve erkekler arasındaki cinsiyet farklılıkları, heteroseksüel ve homoseksüel ilişkilerde aynı özellikler taşımaktadır. Ancak bu farklılıkların boyutu esnemeye de müsaittir. ancak genellemenin dışında kalan pek çok sıradışı örnek de vardır. Örneğin, bazı kadınlarda cinsel istek ve ilgi düzeyi çok yüksekken, bazı erkeklerde cinselliği sadece duygusal ilişki yaşadığı kişiyle yaşayabilirler. Kadın ve erkek cinselliğinin biçimlenmesinde kültür, deneyim ve biyolojik faktörler önemli yer tutar. Ayrıca kadın erkek cinselliğindeki cinsiyet farklılıkları kadar partnerler arasındaki cinsel etkileşimde büyük rol oynamaktadır.

Çeviri:

Dr. Ümran Yeşiltepe Oskay

İstanbul Üniversitesi, Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Hemşireliği AD

Abdominal, vajinal ve laparoskopik histerektominin kadın cinselliği üzerindeki etkileri

Ayoubi JM, Fanchin R, Monrozies X ve ark.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003 Dec 10; 111(2): 179-82.

Histerektomi, Fransa ve Batı dünyasındaki kadınlar arasında, en sık görülen jinekolojik operasyon türlerinden biridir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda abdominal histerektominin kadın cinselliği üzerinde farklı etkilere neden olduğu görülmüştür. Bazı araştırmacılar için, histerektomi sonrası psikoseksüalite olumlu yönde etkilenirken, diğerleri için cinsellik olumsuz yönde etkilenmektedir. Örneğin Masters ve Johnson, uterusun orgazmda önemli bir role sahip olmadığını belirtmiştir. Buna rağmen Fox, kadının orgazm algısında, uterus kontraksiyonlarının önemli olduğunu ileri sürmüştür. Vajinal ve laparoskopik histerektomi prevelansını incelediğimiz zaman, 1980'lerin ortaları ve 1990'lı yıllardan itibaren sürekli bir artış vardır. Bugün histerektomilerin %50'si vajinal yolla, küçük bir bölümünde laparoskopik yolla uygulanmaktadır.

Bu araştırma abdominal, vajinal yada laparoskopik histerektominin kadın cinselliği üzerindeki etkilerini belirlemek amacı ile yapılmıştır. Araştırma 1995-1999 yılları arasında yapılan, retrospektif bir çalışmadır. Yaşları 40-60 arasında bulunan ve 68'i abdominal, 67'si vajinal ve 35'i laparoskopik histerektomi olan toplam 170 kadının araştırma kapsamına alınmıştır. Bu kadınların psikoseksüel fonksiyonları, kalitatif ve kantitatif değerlendirmelerle, kadınların kendileri tarafından yapılmıştır. Histerektomiden yaklaşık bir yıl sonra, kadınların adreslerine gönderilen görüşme formu, aşağıdaki bölümleri içeren sorulardan oluşmuştur:

- Operasyon sonrası, cinsel aktivitenin yeniden başlamasındaki gecikme,
- Operasyon sonrası, kaliteli bir cinsel yaşam
- Operasyondan 6 ay önce ve sonra disparoninin varlığı ya da yokluğu
- Operasyon öncesi ve sonrası cinsel ilişki sıklığı
- Operasyon öncesi ve sonrası orgazm sıklığı
- Beden imajı değişikliğinin varlığı ya da yokluğu
- Evlilik ilişkisi kalitesindeki değişikliğin varlığı ya da yokluğu

Araştırmada, hastaların ortalama yaş gruplarının birbirine yakın olduğu (47.4, 48.2 ve 47.5) olduğu, %55'nin ameliyat öncesi menopoza girdiği ve %25'nin overlerinin alındığı belirlenmiştir. Abdominal histerektomi geçiren kadınların (62.4±9.3 gün) ile, vajinal histerektomi (45.2±6.7 gün) yada laparoskopik histerektomi (42.1±5.2 gün) geçi-

ren kadınlara kıyasla, daha geç cinsel yaşama başladığı saptanmıştır ($P<0.05$). Vakaların cinsel ilişki kalitesi kalitesi bir bütün olarak değerlendirildiğinde, %60.4'nün değişmediği, %21.3'nün olumlu yönde geliştiği, buna rağmen %18.33'nün olumsuz yönde etkilendiği tespit edilmiştir. Cinsel fonksiyonlardaki bozulmanın, vajinal ve laparoskopik operasyon geçiren gruba göre abdominal histerektomi olan kadınlarda daha sık olduğu bulunmuştur ($P<0.05$). Vakaların %39'u, histerektomi öncesi cinsel ilişki sırasında disparoni deneyimlediğini belirtirken, ameliyat sonrası yalnızca %15'i disparoni deneyimlediğini ifade etmiştir ($P<0.05$). Disparoni prevelansının tüm üç ameliyat tekniğinde de azaldığı, ameliyat sonrası disparoni oranlarının, abdominal histerektomide %37'den %16'ya, vajinal histerektomide %43'den %15'e ve laparoskopik histerektomide %40'dan %11'e düştüğü saptanmıştır. Histerektominin, cinsel isteği (arzu), cinsel ilişki sıklığını ve orgazm olmayı etkilemediği, buna rağmen total histerektomi geçiren kadınların, beden imajı ve kaliteli evlilik ilişkilerinin, diğer gruplara göre daha fazla etkilendiği bulunmuştur ($P<0.05$).

Bu çalışmada, hastaların %80'ni histerektomi sonrası cinsel yaşamlarının değişmediğini belirtmişlerdir. Huffman çalışmasında, histerektomi sonrası disparonide azalma olduğu için, cinselliğin olumlu yönde etkilendiğini rapor etmiştir. Buna rağmen Gath ve Virtanen çalışmalarında, total histerektomi sonrası cinselliğin olumsuz yönde etkilendiğini saptamışlardır. Benzer şekilde, Larsen ve ark. subtotal histerektomi geçiren 104 kadınla yaptıkları çalışmalarında benzer sonuçlara rastlamışlar ve vakaların %21'inin cinsel yaşamlarına yönelik sorunlar ifade ettiklerini rapor etmişlerdir. Sonuç olarak bu çalışmada, abdominal histerektomi geçirenlere kıyasla, vajinal ve laparoskopik histerektomi geçiren kadınların cinsel yaşamlarının daha az etkilendiği saptanmıştır.

Çeviri:

Araş. Görv. Nesrin Reis

İstanbul Üniversitesi, Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Hemşireliği AD

Vajinal kan akımının düzenlenmesinde nitrik oksit-siklik GMP yolunun rolü

Kim SW, Jeong SJ, Kim NN
Int J Impot Res. 2003 Oct; 15(5): 355-61

İnsan vajinal doku örneklerinde yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda nöropeptid Y, vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), nitrik oksit sentaz (NOS), kalsitonin geni ilişkili peptid ve substans P içeren sinir sonlanmaları tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda elektriksel stimulasyon ile oluşturulan nitrik oksit (NO) aracılı non-kolinerjik, non-adrenerjik uyarının tavşan klitoral korpus kavernozumunda relaksasyona yol açtığı gösterilmiştir. Non-vasküler düz kas tonusu üzerine olan bu etkiler gösterilmiş olmasına rağmen, NOS-siklik GMP yolunun vajinal vasküler düz kas tonusu üzerindeki etkileri gösterilmemiştir.

Dişi beyaz Yeni Zelanda fareleri (4.0-4.5 kg) IM ketamin enjeksiyonu ile uyutularak, distal ve proksimal vajinal doku örnekleri elde edildi ve sıvı nitrojen ile dondurularak saklandı. Donmuş vajinal doku örneklerinde, L-arjininin, sitrülün ve NO'ya dönüşümü hesaplanarak total NOS aktivitesi saptandı. Ayrıca vajinal dokudaki sitozolik ekstrelerde, daha önce Raegg ve Russel tarafından tanımlanan metod ile arjinaz aktivitesi belirlendi. Tavşanlar, karotis arterinden kateeterize edilmiş ve pelvik sinir ortaya konularak submaksimal elektriksel sinir stimulasyonu uygulanmıştır. Deney süresince genital kan akımı ölçümü için iki kanallı lazer oksimetre kullanılarak klitoris, labialar ve alt vajinal bölümdeki kan akım değişimleri oksihemoglobin konsantrasyonundaki değişim hesaplanarak kaydedilmiştir. Vajinal kan akımını değerlendirmek için ise lazer Doppler akım ölçer ile her iki lateral ve posterior vajinal duvardaki kan akımı değişimleri belirlenmiştir. Pelvik sinir stimulasyonuna (PSS) alınan kontrol yanıtları her tavşan için saptanmıştır. DMSO ve %40 propilen glikol uygulaması sonrası onuncu dakikada PSS uygulanmış ve kan akımları ölçülmüştür. Bazal değerlere geri dönüldüğü anda intravenöz olarak 60 mg/kg dozda NOS inhibitörü olan L-NAME salin içerisinde, arjinaz inhibitörü olan ABH 6 mg/kg dozda %40 propilen glikol içerisinde ve guanilat siklaz inhibitörü olan ODQ 1 mg/kg dozda DMSO solüsyonu içerisinde veya 0.2 mg/kg PDE 5 inhibitörü olan sildenafil sitrat salin içerisinde uygulanmıştır. PSS verilen enzim inhibitörünün uygulanmasından 10 dakika sonra tekrarlanmış ve kan akım parametreleri kaydedilmiştir.

NOS ve arjinaz aktivitesi hem proksimal hem de distal

vajina için ölçülmüş ve NOS için iki bölge arasında anlamlı fark bulunmazken, arjinaz aktivitesi distal vajinada belirgin olarak yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.05$). PSS ile genital dokudaki oksihemoglobin konsantrasyonu ve vajinal kan akımında belirgin artış meydana geldiği gözlenmiştir. Genital oksihemoglobin ve vajinal kan akımındaki bazal değerlerde intravenöz L-NAME, ABH, ODQ ya da sildenafil sitrat uygulamasından sonrada belirgin değişim olmadığı izlenmiştir. Ancak PSS sonrasında L-NAME sonrasında genital oksihemoglobinde %66.3, vajinal kan akımında ise % 52.8 azalmış yanıtlar saptanmıştır. ABH uygulaması sonrasında PSS yanıtı ölçüldüğünde ise oksihemoglobin yanıtının değişmediği, kan akımında ise istatistiksel anlamlı artış olduğu belirlenmiştir. ABH uygulanması ile sistemik kan basıncında herhangi bir değişim olmazken, L-NAME uygulanması sonrasında ortalama arteriyel basınçta bir artış olduğu saptanmıştır. Guanilat siklaz inhibitörü olan ODQ uygulaması ile PSS ile oluşturulan artmış vajinal kan akımında % 36'lık bir azalma olduğu belirlenmiştir. Sistemik olarak uygulanan sildenafil, PSS ile indüklenen vajinal kan akımında %44 artış meydana getirmiştir. Ayrıca ODQ'nun sistemik kan basıncı üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmezken, sildenafil ile geçici bir basınç düşüklüğü meydana geldiği saptanmıştır.

Bugüne kadar NO'nun vajinal kan akımını düzenleyici etkisini araştıran bir çalışma yoktu. Bu çalışmada L-NAME kullanılarak oluşturulan NOS inhibisyonu ile vajinal kan akımı ve genital oksihemoglobin konsantrasyonlarının belirgin olarak düştüğünü, guanilat siklaz inhibisyonu ile de uyarılmış kan akımında azalma olduğunu ve sildenafil ile kan akımının arttığını ortaya koyulmuştur. Arjininaz aktivitesinin inhibisyonu ile de sildenafil benzeri yanıtlar elde edilmiş, böylelikle ilk kez in vivo olarak vajina içindeki NO üretiminin regülasyonunda arjinaz enziminin fizyolojik bir rol oynadığının kanıtları elde edilmiştir.

Çeviri:

Dr. Bülent Altay

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Spontan hipertansif sıçanlarda klitoris ve vajinadaki morfolojik değişiklikler

Bechara AJ, Cao G, Casabe AR, Romano SV, Tobili JE
Int J. Impot Res. 2003 Oct 15(5): 166-172

Hem kadın hem erkekte hayatın dördüncü dekatından önce sık görülen arteriyel hipertansiyon insan vücudundaki arterlerin çoğunda değişikliğe neden olur. Eldeki kanıtlar kadın cinsel yanıtının klitoral ve vajinal kan akımındaki artış ile karakterize olduğunu desteklemektedir. Diğer taraftan hipertansif olgularda genital organlarda yapısal ve fonksiyonel anormallikler de rapor edilmiştir. Ayrıca hipertansif kişilerin periarteriollerinde de yapısal ve fonksiyonel anormallikler olduğu bildirilmiştir. Vajinal lubrikasyon ve klitoral genişleme için yeterli vazorelaksasyon gerektiğinden yüksek kan basıncı olan hastalardaki morfolojik değişiklikler kadın cinsel fonksiyon bozukluğundan (KCFB) sorumlu olabilir.

Bu çalışmada spontan hipertansif sıçanlar (SHR) ve normotansif sıçanlar (WKY) arasındaki klitoris ve vajinadaki muhtemel morfolojik değişiklikleri araştırılmıştır. Deneylerde kullanılan 12 haftalık dişi SHR ve Wiston-Kyoto (WKY) sıçanları iki gruba ayrılmıştır. Grup 1 kontrol WKY (n=10) ve Grup 2 SHR (n=10). Çalışmanın başlangıcı ve 6 ay sonra kan örnekleri biyokimyasal inceleme için alınmıştır. Sistolik kan basıncı (SKB) her ay kuyruk manşonlu pletismografi ile ölçülmüş ve her seferinde en az üç kez kaydedilen SKB'nın ortalaması alınmıştır. Altı ay sonra tüm sıçanlar öldürülmüş ve klitoris ve vajinaları eksize edilerek ışık mikroskopisi ve immünohistokimyasal çalışmalarla incelenmiştir.

Beklendiği gibi 6 ay sonra SKB, WKY sıçanlarına göre SHR'da belirgin artış gösterdi. Diğer taraftan, aynı zamanda gruplar arasında serum sodyum, potasyum, kreatin, glukoz, kolesterol ve trigliseridlerde belirgin değişiklikler olmadığı gözlemlendi. SHR'deki klitoris mikroskopik incelenmesi arterlerde ve kavernoöz dokuda alfa düz kas aktin miktarında belirgin bir artış ortaya koydu. Buna ilaveten WKY sıçanlarına kıyasla duvar/lümen oranı yalnızca klitoral damarlarda değil aynı zamanda vajinanın vasküler yapılarında da belirgin olarak artmıştı. Ayrıca klitoris damar duvarında TGF-beta1 ekspresyonu WKY sıçanlarına oranla SHR'de artmıştı. SHR'de fibrozis belirgin olarak da-

ha fazlaydı ve SHR vajina ve klitorisinde intersitisyumda kollajen tip 3 ve tip 1 oranı da artmıştı. İlginç bir bulgu da WKY sıçanlarına kıyasla SHR grubunda vajina ($p<0.01$) ve klitorisdeki ($p<0.01$) deki perinöriumdaki konnektif dokuda önemli bir artış olmasıydı.

Bu çalışmada, WKY sıçanları ile mukayese edildiğinde SHR klitoris ve vajinası belirgin morfolojik değişiklikler gösterdi. Bu farklılıklar kavernoöz düz kasta artış, duvar/lümen oranında artma ile birlikte artmış vasküler düz kas ve hem vajina hem klitoriste daha fazla miktarda intersitisyel kollajen tip 3 ve 1 ile açıklanan belirgin intersitisyel fibrozistir. İlaveten, SHR'da klitoral ve vajinal dokudaki sinir liflerinde perinörium ve endonöriumda dikkate değer bir fibrozis görüldü.

Vaskülojenik KCFB, gecikmiş vajina ve klitoris kanlanması, vajinada kaybolmuş kayganlık, kaybolmuş klitoral hissiyet ve orgazm gibi klinik semptomları içerebilir. Pelvik fraktürler veya künt perineal travmadan kaynaklanan iliohipogastrikopudendal arteriyel yatağa olan travmatik yaralanmalar kaybolmuş vaginal/klitoral kan akımı ile sonuçlanabilir ve seksüel uyarılma ve buna benzer vaskülojenik KCFB'nuna neden olabilir. Normal ve aterosklerotik Yeni Zellanda beyaz dişi tavşanlarında pelvik sinir uyarımını kullanarak hem vajinal engorjman ve hem de klitoral ereksiyonun artmış kan akımına bağlı olduğu belirlendi. Dahası kan akımında sinir uyarımına bağlı değişikliklerin aterosklerotik grupta oldukça az olduğu bulundu.

Arteriyel yetersizlikle ilişkili sık görülen risk faktörleri; arteriyel hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara içimi ve pelvik irradyasyonunu içerir. Damar duvarlarında düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve lipid birikimi aterosklerotik lezyonlarla karakterizedir. Normal damarlarda endotelial hücreler dolaşımdaki maddelere ve kan hücrelerine karşı altta yatan düz kas hücreleri için mekanik bir bariyer sağlar ve vasküler tonus ve gelişmeyi değiştirmek için lokal faktörler üretirler. Bu faktörler anjiyotensin konverting enzim, anjiyotensin 2, kininaz, prostaglandin-

ler, endotelin ve nitrik oksidi içerir.

Bu çalışmada sunulan veriler ışığında, düz kas hücrelerindeki hiperplazinin klitoral kavernöz yapının tam kompansını sağlanmasında bir dereceye kadar engel oluşturabileceği söylenebilir. Dahası SHR grubunun vajina ve klitorisinde bulunan amiyelinik sinirlerin perinöriumunun etrafını kuşatan kollajendeki artış, klitoral kanlanma için gerekli relaksasyon mekanizmasının düzenlenmesine katkıda bulunmasında ilave bir faktör olabilir ve böylece cinsel uyarıya yeterli bir normal cevap sağlanabilir. Bunun patofizyolojisi henüz belirsizdir.

Özetle bu çalışmada SHR'lerdeki klitoral kavernöz dokuda ve klitoral damarlardaki mevcut morfolojik değişikliklerin yüksek kan basıncı seviyesi ile anlamlı oranda pozitif

korrelasyonu olduğuna dair kanıtlar gösterilmiştir. Dahası ekstraselüler matriks genişliğindeki artış sadece klitoral ve vaginal intersitisyumu değil aynı zamanda dokulardaki sinir yapısını da etkiler. Tüm bu bulgular erkek SHR'nin erektil dokusunda da benzer paternde gözlemlenmişti. Bundan dolayı bu verilerin kalıcı yüksek kan basıncının her iki cinsten de genital yapılar üzerinde olumsuz bir etki oluşturduğu görüşünü belirtmeye katkıda bulunabileceğini düşünüyoruz.

Çevirenler:

Yrd. Doç. Dr. İ. Atilla Andoğan

Dr. Onur Özbilen

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

6. ESSM (Avrupa Cinsel Tıp Birliği) kongresinde kadın cinsel fonksiyon bozuklukları

Yrd. Doç. Dr. Sezgin Güvel

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi

6. Avrupa Cinsel Tıp Kongresi 16-19 Kasım 2003 tarihleri arasında 2000 kişinin üzerinde bir katılımı ile İstanbul'da yapıldı. Kongrede kadın cinsel fonksiyon bozuklukları (KCFB) da önemli bir yer tutuyordu ve bu konudaki toplantılara ilgi oldukça fazlaydı. Kadın cinsel fonksiyon bozuklukları konusundaki gerek deneysel ve klinik çalışmalardaki çeşitlilik, gerekse toplantılardaki yoğun ilgi adeta bu konuda gelecekte atılacak önemli adımların habercisiydi. Kongredeki 16 bildiri oturumunun 2'si KCFB ve 247 bildirinin 24'ü (%9.7) KCFB hakkındaydı. Bu bildirilerin 8'i (%33.3) ise Türkiye'den katılımcılara aitti. Bu yazıda kongredeki bildirilerden bazıları özetlenmiştir.

1. Deneysel çalışmalar:

İngiltere'den Celtek ve ark. kozmetik amaçlı klitoral cerrahi geçiren bir hastadan elde edilen klitoral kavernoza dokuda yaptıkları çalışmalarda guanetidin, skopolamin ve fenilefrin varlığında elektrik alan stimülasyonunun neden olduğu relaksasyonun nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü ile tamamen ortadan kalktığını, NOS substratı ile bu inhibisyonun kısmen geri döndüğünü saptamışlar. Ayrıca bu çalışmada nNOS antibody kullanılarak immünohistokimyasal olarak nitrerjik sinirler de gösterilmiş ve bu sinirlerde asetil kolin transferaz antibody ve nNOS ekspresyonu da gösterilmiştir. Daha önceleri yapılan başka çalışmalarda insan klitoral korpus kavernozaumunda nitrerjik sinirler gösterilmiş ve sınırlı sayıdaki hayvan çalışmalarında da non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) relaksasyon yanıtı gösterilmiştir. Bu çalışmadaki bulgular insan klitoral korpus kavernozaumunda NANK relaksasyonda nitrerjik sinirlerdeki nNOS tarafından üretilen NO'nin fonksiyonel rolü olduğunu gösteren ilk çalışma olması açısından önem taşımaktadır.

Almanya'dan Ueckert ve ark insan vajinasında cAMP ve cGMP fosfodiesteraz izoenzimlerinin dağılımını araştırdıkları çalışmada PDE4 (cAMP-PDE) ve PDE5 (cGMP-PDE)

vajinal düz kasta ve arteriyel yapısında çok miktarda saptanmış. Ayrıca vajinal epitelde PDE4 ve, düz kasta ve az miktarda epitelyal tabakada PDE10 (Dual Substrat PDE) ekspresyonu gösterilmiş. Bu sonuçlar insan vajinasında düz kas tonusu ve lubrikasyonda cAMP ve cGMP-PDE enzimlerinin rol almasının muhtemel olduğu sonucuna varılmış. Aynı ekip benzer şekilde insan klitorisinde de PDE 3, 4, 4A ve 5'i fibromusküler stromada ve sinir liflerinde göstermiş ve bu çalışma sonucunda cAMP- ve cGMP-PDE enzimlerinin klitoristeki varlığı ile FSD tedavisinde PDE4 ve 5 inhibitörlerinin potansiyel rolü olabileceği sonucuna varılmış.

Amerika'dan Traish ve ark. tavşan vajinasında yaptıkları çalışmalarda vajinanın proksimal ve distal parçasında NOS ve arginase aktivitesini araştırmışlar. Bu amaçla overyektomi, overyektomi sonrası 5-alfa dihidrotestosteron ve delta5-androstenediol verilen tavşanlarda vajinanın proksimal ve distal bölümünde NOS ve arginase aktivitesini kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve steroid hormonlarının vajinanın distal ve proksimal bölümlerinde NOS ve arginase aktivitesini farklı şekillerde regüle ettiğini saptamışlar. Östrojen tedavisinin vajinanın proksimal bölümünde total NOS aktivitesini azaltmasını (östrojenin vajinal kan akımını artırdığı dikkate alındığında) nNOS ve eNOS'un vajinanın proksimal ve distal bölümünde farklı şekillerde regüle edildiği şeklinde açıklamışlardır.

Türkiye'den Akkuş ve ark. klitoriste Peyronie hastalığı oluşup oluşmadığını ve oluşuyorsa bu konuda bir model oluşturmak amacı ile 10 domuz klitorisine 0.2 cc TGF-beta 1 ve 0.5 ml serum fizyolojik enjekte etmişler fakat mikroskopik olarak Peyronie hastalığı ile ilgili herhangi bir değişiklik gözlenmemiş.

2. Epidemiyolojik çalışmalar ve risk faktörleri:

Almanya'dan Braun ve ark internet aracılığı ile 10 000 kadın ve 10 000 erkeğe 3'er kez FSFI sorgulama formu

göndererek kadınların %41'inden (4150) yanıt almışlar ve kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu oranı %59.2 olarak bulunmuş. Bu çalışmada ayrıca kadınlarda saptanın bu oranın erkeklerde saptanandan daha yüksek olduğu ve hem kadın hem erkekte aynı risk faktörlerinin yer aldığı görülmüştür. Bu çalışma kadın cinsel fonksiyonu ile ilgili yapılan en geniş seriye sahip çalışma olması açısından önemlidir. Daha önce diğer ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kadın cinsel fonksiyon bozukluğu Amerika'da %43, İngiltere'de %33, İzlanda'da ise %22 olarak saptanmıştır (1,2,3). Görüldüğü gibi oranlar ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Tüm epidemiyolojik çalışmalarda dikkati çeken ortak nokta ise cinsel fonksiyon bozukluklarının kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranda görülmesidir. Peşkircioğlu ve ark. FSFI kullanarak yaptıkları çalışmada sağlıklı kadınlar kronik böbrek yetmezliği ve diyabetli gruplarla kıyaslandığında FSFI skorları belirgin şekilde yüksek bulunmuş. Evlilik çeşidi, çocuk sahibi olma ve evlilik öncesi cinsel ilişki varlığı FSFI skorlarını etkilemekte ve ilk cinsel ilişki yaşı, yaş ve partnerin yaşı FSFI skorları ile korele olarak saptanmış. Gökyıldız ve ark. cinsel yaşam üzerine hamileliğin etkilerini araştırmışlar ve hamileliğin ilerlemesi ile cinsel heyecanlanmanın azaldığı, koitus sırasında ağrı yakınmasının arttığı ve cinsel tatminin azaldığı saptanmıştır. Yine fetusun zarar göreceği korkusu ile hamilelerin %40'ının cinsel yaşamlarını kısıtladığı bulunmuştur.

Küçük Dikencik ve ark jinekolojik kanser nedeni ile radyoterapi alan 20 hastayı radyoterapi öncesi ve 1 yıl sonrasında değerlendirdikleri çalışmada (hastaların %80'i TAH+BSO operasyonu geçirmiş) hastaların tümünde vajina volümü ve uzunluğunda azalma, % 50'sinde cinsel ilgide azalma veya kaybolma ve cinsel ilişki sıklığında azalma, %50'sinde lubrikasyonda azalma ve disparonia, %3'ünde ise hiç ilişkiye girememe yakınmaları ortaya sap-

tanmış. Türkiye'den Aslan ve ark. stres inkontinası olan 3, aşırı aktif mesanesi olan 9 ve miks inkontinası olan 9 kadında, sağlıklı grupla kıyaslandığında FSFI skorlarını ağrı dışındaki parametrelerde düşük olarak saptamış ve üriner inkontinansın cinsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkide bulunduğu sonucuna varmışlardır.

Türkiye'den Onem ve ark. sleep apne sendromlu kadınlarda hipoksinin cinsel fonksiyondaki rolünü araştırmak amacı ile 17 sleep apneli kadın hastayı hastalığın şiddetine göre 2 gruba ayırarak çeşitli hipoksi indeksleri ile FSFI skorlarını karşılaştırdıklarında hipoksi seviyesi düşüklüğü ile FSFI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı saptanmış.

3. Tedavi:

Alıcı ve ark. DHEA ve FSFI skoru düşük bulunan 12 hastaya 3 ay süre ile 50 mg/gün DHEA kullanıldığında tüm hastalarda FSFI skorlarında yükeme saptamışlar, bu süre sonunda 2 hastada vücutta kılınmada artış şeklinde yan etki gözlenmiş. Kore'den Min K. ve ark. cinsel istek ve aourosal sorunu olan 42 kadın hastaya uygulanan değişik tedavi modalitelerinin sonuçlarını karşılaştırmışlar. Eğer bir tedaviden yanıt alınamaz ise aynı hastaya diğer tedavi alternatifleri denenmiş. Tüm bu tedaviler genel cinsel tatmin sağlamamakla birlikte cinsel yanıtın evrelerinden bir veya birkaçı üzerine olumlu etki sağlamış. Androjen (veya androjen+östrojen) kullanılması ile cinsel istekte %35.7 (5/14) uyarılmada %21.4 (3/14) artış, PGE1'in lokal uygulanması ile vajinal lubrikasyonda %42.8 (3/7) artış, Upri- ma vajinal lubrikasyonda %12.5 (2/16) artış, Viagra vajinal lubrikasyon ve heyecanlanmada %26.3 (5/19) artış, clitoral vakum cihazı cinsel duyuda %62.5 (25/40) vajinal lubrikasyonda ise %45 (18/40) artış sağlamış.

Kaynaklar:

1. Laumann EO, Paik A, Rosen RC: Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 1999; 281: 537-544.
2. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI: Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population. Fam Pract 1998; 15: 519-524.
3. Marsiglio W, Donnelly D: Sexual relations in later life: A national study of married persons. J Gerontol 1991; 46: 338-344.

Uluslararası İndekslere kayıtlı dergilerde Androloji alanında yapılmış yayınların listesi. Bu listeye çalışmanın yapıldığı merkez olarak Türkiye'deki eğitim kurumları gösterilen çalışmalar alınmıştır. Tarama Pub Med, Ulakbim ve Amedo servis sağlayıcıları kullanılarak, (1.11.2003-5.02.2004) tarihleri arasında belirlenerek yapılmıştır.

1. Gürbüz B, Yaltı S, Ficioğlu C, Zehir K: Relationship between semen quality and seminal plasma total carnitine in infertile men. *J Obstet Gynecol* 2003; 23: 653-656.
2. Başar MM, Atana A, Tekdoğan Ü, Batıslam E: A classification based on peak systolic velocity and end diastolic velocity predicts sildenafil citrate success. *Scand J urol Nephrol* 2003; 37: 502-506.
3. Oğuzhanoglu N, Özdel O, Oğuzhanoglu A, Aybek Z, Karadağ F: The complementary role of different neurophysiological methods to demonstrate organicity in male with premature ejaculation and erectile dysfunction. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2003; 43: 437-441.
4. Turk S, Güney I, Altintepe L, Tonbul Z, Yıldız A, Yeksan M: Quality of life in male hemodialysis patients. Role of erectile dysfunction. *Nephron Clin Pract* 2004; 96: 21-27.
5. Şenkul T, Iseri C, Şen B, Karademir K, Saracoglu F, Erden D: Circumcision in adults: effect on sexual function. *Urology* 2004; 63: 155-158.
6. Özmen M, Erdoğan A, Düvenci S, Özyurt E, Özkara C: Excessive masturbation after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 133-136.
7. Karademir K, Şenkul T, Demir S, Erden D, Iseri C, Baykal K: A new testis prosthesis material: polymethylmethacrylate. *Urolo Int* 2004; 72: 71-75.
8. Cayan S, Akbay E, Bozlu M, Canpolat B, Acar D, Ulusoy E: The prevalence of female sexual dysfunction and potential risk factors that may impair sexual function in Turkish women. *Urolo Int* 2004; 72: 52-57.
9. Turgut G, Abban G, Turgut S, Take G: Effect of overdose zinc on mouse testis and its relation with sperm count and motility. *Biol Trace Elem Res* 2004; 96: 271-280.
10. Ozturk A, Baltaci AK, Bediz CS, Mogulkoc R, Gungor S: Effects of zinc and melatonin deficiency on testicular tissue of rats. *Biol Trace Elem Res* 2004; 96: 255-262.
11. Ozturk A, Baltaci AK, Mogulkoc R, Oztekin E: Zinc prevention of electromagnetically induced damage to rat testicle and kidney tissues. *Biol Trace Elem Res* 2004; 96: 237-246.
12. Kargi E, Yesilli C, Hosnuter M, Akduman B, Babuccu O, Mungan A: Relaxation incision and fascia lata grafting in the surgical correction of penile curvature in Peyronie's disease. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 113: 254-259.
13. Ozdemir MB, Celik HH, Aldur MM: Altered course of the right testicular artery. *Clin Anat*. 2004; 17: 67-69.
14. Ozgur K, Isikoglu M, Seleker M, Donmez L: Semen quality of smoking and non-smoking men in infertile couples in a Turkish population. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 18.
15. Kantarci F, Mihmanli I, Yilmaz MH, Cetinkaya S, Selcuk D, Ogut G: Orchiopexy: a cause of benign testicular lobulation. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 1417-1419.
16. Gundogan M, Demirci E: Monthly changes in some reproductive parameters and in testosterone and thyroxine values of rams throughout one year under continental climate conditions. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 2003; 110: 450-453.
17. Yeni E, Unal D, Verit A, Kafali H, Ciftci H, Gulum M: The effect of tension-free vaginal tape (TVT) procedure on sexual function in women with stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14: 390-394.
18. Ozgur A, Tarcan T, Simsek F, Ahiskali R: An unusual tumor of the spermatic cord: myositis ossificans. *Arch Esp Urol*. 2003; 56: 1072-1074.
19. Guvel S, Yaycioglu O, Kilinc F, Torun D, Kayaselcuk F, Ozkardes H: Penile necrosis in end-stage renal disease. *J Androl* 2004; 25: 25-29.
20. Tanyildizi S, Turk G: The effects of diminazene aceturate and ceftriaxone on ram sperm. *Theriogenology* 2004; 15: 529-535.
21. Tan MO, Biri H, Gurocak S, Sen I, Kupeli B, Bozkirli I: Simple dorsal plication near the 12 o'clock position for the correction of congenital ventral penile curvature. *Int J Urol* 2003; 10: 676-679.
22. Yilmaz E, Batıslam E, Basar MM, Basar H: Psychological trauma of circumcision in the phallic period could be avoided by using topical steroids. *Int J Urol* 2003; 10: 651-656.
23. Kargi E, Yesilli C, Akduman B, Babuccu O, Hosnuter M, Mungan A: Fascia lata grafts for closure of secondary urethral fistulas. *Urology* 2003; 62: 928-931.
24. Ozgur H, Kaya M, Doran S, Solmaz S: Ultrastructure of the seminiferous tubules in human testes before and after varicocelelectomy. *Anat Embryol (Berl)* 2003; 207: 343-353.
25. Ozturk H, Buyukbayram H, Ozdemir E, Ketani A, Gurel A, Onen A, Otcu S: The effects of nitric oxide on the expression of cell adhesion molecules (ICAM-1, UEA-1, and tenascin) in rats with unilateral testicular torsion. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1621-1627.
26. Ozkara H, Ozkan B, Alici B, Onal B, Durak H, Talat Z: Recurrent paratesticular myxoid liposarcoma in a young man. *J urol* 2004; 171: 343.
27. Can C, Tore F, Tuncel N, Uysal O, Gurer F, Ak D, Tuncel M: Protective effect of vasoactive intestinal peptide on testicular torsion-detorsion injury: association with heparin-containing mast cells. *Urology* 2004; 63: 195-200.

22-24. 1. 2004-01-17 Marco Island, FL USA	Updates in Infertility Treatment	Ms. Nadia Torcoletti GynePro Medical Viale Carducci 2/3 40125 Bologna, Italy Tel: +39 051 636 7669 Fax: +39 051 429 5408 E-mail: n.torcoletti@gynepro.it Website: www.gynepro.it/eng/2003-2.html
14-18. 2. 2004 Davos, Switzerland	13th European Urological Winter Forum	ESU Office Tel: +31 26 3890 680 Fax: +31 26 3890 684 E-mail: esu@uroweb.nl Website: www.uroweb.org
26-29. 2. 2004 Pargue, Czeck Republic	4th World Congress on The Aging Male	Tel: +41 22 90 80 488 Fax: +41 22 90 73 22 850 E-mail: Aging@kenes.com Website: www.kenes.com/aging
12-13. 3. 2004 Brussels Belgium	ESHRE Campus Symposium Cryobiology & Cryopreservation of Human Gamets & Embryos	Tel: +32 (0) 2 269 09 69 Fax: +32 (0) 2 269 56 00 E-mail: karen.maris@eshre.com Website: www.eshre.com
25-27. 3. 2004 Limassol Cyprus	3rd Annual Congress of the Mediterranean Society for Reproductive Medicine	MSRM & Congress Coordinator Dr. Ashraf Samir Tel: +20 3 359 40 43 Fax: +20 3 359 40 44 E-mail: drashraf@aast.edu Website: www.msrm.net
26-28. 3. 2004 Penang, Malaysia	4th Asian and Oceanic Congress of Andrology	Tel: +603 21 62 2098 Fax: +603 21 62 90 78 E-mail: 4aoca@meditech.com.my Website: www.4aoca.com
16-17. 4. 2004 Bratislava Slovakya	Reproductive Endocrinology and Infertility New Challenges and Infertility Treatment in an enlarged Europe	Tel: +421 (2) 5441 5544 Fax: +421 (2) 5441 2248 E-mail: ianka@iscare.sk Website: www.iscare.sk
17-20. 4. 2004 Baltimore USA	American Society of Andrology Annual Meeting	Tel: +1 847 61 94 909 E-mail: asa@wjweiser.com Website: www.andrologysociety.com



Azərbaycan'da Androlojiya (Androloji)

Dr. İlham Ahmedov (Ahmedzade)

Azərbaycan Tibb Universiteti (Universiteti), Urologiya kafedrası (AD), Bakı (Bakü)

Azərbaycan Müstəgil (müstəkil) Respublikası'da androloji xəstələri (həstələri) əsasən urologlar müalicə (tədarü) edir. Belə ki, xüsusi (hususı) androloji kliniki veyaxud (veyahud) şöbə yoxdur. Bu gruptan olan xəstələrin (həstələrin) əsas şikayətləri; sonsuzluk (infertilite) və kişi cinsəl (erkek cinsəl) patolojiəridir.

Erkek sonsuzluğunda (infertilitesində) diaqnoz qoymaq üçün biz öncə spermogramma, aşağı üriner sistemin USG'si, sidik və prostat şirəsi (sıvısı) analizi aparırıq (yaparız). Spermogramma zamanı sperm sayı az olarsa total testesteron sayı (düzeyi), leykospermi təsadüfəndə mikrobiyogramma təyin edirik və alınan müayinə cavablarına görə müalicə (tədarü) edirik. Əsasən hipogonotropik hipogonadizm xəstələrində (həstələrində) konservativ yəni gonadotropic müalicə (tədarü) (koryonik gonadotropin, profazi, tamoksifen, zitazonium, kломifen sitrat, klostilbegit vs) aparılır (yapılır). İdiopatik azospermiyada ampirik müalicə (tədarü) (hormon, vitaminlər, trental, testesteron), 3 ayda bir kontrol müayinə təyin edirik (başlarız). İmmünoloji azospermiyalarda prednizolon tablet formaları, vitamin, kurantil, immüstimulatorlar təyin edirik (başlarız). Sekroter mənşəli (nonobstrüktif) azospermiyalar olan xəstələrdə (həstələrdə) donör uşaq götürməsinə (evlat edinməsinə) təklif edi-

rik. Tüp bebek şöbəsi olmadığından başqa ölkələrə getmələri bərsində (yönündə) məlumat veririk. Elbette bu xəstələrdə (həstələrdə) varikosele təsadüf edərsə İvaniseviç və ya Paloma üsulları ilə Pirogov kəsisiylə (inguinal) emaliyyat edirik.

Cinsi patolojiəylərlə daxil (dahil) olan xəstələrin (həstələrin) əsas şikayətləri prematur eyakulyasyon, impotensiya, cinsi isteksizlik və sair olur ki, bizdə buna müafik müalicə aparırıq (uyğun tədarü yapırız) Priapizmle bizə bir neçə (birkaç) xəstə (həstə) müraciət etmiş; onların 3'ündə safenospongiokavernoz anastomoz, o biri (diğər) xəstələrə (həstələrə) kavernoz çisimlərin proksimal və distal uclarına punksiyon iynə ilə daxil olunaraq (girilərək) heparinlə qarışdırılmış isotonik mehlulla (mayii) kan laxtaları yuyularaq (kan pıhtıları yıkanaraq) penis yumşaldırılmışdır. Əlavə olaraq həmin (aynı) xəstələrə (həstələrə) trental, diazepam, ağrı kəsicilər təyin edilmişdir (başlanmışdır). İmpotensiya olan xəstələrə (həstələrə) viagra, yoximbin, testesteron, cold, polivitaminlər, andriol, proveron və sair təyin edilir (başlanır). Prematur eyakulyasyonlarda prodep, bellataminal və başqa hallarda simptomatik müalicə aparılır (septomatik tədarü yapılır). Qadın cinsəl patolojiəylərlə bizə demək olar ki, müraciət edilmir. (Qadın cinsəl problemləri nədənəylə bizə müracaət etmiyorlar)