

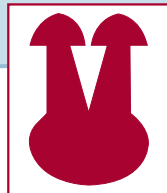
# ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Aralık 2005

Sayı 23



TÜRK  
ANDROLOJİ DERNEĞİ  
(İSTANBUL - 1992)

Bölüm Editörleri .....	.II
Yazım Kuralları .....	.IV
Başkandan Mesaj .....	.V
<b>ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI</b>	
<b>D e r l e m e</b>	
Benign prostat hiperplazisi ile ilişkili alt üriner sistem semptomları ve seksüel disfonksiyon <i>Dr. Mehmet Umul, Uzm. Dr. Burak Turna ve Prof. Dr. Bülent Semerci</i> .....	.277
Yaşlanan erkekte androjen azlığı sendromu: Klinik ve tanı <i>Prof. Dr. Ramazan Aşçı</i> .....	.281
Prematür ejakülasyona özel bir ilaca doğru: Dapoxetine <i>Prof. Dr. Ahmet Metin, Doç. Dr. Önder Kayıgil</i> .....	.284
Kavernöz arter anomalileri <i>Doç. Dr. Önder Kayıgil, Prof. Dr. Ahmet Metin</i> .....	.286
Androloji hastalarının tanı ve tedavisinde ilk deneyimlerimiz <i>Uzm. Dr. İlham Ahmedov, Prof. Dr. Sudeyf Imamverdiyev</i> .....	.287
<b>G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i</b>	
Geçerliliği kabul edilmiş soru formu kullanılarak 2869 hastadaki erektil disfonksiyon için prevalans ve risk faktörleri <i>Çeviri: Doç. Dr. Ali Atan, Dr. Altuğ Tuncel</i> .....	.289
Peyroni hastalığının cerrahi tedavisi: Bukkal mukozadan serbest otogreft kullanılarak plağın çıkarılması <i>Çeviri: Dr. Kemal Ener, Dr. Altuğ Tuncel, Doç. Dr. Ali Atan</i> .....	.291
Diabetik erkeklerdeki erektil disfonksiyonda Apomorfine SL'nin klinik etkinliği <i>Çeviri: Dr. Ege Can Şerefoğlu</i> .....	.293
Erektil disfonksiyon tedavisinde maksimale -K kanal açıcıları <i>Çeviri: Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan</i> .....	.294
Erektil disfonksiyon hastaları neden efektif sildenafil (viagra) tedavisini bırakıyorlar? <i>Çeviri: Dr. Ege Can Şerefoğlu, Doç. Dr. Mesut Gürdal</i> .....	.295
Erektil disfonksiyonlu yaşlı erkeklerde sildenafil sitrata zayıf yanıtı öngören risk faktörleri <i>Çeviri: Arş. Gör. Dr. H. Serhat Ünal, Doç. Dr. M. Murad Başar</i> .....	.296
Erektil disfonksiyonda (ED) sözlü terapilerde kişiler arası ilişki skalası ve psikolojik duyarlılık <i>Çeviri: Psk. Gülçin Şenyuva</i> .....	.298
Prostat kanseri tedavisinde kullanılan kalıcı L-125 Brakiterapinin seksüel fonksiyona etkisi <i>Çeviri: Doç. Dr. Emin Özbek, Op. Dr. Sinan Levent Kireççi</i> .....	.299
Erektil disfonksiyonunun insidansına alt üriner sistem semptomlarının etkisi <i>Çeviri: Op. Dr. Devrim Tuğlu, Doç. Dr. M. Murad Başar</i> .....	.300
Sigara içimi ve erektil disfonksiyon arasındaki ilişki: Populasyona dayalı çalışma <i>Çeviri: Arş. Grv. H. Çağatay Mert, Doç. Dr. M. Murad Başar</i> .....	.302
Yeni perido derivelere sentez ve fosfodiesteraz 5 inhibitör aktiviteleri <i>Çeviri: Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan</i> .....	.304
<b>İNFERİLİTE</b>	
<b>D e r l e m e</b>	
Erkek infertilitesine neden olan fiziksel ajanlar, ilaçlar ve toksinler <i>Doç. Dr. Hakkı Perç, Yrd. Doç. Dr. Sedat Soyupek, Dr. Taylan Oksay</i> .....	.305
Hidroset ve tedavisinin infertilite ile ilişkisi <i>Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut</i> .....	.311
Testiküler mikrolithiazis ve infertilite <i>Yrd. Doç. Dr. Kenan Karademir, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Dr. İlker Akyol, Dr. Bülent Şen</i> .....	.314
Türk Androloji Derneği gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji grubu aylık raporu Ocak/2005 <i>Prof. Dr. Talat Yurdakul, Dr. M. Mesut Pişkin</i> .....	.318
<b>G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i</b>	
İnfertil erkeklerde yüksek endojen plazma FSH düzeylerinin supresyonu, plazma İnhibin B düzeylerinin yükselmesine yansıyan Sertoli hücre fonksiyonundaki iyileşmeyle ilişkilidir <i>Çeviri: Dr. Ege Can Şerefoğlu, Op. Dr. Ali Fuat Atmaca</i> .....	.320
<b>TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI</b> .....	.322
<b>KONGRE TAKVİMİ</b> .....	.323

## İNFERTİLİTE'NİN DEVAMI

Histolojik ve hormonal parametreler ile primer ve sekonder Sertoli Cell Only Sendromu arasında ayırıcı tanı Çeviri: Doç. Dr. Yılmaz Aksoy	324
İdiyopatik erkek infertilitesinin rekombinan FSH ile tedavisi: Prospektif, randomize ve kontrollü bir çalışma Çeviri: Dr. Evren Süer	325
Azoospermik erkeklerde cerrahi yolla elde edilen spermelerin kullanılması: Bir meta-analiz çalışması Çeviri: Dr. Ömer Gülpınar	326
Nonobstrüktif azospermide akım sitometrisi ile seminal haploid hücre aranması: Tese için iyi bir prediktif parametre Çeviri: Prof. Dr. Kaan Aydos	328
Sperm anöploidi oranının belirlenmesi intrastoplazmik sperm enjeksiyonu öncesi prediktif bir test olarak kullanılabilir mi? Çeviri: Uzm. Dr. Lütfi Tunç	329
Varikozel, hipoksi ve erkek infertilitesi. Bozuk testiküler venöz drenaj sisteminin akışkan mekaniği analizi Çeviri: Dr. İyimser Üre	330
Erkeklerde infertilitenin değerlendirilmesinde tütün çiğneme ve semen kalitesi arasındaki ilişki Çeviri: Uzm. Dr. Ali Ayyıldız	331
Maligniteli hastalarından dondurulmuş sperm ile in vitro fertilizasyon-intrasitoplazmik sperm injeksiyon başarı oranları Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut	332
Antisperm antijenleri plazma membran geçirgenliğini etkileyerek sperm hücresi içerisine osmosensitif kalsiyum geçişini inhibe etmektedir Çeviri: Dr. Kubilay Sarıkaya	333
İntrauterin inseminasyon sonrası gebelik oranı üzerine abstinens süresinin etkisi Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut	334
%100 nekrospermi bulunan olguda 1, 9, 12, 13, 16, 18, 21, X ve Y kromozomlarında sperm mayotik ayrılma hatasının yokluğu Çeviri: T. Biolog Aslı Karan	335
Y kromozomunun AZF mikrodelsiyonları ve in vitro fertilizasyon sonuçları Çeviri: Prof. Dr. Alim Koşar, Dr. Taylan Oksay	336
Sperm DNA hasarlı hastalarda ICSI sonuçları: Oral antioksidan tedavinin yararlı etkileri Çeviri: Dr. E. Kaan Akbay, Doç. Dr. Barış Altay	337
İnsan boşaltım kanalı boyunca C-ros onkojeninin lokalizasyonu ve ekspresyonu Çeviri: Doç. Dr. Hamdi Özkara	338
Rat testisinde deneysel varikozelin, hipoksiyle indüklenebilen faktör-1a, vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonu ve anjiogenezise etkisi Çeviri: Asist. Dr. Bekir Aras, Uz. Dr. Necati Gürbüz	340
Seksüel zaman aralığı ile semen kalitesi arasındaki ilişki: 9489 semen örneğinin incelenmesi Çeviri: Dr. Abdulkadir Pektaş, Doç. Dr. Mehmet Dündar	341
İnfertil hastalarda insidental saptanan testis tümörleri Çeviri: Prof. Dr. Yaşar Özgök, Uz. Dr. Cem Akbal	343
<b>KADIN CİNSEL SAĞLIĞI</b>	
<b>D e r l e m e</b>	
Libido kaybı olan kadınlarda androjenlerin durumu ve androjen replasman tedavisi Yrd. Doç. Dr. Sedat Soyupek, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan	344
Kadın orgazmik işlev bozukluğunda hormon replasman tedavisi Dr. Kadir Önem, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu	348
Meme kanserli kadınlarda cinsel sorunlar ve yaklaşım Öğr. Gör. Dr. Dilek Aygün, Öğr. Gör. Dr. Gülgün Durat	352
Orgazm tanımı ve tipleri Yrd. Doç. Dr. Hatice Yıldız Eryılmaz	355
Gebelerde cinsel yaşam ve cinsel sağlık Yrd. Doç. Güven Aslan	359
<b>G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i</b>	
Postmenopozal kadınlarda cinsel fonksiyon bozuklukları: Plasebo-kontrollü çalışmaların sistematik değerlendirilmesi Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan	363
Kadınlarda transdermal testosteron: Androjen tedavisi için yeni bir fizyolojik yaklaşım Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Adnan Sayın	364
Kadın cinsel fonksiyon bozukluğunda fosfodiesteraz inhibitörleri Çeviri: Op. Dr. M. Burak Hoşcan	365
Kadın genital sisteminin nörolojik fonksiyonları üzerine yaş, menopozun ve komorbiditenin etkileri Çeviri: Arş. Gör. Dr. H. Serhat Ünal, Doç. Dr. M. Murad Başar	367

## Benign prostat hiperplazisi ile ilişkili alt üriner sistem semptomları ve seksüel disfonksiyon

Dr. Mehmet Umul, Uzm. Dr. Burak Turna ve Prof. Dr. Bülent Semerci  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

Yakın geçmişe kadar erektil disfonksiyon [ED; cinsel ilişki için gerekli ereksiyonu başlatmada ve sürdürmede yetersizlik (1)] ve ejakuluar disfonksiyon [EjD; ejakülat volümünde azlık veya ejakülasyon kaybı, erken ejakülasyon, gecikmiş ejakülasyon ve retrograd ejakülasyon, (2)] yaşlanmanın doğal bir süreci gibi görülmekteydi. Benign prostat hiperplazisi (BPH) de yaşlı erkekleri etkileyen ve sıklıkla alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve seksüel disfonksiyon (SD) ile ilişkili bir durumdur. Yakın geçmişte yapılmış büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda AÜSS ile EjD ve ED arasında süreklilik gösteren güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

### Üriner Sistem Semptomları ve Seksüel Disfonksiyon Birlikteliğini Değerlendiren Epidemiyolojik Çalışmalar

Pek çok toplum kökenli epidemiyolojik çalışmada erkek cinsel fonksiyonunu etkileyen faktörler değerlendirilmiştir [Tablo 1, (3)]. Toplum temelli, 40-70 yaş arası erkekleri değerlendiren Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışmasında (MMAS) ED prevalansı %52 olarak bulunmuştur ve bu erkeklerin %35'i ciddi ED grubundadır (4). Alt üriner sistem semptomları (AÜSS; ani idrar sıkışması, azalmış idrar akım hızı, noktüri, sık idrara çıkma) yaşlanan bireylerde sık rastlanan sorunlardan biridir. BPH, AÜSS için

**Tablo 1.** Seksüel disfonksiyon prevalansı ve önemli komorbiditelere ilişkin büyük ölçekli toplum kaynaklı çalışmalar

ÇALIŞMA	ÜLKE	HASTALAR	PREVALANS	ÖNEMLİ KOMORBİDİTE
Martin Morales ve ark [6]	İspanya	25-70 yaş arası 2476 erkek	ED: %12-19	ED: AÜSS, diyabet, akciğer hastalığı, hipertansiyon, romatizmal hastalıklar
Boyle ve ark [7]	İngiltere, Hollanda, Fransa, Kore	40-79 yaş arası 4800 erkek	ED: %21	ED:AÜSS, diyabet, hipertansiyon
Braun ve ark [8]	Almanya	30-80 yaş arası 8000 erkek	ED: %19	ED:AÜSS, diyabet, hipertansiyon
Blanker ve ark [10]	Hollanda	50-78 yaş arası 1688 erkek	Ciddi ED: %3 (50-54 yaş) %26 (70-78 yaş) Ciddi EjD: %3 (50-54yaş) %35 (70-78 yaş)	Şiddetli ED: AÜSS, obezite, kardiyovasküler hastalık, Ciddi EjD: ED, AÜSS
Nicolosi ve ark [12]	Brezilya, İtalya, Japonya, Malezya	40-70 yaş arası 2513 erkek (1335'i komorbiditesi olmayan bireyler)	Orta ve ciddi ED: Sağlıklı bireylerde %16 Komorbiditesi olanlarda: %32	ED: AÜSS (sağlıklı erkeklerde)
Rosen ve ark [4]	ABD, İngiltere, Fransa, Almanya, Hollanda, İtalya, İspanya	50-80 yaş arası 12815 erkek	ED: %49 EjD: %45 Ağrılı ejakülasyon: %7	ED- EjD- Ağrılı ejakülasyon: AÜSS
Hansen [14]	Hollanda	40-65 yaş arası 3442 erkek	ED : %29 (AÜSS : %39)	ED : AÜSS

primer neden olarak kabul edilmektedir. Ancak, MMAS çalışmasında AÜSS, ED için olası bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır.

Yeni geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda AÜSS ile ED arasında, yaş ve diğer komorbiditelerden bağımsız ilişki saptanmıştır. Uluslararası Yaşlanan Erkek Çalışmasını da (MSAM-7) (5) içeren pek çok epidemiyolojik ve olası patofizyolojik mekanizmalar açıklayan temel bilimler çalışmaları AÜSS-ED ilişkisi hakkında değerli bilgiler sağlamıştır.

Örneğin İspanya'da 25-70 yaş arası 2476 erkeği kapsayan bir çalışmada ED prevalansı %12-19 arasında tespit edilmiştir (6). UrEpik çalışmasında ise 40-79 yaş arası 4800 erkek değerlendirilmiştir (7). ED prevalansı %21 ola-

5.9 olan cinsel ilişki sıklığının ilerleyen yaş ve AÜSS şiddeti ile ters orantılı olarak azaldığı saptanmıştır. ED ve EjD'nin, AÜSS şiddeti ile diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Danimarka'da 40-65 yaş arası erkek ve kadınlarda AÜSS ve cinsel disfonksiyon (SD) arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada çok değişkenli regresyon analizi ile AÜSS, ED için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (12).

### AÜSS-SD Birlikteliği ile İlişkili Patofizyolojik Çalışmalar

BPH ve AÜSS ile SD arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan birçok hipotez mevcuttur (Tablo 2, (3)).

**Tablo 2.** BPH ile ilişkili AÜSS ile ED ve EjD arası ilişkide olası patofizyolojik mekanizmalar

MEKANİZMA	AÜSS/BPH	ED	EJD
Alfa 1 adrenerjik aktivite artışı ve otonomik hiperaktivite	+	+	+
Alfa 1 adrenoreseptör subtiplerinde değişiklik	+	+	+
NO aktivitesinde azalma ve endotelial disfonksiyon	+	+	?
Testosteron/östrojen oranında dengesizlik	+	+	+
5-HT	+	+	+

rak saptanmıştır ve ilerleyen yaşla ED arasında anlamlı ilişki bulunduğu belirtilmiştir ( $p<0.001$ ). Ayrıca diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak AÜSS'nin, ED için ciddi bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Köln Erkek Çalışmasında 30-80 yaş arası 8000 Alman erkeğinde ED prevalansı %19 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada ED'nin AÜSS, hipertansiyon, diyabet ve geçirilmiş pelvik cerrahi ile anlamlı ilişkisi olduğu belirlenmiş AÜSS, ED gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (8,9).

Hollanda'da 1688 erkeği içeren bir çalışmada ciddi ED prevalansı 50-54 ve 70-78 yaş gruplarında sırasıyla %3 ve %26 olarak bulunurken, EjD (semen miktarında azalma veya ejakülasyon kaybı) prevalansı sırasıyla %3 ve %35 olarak bulunmuştur (10). Bu çalışmada ayrıca AÜSS'nin, ED için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

ED epidemiyolojisi ve prevalansı ile ilgili 40-70 yaş arası 2513 erkeği değerlendiren başka bir çalışmada çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile orta ve ciddi ED'nin, komorbiditesi olmayan erkeklerde AÜSS ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (11).

Yaş, AÜSS ve diğer komorbid faktörler ile erkek cinsel disfonksiyon (ED ve EjD) ilişkisini inceleyen en kapsamlı çalışma olan MSAM-7'ye 50-80 yaş arası 12815 erkek dahil edilmiştir [5]. Tüm çalışma grubunda ayda ortalama

Bunlardan ilki alfa 1 adrenerjik reseptör aktivitesinde artış ve alfa reseptör alt tiplerindeki değişikliklerdir. Prostat kitlesi ile mesane boynu ve prostatik düz kas tonusunda artış BPH ile ilgili AÜSS'ye neden olmaktadır. Prostatik düz kas tonusundaki artış ise alfa 1 adrenerjik reseptör aktivitesinde artışa bağlıdır. Prostatik stromal hücrelerde yoğun olarak alfa 1a ve daha az miktarlarda 1d reseptör subtipleri saptanmıştır (13,14). Bunların yanısıra prostatik düz kas tonusunun oluşmasında dopaminerjik, muskarinik, serotenerjik ve histaminerjik reseptörler de rol oynayabilir (15,16). Düz kas kontraksiyonu ve relaksasyonunun otonomik kontrolündeki dengesizlik hem AÜSS hem de seksüel disfonksiyon gelişiminde rol oynayabilir. Ayrıca teorik olarak alfa adrenerjik aktivitedeki herhangi bir bozukluk EjD'ye neden olabilir. Adrenerjik sistemle ilişkili kontraksiyonlar Rho kinaz enzimi tarafından da düzenlenebilir (19). Rho-kinaz insan prostatik düz kas hücrelerinde saptanmıştır [20]. Bazı çalışmalarda Rho/Rho kinaz yolunun penil düz kas kontraksiyonundaki olası rolü gösterilmiştir (21,22).

AÜSS ve ED arası ilişkiyi açıklamaya yönelik diğer bir hipotez, NO biyoaktivitesinde azalmaya bağlı olarak endotel aracılı vasodilatasyonun bozulması ve endotelial disfonksiyondur. Penil detümesans ve ereksiyon, korpus

kavernosum düz kaslarında kontraksiyon ve relaksasyon arası dengeye bağlıdır (23). Kavernozaal damarlar üzerindeki kavernozaal vasküler endotel NO'sunun relaksan etkisi ile nor-adrenalin ve endotelinlerin kontraktıl etkileri arasındaki dengesizlik ED oluşumunda rol oynayabilmektedir (24) Endotelysel disfonksiyon için olası mekanizmalar NO'nun reaktif oksijen radikalleri tarafından hızla bozulması, antioksidan defans sistemlerinde azalma ve endotelysel NO sentaz (eNOS) enziminin aktivitesi veya ekspresyonunda değişikliklerdir (23,24). BPH dokusunda normal prostat dokusuna kıyasla nitriterjik invazyon belirgin olarak azalmaktadır (25). Hayvan deneyleri ile NO'nun, mesane aşırı aktivitesi ile sonuçlanan mesane kontraksiyonlarını önlediği gösterilmiştir. Yaşlanan erkekte testosteron östrojen dengesinde testosteron aleyhine oluşan değişiklikler eNOS aracılı NO sistemindeki defektlere katkıda bulunabilir (26).

AÜSS ve SD ilişkisinde etkili olduğu düşünülen diğer bir patofizyolojik mekanizma, seks hormonlarında yaşla meydana gelen değişikliklerdir. Hormon düzeylerinde yaşa bağlı oluşan değişiklikler ve testosteron/östrojen oranındaki dengesizlik BPH ve SD patofizyolojisinde rol oynayabilir. MMAS çalışmasından elde edilen verilere göre 7-10 yıl süreyle izlenen 40-70 yaş arası erkeklerde serum testosteron, dehidroepiandrosteron (DHEA), DHEA-sülfat, kortizol ve östron seviyeleri azalırken, dihidrotestosteron (DHT), seks hormonu bağlayıcı globulin, luteinize edici hormon ve folikül uyarıcı hormon düzeyleri artmaktadır (4). Ancak seks hormonları ve reseptörlerindeki değişikliklerin AÜSS ve SD arasındaki patofizyolojik mekanizmalara katkısını araştıran ek çalışmalara gereksinim vardır.

### **BPH Tedavisi ve Seksüel Fonksiyonlar Üzerine Etkileri**

Terapotik dozlarda tüm alfa 1 adrenerjik reseptör blokerleri (alfuzosin, doksazosin, tamsulosin ve terazosin), BPH ile ilişkili AÜSS'yi hafifletmede benzer etkinliğe sahiptir (27). Cinsel fonksiyonlar üzerindeki yan etkileri ise farklılık göstermektedir. Alfuzosin ve tamsulosin alt üriner sistemdeki alfa reseptörler üzerinde daha selektif etkiye sahipken, doksazosin ve terazosinin sistemik yan etkileri

daha çok görülmektedir. Tamsulosinin daha belirgin olmak üzere, alfa blokerlerin ejakülatuar bozukluklara yol açabileceği bildirilmiştir (28). 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin prostatizm semptomları üzerinde düzeltici etkisi, alfa 1 adrenerjik reseptör blokerleri kadar belirgin değildir (27). 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin seksüel fonksiyonlar üzerine olan negatif etkilerinin uyarılan NOS salınımındaki azalmaya bağlı olabileceği düşünülmektedir (29). TURP sonrası ED ve EjD oranları belirgin artmaktadır. Pek çok çalışmada kontrol grubunda %2 olan ED insidansının TURP sonrası ortalama %10 olduğu ve EjD insidansının da %2'ye karşılık %65 olduğu saptanmıştır (30).

BPH tedavisi ve cinsel fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmak için son dönemlerde çeşitli anketlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF, International Index of Erectile Function) (31), Uluslararası kontinans derneği (ICSS) seks anketi (32) gibi anketlerle seksüel fonksiyon değerlendirilmektedir. Danimarka Prostat Semptom Skoru-Sex anketi (DANPSS-sex) de erektil ve ejakülatuar fonksiyonları değerlendirmek için kullanılmaktadır. Ejakülatuar fonksiyonları değerlendirmek için geliştirilen Erkek Seksüel Sağlık Anketi (MSHQ, Male Sexual Health Questionnaire), seksüel memnuniyeti ve ejakülatuar fonksiyonları değerlendirmede IIEF ve diğer anketlere göre daha üstün gibi görünmektedir (33).

Sonuç olarak ED, EjD ve BPH ile ilişkili AÜSS yaşlı erkeklerde sık rastlanan sorunlardır. Erkek cinsel disfonksiyonu ve AÜSS na yol açan ortak mekanizmalar, net olmakla birlikte alfa 1 adrenerjik reseptör aktivitesinde artış ve otonomik hiperaktivite, NO/NOS sistemi ile ilgili defektler ve Rho kinaz aktivitesinde değişikliklerdir . AÜSS ile başvuran hastalarda cinsel fonksiyonlar mutlaka sorgulanmalı, aynı zamanda cinsel disfonksiyonu olanlarda da AÜSS özellikle değerlendirilmelidir.

BPH ile ilişkili AÜSS'nin tedavisinde kullanılan medikal ve cerrahi tedavilerin cinsel fonksiyon üzerine etkileri gözardı edilmemeli, cinsel fonksiyonlar tedavi öncesinde ve tedavi sürecinde değerlendirilmelidir. AÜSS ve cinsel disfonksiyon arasındaki ilişkiyi araştırmak ve bu birlikteliğe yönelik ortak tedavi modaliteleri geliştirmek için, yeni toplum temelli ve klinik çalışmalara gereksinim vardır.

## Kaynaklar:

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. ; JAMA 1993; 270: 83-90.
2. McMahon C, Abdo C, Incrocci L, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men.; J Sex Med 2004;1:58-65
3. Rosen R, Giuliano F, C.Carson C. Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH); European Urology 2005 ; 47 : 824-837
4. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151: 54-61.
5. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol 2003; 44: 637-49.
6. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez- Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. J Urol 2001; 166: 569-74 discussion 574-5.
7. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, et al. The association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in four centres: the UrEpik study. BJU Int 2003; 92: 719-25.
8. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. Int J Impot Res 2000; 12: 305-11.
9. Braun MH, Sommer F, Haupt G, Mathers MJ, Reifenrath B, Engelmann UH. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical "Aging Male" symptoms? Results of the "Cologne Male Survey" Eur Urol 2003; 44: 588-94.
10. Blanker MH, Bosch JL, Groeneveld FP, et al. Erectile and ejaculatory dysfunction in a community-based sample of men 50 to 78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity. Urology 2001;57:763-8.
11. Nicolosi A, Glasser DB, Moreira ED, Villa M. Prevalence of erectile dysfunction and associated factors among men without concomitant diseases: a population study. Int J Impot Res 2003; 15: 253-7.
12. Hansen BL. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in both sexes. Eur Urol 2004; 46: 229-34.
13. Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, Allen LF, Caron MG, Lefkowitz RJ. Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha 1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. J Urol 1993; 150: 546-51.
14. Walden PD, Gerardi C, Lepor H. Localization and expression of the alpha1A-1, alpha1B and alpha1D-adrenoceptors in hyperplastic and non-hyperplastic human prostate. J Urol 1999; 161: 635-40
15. Kester RR, Mooppan UM, Gousse AE, et al. Pharmacological characterization of isolated human prostate. J Urol 2003; 170: 1032-8.
16. Andersson KE. Pharmacology of penile erection. Pharmacol Rev 2001; 53: 417-50
17. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol Rev 1995; 75: 191-236.
18. McVary KT. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: an emerging link. BJU Int 2003; 91: 770-1.
19. Wetschurck N, Offermanns S. Rho/Rho-kinase mediated signaling in physiology and pathophysiology. J Mol Med 2002; 80: 629-38.
20. Rees RW, Foxwell NA, Ralph DJ, Kell PD, Moncada S, Celtek S. Y- 27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells. J Urol 2003; 170: 2517-22.
21. Chitaley K, Wingard CJ, ClintonWebb R, et al. Antagonism of Rho kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide-independent pathway. Nat Med 2001; 7: 119-22.
22. Chitaley K, Bivalacqua TJ, Champion HC, et al. Adeno-associated viral gene transfer of dominant negative RhoA enhances erectile function in rats. Biochem Biophys Res Commun 2002; 298: 427-32.
23. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circ Res 2000; 87: 840-4.
24. Barton M, Cosentino F, Brandes RP, Moreau P, Shaw S, Luscher TF. Anatomic heterogeneity of vascular aging: role of nitric oxide and endothelin. Hypertension 1997; 30: 817-24.
25. Bloch W, Klotz T, Loch C, Schmidt G, Engelmann U, Addicks K. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. Prostate 1997; 33: 1-8
26. Cho JJ, Cadet P, Salamon E, Mantione K, Stefano GB. The nongenomic protective effects of estrogen on the male cardiovascular system: clinical and therapeutic implications in aging men. Med Sci Monit 2003; 9: RA63-8.
27. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations. AUA Practice Guidelines Committee. J Urol 2003; 170: 530-47.
28. Rodoplu A, Turna B , Altay B, Umul M, Semerci B. Alt üriner sistem semptomlu hastalarda seksüel disfonksiyonun araştırılması, testosteron, leptin, kan lipidleri ile ilişkisi: alfa blokör (tamsulosin) tedavisi sonrası yeniden değerlendirme. Türk Üroloji Dergisi, Aralık 2005, 31; 4 : 508-515
29. Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. BJU Int 1999; 83: 327-33.
30. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations. AUA Practice Guidelines Committee. J Urol 2003; 170:530-47
31. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997; 49: 822-30
32. Donovan JL, Abrams P, Peters TJ, et al. The ICS-'BPH' Study: the psychometric validity and reliability of the ICSmale questionnaire. Br J Urol 1996; 77: 554-62.
33. Wincze J, Rosen R, Carson C, et al. Erection quality scale: initial scale development and validation. Urology 2004; 64: 351-6.

## Yaşlanan erkekte androjen azlığı sendromu: Klinik ve tanı

Prof. Dr. Ramazan Aşçı  
OMÜTF-Üroloji A. Dalı

Yaşlanma ile ilgili, günümüzde olduğu gibi, tarihsel süreç içinde de birçok tanım yapılmış ve aforizmalar yaratılmıştır. Aristoteles, Rhethorik adlı eserinde "hastalık erkeğin gelen bir yaşlılık, yaşlılık ise doğal bir hastalıktır" tanımını yapar. İyi bir hekim olan Galen yaşlanmayı "doğal ve olağan bir süreç" olarak tanımlamıştır(1). Dünya Sağlık Örgütü ise yaşlılığı "çevresel faktörlere uyum sağlayabilme yeteneğinin azalması" olarak tanımlamaktadır(1). Günümüzde ise yaşlılık ayrıcalıksız her canlıda görülen tüm işlevlerde azalmaya neden olan süregen ve evrensel bir süreç olarak tanımlanmaktadır.

Dünya nüfusu 1950 de 2,2 milyar iken 2000 de 6,3 milyara yükselmiştir (2). Tüm eşitsizliklere rağmen çevre, koruyucu sağlık hizmetleri ve beslenmedeki iyileşmeler, sağlık teknolojisi ve sağaltım yöntemlerindeki insan yaşamını uzatan gelişmeler dünya nüfusunun 2025 lere 8,5 milyar kişi olabileceği öngörüsünü yaptırmaktadır. Altmış beş yaş üzerindeki dünya nüfusu oranı 1950 de yaklaşık %5 ve 2000 de %7'lerde iken, 2025 yılında bu oranın %15'e tırmanacağı hesaplanmaktadır (2). Dolayısı ile genç dünya nüfusu azalırken, yaşlı nüfus gittikçe artmaktadır.

Bin dokuz yüz otuzlarda Türkiye nüfusu 13,6 milyon iken, 1990 lara kadar binde 21,1 artış hızı ile 62,6 milyon olmuş, 2005 de ise binde 14 artış oranı ile 72 milyonu bulmuştur (3). Ülkemizde yıllık nüfus artış oranı 2025 yılında binde 8, 2050 de binde 0 olarak öngörülmektedir. Ülkemizin nüfusu 2050-2060 yılları arasında 95 milyonu bulacak ve nüfus içindeki yaşlıların oranı artacaktır (4).

Doğal bir süreç olan yaşlanma ile vücutta birçok değişim olmaktadır. Bu değişimlerden en önemlisi nöroendokrin sistemde ortaya çıkmaktadır. Yaşla birlikte testosteron (T) üretiminde, salınımında ve hedef organ etkisinde ilerleyici azalmalar ortaya çıkmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar serum testosteron değerinin 60 yaş üzerindeki erkeklerde 20-30 yaş arasındaki erkeklere göre önemli oranda azaldığını göstermektedir (5-7). Testosteron erkekte libido ve potansın sağlanmasında, spermatogene-

zin başlaması ve sürdürülmesinde, kas kitlesi ve gücünün sağlanmasında, kemik kitlesinin gelişiminde, eritropoetide, erkek tipi saç gelişiminde ve davranış (motivasyon) oluşumunda önemli roller üstlenir. Yaşlı erkeklerde azalmış testosteronun yerine konulma tedavisi, bu erkeklerin yaşam kalitesini artırdığı gibi, prostat kanseri gelişimi gibi bazı riskler de taşımaktadır. Bu yazıda erkeklerde geç başlayan hipogonadizmin kliniği ve tanısı tartışılacaktır.

### Tanım:

Geç başlayan hipogonadizm, ilerleyen yaşla birlikte serum T seviyesinin düşmesine bağlı olarak gelişen tipik klinik bulguları ile klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Yaşam kalitesini bozduğu gibi, birçok organ sisteminin işlevini olumsuz yönde etkilemektedir.

Günümüze kadar bu klinik ve biyokimyasal sendrom viropoz, andropoz, erkek klimakteriyumu (menapozu), yaşlı erkekte androjen azlığı (ADAM), yaşlı erkekte parsiyel androjen azlığı (PADAM), erkeklerde androjen eksikliği sendromu (AMS) gibi adlar ile tanımlanmıştır (8). Uluslararası Androloji Derneği (International Society of Andrology -ISA) ve Uluslararası Yaşlanan Erkek Çalışma Derneği (International Society for the Study of the Aging Male- ISSAM) 2004 yılında Prag'daki 4. ISSAM kongresinde sendromu geç başlayan hipogonadizm (late-onset hypogonadism-LOH) olarak tanımlamıştır (9). Türk Androloji Derneği de bu konuda 2005 yılında yaşlanan erkekte "Geç Başlayan Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu"nu yayımlamıştır (10).

### Klinik

Geç başlayan hipogonadizmin klinik belirti ve bulguları yedi başlık altında toplanabilir.

Seksüel işlevlerde azalma, özellikle libido azlığı ve gece ereksiyonlarında daha belirgin ortaya çıkan ereksiyon



kalitesinde ve ereksiyon sıklığında azalma en sık görülen semptomlardır. Ejakulasyon işlevindeki azalma, diğer önemli cinsel işlev bozukluğudur. Geç başlayan hipogonadizmliler erkekler ejakulasyon sonrası refrakter periyodun uzunluğundan, ejakulat projeksiyonu ve volümünün azlığından yakınır. Yaşlanma ile cinsel işlevlerdeki değişimi sadece T azlığına bağlamak doğru bir yaklaşım değildir. Yaşlanma ile birlikte fizyolojik işlevlerin ilerleyici şekilde azalması, kronik hastalıkların artması, psikolojik sorunlar ve partner durumundaki değişiklikler de cinsel işlev bozukluğuna yol açabilir (9,11-13).

İkinci belirti ve yakınmalar grubu, ruhsal ve davranış yetilerindeki değişiklikleri kapsamaktadır. Geç başlangıçlı hipogonadizmi olan erkeklerde entelektüel aktivitede azalma, bilişsel yeteneklerde ve oryantasyonda bozulma, gerginlik, iritabilite ve mental yorgunluk sıkça görülmektedir. Bu belirti ve bulgular ileri yaşlarda görülen diğer nörolojik hastalıklardan ayrılmalıdır (9,13).

Uyku bozukluğu, diğer bir geç başlangıçlı hipogonadizm belirtisidir. Özellikle akşam yemeklerinde sonra uyuklama ve gündüzleri uykuya meyil sıkça görülmektedir (9). Olgular, kendilerinde bir enerji azalmasından yakınır.

Dördüncü belirti yağsız vücut kısımlarında azalma ile kendini gösterir. Kas kitlesinde ve kuvvetinde azalma dikkati çeker. Önceden rahatlıkla yapabildikleri kas gücüne bağlı işleri yapmakta zorlanırlar veya yapamazlar.

Beşinci belirti ise visseral yağ oranındaki artış ile ilgilidir. Geç başlangıçlı hipogonadik erkeklerde abdominal yağ kitlesi artar ve dolayısı ile bu olguların bel genişliği daha fazladır.

Testosteron seviyesinin azalmasına bağlı olarak vücut kollarında azalma, ciltte incelleme ve nemliliğinde azalma ile pigmentasyonda artış sık görülür.

Kemik mineral dansitesinde azalma (osteopeni), kemik ağrıları, osteoporoz ve kemik kırıkları oluşturabilir.

Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan yukarıdaki klinik tabloyu sadece azalan serum T seviyesine bağlamak uygun değildir. Seksüel istek ve ereksiyon kalitesindeki azalmaya T seviyesindeki azalmanın yanı sıra, azalmış dihidroepiandrostenodion (DHEA) da yol açar. Entelektüel kapasitenin azalması, yorgunluk ve depresyona T ile birlikte büyüme hormonu (GH), melatonin (M) ve DHEA konsantrasyonlarındaki azalmaların da katkısı vardır. Zayıf kas kitlesinin sorumlusu T düşüklüğü ile birlikte DHEA ve GH de ortaya çıkan değişimlerdir. Kemik mineral dansitesindeki

azalmaya GH deki azalma, saç ve derideki değişime DHEA daki azalma, uyku düzensizliğine M deki değişim, visseral yağ oranındaki artışa GH ve leptin(L) deki değişimler de katkı sağlamaktadır (13,14).

### Etiyoloji

Yaşlanma ile birlikte T, elli yaş üstü erkeklerde yılda %1 oranında azalır ve 60 yaş üstü erkeklerin %40'ında androjen azlığı saptanabilir (13). Testosteronun %95'i testiküler kaynaklıdır. Yaşlanma ile birlikte geç başlayan hipogonadizmin ortaya çıkışı seminifer tubül işlevinde, Sertoli ve Leydig hücre sayısında, testiküler perfüzyonda, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve luteinize edici hormon (LH) salınımındaki değişimlere bağlanmaktadır. Androjen reseptör duyarlılığındaki değişim ve seks hormon bağlayan globulin (SHBG) miktarındaki artışlar da geç başlayan hipogonadizmin gelişiminden sorumludur (13-15).

### Tanı

Geç başlayan hipogonadizmin tanısı mutlaka klinik ve biyokimyasal olarak konulmalıdır. Klinik tanı için geliştirilen birden fazla sorgulama formu vardır. Bunlardan St. Luis Ünivesitesi ve Heineman sorgulama formları en sık kullanılanlardır. Türk Androloji Derneği, Heineman sorgulama formunun Türkiye için validasyonunu "AMS Sorgulama Formu" olarak yapmıştır. Geç başlayan hipogonadizm şüphesi olan olgular önce bu sorgulama formunu doldurmalı, kesin tanı biyokimyasal olarak konulmalıdır (11,12).

Geç başlayan hipogonadizmin biyokimyasal tanısı için kan örneği sabah saat 7-11 arasında alınmalıdır. Kan örneğinde total T, SHBG ve olanaklı ise equilibrium diyaliz yöntemi ile serbest T ölçülmelidir. Equilibrium diyaliz yöntemi ile serbest T ölçülemiyor ise hesaplanmış serbest T kullanılabilir. Anormal sonuçlar için yeni ölçümler ve hipofiz değerlendirmesi (LH) gerekir (9).

Etnik ve coğrafi farklılıklardan dolayı total T ve serbest T için kesinleşmiş alt ve üst sınırlar vermek uygun değildir. Normalde total T nin 12 nmol/L (346 ng/dL) üzerinde olması gerektiği konusunda genel bir görüş birliği vardır (9,11). Aynı şekilde serbest T nin de 250 pmol/L (72 pg/mL) üzerinde olması gerekir. Genç erkeklerden elde edilen veriler, total T seviyesinin 8 nmol/L (231 ng/dL) veya serbest testosteronun 180 pmol/L (52 pg/mL) altın-

da olması androjen yerine koyma tedavisini gerekli kılmaktadır. Testosteron eksikliğinin klinik semptomları serum total T nin 12 ve 8 nmol/L arasında olduğu durumlarda belirgin hale gelmektedir. Her laboratuvar ve ülke, kendi biyokimyasal hipogonadizm tanısı için sınır değerlerini oluşturmalıdır. Biyoyararlı T nin ölçümü için serumda serbest ve albumine bağlı T nin miktarını bilmek gereklidir. Biyoyararlı T oranının 0,7 – 2,5 ng/ml veya 2,5 – 8,8 nmol/L olduğu hesaplanmıştır (9,14). Değerler ng/ml X 3,47= nmol/L formülü ile birbirine dönüştürülebilir.

Tükürükte T ölçümü, geç başlayan hipogonadizmin tanısı ve tedavi endikasyonu açısından henüz klinik kullanıma girmemiştir (9).

#### Kaynaklar:

1. Gökçe-Kutsal Y. Neden Geriatri. Geriatri 2000 Sempozyum Kitabı, ATO Yayınları, 2000, Ankara, 39-41.
2. United Nations, Population Division, Dept of Economic and Social Affairs, Ageing: <http://www.who.int/whosis>.
3. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü Başkanlığı, <http://www.die.gov.tr>.
4. 2020 Yılında Türkiye ve Sağlık. Türk Tabipleri Birliği Yayını 2003, Ankara. <http://www.ttb.org.tr/index.php>
5. Davidson JM, Chen JJ, Crapo L et al. Hormonal changes and sexual function in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 57:71-77, 1983
6. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 86:724-731, 2001.
7. Schatzl G, Madersbacher S, Temml C, et al. Serum androgen levels in men: impact on health status and age. *Urology* 61:629-633, 2003.
8. Morales A. Andropause (or symptomatic late onset hypogonadism): facts, fiction and controversies *The Aging Male* 7:297-303, 2004
9. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl* 28:125-27, 2005
10. Kadioğlu A, Atan A, Cangüven Ö ve ark. Yaşlanan erkekte geç başlayan hipogonadizm: Tanı, Tedavi ve Takip Klavuzu, Türk Androloji Derneği Yayını, 2005, İstanbul
11. Rajfer J. Decreased Testosterone in the Aging Male: Summary and Conclusions. *Rev Urol* 5(suppl 1):S49-S50, 2003
12. Moore C, Huebler D, Zimmermann T, Heinemann LAJ et al. The Aging Males' Symptoms Scale (AMS) as Outcome Measure for Treatment of Androgen Deficiency. *Eur Urol* 46:80-87, 2004
13. Harman SM. Testosterone, Sexuality, and Erectile Function in Aging Men. *J Androl*, 24(6 Supplement):42-45, 2003
14. Swerdloff R. Androgens and the ageing male. *Best Practice & Res Clin Endocrinol & Metab* 18(3):349-362, 2004
15. Miething A. Arrested germ cell divisions in the ageing human testis. *Andrologia* 37:10-16, 2005.

## Prematür ejakülasyona özel bir ilaca doğru: Dapoxetine

Prof. Dr. Ahmet Metin, Doç. Dr. Önder Kayıgil

'AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bolu 'SB Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara

Prematür ejakülasyon (PE) erkekte en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğu olup kişi ve partnerinin cinsel ve cinsellik dışı ilişkilerini olumsuz yönde etkileyen önemli bir olaydır. Cinsel yönden aktif erkek toplumunda PE prevalansı %4-39 oranında olup bazı ülkelerde hastaların kendilerinin bildirdiği PE oranı ABD'de %26, Almanya'da %24 bulunurken bu oran Güneydoğu Asya ülkelerinde %31 gibi yüksek bir orana ulaşmakta, Orta Doğu ülkelerinde ise bu oran %12 gibi düşük bir seviyede seyretmektedir (1,2). 1960'lardan itibaren kadın orgazmının keşfi üzerine yoğunlaşma ve feminist hareketler sonrası PE konusu daha fazla gündeme gelmiştir (1). Dünyada PE'ü olan erkek sayısının 100 milyonun üzerinde olduğu tahmin edilmemektedir. Yapılan çalışmalarda her üç erkekten birinde PE olduğu, bunlardan yarısının bunu sorun yaptığı ortaya konulmuş olup, PE altı çiftten birinde problem teşkil etmektedir.

Erken boşalma ilk kez 1887 yılında Gross tarafından tanımlanmış, ejakülasyon prekoks ismi ise 1917 yılında Abraham tarafından konulmuştur (3). Ejakülasyon prekoks American Psychiatric Association'ın tanımına göre erkekte penisin vajene girmesinden önce veya hemen sonra, minimal bir cinsel uyarıyla kişinin istemi olmaksızın, kontrolü dışında sürekli olarak veya tekrarlayan bir şekilde boşalmasıdır (4). Masters ve Johnson'un tanımına göre ise cinsel ilişkilerin %50'sinden fazlasında boşalmanın kontrol edilememesi ve partnerin orgazm olamamasıdır (5). Prematür ejakülasyon konusunda bunca yeni bilgiye rağmen hala emekleme çağında olduğumuz da ayrı bir gerçektir.

Prematür ejakülasyonun medikal tedavisinde çok sayıda ilacın ismi geçmesine rağmen bu amaçla kullanım için henüz FDA onayı almış bir ilaç yoktur. Topikal anestetik ajanların glansta uyuşukluğa neden olduğu, lokal uygulandıktan sonra vajene giriş öncesi öncesi glans yıkanmadığı takdirde eşinin vajen duvarında anestetik etki ederek cinsel yönden uyarılmayı azalttığı gibi bazı kişilerde veya partnerlerinde allerjik reaksiyonlara neden olmaktadır (6).

PE'nun medikal tedavisinde önemli yer tutan serotonin reuptake inhibitörlerini AUA'nin Prematür Ejakülasyonda Farmakolojik Tedavi 2004 Guideline'larına göre incelediğimizde bunlardan Clomipramin'in (Anafranil) nonselektif olduğunu, selektif olanlardan (SSRI) nefadozone, citalopram ve fluvoksaminin etkilerinin az olduğunu, fluoxetine, paroxetine ve sertralinin daha etkili olduğu görmekteyiz. Bunlara rağmen bazen SSRI'nin etkisinin tahmin edilemediğini veya etkinin geç başladığını, doz arttıkça etki yanı sıra yan etkilerin de arttığını görmekteyiz. SSRI'ne bağlı sinirlilik hali, ağız kuruluğu, baş ağrısı ve uyku halini görmekteyiz (7). Kronik kullanımın da libidoyu ve ereksiyon fonksiyonunu azalttığına ait yayınlar bulunmaktadır.

Bütün bu olumsuzluklar PE tedavisinde bu amaçla kullanım için FDA onayı olan yeni ilaç arayışını da beraberinde getirmiştir. Bu amaçla geliştirilecek olan ilaç uzun süreli kullanılmamalı, sadece koitus anında alınmalı, kısa sürede etkili olabilmeli, kısa yarılanma ömrüne sahip olmalı ve boşalmayla ilgili ilgili serotonin reseptörlerine özel olmalıdır. Dapoxetine bu amaçla ortaya çıkmış kısa süreli bir selektif serotonin reuptake inhibitörüdür. Diğerlerinden farkı sadece yarılanma ömrüdür. Yarılanma ömrü 0,46 saat olup etkisi 1-2 saat içinde başlamaktadır. Kanda pik seviyeye 1 saatte ulaşmakta ve 24. saatin sonunda kanda sadece %5'i kalmaktadır. Birikim özelliği yoktur, çabuk etki etmekte ve vücudu çabuk terk etmektedir. İhtiyaç halinde kullanılacak bir ilaçtır ve etkisi çabuk başladığı için planlı bir cinsel aktivite gerektirmemektedir. Yapısı fluoxetine benzemektedir. Beyinde serotonin, dopamin gibi nörotransmitterlerin geri emilimini bloke ederek etki etmektedir. Dapoxetin kronik kullanımı yoktur. Günde ikinci doz da alınabilmektedir. Yan etkileri vardır, özellikle %20 oranında olan bulantı önemlidir fakat yan etkiler kısa süreli olduğu için kişiyi fazla etkilememektedir. SSRI'nin en önemli yan etkilerinden biri de libido kaybıdır, fakat dapoxetine vucuda çabuk girip çabuk terk ettiği için bu etki de hissedilmemektedir.

Dapoxetine güncel basında fazlasıyla yer almasına rağmen henüz medikal markette bulunmamaktadır. ABD'de 60 merkezde Dapoxetin'in faz III çalışmaları sürmektedir. FDA onayı için firma 28.12.2004 tarihinde başvuruda bulunmuş olup muhtemelen 2006 yılında piyasaya çıkması beklenmektedir. FDA onayı aldığı taktirde PE tedavisinde spesifik olarak kullanılan ilk farmasötik olacaktır. Bu endikasyon için FDA onayı alma ihtimali %25 görülmektedir.

Dapoxetin ile ilgili çalışmaları incelediğimizde; Faz II çalışmasında 23-66 yaşları arasında IELT süresi (intravaginal ejaculation latency time=penisin vajene girmesinden boşalmanın olmasına kadar geçen süre) 2 dakikadan az olan 166 PE'lu erkeğe cinsel ilişkiden 1-2 saat önce 60 veya 100 mg dapoxetine veya plasebo verilmiş, tedavi öncesi 1,01 dakika olan IELT süresi 2 haftalık tedavi sonrasında plasebo alan grupta 2,06 dakikaya, 60 mg'lık dozda 2,93 dakikaya ve 100 mg lık dozda 3,20 dakikaya yükselmiştir. Bu çalışmada yan etki olarak bulantı 60 mg da %5,6, 100 mg da %16,1 ve plaseboda ise 0,7 oranında görülmüştür. Dapoxetin alanlardan 10 hasta bulantı ağırlıklı yan etkilerden dolayı çalışmadan ayrılmış olup bunlardan 9'u 100 mg, biri ise 60 mg dapoxetin alan gruptaydı (8).

AUA'nın Mayıs 2005'de San Antonio'da yapılan toplantısında da dapoxetine ile ilgili çalışmalar ön plana çıkmış ve Pryor ve ark.nın (740 nolu özet) faz III klinik çalışmasında 18-77 yaşları arasında 6 aydan daha uzun süreli şikayetleri olan 2614 PE olgusuna 2 hafta süreyle haftada 2 kez olmak üzere 30 ve 60 mg dapoxetine veya plasebo verilmiştir. Bu çalışmada IELT süresi 2 dakikanın üzerinde olan vakalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Dapoxe-

tin alanlarda cinsel ilişkiden memnuniyet en az iki kat artmıştır. Çalışmanın sonunda IELT süresi 30 mg dapoxetin alan grupta 1,8 dk, 60 mg dapoxetinde 2,5 dk ve plaseboda 55 sn uzamıştır. Bu çalışmada da yan etki olarak görülen bulantı 60 mg lık dozda %20 oranında, 30 mg da %7 oranında ve plaseboda %2 oranında gözlenmiştir (9).

AUA 2005 toplantısında Modi ve ark (878 nolu özet) dapoxetine ve alkol alımı arasındaki ilişkiyi inceleyen 24 olguluk randomize çift kör çalışmasında olgulara dapoxetine 60 mg+ethanol, dapoxetine 60 mg + plasebo veya plasebo+alkol verilerek incelendiğinde alkol alımı ile dapoxetin arasında bir ilişki olmadığını gösterilmiştir. Dresser ve ark (739 nolu özet) 24 olguluk bir çalışmada ise PE'da tek başına 60 mg dapoxetine ile dapoxetine 60 mg+ fosfodiesteraz V inhibitörü olarak 100 mg sildenafil veya 20 mg kombinasyonunu karşılaştırmış ve PDE 5 inhibitörlerinin dapoxetin'in farmakokinetiğini değiştirmedini ve bu kombinasyonun iyi tolere edildiğini gösterilmiştir (9).

Sonuç olarak erken boşalmanın çiftlerde önemli sorunlar yarattığı, ortalama %25-30'luk bir prevalansa sahip olduğu, erkeklerin %70'ini cinsel yaşamlarında en az bir kez bu sorunla karşılaştığı göz önüne alındığında ve ayrıca bu konunun medikal tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı olan ilaç bulunmadığı için, bir antidepresan olan dapoxetine FDA onayı aldığı taktirde bu endikasyonla kullanılan ilk ilaç olma özelliğine sahip olacak ve belki de sertleşme bozukluklarında viaganın yakaladığı üne ulaşabilecektir. Dapoxetine bağlı belki ileri de erken boşalma tedavisi sonrası gelişen boşalmanın gecikmesinden bahsedilecektir.

#### Kaynaklar:

1. Yavaşcaoğlu İ. Ejakülasyon prekoksun medikal tedavisi. *Androloji Bülteni*, 2003 15:21-25
2. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States; prevalence and predictors. *JAMA* 1999 281:537-544
3. Spector IP, Corey MP: Incidence and prevalence of sexual dysfunctions; a critical review of empirical literature, *Arch Sex Behav*, 1990, 19:389-408
4. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, 4 th ed. Washington D.C.: American Psychiatric Association, 1994*
5. Masters WH, Johnson VE: *Human Sexual Inadequacy*. Boston; Little, Brown &Co., 1970
6. Şahin H, Bircan K: The efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation *J Urol*, 1996, 156:1783-1784
7. Leary MPO; *Managing early ejaculation: What does the future hold? Reviews in Urology* 2004 6:5-12
8. Hellstrom W, Gittelman M, Althof S ve ark: Dapoxetine HCl for the treatment of premature ejaculation; a phase II, randomized, double blind, placebo controlled study. 11. ISSIR Dünya Kongresinde (21.Ekim.2004, Arjantin) sunuldu. *J Sex Med*. 2004 1:59(abstract 097)
9. American Urological Association Meeting(AUA), *Instructional and Postgraduate Course Handouts*, 2005 San Antonio USA 21-26 Mayıs

## Kavernöz arter anomalileri

<sup>1</sup>Doç. Dr. Önder Kayıgil, <sup>2</sup>Prof. Dr. Ahmet Metin

<sup>1</sup>Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, <sup>2</sup>AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD

Kavernöz arter genelde penil arterin bir dalı olarak ayrılsa da, aksesuar pudental arterden de köken alabilir. Kavernöz arter, erektil dokunun merkezinde, kavernöz alanların arasında, multipl helisin arter dallarını verir. Bunların çoğu, direk olarak trabekulaya komşu olan sinusoidlere açılır, fakat çok az miktarı trabekulayı besleyen kapillerlerde sonlanırlar. Helisin arterlerin morfolojik özellikleri tarayıcı elektron mikroskopi ile ortaya konmuşsa da, ereksiyonun değişik fazlarındaki fonksiyonel anatomisi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır (1). Power Doppler sonografinin getirdiği olanaklarla hem bu fonksiyonel özellikler daha iyi tanımlanabilmiş, hem de kavernöz artere bazı ait anomaliler ortaya konabilmiştir. Fonksiyonel anatomiyi ortaya koyan bir çalışmada helisin arteriollerin penisin flask pozisyonunda inaktif olduğu ve tumescence sırasında aktive olarak maksimum penil rijidite boyunca kan akımını sağladığı gösterilmiştir (2).

Yine pulsed doppler ultrasonografi kullanılarak yapılan bir çalışmada kavernöz artere ait anomaliler ve bu anomalilerin sonografik etkileri ayrıntılı bir biçimde incelenmiştir. Bu çalışmada 63 hastanın 22'sinde (%35) penil damarlar arasında ilişkiler olduğu görülmüş ve prostaglandin E1 enjeksiyonu sonrası full ereksiyon gelişen 23 hastanın 7'sinde aksesuar kavernöz dallar, 5'inde dorsal kavernöz perforatörler ve 1 hastada bilateral kavernöz dupikasyonu saptanmıştır. Penil arterial ilişkilerin olduğu 11 hastada kavernöz peak sistolik hızların, arterial ilişkilerin olmadığı 12 hastaya göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (3). Bu ilginç çalışma ile düşük peak sistolik akımlara rağmen full

ereksiyonun nasıl geliştiğine dair sorularımıza daha net yanıt alınabildiği görülmektedir.

Kavernöz arterlerin incelenmesinde anjiografiden de yararlanılmış, fakat Doppler analizi ile karşılaştırıldığında sonuçlar arasında uyumsuzluk bulunmuş ve düşük peak sistolik hızlara sahip hastalarda normal anjiyografik görüntülemelerin olabileceği gösterilmiştir (4). Bu nedenlerden dolayı günümüzde rutin amaçlı çok fazla bir kullanım alanının olmadığını belirtmek yanlış olmayacaktır.

Kavernöz arter pseudoanevrizmaları diğer bir anomali grubunu oluşturmaktadır. Pseudoanevrizma veya arteri-okavernöz fistülün renkli doppler ultrasonografik bulguları yayınlanmıştır (5). High flow priapizm etyolojisi araştırılırken color doppler sonografi kullanılarak yapılan inceleme sırasında 22 yaşındaki bir olguda sağ kavernöz arterde pseudoanevrizma saptanmış ve bu olguda ilk kez manyetik rezonans görüntüleme kullanılmış ve anevrizma içindeki türbülant akım bu yöntemle de gösterilebilmiştir (6). Kliniğimize erektil disfonksiyon nedeniyle başvuran bir olguda, color Doppler sonografi ile non-travmatik gerçek kavernöz arter anevrizması teşhis edilmiş olup yayın sürecinde olduğu için ayrıntılarından bahsedilememiştir. Bu olgu literatürdeki ilk gerçek kavernöz arter anevrizması olacaktır.

Sonuç olarak kavernöz arter anomalileri ile ilgili sınırlı sayıda kayıt olmasına rağmen görüntüleme yöntemlerindeki hızlı gelişmelerle daha fazla sıklıkta karşımıza çıkacak gibi gözükmektedir. Özellikle erektil disfonksiyon ve priapizm etyolojisi araştırılırken akılda tutulması gereken hususlardan birisini oluşturduğu açıktır.

### Kaynaklar:

1. Slag, M.F., Morley, J.E. and Elson, M.K. Impotence in medical clinic out-patients. J.A.M.A., 249:1736, 1983.
2. Montorsi, F., Sarteschi, M., Maga, T., Guazzoni, G., Fabris, G.F.M., Rigatti, P., Pizzini, G. And Miani A. Functional anatomy of cavernous helicine arterioles in potent subjects. J Urol, 156:808, 1998.
3. M, Mancini. M., Bartolini, M., Maggi, M., Innocenti, P. and Forti, G. The presence of arterial anatomical variations can affect the results of duplex sonographic evaluation of penile vessels in impotent patients. J Urol, 155, 1919, 1996.
4. Quam, J.P., King, B.F., James, E.M., Lewis, R.W., Brakke, D.M., Ilstrup, D.M., Parulkar, B.G. and Hattery, R.R. Duplex and color Doppler sonographic evaluation of vasculogenic impotence. AJR, 153:1141, 1989.
5. Hakim, L.S., Kulaksızoğlu, S., Mulligan, R., Greenfield, A. and Golstein, J. Evolving concepts in the diagnosis and treatment of arterial high flow priapism. J Urol 155: 541, 1996.
6. Engin, G., Tunaci, M. and Acunas B. High-flow priapism due to cavernous artery pseudoaneurysm : color Doppler sonography and magnetic resonance imaging findings. Eur Radiol 9 (8): 1698, 1999.

## Androloji hastalarının tanı ve tedavisinde ilk deneyimlerimiz

Uzm. Dr. İlham Ahmedov, Prof. Dr. Sudeyf İmamverdiyev  
Azerbaycan Tıp Üniversitesi Üroloji AD

Azerbaycan, Avrupa ile Asya sınırında yer almaktadır. Ülke 86600 km<sup>2</sup> yüzölçümüne sahiptir. Azerbaycan 1991 yılında bağımsızlığını kazanmış bir devlettir. Nüfusu 8.250.000'dir. Hekimlerinin sayısı 112 800'dür. Hastane sayısı 245, ürolog sayısı 168, androlog sayısı 1'dir.

2004 yılına kadar Azerbaycan'da androloji hastalarının tedavisi ürologlar, terapistler ve cerrahlar tarafından yapılmıyordu. İstanbul Tıp Fakültesi'nde 2004 yılında Prof.Dr.Ateş Kadioğlu'nun rehberliği ile bir uzman doktorun 6 aylık rotasyonundan sonra Azerbaycan Tıp Üniversitesi'nin Üroloji Anabilim Dalı'nda androloji muayene odası çalışmaya başladı. O zamandan beri androloji hastalarının tedavisi çağdaş yöntemlere uygun olarak yapılmaktadır.

Azerbaycan'da 2004 yılında reproduktif sağlık ve aile planlaması merkezinin kurulması ile yardımcı üreme teknikleri ile infertil hastaların tedavisine başlandı. Bu işlemler Türk uzman doktorların yardımı ile yapılmaktadır. Bir yıl boyunca bu merkezde 79 hastaya TESE+ICSI yapılmış, 38 (49%) hastada gebelik elde edilmiştir. 450 hastaya swim up yöntemi ile IUI yapılmış ve 84 (18,6%) gebelik elde edilmiştir.

Genellikle bir yıl boyunca androloji muayenesine başvuran hastalar şöyle sıralanabilir. İnfertilite 129 hasta (yaş 23-51), erektil disfonksiyon 116 hasta (16-76 yaş), kadın cinsel fonksiyon bozukluğu 5 hasta (29-44 yaş), erkek cinsel fonksiyon bozukluğu 32 hasta (20-55 yaş), ejakülasyon bozukluğu 44 hasta (22-37 yaş). İnfertilite etyolojisinde hipogonadotropik-hipogonadizm (n:6), varikosel (n:75), idyopatik infertilite (n:12), obstrüktif azospermi (n:8), nonobstrüktif azospermi (n:20), kriptorşidizm (n:6), prolaktinemi (n:2) olmuştur. Tüm hastaların tedavisi varikoselede mikroskopik varikoselektomi, hipogonadotropik hipogonadizmde HCG şeklinde yapılırken, obstrüktif azospermik hastaların 5'inde TUR-ED ve vazo-vazostomi, idiopatik infertilitede ampirik tedavi, non-obstrüktif azospermide TESE-ICSI yapılmıştır. Erektil disfonksiyonlu 116 hastada organik etyoloji olarak; ateroskleroz

18, diabetes mellitus 10, Peyroni 10, venöz-oklüziv disfonksiyon 8, arteriyel yetmezlik 5 görünürken, psikojenik erektil disfonksiyonlarda depresyon, mikst erektil disfonksiyonlarda ise depresyon+diabetes mellitus 19 görülmektedir.

Hastaların tedavisinde psikiyatri konsültasyonu 10 hastaya, vardenafil (40), Bi-Mix (20) hastaya uygulandı. Penil protez implantasyon 6 hastaya planlanmaktadır. Penil venöz kaçak ameliyatı 3, penil revaskülarizasyon 1 hastaya yapılmıştır.

Ejakülasyon bozukluğu olan 44 hastadan retrograd ejakülasyonlu 12 hastaya psödoefedrin ve prematür ejakülasyonu olan 32 hastaya SSRİ+davranış tedavisi yapılmıştır. Bir yıl boyunca 196 androloji ameliyatı yapılmıştır. Bunlardan maqniyye(mikroskopik) varikoselektomi yapılan 68 hastadan 16 hastada gebelik elde edilirken, 3 hastada sperm sayısında ve motilisinde azalma, kalan hastalarda progressif motilite artışı görülmektedir. Orşiopeksi 12 hastaya yapılmıştır ve hepsinde başarılı olunmuştur. Kongenital penil kurvatürü olan ve ameliyat edilen 24 hastada hasta memnuniyeti %85 olarak tespit etmiştir. Ameliyat edilen 2 hastada glans penisde duyarlılık azalması ve olmaması, 3 hastada ereksiyon sırasında hafif ağrı olmaktadır.

Peyroni sebebiyle İVP yapılan ve kurvaturu düzelen 10 hasta kurvaturun düzelmesinden tam memnun olduğunu belirtmiş, fakat bazı hastalar cinsel işlev bozukluklarının olması ve bazılarının, ereksiyonunun tam olmamasından şikayetleri olmuştur.

Vazo-vazostomi ameliyatı yapılan 3 hastadan yalnız bir hastada operasyon sonrası sperm volümü 7 ml, total motilite %20 civarında görülmektedir. Kalan 2 hastada azospermi devam etmektedir. Penil venöz cerrahi yapılmış 3 hasta tam olmasa da, son durumlarından memnundurlar. Penis ereksiyonu 3-5 dakika devam etmekte ve daha iyi kapasiteli gibi görülmektedir. Bunun haricinde priapizmde Quackel şantı ve Winter şantı yapılmış 8 hastadan yalnız 3 hastada 2 günlük priapizmde ereksiyon gö-

rılmaktadır. TUR-ED yapılmış hastalarda ejakülat volümünde artış olsa da gebelik oranına etkisi olmamıştır. Diğer küçük ameliyatların sayısı 55 olarak tamamlanmıştır.

Sonuçta 10 yıl içinde modern androloji kurallarına uy-

gun tedavilerin hastalara uygulanması, androloji alanındaki boşluğu doldurmaktadır. Biz bu alanda bilimsel ve cerrahi tecrübelerimizi artırmakla bu tip hastaların effektiv tedavisine çaba göstermekteyiz.

# Geçerliliği kabul edilmiş soru formu kullanılarak 2869 hastadaki erektil disfonksiyon için prevalans ve risk faktörleri

A. Ponholzer, C. Temml, K. Mock, M. Marszalek, R. Obenmayr, S. Madersbacher  
Eur Urol 47: 80-86, 2005

Eretil disfonksiyon (ED) tedavisinde oral tedavilerin geliştirilmesi bu konuya olan ilgiyi arttırmıştır. Nüfusun giderek yaşlanması da ED için risk altında olacak erkeklerin sayısını anlamlı olarak arttıracaktır.

Son yıllarda ED epidemiyolojisi ve risk faktörleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan 15 tanesi Avrupa'da, 5 tanesi Amerika Birleşik Devletleri'nde 2 tanesi Asya'da ve 1 tanesi Avustralya'da yapılmıştır. Bu çalışmalarda ED tanımı ve çalışma düzenindeki farklılıklardan dolayı ED prevalansları anlamlı olarak farklı bildirilmiştir. Ancak tüm bu çalışmaların ortak bulgusu ED'un yaş ile ilişkili olarak arttığı ve yaşlı erkeklerde daha sık olduğudur.

Bu çalışmada 20-80 yaş arasındaki 2869 erkek valide edilmiş bir sorgulama formu ile erektil fonksiyon ve potansiyel risk faktörleri açısından incelenmiştir.

**Viyana'da yaşayan kişilere ücretsiz sağlık kontrolü yapılmaktadır. Bu sağlık kontrolünde:**

1. Detaylı öykü, 2. Mevcut tıbbi tedaviler, 3. Fizik muayene (Yaş, kilo, boy, Vücut kitle indeksi, kalp hızı, kan basıncı, ekokardiyografi, spirometri), 4. Sosyodemografik özellikler (evlilik durumu, sigara kullanma alışkanlığı, alkol kullanımı, stres düzeyi ve yaygınlığı, diyet alışkanlığı), 5. Uluslararası Prostat Semptom Skoru, 6. İdrar tetkiki, 7. Kan biyokimyası (Karaciğer ve böbrek testleri, hemoglobin tayini, lökosit sayımı, düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein, kolesterol, glukoz). ED ölçümü Uluslar arası Eretil Fonksiyon İndeksi'nin ilk 5 sorusu (IIEF-5) ile yapıldı.

## Eretil fonksiyon

923 hasta (%32.2) herhangi bir derecede ED'a sahipti (680 hafif, 143 hafif-orta, 63 orta, 37 ciddi). ED oranı, 20-30 yaş arasından, 41-50 yaş aralığına kadar stabil kalırken (%25.5 ve %28.9), 51-60 yaş arasından 71-80 yaş arasına kadar arttı (%37.5 ve %71.2).

Ciddi ED; 20-30 yaş arasında %0.4, 41-50 yaş arasında %0.5, 71-80 yaş arasında ise %9.6 oranında bulundu.

## ED için risk faktörleri

Diabetes mellitus, hiperlipidemi, alt üriner sistem semptomları (AÜSS), psikolojik stres ED varlığına bağlı olarak anlamlı olarak farklı idi. Fiziksel aktivite ise istatistiksel anlam sınırında idi. Çok değişkenli analizlerde; yaş, AÜSS (</>7), fiziksel aktivite (haftada <1 ve >1), psikolojik stres (var veya yok), hipertansiyon, diabetes mellitus ED ile anlamlı ilişkili bulundu. Analiz yapılan ancak ED ile korele olmayan faktörler; vücut kitle indeksi, sigara kullanma alışkanlığı, alkol tüketimi ve kalp hastalığı idi. Yaş ve diabetes mellitus ED üzerinde en güçlü etkiye sahipti. 61-70 yaş arasındaki erkekler, 51-60 yaş erkek grubuna göre iki kat daha fazla ED riski taşıyorlardı. Diabetes mellitus ED riskini üç kat artırıyordu. Fiziksel aktivite, psikolojik stres, hipertansiyon, AÜSS, farklı yaş gruplarında nispeten sabit bir etkiye sahipti.

## Tartışma

**Bu çalışmada IIEF-5 kullanılarak ED prevalansı ve risk faktörleri incelenmiştir. Bu çalışmanın güçlü yönleri şunlardır:**

1. Çalışmadaki tüm katılımcılar bir doktor tarafından değerlendirilmiştir. Posta taraması değildir.
2. Valide edilmiş IIEF-5 kullanılmıştır. Önceki 23 çalışmanın sadece 3'ünde IIEF-5 kullanılmıştır. 20 çalışmada ise tek soru ile ED değerlendirilmiştir. ED'un açık bir tanımı her çalışmada yoktur.
3. Posta ile yapılan taramalarda yanıt oranı %40'a kadar düşebilmektedir. Bu çalışmada aktif bir katılım sağlanmıştır.

Bu çalışmanın sınırlı yanları şunlardır: Standart epidemiyolojik örnekleme olmamıştır. Bu nedenle seçim öngörüsü dışlanamaz. Ancak çalışma grubunun Viyana erkek nüfusunun iyi bir göstergesi olduğunu düşünüyoruz (Yaş, diabetes mellitus prevalansı ve hipertansiyon açısından). Ancak sigara kullanma alışkanlığı bu çalışmada Viyana nü-



fusundan daha azdı (%25).

Yaşlı grupta spor aktiviteleri biraz daha fazla idi. Bunun iki nedeni olabilir. Bu çalışmada >60 yaş grup erkek sağlığına önem veren bir gruptu ve bu nedenle daha sportiflerdi. Ayrıca Avusturya'da 60 yaş emeklilik sınırındadır. Erkeklerin fiziksel aktivite yapmaya daha çok zamanları vardır. Diabetes mellitus 61-70 yaş arası erkek grubunda standart Viyana nüfusuna göre daha az idi (%3.8 ve %10). Avrupa kökenli iki çalışmada ED prevalansı %19 bulunmuştur. Viyana'da yapılan başka bir çalışmada ED tek bir soru ile değerlendirildi ve ED prevalansı %19.8 idi. Önemli metodolojik farklılıklara rağmen tüm geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarda ED prevalansı yüksek olarak bulunmuştur ve prevalans dramatik olarak yaş ile artmaktadır. Altıncı dekattaki erkeklerin %50 kadarında ED'un bazı dereceleri olabilmektedir. Bu çalışmada ED oluşumunda en önemli risk faktörü yaştır. Bundan önceki çalışmalarda da aynı bulgu saptanmıştır.

Bu çalışmaya göre 20-40 yaş arasındaki erkeklere göre elli yaşlardaki erkeklerde 1.7 kat, altmışlı yaşlardaki er-

kekler de 3.3 kat daha fazla ED görülmektedir. Yaş dışında diabetes mellitus, hipertansiyon, periferik damar hastalığı ve kardiyak problemler diğer risk faktörleridir.

2010 hastayı içeren bir İtalyan çalışmasında sigara kullanma alışkanlığı bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ise sigara önemli bir risk faktörü olarak bulunmadı. Bu farklılığın nedeni açık değildir. Azalmış fiziksel aktivite ED için bir risk faktörüdür. Psikolojik stres ED ile anlamlı olarak ilişkili idi. Ayrıca AÜSS'da ED oluşumunda önemli bir risk faktörü idi.

Sonuç olarak, bu çalışma valide edilmiş bir sorgulama ile Avusturya'da ED prevalansı çalışmasıdır. Yaş en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, AÜSS, azalmış fiziksel aktivite ve stres'de ED ile ilişkili faktörlerdir.

#### **Çeviri:**

**Doç. Dr. Ali Atan, Dr. Altuğ Tuncel**

**Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

**3. Üroloji Kliniği**

# Peyroni hastalığının cerrahi tedavisi: Bukkal mukozadan serbest otogreft kullanılarak plağın çıkarılması

T. J. Shiosvili, A. P. Kakonashvili  
Eur Urol 48:129-135, 2005

**Giriş:** Peyroni hastalığı, önemli sayıda orta yaş erkeği etkileyen, tunika albuginea ve korpus kavernoza'da enduratif plak gelişiminin eşlik ettiği bir hastalıktır. Özellikle ağırlı ve dorsal deformasyonlu (30 dereceden fazla) erekte penis olgularında, kontralateral taraftan plikasyon veya plak çıkarılmadan tunika albuginea'nın rezeke edilmesi gibi cerrahi işlemler, her zaman etkili değildir. Bu nedenle, bio-materyal transplantasyonları kullanılmıştır. Serbest doku transplantasyonundan sonra, revaskülarizasyon ve adaptasyon açısından en iyi sonuçlar, elastisite ve uzamanın en iyi olduğu bukkal mukoza yamaları ile sağlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Peyroni hastalığı olan 26 hasta, 1997-2003 yılları arasında izlenmiştir. Hastalarda, operasyon öncesinde Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi (IIEF), plak muayenesi, erekte penisin kurvatur açısı ve yönünü belirlemek için iki açıdan fotoğrafının çekilmesi, B-mod ve renkli Doppler USG ile plağın boyutu, yapısı ve çevreleyen damar yapısının incelenmesi, Peno- Brachial İndeks (PBI-20 mg. papaverin enjeksiyonu öncesi ve sonrasında full tūmesans, pik sistolik ve end diastolik fazlarında), Rezistans İndeks ve tam rijidite fazında penis tabanının tam ortasından meatusa kadar olan tam penil uzunluk ile kurvatur açısı ve yönü tespit edilmiştir. Plak gelişiminin aktif fazı tamamlandıktan sonra ve yeterli demarkasyon, manuel ve sonografik olarak doğrulandıktan sonra, hastalar cerrahiye alındılar. Yüz ve bukkal mukozanın, %4'lük klorheksidin ile temizliğini takiben, bukkal mukozadan serbest yamalar hazırlandı ve 7-10 dakika süreyle aynı solüsyona konuldu. Submukozal yüzeyi ile longitudinal olarak korpus kavernozauma yerleştirildi ve çevresinden, 5/0 vicryl veya dixon ile dikilir. Yama, ortasından longitudinal olarak 1-2 cm. insize edilerek, yama altında oluşabilecek bir hematoma için güvenli drenaj sağlandı. Eniste? rezidü deformasyon kalması durumunda (5 dereceden fazla), karşı tarafta konveks bölümün ortasından oval bir T. albuginea yaması rezeke edildi. Tunika albugineadaki bu defekt 5/0 vicryl veya dixon ile sütüre edildi. Operasyondan 2 ay

sonra cinsel ilişkiye izin verildi.

**Sonuçlar:**Ortalama hasta yaşı 48,3±3,4 (40-62 arasında) olup, hastalardan 12 tanesi diabetikti. Tablo 1'de klinik göstergelerine göre hastalar verilmektedir. Tablo 2'de cerrahiden sonra ortalama üç yıl içindeki klinik sonuçlar görülmektedir.

**Tablo 1.**

Klinik veriler	Hasta sayısı	%
<b>Hastalığın süresi (yıl)</b>		
<1	3	11,5
1-3	20	77
>3	3	11,5
<b>Erekte penil kurvatur açısı</b>		
30-45	5	19,2
>45'ten <90'a	17	65,4
90	4	15,4
<b>Penis kısalması</b>		
0,5-1	5	19,2
>1 den <1,5 a	18	69,2
1,5-2,5	3	11,6
<b>Hastaların semptomları</b>		
Ereksiyonda ağrı ve koitusun olmaması	18	69,2
Koitus zorluğu	4	15,4
Kozmetik rahatsızlık	4	15,4
<b>Deformasyonun yeri</b>		
Dorsal	14	53,8
Dorsolateral	11	42,4
Ventrolateral	1	3,8

**Tartışma:** Cerrahi sonrasında, 26 hastanın 24'ünde (%92,3) peniste tam düzelme olduğu, ağrının kesildiği ve cinsel yaşamın düzeldiği görüldü. İki hastanın (%7,7) ise penil deformasyonu devam etmekteydi (10 dereceden az), ancak cinsel ilişkiye mani olmamaktaydı. Penil kurvatur açısı 90 dereceden fazla olan 4 hastada, büyük bukkal mukoza yaması (7x2,5 cm) ve diğer yüzden Nesbit operasyonu gerekmişti. Bu hastalarda, yaklaşık 1 cm penis kısalığı oluştu. İki hasta (%7,7), parsiyel bir ereksiyon zayıf-

Tablo 2.

İndeksler	Cerrahiden 2-6 ay sonra, hasta sayısı	Cerrahiden 1 yıl sonra, hasta sayısı	Cerrahiden 3 yıl sonra, hasta sayısı
Düz penis	24 (%92,3)	22	24
Önceki uzunluğun yeniden düzenlenmesi	22 (%84,6)	22	22
Kurvaturde azalma	2 (%7,7)	2	2
Kurvatur rekürrensi	0	0	0
Penil kısalma	4 (%15,4)	4	4
Ereksiyonda azalma	2 (%7,7)	2	2

lığından şikayetçi olup, çoğunlukla diabetik vaskulopati ile ilişkilendirildi. Biomateryal olarak bukkal mukozanın kullanılması ile cerrahi sonuçları özetlediğimizde, sonuçlar olumlu görünmektedir. Literatürde, karşılaştırma amacıyla, bu çalışmanın analoguna rastlayamadık. Ancak, venöz yamaların kullanıldığı önceki çalışmalarla, bu veriler karşılaştırılabilir.

**Karar:** Bukkal mukoza, serbest transplantasyon ile yüksek adaptasyon ve revaskularizasyon yeteneği gösterir. Oldukça iyi anatomik ve fonksiyonel klinik sonuçlar

verir, çekilme yapmadan sabit elastisitesini korur. Tarif edilen metot basit olup, kliniklerde geniş olarak kullanım açısından Peyroni hastalığının cerrahi tedavisinde tavsiye edilebilir.

#### Çeviri:

**Dr. Kemal Ener, Dr. Altuğ Tuncel, Doç. Dr Ali Atan  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
3. Üroloji Kliniği**

## Diabetik erkeklerdeki erektil disfonksiyonda Apomorfin SL'nin klinik etkinliği

P Gontero, R D'Antonio, G Pretti, F Fontana, M Panella, E Kocjancic, G Allochis ve B Frea  
International Journal of Impotence Research (2005) 17, 80-85

Diabetik erkekler erektil disfonksiyona (ED), non-diabetik erkeklerden 2 kat fazla yatkındır. Ayrıca ereksiyon problemleri diabetik hastalarda daha genç yaşta belirmektedir ve bu durum non-diabetik popülasyona göre yaşam kalitesini daha fazla bozmaktadır. Diabetli hastalarda ileri glikasyon ürünlerinin artması ve non-adrenerjik, non-kolinergik sinir sonlanmalarının erken ölümü nedeniyle oluşan endotelial hücre hasarı, kavernoza dokudaki NO konsantrasyonunu azaltmaktadır. İkincil mesajcı olan NO'nun azalması ise kavernoza düz kasların relaksasyonu için güç kaynağı olan siklik guanosin monofosfat üretiminin de azalmasına yol açmaktadır. ED tedavisinde yaygın olarak kullanılan fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, NO stimülasyonuna verilen yanıtı artırarak etki göstermektedir. Diabetik hastalarda bu moleküllerin gösterdiği yetersiz etki düşük NO seviyeleri ile açıklanabilir. Bu nedenle diabetik ED hastalarının tedavisinde alternatif bir ilaç için araştırma yapılması uygun bulunmuştur.

Selektif dopamin agonistleri gibi santral sinir sisteminde D1 ve D2'ye etki eden Apomorfin SL, cinsel uyarıyla oluşan nörolojik sinyalleri arttıran eşsiz bir mekanizmaya sahiptir. Böylece penil düz kaslarda relaksasyonu sağlamak için santral sinir sisteminden periferde daha çok sinyal iletilmektedir. ED'li hastaların geniş serilerini içeren faz II-III çalışmalar Apomorfin SL'in erektil fonksiyonda iyileşme sağladığını göstermiştir. Bu ilaç hızlı etkilidir ve ortalama 15 dakika içerisinde cinsel ilişkide daha fazla spontaniteye imkan veren bir klinik cevap sağlamaktadır.

Bu çalışma diabetik hastalarda plasebo ve 3mg apomorfin dozunun klinik etkinliğini değerlendirmeyi amaçlayan spontan, çift-kör ve randomize kontrollü bir çalışmadır. En az 3 ay süreyle ED hikayesi olan ve daha önce tedavi almamış diabet hastası 154 erkek değerlendirilmiştir. Major psikiyatrik hastalık, penil deformite, diyabetle ilişkisiz nörolojik hastalık ve yüksek riskli kardiyovasküler hastalık saptananlar veya sabit bir partneri bulunmayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastaların tümünden uluslararası erektil fonksiyon indeksi anketinin (IIEF) erektil fonksiyon kısmını doldurmaları istenmiştir.

Düşük total serum testosteron seviyesi saptanan veya

IIEF'in erektil fonksiyon kısım skoru 24'ün üzerinde olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kalan hastaların randomizasyonu yapılarak cinsel ilişkiden 15 dakika önce bir sublingual Apomorfin SL/plasebo tablet almaları sağlanmıştır. Bundan 4 hafta sonra hastalardan, verilen tedavinin ereksiyonları iyileştirip iyileştirmediklerinin sorulduğu tek öğeli global etkinlik sorusunu (GEQ= Global Efficacy Question) yanıtlamaları ve IIEF anketinin erektil fonksiyon kısmını doldurmaları talep edilmiştir.

Plasebo grubundan 61, apomorfin grubundan 59 hasta değerlendirmeye alınabilmiştir. GEQ'ya olumlu yanıt verenler apomorfin grubunda %28, plasebo grubunda ise %21,15 olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde IIEF'in erektil fonksiyon kısmında en az 5 puanlık iyileşme şeklinde tanımlanan tedaviye yanıt yüzdesi iki grup arasında belirgin fark göstermemiştir (plasebo:%17,31, apomorfin %22,92). Genç ve HbA1c'si düşük hastalarda apomorfine yanıtın daha belirgin olduğu kaydedildiyse de, plasebo grubu ile anlamlı farklılık saptanmamıştır. Apomorfine cevap veren hastaların, daha iyi glisemik kontrole ve penil renkli doppler US parametrelerine göre daha az penil hemodinamik bozukluğa sahip hastalar olduğu gözlenmiştir. Bunun aksine, ED şiddetinin klinik indikatörü olan IIEF skorunun tedavi etkinliğinin prediktörü olmadığı görülmüştür. Bir veya daha fazla komorbidite varlığına göre hastalar gruplandığında, tedaviye yanıt oranında belirgin bir fark saptanmamıştır. Bildirilen tek yan etki olan bulanık apomorfin verilen grupta %9, plasebo verilen grupta %8 olarak bildirilmiştir. Hiçbir hasta yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmamıştır.

Bütün bunların ışığında ve olumlu tolerans profili göz önüne alındığında Apomorfin SL, değişik derecelerde ED'si olan diabetik hastaların ilk seçenek tedavisinde alternatif olarak kullanılabilir.

### Çeviri:

**Dr. Ege Can Şerefoğlu**

**Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

**2. Üroloji Kliniği**

## Erektile disfonksiyon tedavisinde maksi -K kanal açıcıları

Boy KM, Guernon JM, Sit SY, Xie K, Hewawasam P, Boissard CG, Dworetzky SI, Natale J, Gribkoff VK, Lodge N, Starrett JE Jr *Bioorganic Et Medicinal Chemistry Letters*,14: 5089-5093, 2004

Maksi-K potasyum kanalları geniş iletimli voltaj ve kalisyum ile aktive olan potasyum kanallarıdır. Bu transmembran proteinleri alfa sub-unitelerinin homo tetramerik birleşimleri kanal yapısını oluştururlar. Nöronlar, kalp hücreleri ve düz kaslarında içeren uyarılabilir hücrelerin çoğunda bu şekilde dağılmışlardır. Penis ereksiyonu helisin arteriollerin ve trabeküler düz kasın relaksasyonu sonucu korpus kavernoza artmış kan akışı ile olur. Maksi-K kanal açıcıları membran hiperpolarizasyonuna ve dokunun gevşemesinin artmasına neden olurlar, böylece erektil disfonksiyonun yeni tedavisine katkıda bulunabilirler.

İnsan Maksi-K cRNA enjekte edilmiş oositlerde voltaj-klemp teknikleri ile ilgili ilk çalışmalar sonucunda birçok genel bilgiler oluşmuştur. Bazı aminler moleküllerin içine yerleştirildiklerinde Maksi -K kanallarını güçlü olarak açabilmektedirler. Bunların arasında n-metil piperazin ve piperidopiperidin en etkilileridir. Morfolin ve pirolidin güçlü aktivite düzeyleri sağlamaktadır. Tavşan korpus kavernoza kasılmış şeritlerinde bu bileşikler relaksasyon derecesine göre değerlendirilmiştir. Bir çoğunda Maksi-K kanal açılışı etkili doku relaksasyonuna yol açmamıştır. Bazı bileşiklerin doku penetrasyonunun olmamasına veya

doğal oluşmuş kanallara göre oositlerdeki kanalların farklılığına bağlı olabileceği söylenmiştir. Doku şerit çalışmasında aktif olan bileşiklerin ortak özelliği diamin yapısında olmalarıdır. Ketonların aktivitesi şeritlerde gözlenemezken, amidlerin doku gevşetme özellikleri görülmüştür. Örneğin izonipekotamid bazlı amidler, amino alkoller doku relaksasyon aktiviteleri ile birlikte aktif maksi-K açıcılar için zengin bir sınıf oluşturmuştur. Derive piperazinler kadar basit aminlerde güçlü özellik göstermiştir. Bu çalışmada sunulan en etkili Maksi-K kanal açıcılarının ortak özelliği H bağlı akseptör bölge ve yan zincirlerinde uzak bir amino grubu varlığıdır. Bu yapıların gözlenen aktivitede sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Quinolonlar doku preperatlarında olduğu kadar, invitro olarakta Maksi-K kanallarının potent açıcıları olmaları açısından önemlidir. Bu bileşiklerin in vivo özelliklerinin anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Çeviri:

**Doç Dr Hakan Kılıçarslan**

**Uludağ Üniv Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

## Erektile disfonksiyon tedavisinde maksi -K kanal açıcıları

Boy KM, Guernon JM, Sit SY, Xie K, Hewawasam P, Boissard CG, Dworetzky SI, Natale J, Gribkoff VK, Lodge N, Starrett JE Jr *Bioorganic Et Medicinal Chemistry Letters*,14: 5089-5093, 2004

Maksi-K potasyum kanalları geniş iletimli voltaj ve kalisyum ile aktive olan potasyum kanallarıdır. Bu transmembran proteinleri alfa sub-unitelerinin homo tetramerik birleşimleri kanal yapısını oluştururlar. Nöronlar, kalp hücreleri ve düz kaslarında içeren uyarılabilir hücrelerin çoğunda bu şekilde dağılmışlardır. Penis ereksiyonu helisin arteriollerin ve trabeküler düz kasın relaksasyonu sonucu korpus kavernoza artmış kan akışı ile olur. Maksi-K kanal açıcıları membran hiperpolarizasyonuna ve dokunun gevşemesinin artmasına neden olurlar, böylece erektil disfonksiyonun yeni tedavisine katkıda bulunabilirler.

İnsan Maksi-K cRNA enjekte edilmiş oositlerde voltaj-klemp teknikleri ile ilgili ilk çalışmalar sonucunda birçok genel bilgiler oluşmuştur. Bazı aminler moleküllerin içine yerleştirildiklerinde Maksi -K kanallarını güçlü olarak açabilmektedirler. Bunların arasında n-metil piperazin ve piperidopiperidin en etkilileridir. Morfolin ve piroolidin güçlü aktivite düzeyleri sağlamaktadır. Tavşan korpus kavernoza kasılmış şeritlerinde bu bileşikler relaksasyon derecesine göre değerlendirilmiştir. Bir çoğunda Maksi-K kanal açılışı etkili doku relaksasyonuna yol açmamıştır. Bazı bileşiklerin doku penetrasyonunun olmamasına veya

doğal oluşmuş kanallara göre oositlerdeki kanalların farklılığına bağlı olabileceği söylenmiştir. Doku şerit çalışmasında aktif olan bileşiklerin ortak özelliği diamin yapısında olmalarıdır. Ketonların aktivitesi şeritlerde gözlenemezken, amidlerin doku gevşetme özellikleri görülmüştür. Örneğin izonipekotamid bazlı amidler, amino alkoller doku relaksasyon aktiviteleri ile birlikte aktif maksi-K açıcılar için zengin bir sınıf oluşturmuştur. Derive piperazinler kadar basit aminlerde güçlü özellik göstermiştir. Bu çalışmada sunulan en etkili Maksi-K kanal açıcılarının ortak özelliği H bağlı akseptör bölge ve yan zincirlerinde uzak bir amino grubu varlığıdır. Bu yapıların gözlenen aktivitede sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Quinolonlar doku preperatlarında olduğu kadar, invitro olarakta Maksi-K kanallarının potent açıcıları olmaları açısından önemlidir. Bu bileşiklerin in vivo özelliklerinin anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Çeviri:

**Doç Dr Hakan Kılıçarslan**

**Uludağ Üniv Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

## Erektile disfonksiyon hastaları neden efektif sildenafil (viagra) tedavisini bırakıyorlar?

T Klotz, M Mathers, R Klotz ve F Sommer  
International Journal of Impotence Research (2005) 17, 2-4

Erektile disfonksiyon (ED) tatmin edici bir cinsel performans için yeterli penil ereksiyonun başlatılmaması ve/veya sürdürülememesi olarak tanımlanmıştır. Sildenafil, vardenafil ve tadalafil gibi oral fosfodiesteraz 5 (PDE5) inhibitörleri ED'li erkeklerde %73,8 oranında tercih edilen ve %60-80 etkili bir tedavi seçeneğidir. Bildirilmiş etkinliğine ve hasta memnuniyetine rağmen sildenafil tedavisinden başlangıçta tatmin olan hastaların uzun dönem memnuniyeti henüz değerlendirilmemiştir. Bu çalışmanın amacı, sildenafil tedavisine başlanan ve tedavi etkinliği bildirilen hastalarda tedavi bırakma oranlarını ve sebeplerini belirlemektir.

Bu prospektif çalışmaya 6 aydan uzun süredir ED şikayeti olan ve 50 yada 100mg. oral sildenafil tedavisine başlanan hastalar dahil edilmiştir. İlk reçetenin (4 tablet) alımını takiben hastalara, vajinal penetrasyonun da gerçekleştiği bir cinsel ilişkiyi birkaç defa tamamlayıp tamamlayamadıkları sorulmuştur ve olumlu yanıt veren 234 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 161 tanesi (%69) ilk reçeteyi aldıktan sonraki 6 ay içinde ikinci bir sildenafil reçetesi için doktora başvurmuştur.

Sildenafil tedavisinden fayda gördüğü kaydedilen ve ilk reçeteyi aldıktan sonraki 6 ay içerisinde ikinci bir sildenafil reçetesi için doktora başvurmayan 73 hastanın (%31) tedaviyi bıraktıkları kabul edilmiştir. Daha sonra bir telefon anketi yapılarak hastaların tedaviyi bırakma sebepleri sorulmuştur.

Hastaların dördüne (%5) telefonla yada posta yoluyla ulaşılamamıştır. Üç hastada ise (%4) malign tümör veya kalça protezi gibi komorbid bir durum belirmiştir ve bir hasta pankreatik karsinomadan ölmüştür. Cinsel ilişki için imkan yada istek yokluğu 33 hastada (%45) tedaviyi bırakma sebebi olarak kaydedilmiştir. Hastaların ondokuzu

ise (%23) bu zaman aralığında partnerlerinin cinsel ilgi göstermediğini bildirmiştir. Sadece 9 hasta (%12) ilacın fiyatının yüksekliği nedeniyle tedaviden vazgeçtiğini, 4 hasta ise (%5) rinit veya baş ağrısı gibi yan etkiler nedeniyle ilacı bıraktığını belirtmişlerdir.

Bu çalışmada yeralan 234 hastanın yaklaşık %30'unun ikinci bir sildenafil reçetesi için doktora başvurmaması, ED tedavisi gerekliliğinin birçok dış faktörden etkilendiğini göstermektedir. Bu hastaların daha ileri yaşlı olduğu (ortalama 62,7) ve genelde durumsal yada partnere bağlı sebeplerle tedaviyi bıraktıkları belirlenmiştir. İlacın fiyatının tedaviyi bırakmada daha az önemli olduğu gözlenmiştir. Yan etkiler nadiren tedaviyi bırakma nedeni olmuştur.

Cinsel yaşamdan tatmin olmama durumunun birlikteliği söz konusu ise ED tedavisinin gerekli olduğunu belirten Köln çalışmasında (Braun ve ark.) erkeklerin %6,9'unun ED tedavisine ihtiyaç duyduğu saptanmıştır ki bu oran belirgin olarak ED prevalansından (%19,2) düşüktür. Bu durum seksüel disfonksiyonu olan her erkeğin tedavi gerektirecek rahatsızlık yada mutsuzluk duymadığını göstermektedir. Bununla birlikte, sildenafil tedavisini bırakan hastalar cinsel aktivitede bulunacakları zaman ED şikayetini gidermek için etkili bir tedavinin olduğunu bilmektedir. Bu durum ED şikayetlerine bağlı rahatsızlığı azaltmaktadır ve hastaların büyük bir kısmı cinsel ilişkide bulunmasalar bile etkili bir PDE5 inhibitörüne erişiminin olduğu bilgisiyle tatmin olmaktadır.

### Çeviri:

**Dr. Ege Can Şerefoğlu, Doç. Dr. Mesut Gürdal**  
**Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi**  
**2. Üroloji Kliniği**

## Erektile disfonksiyonlu yaşlı erkeklerde sildenafil sitrata zayıf yanıtı öngören risk faktörleri

K. Park, J. H. Ku, S. W. Kim, J. S. Paick  
BJU Int 2005, 95: 366-370

Erektile disfonksiyon (ED) hayatı tehdit eden bir problem olmamakla birlikte, hayat kalitesini bozan bir sağlık sorunudur. Epidemiyolojik çalışmalar; ED prevalansının yaş ve kronik hastalıklar ile (Diabetes Mellitus-DM, hipertansiyon, depresyon ve kronik sigara içimi) arttığını göstermiştir.

ED tedavisinde 50-100 mg sildenafil kullanımına hastaların %74-82'si başarılı yanıt vermektedir. Ancak, radikal prostatektomi operasyonu geçiren ve ileri derecede DM'ü olan hastalarda başarılı yanıt oranı %20-30'lara kadar düşmektedir. Ayrıca, sildenafille yanıtızsızlık hipogonadizm ile de bire bir ilişkilidir. Bu çalışmada sildenafil yanıtızsızlığının risk faktörleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmaya en az 6 ay süreli kronik ED'si olan 60 yaş üzerindeki 162 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların detaylı anamnez alınarak fizik muayeneleri yapılmış ve kan basınçları ölçülmüştür. Standart kan testleri, serum glukoz düzeyi ve lipid profili ile değerlendirilmiş; hormon panelinde ise sabah saat 08-10 arasında alınan serum örneğinde prolaktin ve total testosteron düzeyleri ölçülmüştür. Farmakolojik ereksiyon testi intrakavernozal PG-E1 ile yapılmıştır. Hastaların seksüel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde IIEF skoru kullanılmış ve bu skorlamaya göre 6-10 arası şiddetli ED, 11-16 arası orta ED, 17-21 arası hafif-orta ED, 22-25 arası hafif ED ve 26-30 arası normal Unstabil kardiyak hastalığı olan ve nitrat içerikli ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan tüm hastalara standart doz olarak cinsel ilişkiden 1 saat önce 50 mg sildenafil verilmiş, ancak hastaların tolerans düzeylerine ve ilaç etkinliğine göre doz 100 mg'a çıkarılmış veya bir hastada olduğu gibi 25 mg'a düşürülmüştür.

Tedaviden 8 hafta sonra hastalar IIEF skoru ile tekrar değerlendirilmişlerdir.

Çalışmaya dahil edilen 162 hastanın 76'sının (%47) sildenafil tedavisine yanıt vermiştir. Hastaların 44'ü (%58) 100 mg, 31'i (%41) 50 mg ile başarılı sonuç gösterirken,

1 hasta 25 mg sildenafille yanıt vermiştir.

İstatistiksel değerlendirmede kontrolsüz DM varlığı, sigara tüketimi, hipogonadizm varlığı ve düşük EF skoru (<17) olan hastaların sildenafil yanıtı yetersiz olarak saptandı.

En sık görülen yan etkiler baş ağrısı (%22) ve yüzde kızarıklık (%15) olarak tespit edildi.

Sildenafil 1998 yılından beri 100'ün üzerinde klinik çalışmada ve 8000'in üzerinde ED'li hastada kullanılmıştır. Bu çalışmaların ortak sonuçları göre: %56.8-67.6 oranında başarılı yanıt rapor edilmiştir.

Sildenafil etkinliği ED'un şiddeti ile ilişkilidir. Hafif ED'da etki yüksek iken, şiddetli ED'da etkinlik

%47 civarındadır. Ayrıca yaş ile etkinlik arasında da yakın korelasyon vardır. Komorbid patolojilerin varlığı, özellikle hipogonadik bireylerde sildenafille yanıtızsızlık oranı yüksektir. Bu durum androjenlerin nörovasküler mekanizmalar üzerine direkt etkisinin azalmış olmasından kaynaklanmaktadır. Rat penisinde yapılan çalışmalarda, testosteron ve metaboliti olan 5\_DHT'nin nöronal NO sentaz gen ekspresyonunu uyardığı ve NO sentezinin arttığı ve bu durumun ereksiyonla sonuçlandığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada testosteron ilavesinin PDE-5 gen ekspresyonu ve penil NO sentaz aktivitesini artırdığı gösterilmiştir.

Ayrıca EF skoru düşük olan hastalarda sildenafille yanıtızsızlık oranı daha yüksek bulunmuştur.

İnsanlarda yapılan çalışmalarda da, serbest testosteron düzeylerinin, kavernoza arter pik sistolik hızı ve rezistivite indeksi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Arteriyojenik ED'si olan, düşük veya normal androjen düzeyi olan hastalara, kısa süreli testosteron ilavesinin kavernoza kan akımında ve dolayısıyla sildenafille yanıt oranında artışla sonuçlandığı gözlenmiştir. Sildenafille yanıtızsız olgularda da testosteron replasmanının tedaviye yanıtı artırdığı saptanmıştır.

İntrakavernozal PG-E1 enjeksiyonuna yanıt ile sildenafil etkinliği arasında ilişki kurulamamıştır. Bu durum etki



mekanizmalarındaki farktan kaynaklanıyor olabilir. PG-E1 cAMP üzerinden etki gösterirken, sildenafil cGMP üzerinden etki etmektedir.

Sigara içimi endotelial disfonksiyon yaparak ED patofizyolojisinde önemli rol oynar. Sigara içenlerde endotel bağımlı vasküler yanıtta bozulma ve NO salınımında azalma ile sildenafille yanıtı azalır. Bu çalışmada da kronik sigara içenlerde sildenafille yanıt belirgin olarak azalattığı ve sigarayı bırakanlarda sigara içmeye devam edenlere göre yanıt oranının arttığı gösterilmiştir.

Birçok çalışmada DM'nin sildenafil yanıtı azalmasının önemli sebeplerinden olduğu gösterilmiştir. DM'nin şiddeti, süresi, insülin tedavisi, metabolik kontrol ve vaskü-

ler komplikasyonlarının varlığı bu durumu belirleyen faktörlerdir.

Sonuç olarak ED'si olan yaşlı erkeklerin yaklaşık yarısı sildenafil tedavisine yeterli yanıt vermemektedir. Hastaların temel EF skoru, hipogonadizm varlığı ve sigara içimi sildenafil yanıtı azalması ile ilişkili en temel faktörlerdir. Ancak sigara içiminin bırakılması ve hipogonadik bireylerde testosteron replasmanı sildenafille maksimal yanıt sağlanmasında en önemli iki faktördür.

#### Çeviri:

**Arş. Gör. Dr. H. Serhat Ünal, Doç. Dr. M. Murad Başar**  
**Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

## Erektile disfonksiyonda (ED) sözlü terapilerde kişiler arası ilişki skalası ve psikolojik duyarlılık

Rosen R., Broderick G., Shabsigh R., Swindle R., Lockhart D., Cameron A.  
J Sex Med 2005; 2: 461- 468

**Giriş:** Tatmin edici bir cinsel performansa sahip olmak için gerekli olan ereksiyonu sağlayamamak ya da bunu devam ettirememek anlamına gelen ED, 40-70 yaş arası erkeklerin yaklaşık yarısını etkilemektedir. ED, bireylerin azalan sosyal ve psikolojik refahları, dolayısıyla da düşen yaşam kaliteleriyle ilgilidir ve bu çiftlerin yaşamlarında gerek duygusal ve fiziksel yakınlık gerekse de ilişki ve cinsel hayat tatminine olumsuz yönde etki etmektedir. ED kompleks psikolojik ve kişisel sorunlarla ilgili olduğu halde ED terapilerini değerlendiren klinik çalışmalar genellikle önemli olabilecek diğer tedavi sonuçlarına ilgi göstermemektedirler. Bu arada, mevcuttaki cinsel işlev ya da yaşam kalitesi üzerindeki araştırma metotlarına ED'yle ilgili daha geniş sonuçlara ulaşmak ve tedavi yöntemlerini değerlendirmek üzere geliştirilen PAIRS yöntemi oluşturulmuştur. PAIRS 3 kavramsal alanı ölçer: cinsel özgüven, spontanlık ve zaman endişesi.

Cinsel işlevsizlik, erkeklerin cinsel performanslarına olan güvenlerini etkilemektedir ki bu da cinsel işlevin önemli bir psikolojik boyutudur. Cinsel performans belirsizleştikçe, ED erkeklerin cinsel buluşmalarının(karşılaşma) zamanını ve spontanlığını da etkilemektedir. Bu arada, terapiyle cinsel performans tahmin edilebilir ve güvenilir hale geldikçe, erkekler, partnerlerinin ihtiyaçlarına cevap verebilmede kendilerini daha güvenli hissetmeli ve daha çok spontanlıkla, daha az zaman endişesini yaşayabilmektedir.

Bu çalışma değişik farmakolojik karakterdeki 2 PDE5 inhibitörünü kullanarak PAIRS alanlarının hassasiyetini ölçmektedir. Bu 2 PDE5'den biri, sildenafil, diğeri ise tadalafil'dir. Bu ilaçların değişik karakteristiklerinden dolayı eğer tadalafil daha yüksek cinsel özgüven ve spontanlık, daha az zaman endişesi skorlarıyla bağdaşırsa PAIRS alanlarının

tedaviye duyarlı olduğu hipotez edilecektir.

### Yöntem:

Çalışma 1: 6 aylık tadalafil kullanımını bitiren (burada 1 anket) ve daha sonra 2 aylık sildenafil kullanacak (bitirdikten sonra 1 anket daha) olan 82 erkek.

Çalışma 2: 3 haftalık bir sildenafil tedavisi, ardından 9 haftalık tadalafil tedavisi gören 64 erkek. (tek anket)

Çalışma 3: 12 hafta sildenafil yada tadalafil, sonraki 12 hafta ilk kullandığının dışındakiyle bir tedavi gören 63 erkek.(tek anket)

### Sonuç:

Çalışma 1: Birinci çalışmanın sonucunda tadalafil ile tedavi edilen erkeklerin, 2 ay sildenafil'le tedavi edilenlere oranla daha yüksek cinsel özgüven ve spontanlık, daha az zaman endişesi skoru gösterdikleri görüldü.

Çalışma 2: İkinci çalışmanın sonucunda tadalafil ile tedavi edilen erkeklerin, sildenafil'le tedavi edilenlere oranla daha yüksek cinsel özgüven ve spontanlık, daha az zaman endişesi skoru gösterdikleri görüldü.

Çalışma 3: Üçüncü çalışmanın sonunda, ikinci dönem tedavisi sildenafil yerine tadalafil'le yapılan erkeklerin daha yüksek cinsel özgüven ve spontanlık, daha az zaman endişesi skoru gösterdikleri görüldü.

**Tartışma:** Değişik dizayn ve tedavi senaryolarına sahip 3 çalışmada PAIRS'in değişik ED tedavilerine karşı duyarlı olduğu görüldü. Sildenafil ile karşılaştırıldığında tadalafil'le tedavi edilen erkeklerin daha yüksek cinsel özgüven ve spontanlık, daha az zaman endişesi skoruna sahip oldukları ortaya çıktı.

### Çeviri:

Psk. Gülçin Şenyuva

Özel Cisem Polikliniği

## Prostat kanseri tedavisinde kullanılan kalıcı I-125 Brakiterapinin seksüel fonksiyona etkisi

N Mabeesh, J Chen, A Beri, A Stenger and H Matzkin  
Department of Urology, Tel Aviv Sourasky Medical Centre. Tel Aviv. Israel

Eretil disfonksiyon (ED), kürativ tedavi uygulanmış lokalize prostat kanserli hastaların ana problemidir. Geniş çalışmaların ve uzun dönem sonuçlarının yokluğu prostat brakiterapisinden sonra ED yaygınlığının ne ölçüde olduğunu açıklayamamaktadır. Literatürde kalıcı seed implantasyonundan sonra %6-53 ED gelişebileceğini göstermektedir. Genellikle uzun dönem izlem serilerinde potensin korunması düşük olarak verilmektedir. Brakiterapiye bağlı ED yi; İmplant öncesi potens durumu, hasta yaşı, ilave kullanılan eksternal-beam radyasyon, prostat glandına ve penis köküne uygulanan radyasyon dozu ve diabet gibi birçok faktör ağırlaştırmaktadır. DiBiase ve ark. postimplant ED'nin nedeni olarak sinir demeti ve vasküler yapılara olan radyasyon hasarını ileri sürmüşler. Bazı çalışmalar da ise penis köküne aktarılan radyasyon dozu ile kuvvetli bağlantı kurulurken karşıt yönde çalışmalar yayınlanmıştır.

Bu çalışmada prospektif olarak, prostat kanseri tedavisi için kalıcı I-125 brakiterapi uygulanmış hastalarda erektil fonksiyon değerlendirilmiş. Değerlendirmede Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF) ve Global değerlendirme sorgu formu (GAQ) kullanılmış. Mayıs 98- Aralık 2003 tarihleri arasında 378 hastaya brakiterapi uygulanmış. Hasta seçimi; Klinik evre T1c-T2b, gleason skoru  $\leq 7$ , PSA düzeyi  $\leq 20$ ng/ml ve hayat beklentisi en az 10 yıl olarak seçilmiş. Prostat boyutu  $>50$  cc olanlara gland boyutunu düşürmek ( $<50$  cc) için implant öncesinde ortalama 4 ay (3-6 ay) kombine androjen blokajı uygulanmış. Tedavi edilen 378 hastanın 220'si minimal 2 yıl takip edilmiş, 220 hastanın 131'i brakiterapi öncesinde seksüel aktif hastalardı ve erektil fonksiyon skoru  $\geq 11$  miş. Bu 131 hasta ortalama 3 yıl (2-5) takip edilmiş (Çalışma grubu). Hastaların çalışma süresince herhangi bir zamanda sildenafil kullanmasına izin verilmiş. Hastalara 145Gy-160Gy periferel doz brakiterapi uygulanmış ve 1 ay sonra postimplant dozimetrik kontrol CT eşliğinde yapılmış. Bütün hastalara tedaviden 1 hafta öncesinden başlayarak postimplant 1.aya kadar alfa bloker tedavi verilmiş. Hastalara pre ve postimplant IPSS (uluslararası prostat semptom skoru) değerlendirmesi yapılmış. Hastaların çoğunda ilk

6-9 ay kötü üriner semptomlar saptanmış ancak IPSS'in preimplant değerlere gelmesinin 9-18. ayı bulduğu tespit edilmiş. Hastaların erektil fonksiyon skoru ilk 2 yıl boyunca 3 ayda bir değerlendirilmiş ve sildenafil kullananlar hariç brakiterapiden sonraki 3 ayda düştüğü ve birinci yılın sonuna doğru düzelmekte olduğu ve I-125 brakiterapiye ilave edilen neoadjuvan hormonoterapiye bakılmaksızın en azından 2 yıldan fazla süre değişmeden kaldığı saptanmış. Çalışma grubundaki 131 hasta 2 ayrı gruba ayrılmış, Grup1: 80 hasta sadece brakiterapi ile tedavi edilen ve Grup 2: 51 hasta brakiterapiye ilave olarak önceden prostat boyutunu küçültmek için neoadjuvan hormonoterapi verilenler arasında erektil fonksiyonun değişimleri izlenmiş. Grup 2 nin IIEF skoru 6. ayda Grup 1'e göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ancak 1.yıl izlem sonucunda Grup 2' nin erektil fonksiyonunun düzelmesi yavaş olmakla birlikte IIEF skoru açısından anlamlı fark saptanmamıştır. GAQ analizleri ise hastaların %45-50 inin tedaviden sonraki 3 yıl boyunca herhangi bir medikasyon almadan seksüel fonksiyonlarından memnun olduklarını ortaya çıkarmış ve ilave olarak hastaların %30'nun sildenafil gibi farmakolojik desteklerle seksüel performansından memnun oldukları bildirilmiştir. Total olarak %75-80 hastanın brakiterapi sonrasındaki 1-3 yılda tatmin edici seksüel fonksiyonuna kavuştuğu belirtilmiştir.

Lokalize prostat kanseri tedavisinde kalıcı radioaktif implantlarla yapılan prostat brakiterapisi giderek popülarite kazanmaktadır. Diğer tedavi alternatifleri ile karşılaştırıldığında, brakiterapi seksüel fonksiyonun korunması ve istenmeyen yan etkilerin azlığı ile göze çarpmaktadır. Sonuçta kalıcı implantlarla yapılan brakiterapinin (beraberinde hormonoterapi olsun veya olmasın) erektil fonksiyon üzerine olan zararlı etkileri geri dönüşümlüdür ve düzelmeye, çoğu hastada muhtemelen tedaviden 1 yıl sonra olmaktadır.

### Çeviri:

Doç. Dr. Emin Özbek, Op. Dr. Sinan Levent Kireççi  
Vakıf Gureba Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

## Erektile disfonksiyonunun insidansına alt üriner sistem semptomlarının etkisi

Rosen R., Broderick G., Shabsigh R., Swindle R., Lockhart D., Cameron A.  
*J Sex Med* 2005; 2: 461-468

Yaşlı popülasyonda alt üriner sistem semptomları (LUTS) ve erektil disfonksiyon (ED) önemli problemlerdir ve hayat kalitesinde önemli bir rol oynamaktadır. Daha önceki çalışmalarda ED'nin prevalansı LUTS'un varlığı ve şiddeti ile ilişkili olarak bulunmuştur. ED'nin prevalansı orta şiddetli LUTS'u olanların %66'sında, şiddetli LUTS olanların %82'sinde ve LUTS olmayanlarda %25 olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmada, popülasyona dayalı izleme çalışma yapılmış ve 1924, 1934 veya 1944 yıllarında doğan geniş erkek kitleleri çalışmaya alınmıştır. Bu popülasyonun (3152) sosyodemografik durumu, yaşam standardı, ilaç kullanımı ve sağlık durumu, alt üriner sistem semptomları, ereksiyon kabiliyeti ve ereksiyon sorunları hakkındaki endişeleri hakkında bilgileri içeren kendilerinin doldurdıkları bir anket ile değerlendirildi. Erkeklerin 2198'i (%70) anketi 1994 yılının ilk 4 ayında tamamladılar, ancak bunların 257'si çalışmadan çıkartıldı. Böylece 1941 erkek (%62) çalışmada yer almıştır. Aynı anket 5 yıl sonra Mayıs 1999'da 2864 erkeğe gönderilmiştir. 2133 erkek (%75) anketleri geri göndermiş, bunlardan 287'si erektil disfonksiyon hakkındaki eksik bilgi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Böylece 1999 çalışmasında 1846 (%64.5) erkek yer almıştır. Ortalama 1683 (%59) (yaşayan ve ilgili) erkek araştırmaya yanıt vermiştir. Bunların %41'i çalışmaların herhangi birinde erektil fonksiyon hakkında eksik bilgi nedeniyle çalışmadan çıkartılmış ve böylece 1442 erkek takip çalışmasında yer almıştır. Erektile disfonksiyonlu 312 erkek ve radikal prostatektomi geçiren 4 erkek incelemeden çıkartılmıştır. Final çalışma popülasyonunda erektil disfonksiyonu olmayan 1126 erkek yer almıştır.

Erektile fonksiyon hakkında birine veya her iki çalışmaya yanıt vermeyen 241 erkek, her iki çalışmaya cevap veren 1442 erkeğe nazaran ortalama 6.5 yıl daha yaşlıydılar ve bunlarda kalp hastalığı (%15.5'e karşı %25.3) ve diya-

bet daha sıkı (%6.4'e karşı %12.4). Her iki grupta obezite, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık eşit sıklıkta izlendi. Erektile disfonksiyon 2 soruyla değerlendirildi: İlişkiye başlamadan önce sertleşmede zorluk çekiyor musunuz?; İlişki esnasında sertleşmeyi sürdürmede zorluk çekiyor musunuz? Her iki soru erektil disfonksiyonun şiddetini derecelendirmek için kullanıldı.

Alt üriner sistem semptomları Danimarka prostatik semptom skoru anketine göre değerlendirildi. Her semptomun sıklığı veya şiddeti kendi rahatsızlık derecesi ile çarpılmış ve her semptom için total skor elde edilmiştir. LUTS skoru, skorların toplamından elde edilmiştir. Daha sonra belirti ve rahatsızlık skorları ayrı ayrı saptanmış ve sonra toplanarak toplam skor bulunmuş ve 4 gruba ayrılmıştır: 0, 1-3, 4-6, 7 ve daha fazlası. ED insidansı orta veya şiddetli ED'nin ilk ve son çalışma arasında yeni vakaların sayısını son çalışmanın kişi/yıl sayısına bölünerek saptanmıştır. Kişi/yıl sayısı 5 yıl içinde ED gelişmeyen erkeklerin sayısını 2.5 yılda ED gelişen erkeklerin sayısı ile çarpılarak bulunmuştur.

ED insidansı LUTS skoruyla beraber artmıştır. ED için rölatif risk belirti olmayanlara göre LUTS skoru 7-11 arasında olanlarda 2.7 (%95 CI 1.3-5.5) ve skoru 12 ve üzeri olanlarda 3.1 (%95 CI 1.5-6.4) olarak bulunmuştur. LUTS'un her 1 skor artışı için ED riski %5 (%95 CI %2-%7) artmıştır. Orta veya şiddetli ED insidansı LUTS'un ve rahatsızlık derecesinin varlığı ve yoğunluğuyla artmıştır. Semptom skoru 1-3 arasında olan erkeklerde ED insidansı 31/1000 kişi/yılda, 4-6 olanlarda 51/1000 kişi/yılda, 7 ve daha fazla olanlarda 66/1000 kişi/yılda olarak tespit edilmiştir. Rahatsızlık skoru 1-3 arasında olanlarda ED insidansı 41/1000 kişi/yılda, 7 ve daha fazla olanlarda 72/1000 kişi/yılda olarak bulunmuştur. Semptom skurunun her bir artışı için ED insidansı %12 (%95 CI %5-%18) ve aynı artış rahatsızlık skoru için %11 bulunmuştur (%95

CI %5-%17). İlk başta üriner semptomları olmayanlara göre semptom skoru 4 veya daha fazla olanlarda ED riski rölatif olarak 2.4'ten 2.7'ye artmıştır. Rahatsızlık skoru olmayanlara göre rahatsızlık skoru 4 ve daha fazla olanlarda ED riski 2'den 2.7'ye artmıştır.

Çalışma sonuçlarına göre üriner semptomları olan erkeklerde ED insidansı artmaktadır ve LUTS'un sıklığı, şiddeti ve rahatsızlık derecesi ile ilişkilidir. LUTS olmayan erkeklere oranla orta şiddetli semptomları olanlarda ED riski 2 kat, şiddetli LUTS'u olanlarda ise 3 kat daha yüksektir. Kişisel semptomlardan sadece taşma inkontinans ve rezidü bağımsız olarak ED insidansını artırmaktadır. Daha önceki çalışmalar LUTS olan erkeklerde ED'nin yüksek prevalansa sahip olduğunu göstermiştir. ED prevalansı LUTS'un şiddetiyle yakın ilişkilidir. Ve LUTS'u olmayan veya hafif olanlara göre orta şiddetli erkeklerde 2'den 4 kata, şiddetli olanlarda ise 4'ten 8 kata artmaktadır. Aynı zamanda komorbiditesi olmayan erkeklerde LUTS ED'nin önemli bir etkenidir. LUTS olmayan erkeklere göre LUTS olan erkekler cinsel hayatlarından daha az memnundur. Memnuniyetsizlik derecesi orta LUTS olanlarda 2 katına, şiddetli olanlarda 4 katına çıkmaktadır. Daha önceki çalışmalar göstermiştir ki, hezitensi, damlama, noktüri, ürgenesi, zorlanma, akım azalması ve inkontinans cinsel memnuniyetsizlik veya ED ile ilişkilidir. LUTS ve ED arasındaki ilişki biyolojik ve psikososyal semptomu olan erkeklerde saptanmıştır. Semptomları olan, ancak rahatsızlıkları olmayanlarda ise böyle bir risk artışı izlenmemiştir.

LUTS ve ED arasındaki biyolojik mekanizmalar bilinmemektedir. Bu faktörler prostat, penis ve mesane diffüz aterosklerozisini içerebilir. Aterosklerozisin risk faktörleri olan obezite, sedanter hayat, hiperkolesterolemi, sigara, hipertansiyon ve diyabet ED'yi de etkilemektedir. ED ate-

rosklerozisin erken bir belirtisi olabilir. LUTS ve ED ilişkisini açıklayan başka bir mekanizma, otonom sinir sisteminin hiperaktivitesidir. Bir hayvan deneyinde otonom hiperaktivite benign prostat hiperplazisi ile ilişkili bulunmuştur. Başka bir hayvan çalışmasında ise mesanenin parsiyel obstrüksiyonu vazokonstrüksiyona ve korpus kavernozumda yapısal değişikliklere neden olmuştur. Böylece otonomik aktivitenin artışı veya parsiyel infravezikal obstrüksiyonun olması normal ereksiyonu etkileyebilir. Penis-te ve prostatta Nitrik Oksit/Nitrik Oksit Sentazın üretimindeki bir azalma LUTS ve ED ilişkisini açıklayabilir. Nitrik oksit prostatın otonomik innervasyonunda önemli bir rol oynamaktadır ve azalması durumu benign prostat hiperplazisi ile ilişkilidir. LUTS'un sıklığı ve şiddetinin objektif bir ölçüsü semptom skorudur. Fakat rahatsızlık skoru semptomların hissedilme yolunu göstermektedir. Bizim sonuçlarımıza göre semptom ve rahatsızlık derecesi ED'nin önemli göstergeleridir. Sadece taşma inkontinansı ve rezidü hissi bağımsız olarak ED'nin insidansını artırmaktadır. Buna rağmen tek semptom veya semptomların kombinasyonları hastalığa spesifik değildir ve LUTS'un altında yatan hastalığı tespit eden klinik araştırmalar yapılmamıştır. LUTS'un psikolojik etkileri ED'ye neden olabilir. Üriner semptomlar genel durumu etkileyebilir ve kendine güveni yok ederek cinsel fonksiyona direk etki edebilir. Bu çalışmaya göre üriner rahatsızlık derecesi semptomlar kadar önemlidir ve tek bağımsız faktör olabilir.

Sonuç olarak, LUTS'un varlığı, şiddeti ve rahatsızlık derecesi ED insidansını artırmaktadır.

#### Çeviri:

**Op. Dr. Devrim Tuğlu, Doç. Dr. M. Murad Başar**  
**Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

## Sigara içimi ve erektil disfonksiyon arasındaki ilişki: Populasyona dayalı çalışma

N. M. Gades, A. Nehra, D. J. Jacobson, M. E. Mc Gree, C. J. Girman, T. Rhodes, R. O. Roberts, M. M. Lieber, S. J. Jacobsen  
*Am J Epidemiol* 2005, 161: 346-351.

A.B.D.'nin 2010 yılı ulusal sağlık hedeflerinden bir tanesi de erişkinlerdeki sigara içiminin azaltılmasıdır. A.B.D.'de 2001 yılı itibarı ile 46.2 milyon erişkin sigara içmektedir ve erkekler arasındaki sigara içimi prevalansı kadınlardan daha yüksektir. A.B.D. sigaranın neden olduğu sağlık problemleri için 157 milyar doları bulan bir maliyet ödemiştir. Sigaranın neden olduğu hastalıklar arasında erektil disfonksiyon da yer almaktadır ve sigara karşıtı reklamlarda bu sıklıkla kullanılmaktadır.

A.B.D.'de yapılan en kapsamlı çalışma olan Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması sonuçlarına göre 10 yıllık izlem sonucunda sigara içimi orta veya komplet ED gelişmesi riskini ikiye katlamaktadır. Bu çalışmada, eski sigara içicileri veya yenileri ile karşılaştırılmış ve fark kaydedilmemiştir; ancak, sigara içimi dozu yani içilen sigara sayısı ile ilişkiye değinilmemiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada ise Vietnam gazileri arasında sigara içenlerde ED prevalansının içmeyenlere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmada Olmsted bölgesinde yaşayan erkeklerde sigara içimi ve ED sıklığı arası ilişki incelenmiştir.

Çalışmaya 40–79 yaşları arasında olan 2115 erkek dahil edilmiştir. Katılımcılar evlerinde ziyaret edilerek anket formu doldurulmuştur. Bu ankette günlük içilen sigara sayısı, sigaranın kaç yıldır içildiği veya sigarayı kaç yıl önce bıraktığı gibi sorular sorulmuştur. Hastalara erektil fonksiyonla ilgili olarak son 30 gündür olan seksüel girişimleri hakkında sorular yöneltilmiştir. Bu çalışmaya düzenli seksüel partneri olan bireyler dahil edilmiştir. Ayrıca hastalarda bulunan koroner arter hastalığı, DM ve hipertansiyon gibi komorbid hastalıklar da değerlendirilmiştir. Sigara içen bireyler hafif içiciler (günde 1 paketten az) ve orta içiciler (günde 1 paketten fazla) olarak sınıflandırılmıştır.

Düzenli seksüel partneri olan 1329 erkekten %63'ü (836) ara sıra sigara içmekte, %37'si (491) hiç sigara içmemekte olarak değerlendirilmiştir. Sigara içme durumuna bağlı olmaksızın hastaların %15'i ED tanımlamışlardır. ED

hiç sigara içmemiş erkekler ile daha önce sigara içmiş erkekler arasında toplam sigaraya maruz kalınan miktar ve süre ile ilişkili olarak artmış olarak saptanmıştır. Hiç sigara içmemiş olanlar ile ara sıra sigara içen erkekler ED yönünden karşılaştırıldığında sonuçlar benzer olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada sigara içimi ED ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bu ilişki şu anda sigara içenler ile de ilişkili bulunmuş, ancak daha yaşlı populasyonda bu ilişkideki belirginlik daha az olarak saptanmıştır. Bu bulgulara dayanarak sigara içimi genç hasta populasyonunda erektil disfonksiyonla daha çok ilişkili olarak bulunmuş, yaşlı hastalarda ise bu ilişki daha az olarak saptanmıştır. Önemli olarak ED bakımından doz, sigaraya maruz kalınan süre dikkate alınmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada elde edilen bulgulara göre eski içiciler, özellikle yılda 29 paketten fazla içenler dikkate alındığında sigara içmeyenler ile aralarında ED yönünden belirgin bir farklılık bulunmamaktadır. Buna ek olarak daha önce sigara içen veya şu anda içmekte olan erkekler karşılaştırıldığında yılda içilen paket sayısı ile ED ilişkili olarak bulunmuştur. Komorbid hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, nöropati ve DM'nin yokluğunda özellikle genç hastalarda sigara içimi ED bakımından bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Ayrıca, ED ve sigara içimi arasındaki ilişkiye dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve DM sinirlerin ve endotel-yumun azalmış fonksiyonuna neden olmakta, sonuçta ise penil dokuda dolaşım ve yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Bu da penil dokuda arteriyel yetmezlik ve defektif düz kas relaksasyonuna yol açmaktadır.

Diğer bir önemli nokta da sigara içiminin seksüel fonksiyonlar ile ilgili olan hormonlar üzerine olan etkisidir. Krause ve Müller'in yaptıkları çalışmada içilen sigara sayısı ile ilişkili olarak testosteron seviyesinin arttığını belirtmişlerdir. Bu ve buna benzer yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanarak orta yaşlı erkeklerde serum seks steroid

seviyelerinin sigara içimi ile etkilendiği söylenebilir. Ancak, bunun mekanizması net olarak belli değildir.

Özet olarak bu çalışmadan elde edilen verilere göre ED ve sigara içimi arasında belirgin korelasyon bulunmaktadır. Ancak, bu çalışmada bunun nedeni ve etkileri hakkında yorum yapılmamıştır, ancak doza bağımlı ilişki tanımlanmıştır. Bu etki genç hasta popülasyonunda daha

belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır, daha yaşlı popülasyonda diğer geleneksel ED nedenleri daha ön plana çıkmaktadır.

**Çeviri:**

**Arş. Grv. H. Çağatay Mert, Doç. Dr. M. Murad Başar**  
**Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

## Yeni pirido derivelerinin sentez ve fosfodiesteraz 5 inhibitör aktiviteleri

Guangxin Xia, Jianfeng Li, Aiming Peng, Shunan Lai, Shujun Zhang, Jingshan Shen, Zhonghua Liu, Xinjian Chen and Ruyun Ji  
*Bioorganic Et Medicinal Chemistry* 15: 2790-2794, 2005.

Fosfodiesterazlar (PDEs) intrasellüler ikincil habercilerin (cAMP, cGMP gibi) hidrolizi ile fizyolojik olayları düzenlerler. İnsan korpus kavernozum dokusunda PDE5 cGMP'yi indirgeyen majör enzimdir.

Seksüel stimülasyonda nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANK) nöronlardan nitrik oksit (NO) salınır. NO çözünebilir guanilat siklaz'ı (sGC) aktive eder. Bunun sonucunda guanozin trifosfat siklize olur ve cGMP oluşur. Sonuçta hücre içi kalsiyum azalır ve korpus kavernozum düz kasında gevşeme, penise arteriyel kan akımı artar ve ereksiyon oluşur.

PDE5 inhibisyonu cGMP yıkımını yavaşlatır, ikincil habercinin yarılanma ömrü artar, indirek olarak da penil dokudaki NO'nun aktivitesini uzatır. Sonuçta erektil disfonksiyondan yakınan hastalarda penil ereksiyonu kolaylaştırır.

Erektil disfonksiyon tedavisi için kullanılan PDE5 inhibitörü Viagra®'da yetersiz izoenzim selektivitesine bağlı olabileceği düşünülen baş ağrısı, flushing, hazımsızlık ve görsel rahatsızlık gibi yan etkiler gözlenmiştir. Bu nedenle başarılı bir PDE5 inhibitörü geliştirebilmek için güç ve selektivitenin önemli olduğu belirtilmiştir.

Bu PDE5 inhibitörleri pürin temelde birleşik ring sistemleri içerirler. Bu temelde çeşitli analoglar geliştirilmiştir. BMS-341400, EMD-221829, KF-31327 birleşik trisiklik sistemlerdir. Güçlü ve PDE5'e yüksek oranda selektif prelinik fazda değerlendirilen ajanlardır.

Bu çalışmada, pirido[1,2-e]pürin-4(3H)-one 'in yeni şablon ve dizaynı bildirilmiştir. Burada piridin halkası pürin yapısının imidazol bölgesine birleşmiştir. Hedef birleşmeler arasında 5' sulfonamid yerdeğiştirmesi güçlü ve selektif PDE5 inhibitör aktivitesi göstermiştir.

2-(2-etoksifenil)pirido[1,2-e]pürin-4(3H)-one 6 farklı laboratuvar işleminden sonra sentezlenmiştir. Terrett ve arkadaşları tarafından yapılan pirazolopirimidononlar ile ilgili çalışmasına göre 2'-etoksifenil halkanın 5' kutbuna eklenmesi PDE5 inhibitör aktivitesini artırmıştır. Burada 2-(2-etoksifenil)pirido[1,2-e]pürin-4(3H)-one 'in 5' piperazinil sulfonamid derivelerinin serisi sentezlenmiştir. Bu gruplar, PDE5 aktif bölgedeki cGMP'nin fosfat vasıtasıyla bağlandı-

ğı bölgeyi doldurmuştur. Bu püridopürinonlar ile ilgili 2-(2-etoksifenil)pirido[1,2-e]pürin-4(3H)-one'in piridinil kısmının modifikasyonu ile birçok ilave derive sentez edildiği görülmüştür.

[3H]-cGMP SPA kiti kullanıldığında, püridopürinonlar ve onların sulfonamid deriveleri, insan trombositlerinden izole edilen PDE5'e karşı inhibitör aktivite yönünden değerlendirilmiştir. Piridinil halkadaki metil gurubun pozisyonu aktiviteyi etkilemiştir. Dokuz metil derivelerinin gücü, 8,6,7 metil derivelerinden sırasıyla 5 kat, 8 kat, 11 kat daha fazla bulunmuştur. Piridinil halkada metil grubun sunulması daha güçlü aktiviteye yol açarak, siyano grup ile birlikte brom eklenmesi ise aktivitede ciddi kayıba yol açar. Beklenmedik şekilde, 9 metil gruba tersiyer amin'in sunulması PDE5 inhibitör aktivitede ciddi azalma ile sonuçlanır.

Alkil zincirde 9 pozisyonda bir karbon elongasyonu görülmesi aktiviteyi düzeltmez. Piperazin yarı üzerindeki N-alkil değişikliği PDE5 inhibitör aktivitesi üzerinde sınırlı role sahiptir. PDE5 inhibitör aktivitesinden başka, piperazinil sulfonamid deriveleri PDE1 ve PDE6 isoformlarına etkinlik yönünden değerlendirilmiş. Tüm bileşiklerde PDE1 üzerine artmış selektivite gözlenmiştir.

Bundan başka sunulan bileşik in vitro tavşan korpus kavernozum örnekleri üzerinde etkinlik açısından değerlendirilmiştir. Korpus kavernozum düz kas hücreleri üzerine diffüz etkinlik gösterilmiş. Hücre penetrasyonu için moleküler ağırlığın (MW) önemi gösterilmiş.

Sonuç olarak, yeni pirido[1,2-e]pürin-4(3H)-one deriveleri güçlü ve selektif yeni sınıf PDE5 inhibitörleri olarak bulunmuşlardır. Sunulan bileşiklerin artmış selektivitelerinin in vivo olarak yan etki azalması şeklinde karşımıza çıkabileceği belirtilmiştir. Bu cesaret verici sonuçlar ışığında, daha ileri farmakolojik çalışmalar planlanmıştır.

### Çeviri:

**Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan**

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD**



# Erkek infertilitesine neden olan fiziksel ajanlar, ilaçlar ve toksinler

Doç. Dr. Hakkı Perk, Yrd. Doç. Dr. Sedat Soyupek, Dr. Taylan Oksay  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

## Giriş

Gonodotoksinler erkek faktörlü infertilitenin önemli nedenlerindedir. A.B.D’de yılda yaklaşık 20 milyon işçinin işlerinde potansiyel gonodotoksine maruz kaldığı tespit edilmiştir (1). Gonodotoksinler zararlı etkilerini testiste germ hücrelerini doğrudan etkileyerek veya destek sağlayan Sertoli hücre fonksiyonlarını baskılayarak yaparlar (1,2). Diğer maddeler, örneğin hormonal tedaviler, anabolik steroidler ve psikiyatrik ilaçlar HHG aksı bozar. Retrograd ejakülasyon, spinal refleks blokajı veya emisyon inhibisyonu gibi ejakülasyon problemleri oluşturan ilaçlar da fertilitiyi bozar.

## Kemoterapötikler

Spermato-genetik hücreler kemoterapötik ilaçların zararlı etkilerine çok duyarlıdır. Stem hücre topluluğunda onarılamayan hasara yol açarak kalıcı infertiliteye yol açabilir. En duyarlı hücreler aktif bölünen spermatogonia ve preleptoten fazına kadar ki spermatositlerdir. Kemoterapötik ajanlardan en gonodotoksik olanları alkilleyiciler (siklofosfamid, mustin, klorambusil, melfelan, busulfan, lamustin, karmustin), antimetabolitler (sitarabin), vinka alkaloidler (vinblastin) ve diğerleri (prokarbazin, sisplatin, nitrojen mustart) olarak bilinir (3-5). Tablo 1’de sık kullanılan kemoterapötik ajanlar spermatogenezin geri dönüşüne göre iyi, orta ve zayıf olarak kategorize ediliyor. Mevcut teknolojilerle ICSI ile birleştirilen IVF yöntemi ile düşük kalitede ve düşük sayıda sperm ile gebelikler sağlanabilmektedir (6). Spermatogenezdeki bozulmanın ciddiyeti ve düzelebilirliği ajanların yapısına, toplam dozuna ve tedavi şekline bağlıdır. Kemoterapötik tedavisinin ratlarda germ hücrelere verdiği hasarı en aza indirmek üzere GnRH analogları (Leuprolid) ile yapılan hormonal müdahalenin spermatogenik hücrelerde sitoprotektif etki yaptığı gösterilmiştir. Her ne kadar, hormonal tedavinin ratlarda spermatogenezini koruyucu etkisi gösterilmiş olsa da, insandaki

etkileri için daha fazla çalışma gereklidir (7,8).

Tek ilaç olarak, alkilleyici ajanlar ve prokarbazinin en fazla testiküler hasar yaptığı saptanmıştır. Siklofosfamid içeren birden fazla kemoterapik ajanın bulunduğu şemalarla tedavi edilen Hodgkin lenfomalı hastaların %35 - 100’ünde uzun süreli azospermi görülebilir. Spermatogenezin tekrar normale dönmesi ortalama 2 yıl sürmektedir. MOPP (metkloretamin, vinkristin, prokarbazin, prednizon) ve COPP(siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) rejimleri ile tedavi edilen Hodgkin hastalarında %80-100 kalıcı sterilite oluşmaktadır. Daha yeni protokollerle, örneğin NOVP (mitoksantron, vinkristin, vinblastin ve prednizon) Hodgkin hastaların bazıları tedavi öncesi seviyelere dönebilmekte ve fertilitate sağlanabilmektedir (9).

Birden fazla kemoterapötik ajanla tedavi edilen testis kanserli hastalarda %17-68 arasında değişen uzun süreli azospermi gelişmektedir. Testiküler kanserli hastalarda karşı testiste %25 oranında spermatogenik defekt tespit edilir. Testis tümörlü hastaların kemoterapi sonrası gebe bırakma oranları % 13-31 arasındadır. PVB (cisplatin, vinblastin, bleomisin), PVP-16 (cisplatin, etoposid) ve POMB/ACE (cisplatin, vincristin, methotreksat, bleomisin/aktinomisin, siklofosfamid, etoposid) gibi kemoterapötik rejimlerinin kullanımında spermatogenez kaldığı yerden %50-60 oranında devam eder. Cisplatin ve karboplatin spermatotoksiktir. Leydig hücrelerine olası direkt etkisinden dolayı cisplatin kullanımı serum testosteron ve intratestiküler P 450 seviyelerinde azalmaya yol açmaktadır. Cisplatin temelli kemoterapide hastaların çoğu azospermik olmakta, fakat bunların çoğunda spermatogenez 4 yıl içinde geri dönmektedir (10-12).

Kemoterapinin testislerin endokrin fonksiyonu üzerine etkileri tartışmalıdır. Sertoli ve Leydig hücrelerinin nispeten yavaş bölünen hücreler olduğu ve kemoterapi ilaçlarının etkilerine dirençli oldukları bildirilmektedir. Leydig hücreleri dirençli olmasına rağmen bir miktar disfonksiyon oluşup, LH seviyelerinde yükselme ve testosteron düzeylerinde düşme görülür. Kemoterapötik tedavisini takiben

oluşan en sık hormonal değişiklik FSH yükselmesidir. Serum FSH seviyeleri tedavi sonrası spermatogenezin takibinde bir göstergedir (13).

### Radyasyon

Spermatidler, spermatogonia veya spermatozitlere göre daha dirençlidir. Leydig hücreleri radyorezistandır ve dolayısıyla testosteron seviyeleri normal seviyelerde kalır. Serum FSH seviyeleri artar ve spermatogenezin normale dönüşüyle birlikte eski seviyesine geri dönebilir. Azospermi genelde 65 cGy üzerindeki dozlarda oluşur; 100 cGy altında dozlardan sonra geri dönüş 9-18 ay, 200-300 cGy dozlarında 30 ay, 400-600 cGy dozlarından sonra 5 yıldan fazla zaman alabilir. Radyasyondan sonra 1-4 ay arasında sperm sayıları oligospermi seviyesine iner. Birçok erkek radyasyondan 2.5 ile 7.5 ay arası bir sürede azospermik hale gelir. Radyoterapiden sonra birçok hastaya prognozu netleşene kadar 2 yıl kontrasepsiyondan kaçınması önerilir. Tedaviden sonraki hamileliklerde bu hastaların evlatlarında konjenital anomali prevalansında artışa gösteren hiçbir kanıt rastlanmamıştır (14,15).

**Tablo 1.** Spesifik kemoterapi rejimlerinden sonra spermatogenezin rölatif geri dönüşüm potansiyeli

İYİ	ORTA	ZAYIF
Adriyamisin	Vinkristin	Siklofosamid
Metotreksat	PEB	Klorambusil
Prednison	ABVD	Meklorethamine
Estrojenler		Prokarbazine
Androjenler		MOPP
Sisplatin		
Thioguanin		
Doksozobisin		
6-Merkaptopurin		

Kısaltmalar: ABVD, doksozobisin, bleomisin, vin-blastin, dakarbazin; MOPP, nitrogen mustard, vin-kristin, prokarbazin, prednison; PEB, sisplatin, etoposide, bleomisin (3-5).

### Sıcaklık

Sıcaklığa maruziyetin spermatogeneze zarar verdiğine dair deneysel kanıtlar mevcuttur. Isıya maruz kalınan meslekleri inceleyen bir metaanalizde sperm morfolojisi ve gebelik süresine zarar verici etkisi olduğunu rapor etmiştir. Çok küçük prospektif randomize bir çalışmada şort giyenlere göre dar iç çamaşırı giyenlerde daha düşük sperm sayısı bulmuşlardır. Fakat daha geniş bir çalışma böyle bir etki olmadığını göstermiştir (16,17).

### Çevresel Toksinler ve Mesleki Maruziyetler

Bazı spesifik mesleki gonotoksinler açığa kavuşmuştur (Tablo 2) (1).

**Tablo 2.** Spesifik endüstriyel gonotoksinler

Böcek ilaçları
Organofosfatlar (ör. diklorvas)
Organoklorinler (ör. DDT)
Karbamatlar (ör. karbaryl)
Dezenfektanlar
Dibromokloropropan, bir nematosit
Zararlı bitki ve mantar ilaçları (ör: beramyl)
Organik Solventler (ör. Etilen glikol, benzen, perkloroetilen, EDB, toluen)
Ağır Metaller (ör. Kurşun, manganez, kobalt, kadmiyum)

Endüstriyel dezenfektanlar, nematosit olan DBCP (Dibromokloropropan) gibi, erkekte azalmış fertilitateyle ilişkili bulunmuştur. Toksikite mekanizması direkt germinal epitel üzerindedir. Etkilenmemiş gruplarla karşılaştırıldığında DBCP'ye maruz kalanlarda sperm densitesinde azalma görülmüş ve maruziyet süresine göre geri dönüşümsüz azospermi gelişebileceği tespit edilmiştir (19).

Glikol eterler gibi endüstriyel solventler hayvan deneylerinde gonotoksin olarak tanımlanmış, 2-metoksietanol ve 2-etoksietanol gibi bileşiklerin hayvanlarda üreme sistemini etkilediği gösterilmiştir. Bu ajanların etkisine bağlı testiküler atrofi, seminifer tübül dejenerasyonu ve ciddi oligoastenoteratozoospermi gözlenebilir. Herkloroetilen, kuru temizlemelerde kullanılan bir solvent hayvan deneylerinde doza bağlı olarak sperm şeklinde ve lateral baş değişikliğine neden olmuştur. Tolien, FSH düzeylerinde azalmayla sonuçlanır. Etilen dibromür'e (EDB) maruz kalanlarda sperm sayısında azalma olduğu gibi motilite ve normal morfolojideki sperm sayısı da azalmaktadır (20).

Nitroz oksidin (NO) dış hekimleri tarafından kötü kullanımını sonrası spermatogenezde B12 bağımlı süreçte azalmaya neden olur. Bir çalışmada, erkeğin NO maruziyeti ile doza bağımlı olarak eşinde düşük oranlarında artma bildirmiştir (21).

Endüstriyel kimyasal bileşiklerin rat modellerinde spermatoksisitesini Sertoli hücreleri üzerinden yaptığı gösterilmiştir. Bu tür spermatoksisite gösteren ajanlar, fetalat esterleri plastik ve yiyecek paketlemede kullanılırlar. M-Dinitrobenzen hem testiküler hem hematolojik toksite-

si olan bir nitroaromatik bir bileşektir. 2,5 hegzadien bir nörotoksiktir ve seminifer tüp atrofiyle giden infertiliteye neden olur. Nifurtimoks erkek kontraseptifi olarak geliştirilmiştir ve testiküler etkisini sertoli hücreleri üzerinden yapar. DDT analogları östrojenik etkileriyle leydig hücre fonksiyonlarını değiştirirler (22).

Ağır metallere mesleki maruziyet, özellikle yüksek düzeylerde kurşun ve manganez ile spermatogenezde bozulmaya, sperm dansite ve kalitesinde düşmeye neden olur. Kurşunun doz bağımlı gonodotoksitesini hipotalamo-hipofizer aks (HHA) üzerinden ve direkt testiküler toksisite şeklinde yaptığı gösterilmiştir. Kadmiyum spermatogenez enzim sistemlerini kompatatif olarak bozar ve ratlarda epididim ve testislerde hemorajik nekroza neden olur. Çinko ve selenyumla bir miktar korunma olur.

### İlaçlar

Anabolik Steroidler, Dietilstilbesterol (DES), Sulfasalazin, Spironolakton, Allopurinol, Kolşisin, Nitrofurantoin, Simetidin, Siklosporin, Valproik asit, kalsiyum kanal blokörleri ve bazı antihipertansif ve psikotrop ilaçlar gibi değişik farmakolojik bileşikler değişik mekanizmalarla infertilite nedeni olabilmektedir. Bu ilaçlar Tablo 3 de özetlenmiştir (22).

Anabolik steroidler atletler arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların oral ya da parenteral olarak verilmesi hipofiz ve hipotalamusta feed-back inhibisyona neden olur. Bu da FSH ve LH sekresyonunu azaltarak hipogonadotropik hipogonadizme yol açar. Steroidlerin kesilmesinden ortalama 4 ay sonra normal sperm parametrelerine tekrar ulaşılır. Bu süre içinde bazı erkekler enjekte edilen hCG preparatlarından endojen testosteron üretimini sağlamada yarar görmüşlerdir. Buna rağmen bu ilaçların alımının kesilmesinde 1 yıl sonra bile azoospermi olguları bildirilmiştir. Ekzojen androjenler HHG aksını inhibe ederek fertilitiyi bozarlar. Buna ek olarak dışarıdan verilen testosteronun bir kısmı periferik yağ dokuda aromataz enzimi tarafından östrojene çevrilir. Alternatif olarak bir kısma hCG gibi gonadotropinler önerilir. Santral etkili anti-östrojen Klomifen Sitrat (clomid) oral tedavi olarak hCG'ye benzer etki eder (2,23).

Antiandrojenler ağırlıklı olarak yaşlı erkeklerde prostat kanseri (Ca) için kullanılır. Bu tedavi libido ve sperm üretimini azaltır. Bu etki ilacın kesilmesiyle geri dönebilir. İleri prostat Ca hastalarında östrojen kullanılmıştır. Bu teda-

vinin seksüel fonksiyon üzerine libido azalması, feminizasyon, erektil disfonksiyon ve testiküler atrofi gibi etkileri vardır. Testiküler atrofi endojen testosteron ve seminifer tübül hacminde azalmaya neden olur. Finasterid (Propecia) genç erkek popülasyonunda kellik tedavisi için kullanılmaktadır. Yüksek doz finasterid seksüel fonksiyon ve sperm kalitesini bozsa da, 1 mg finasterid alan erkeklerde kontrol gruplarına göre bir yan etki görülmemiştir (24,25). Yüksek dozda nitrofurantoin ile primer spermatositte erken maturasyon duraklaması gelişebilir.

Birçok çalışmada Sulfasalazin alan hastaların testosteron düzeylerinde azalma, normal sperm morfolojisi ile sperm dansite ve motilitesinde düşme gösterilmiştir. Yaklaşık %86 olguda görülmüştür (26,27). Mesalazin (5-Aminosalisik asit), Sulfasalazin'in analogu olup hastalık kontrolünde eşit etkiye sahiptir ve spermatogenezde herhangi bir değişikliğe yol açmaz. Bu nedenle genç hastalarda tercih edilmelidir (28,29).

Kolşisin ve Allopurinol gut hastalığında ve ürik asit metabolizmasındaki değişikliklerde kullanılır. Sperm kapasitesinde defekt yaparlar ve anormal sperm penetrasyonu ile sonuçlanır. Sperm fonksiyon bozukluklarının mekanizması tam olarak bilinmemektedir, ancak etkileri tamamen geçicidir. Üreme çağındaki erkeklerde dikkatli kullanılmalıdır (30).

Tiyazidler gibi diüretikler, vasküler rezistansı azaltarak penil kan akımında düşmeye neden olurlar. \_ blokörler, özellikle propranolol, seksüel istekte ve erektil fonksiyonlarda azalmaya neden olur. Kardiyoselektif \_ blokörler atenolol ve metoprololün seksüel fonksiyona etkisi daha azdır. Spironolakton seksüel istekte azalma, erektil disfonksiyon ve semen kalitesinde neden olan antiandrojen etkisi ile fertilitiyi bozar. Spironolakton testosteron oluşumunu 17-hidroksilasyon basamağında bozar ve testosteronun östrojene dönüşümünü aktive eder ve dihidrotestosteronun reseptörlerine bağlanmasını engeller. Prazosin, Terazosin, Fentolamin ve Fenoksibenzamin gibi alfa blokörler ile metil dopa, Guanetidin ve Rezerpin gibi ganglion blokörleri hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (31). Bunlar retrograd ejakülasyon ya da emisyon yetersizliğine yol açarak infertiliteye neden olurlar. Kalsiyum kanal blokörlerinin spermde fonksiyonel defekt yaptığının kanıtları vardır. Bu defekt spermin yumurtayı fertilize etmesini etkilerken sperm üretimi veya standart semen analizini değiştirmez (32-34). ACE inhibi-

**Tablo 3.** İlaç Kullanımının Erkek Fertilitesi Üzerine Etkisi (22)

Tedavi	Gonodotoksik	Değişmiş HHG aks	Azalmış Libido	Eretil Disfonksiyon	Fertilizasyon Potansiyeli
Keyif verici/yasal olmayan maddeler					
Alkol	+	+	+	+	...
Sigara içimi	+	...	...	...	...
Marijuana	+	...	...	...	...
Opiatlar	...	+	+	...	...
Kokain	...	...	...	+	...
Antihipertansifler					
Tiyazid diuretikler	...	...	...	+	...
Spironolakton	...	+	+	+	...
Beta-blokörler	...	...	...	+	+
Kalsiyum kanal blokörleri	...	...	...	...	...
Alfa-adrenerjik blokörler	...	...	...	+	...
Psikoterapotik ajanlar					
Antipsikotikler	...	+	+	+	...
Trisiklik antidepresanlar	...	+	+	+	...
MAO inhibitörleri	...	...	...	+	...
Fenotiazinler	...	+	...	...	...
Lityum	...	...	+	+	...
Kemoterapotik ajanlar					
Alkilleyici ajanlar	+	...	...	...	...
Antimetabolitler	+	...	...	...	...
Vinka alkaloidler	+	...	...	...	...
Hormonlar					
Anabolik steroidler	+	+	...	+	...
Testosteron	+	...	...	+	...
Antiandrojenler	...	+	+	...	...
Progesteron deriveleri	...	...	+	+	...
Östrojenler	...	+	+	+	...
Antibiyotikler					
Nitrofurantoin	+	+	...	...	...
Eritromisin	+	...	...	...	...
Tetrasiklinler	...	...	...	...	+
Gentamisin	+	...	...	...	...
Değişik Tedaviler					
Simetidin	+	+	...	...	...
Siklosporin	...	+	...	...	...
Kolşisin	...	...	...	...	+
Allopurinol	...	...	...	...	+
Sulfasalazin	+	+	...	...	...

Kısaltmalar: HHG, hipotalamik hipofizer gonodal; MAO, monoaminoksidaz.

törleri, örneğin kaptopril, enapril, erkek seksüel disfonksiyon ve fertilitesi etkilemez. Hidralazin ve minoksidil gibi direkt vazodilatörler için de bu doğrudur.

Üreme çağındaki erkeklerde yaygın olarak kullanılan antibiyotikler fertilité üzerine ciddi istenilmeyen etkiler yaratabilirler. Nitrofurantoin gonadotoksik olup, testis biyopsilerinde olgunlaşmada duraklamaya neden olabilir. Mekanizma direkt inhibitör etki ile testis hücrelerindeki karbonhidrat ve oksijen tüketimi üzerinedir. Toksik etkisi genelde yüksek doz kullanılması ile ortaya çıkar. Tetrasiklinlerin olgun spermiuma bağlandığı ve motilitéye etkilediği bildirilmiştir. Penisilin ve kinolonların erkek fertilitésine minimal etkisi vardır. Ketokanazol, bir imidazol derivativesidir ve etkili bir antifungaldir. Direkt ve doz bağımlı Leydig hücre harabiyetiyle spermatotoksik etki gösterirler (35,36).

Psikoterapotik ajanların çoğu dopamin üretimini bloke

eder. Bazı antipsikotik ajanın iç genital organların innervasyonunu azaltan \_ adrenerjik blokör etkisi vardır (24). Trisiklik antidepresanlar (TAD) veya selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI), antikolinergik, sedatif, serotoninerjik etkileri ve prolaktini artırıcı etkileri ile erektil disfonksiyon ve seksüel isteksizliğe neden olurlar. Bu ajanları alan erkeklerde ortalama %60 seksüel disfonksiyon tespit edilmiştir (37). Seksüel disfonksiyon oluşturma sıklıkları sırasıyla paroksetin (Paxil), fluoksetin (Prozac), sertraline (Lustral) şeklindedir. Bu ajanlar aynı zamanda gecikmiş ejakülasyon veya anejakülasyona neden olabilirler. Bu ajanların en önemli yan etkileri serum prolaktin konsantrasyonunu arttırmalarıdır. Hiperprolaktinemi GnRH sekresyonunu suprese eder ve seksüel fonksiyon ve semen kalitesini bozar. Aynı zamanda LH'in testiste leydik hücrelerine bağlanmasını engeller. Bu olay spermatogenezini suprese eder (38).

Simetidin 1970'li yıllara kadar uygulanan gastrointestinal ülsere tedavisini tamamen değiştirmiştir. Ancak hafif spermatogenez anormallikleri yanı sıra, jinekomasti ve impotansa da yol açabilir. Bu ilaç pulsatil salgılanan GnRH ve LH salgılanmasını inhibe eder. Direkt olarak seminifer tubuli üzerine toksik etki, prolaktin düzeyinde yükselme ve epididimlerden sperm taşınmasında bozulma, H2 antagonistlerinin diğer yan etkileridir. Ranitidin ve Famotidin gibi diğer H2 blokörlerinin testis fonksiyonları üzerine benzer etkileri bulunamamıştır (2).

Siklosporin organ nakillerinde greftin iyileşmesinde dramatik etkiye sahiptir. Ancak, erkek fertilitesi üzerinde zararlı etkileri de bulunmaktadır. Deneysel çalışmalarda serum LH, testosteron ve intratestiküler testosteron düzeylerini azaltmaktadır. HCG ile replasman tedavisi hormon düzeylerini tekrar düzeltebilmektedir (39-41).

Birçok hasta bu günlerde lipid profillerini düzeltmek için HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile tedavi edilmektedir. Bu tedavilerin steroid üretimi için gerekli kolesterol düzeylerini düşürdüğü ve fertilité üzerine olumsuz etki yaptığı düşünülüyor (42). Bugüne kadar ratlarda yapılan çalışmalar atorvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin veya fluvastatinin fertilité üzerine bir yan etkisini göstermemiştir.

### Uyuşturucu Maddeler

Yüksek doz opiat kullanımı libido ve ereksiyon fonksiyonlarında azalma yapar. Bu durum LHRH azalması sonucu LH ve buna bağlı testesteron azalmasına bağlıdır. Hipofiz bezi doğrudan opiatlar tarafından supresse edilir. Çalışmalar eroin ve methadonun serum testosteron seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir. Ek olarak eroin bağımlılığı oligoastenospermi ve sperm baş morfolojisinde ciddi değişikliklerle birlikte olan nekrospermiyi içeren semen değişiklikleri yapar. Kokain primer olarak HHA aksında değişikliğe neden olan muhtemel sekonder etkisini gonadal seviyelerde yapmaktadır (43). İlginç bir çalışmada kokainin spermatozoa üzerinde spesifik bağlanma bölgelerinin olabileceğini gösterilmiş ve sperm kokaini ovuma ulaştıracak olası bir vektör olabileceğini düşündürmüştür. Kokaine maruz kalmış erkeklerin çocuklarında anormal gelişime neden olabileceğini gösterilmiştir. Kokain kullanımını oligoastenotatospermi ve serviks mukozasına sperm penetrasyonunda azalma ile birlikte olduğunu gösterilmiştir (44,45).

### Alkol

Kronik alkoliklerde alkolün testis seviyesinde de etki yaptığına inanılmakta ancak kesin mekanizması bilinmemektedir, zira atrofik testis daha sık görülmektedir (46,47). Testis örneklerinde peritübüler fibrozis ve germ hücrelerde azalma gözlenir. Alkolün oksidasyonu direkt olarak testosteronun testiküler üretimi ile yarışır. Bu faktörler sperm hacmi ve dansitesinde azalmaya neden olur. Diğer önemli etki, KC ve yağ hücresinde bulunan aromataz enzimi ile testosteronun östrojen periferik dönüşümü ile östrojen yükselmesidir (48). Serbest testosteron seviyesi azalırken total testosteron seviyesi normal sınırlarda kalır veya artmış testosteron östradiol bağlayan proteine bağlı olarak yükselebilir. Sirozlu alkoliklerde hipotalamo-hipofizer aksta değişiklikler olur ve vitamin, eser element yetersizliği testis fonksiyon bozukluğuna, bu da impotans ve infertilitéye yol açar.

### Sigara

Sigara alışkanlığının fertilité bozukluğuna yol açtığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (2,49). Bazıları günde 20'den az sigara içiminin sperm hacmini azalttığı, 20'den fazla içimin ise sperm sayısı ve motilitesi üzerine de olumsuz etki yaptığını ileri sürmektedir. Sigara içenlerde gösterilen sperm aksonundaki bükülmenin sperm motilitesinde azalma ve anormal şekilli germinal hücrelerde artmaya yol açtığı ileri sürülmüştür. Ayrıca, artmış prolaktin ve östradiol düzeyleri de spermatogenezde bozulmaya yol açabilir. Aynı zamanda epinefrin ve norepinefrin gibi katekolaminlerde artışa neden olur. Epinefrin seminifer tüplerde iskemiye neden olurken, norepinefrin Sertoli hücrelerinden testesteronun E2 dönüşümünü artırır (49,50). Bazı kanıtlar sigara içindeki maddelerle spermde DNA hasarı oluşturduğunu göstermektedir (51). Ek olarak son dönem çalışmalar aşırı içicilerde az içen ve içmeyenlere göre kromozom 13 için sperm anoploidisi riskinin arttığını gösterilmiştir. (52).

### Kafein

Kafeinin sperm dansitesi ve şeklini etkilediği düşünülmüş fakat doğrulanmamıştır. Ayrıca sperme invitro uygulanan kafein sperm motilitesini artmıştır (53).

## Kaynaklar:

- Gates RD. Nonsurgical treatment of infertility: specific therapy. In: Lipshultz LI, Howard SS, editors. *Infertility in the male*. 2nd edition. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1991. p. 371-94
- Thompson ST. Prevention of male infertility: an update. *Urol Clin North Am* 1994;21:365-76.
- Carter MD, Hollander MB, Lipshultz LI. In the medicine cabinet, clues to infertility. *Contemp Urol* 1993;5:51-63.
- Meistrich ML, Wilson G, Kangasniemi M, et al. Mechanism of protection of rat spermatogenesis by hormonal pretreatment: stimulation of spermatogonial differentiation after irradiation. *J Androl* 2000;21:464-9.
- Meistrich ML, Wilson G, Mathur K, et al: Rapid recovery of spermatogenesis after mitoxantrone, vincristine, vinblastine, and prednisone chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997;15:3488-3495.
- Chan PT, Palermo GD, Veeck LL, et al. Testicular sperm extraction combined with intracytoplasmic sperm injection in the treatment of men with persistent azoospermia postchemotherapy. *Cancer* 2001;92:1632-7.
- Rosen RC, Kostis JB, Jekelis AW. Beta-blocker effects on sexual function in normal males. *Arch Sex Behav* 1988;17:241-55.
- Schmieder RE, Rockstroh JK, Messerli FH. Anti-hypertensive therapy: to stop or not to stop? *JAMA* 1991;265:1566-71.
- Bokemeyer C, Schmoll HJ, van Rhee J, et al: Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 1994;68:105-110.
- Drasga RE, Einhorn LH, Williams SD, et al: Fertility after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1983;1: 179-183.
- Fossa SD et al: Pre-treatment DNA ploidy of sperm cells as a predictive parameter of post-treatment spermatogenesis in patients with testicular cancer. *Br J Urol* 74:359. 1994.
- Erol Ö, Kaan A. Klinik Androloji. *Birinci Baskı*. Ankara, AÜ Basımevi, 2000; 526-531.
- Tal R, Botchan A, Hauser R, Yagev L, Paz G, Yavetz H. Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Hum Reprod*. 2000 Sep;15(9):1985-8.
- Chatterjee J et al: Alteration of spermatozoal structure and trace metal profile of testis and epididymis of rat under chronic low-level X-ray irradiation. *Biol Trace Elem Res*. 41:305. 1994.
- Hahn EW, Feingold SM, Simpson L, et al: Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients. *Cancer* 1982;50:337-340.
- Larry I. Lipshultz, Stuart S. Howards. *Infertility in the male*. Third Edition. St.Louis, Mosby, 1997; 397-402.
- Thonneau P, Bujan L, Multigner L, et al: Occupational heat exposure and male fertility: A review. *Hum Reprod* 1998;13:2122-2125.
- Whorton D, Milby TH, Krauss RM, Stubbs HA. Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. *J Occup Med*. 1979 Mar;21(3):161-6.
- Lemasters GK: Occupational exposures and effects on male and female reproduction. In Rom WN editor: *Environmental and occupational medicine*, ed 2. Boston. 1992. Little. Brown and Co.
- Cohen EN, Gift HC, Brown BW: Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *J Am Dent Assoc* 101:21. 1980.
- Foster PMD: The Sertoli cell. In Scialli AR, Clegg ED, editors: *Reversibility in testicular toxicity assessment*. Boca Raton, Fla., 1992 CRC Press.
- David M. Nudell, Mara M. Monoski, Larry I. Lipshultz, *Common medications and drugs: how they affect male fertility*. *Urol Clin N Am* 29 (2002) 965-973.
- Gill GV. Anabolic steroid induced hypogonadism treated with human chorionic gonadotropin. *Postgrad Med J* 1998;74:45-6.
- Buffum J. Pharmacosexology update: prescription drugs and sexual function. *J Psychoactive Drugs* 1986;18:97-106.
- Tosti A, Piraccini BM, Soli M. Evaluation of sexual function in subjects taking finasteride for the treatment of androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:418-21.
- Wu FC, Aitken RJ, Ferguson A. Inflammatory bowel disease and male infertility: effects of sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid on sperm-fertilizing capacity and reactive oxygen species generation. *Fertil Steril* 1989;52:842-5.
- Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G: Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. *Gut* 1981;22:452-455
- Riley SA et al: Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: results of mesalazine substitution. *Cut* 28:1008. 1987.
- Rachmilewitz D: Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of acute ulcerative colitis: a randomised trial. *Br Med J* 298:82. 1989.
- Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ: The effects of long-term colchicine therapy on male infertility in patients with familial Mediterranean fever. *Andrologia* 18:420. 1986.
- Debruyne FM. Alpha blockers: are all created equal? *Urology* 2000;56:20-2.
- Almeida SA, Teofilo JM, Anselmo Franci JA, et al. Antireproductive effect of the calcium channel blocker amlodipine in male rats. *Exp Toxicol Pathol* 2000;52:353-6.
- Benoff S, Cooper GW, Hurley I, et al. The effect of calcium ion channel blockers on sperm fertilization potential. *Fertil Steril* 1994;62:606-17.
- Hershlag A, Cooper GW, Benoff S: Pregnancy following discontinuation of a calcium channel blocker in the male partner. *Hum Reprod* 1995; 10:599-606.
- Morita K, Ono T, Shimakawa H. Inhibition of testosterone biosynthesis in testicular microsomes by various imidazole drugs: comparative study with ketoconazole. *J Pharmacobiodyn* 1990; 13:336-43.
- Schlegel PN, Chang TS, Marshall FF. Antibiotics: potential hazards to male fertility. *Fertil Steril* 1991; 55:235-2.
- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62:10-21.
- Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm* 1992;11:851-6.
- Srinivas M, Agarwala S, Datta Gupta S, et al. Effect of cyclosporine on fertility in male rats. *Pediatr Surg Int* 1998;13:388-91.
- Handelsman DJ et al: Testicular function after renal transplantation: comparison of cyclosporin A with azathioprine and prednisone combination regimes. *Clin Nephrol* 22:144. 1984.
- Seethalakshmi L, Flores C, Diamond DA, et al. Reversal of the toxic effects of cyclosporine on male reproduction and kidney function of rats by simultaneous administration of hCG + FSH. *J Urol* 1990; 144:1489-92.
- Dostal LA, Whitfield LR, Anderson JA. Fertility and general reproduction studies in rats with the HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin. *Fun-dam Appl Toxicol* 1996;32:285-92.
- Berul CI, Harclerode JE: Effects of cocaine hydrochloride on the male reproductive system. *Life Sci* 45:91, 1989.
- Bracken MB et al: Association of cocaine use with sperm concentration, motility and morphology. *Fertil Steril* 53:315. 1990.
- Hurd WW et al: The effect of cocaine on sperm motility characteristics and bovine cervical mucus penetration. *Fertil Steril* 57:178. 1992.
- Brzek A: Alcohol and male infertility. *Androl* 19:32. 1987.
- Donnelly GP, McClure N, Kennedy MS, et al. Direct effect of alcohol on the motility and morphology of human spermatozoa. *Andrologia* 1999;31:43-7.
- Purohit V. Can alcohol promote aromatization of androgens to estrogens? A review. *Alcohol* 2000;22: 123-7.
- Dunphy BC, Barratt CL, von Tongelen BP, et al. Male cigarette smoking and fecundity in couples attending an infertility clinic. *Andrologia* 1991;23:223-5.
- Hughes EG et al: Cigarette smoking and the outcomes of in vitro fertilization: measurement of effect size and levels of action. *Fertil Steril* 62:807. 1994.
- Jarow JP. Detection of oxidative DNA damage in human sperm and the association with cigarette smoking. *J Urol* 1998;159:1774-5.
- Shi Q, Ko E, Barclay L, et al. Cigarette smoking and aneuploidy in human sperm. *Mol Reprod Dev* 2001;59:417-21
- Marshburn PB, Sloan CS, Hammond MG: Semen quality and association with coffee drinking, cigarette smoking, and ethanol consumption. *Fertil Steril* 1989;52:162-165.

## Hidrosel ve tedavisinin infertilite ile ilişkisi

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Testis etrafında bulunan tunika vajinalisin visseral ve paryetal tabakaları arasında bulunan sıvı miktarının artmasına hidrosel adı verilir. Normalde testis etrafında bir miktar sıvı bulunur. Bu sıvı testisin skrotum içerisinde kolay hareket edebilmesini ve bu sayede dış etkilere karşı kendini rahatlıkla koruyabilmesini sağlar. Buradaki sıvının kaynağı olan tunika vajinalis, bir taraftan sıvıyı sekrete ederken, diğer taraftan da absorbe eder. İşte bu sekresyon ve absorpsiyon döngüsünde absorpsiyon lehine olan azalmalar, hidrosel ile sonuçlanmaktadır. Hidrosel erişkin yada çocuklarda görülebilmektedir. Çocuklardaki sebep çoğunlukla patent processus vajinalis iken, erişkinlerde daha çok idiyopatiktir (1). Hidrosel ayrıca; torsiyon, orşit, travma ve tümöral oluşumlara sekonder olarak da gelişebilir ve bunlar akut hidrosel olgularını oluştururlar. Yine hidrosel sadece testis etrafında olabildiği gibi izole funikulus üzerinde de (funiküler hidrosel) olabilmektedir (1).

Çocuk yaşta görülen hidrosellerin çoğu inguinal kanalın internal halkasının tam kapanmamasına bağlı olarak gelişmektedir ki, bunların bir kısmı herni ile birlikte (2). Hidrosele herninin eşlik ettiği olgularda cerrahi tedavi önerilirken, sadece hidroseli olanlarda 2 yaşına kadar beklenmesi önerilmektedir (2). Zira bu dönemde hidroselin spontan düzelmesi söz konusudur. Çocuk yaşta görülen hidroselin daha sonraki yıllarda fertilitte üzerine etkisi konusundaki literatür verileri kısıtlıdır. Politoff ve arkadaşlarının çalışması bu konuda literatürdeki tek araştırmadır (3). Bu çalışmada hidroselektomi yapılan hastaların bir kısmına testis biyopsisi de yapılarak histolojik veriler değerlendirilmiştir. Yaş ortalaması 3.2 yıl olan toplam 151 hastaya hidroselektomi işlemi yapılmış, bu hastaların 40'ından eşzamanlı testisten biyopsi de alınmıştır. Testis biyopsi materyali ışık mikroskopunda incelenerek, testis dokusunu "normal" ve "patolojik" olmak üzere iki ayrı gruba ayırmıştır. Seminifer tübül başına düşen spermatogonium sayısı yaşına uygun olanlar "normal" olarak değerlendirilirken, tübül başına düşen spermatogonium sayısı 1'den az

olanlar "patolojik" olarak kabul edilmiştir. Sadece hidroseli olan olgulara ait testis histolojisi "normal" rapor edilirken, hidrosele eşlik eden ikincil bir patolojik durumu olanlarda (torsiyon, inmemiş testis, motor mental retardasyon gibi) testis histolojisi "patolojik" olarak rapor edilmiştir. Çocukluk dönemindeki hidroselin daha sonraki fertilitte üzerine olan etkisini araştıran bu makalede, çocukluk döneminde görülen hidroselin tek başına fertilitteye bir etkisinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Erişkin yaşta görülen hidroseller çoğunlukla idiyopatik veya altta yatan hastalığa sekonder olarak gelişebilmektedir. Sekonder hidrosel etyolojisi ve tedavileri farklı bir tablo olduğu için bu noktada değerlendirilmeyeceklerdir. Burada "idiyopatik hidroselin fertilitte ile ilişkisi olabilir mi?" sorusu tartışılacaktır. Bu hidroseller izole testiküler olabildiği gibi, daha nadir funiküler veya kombine şekilde de saptanabilirler. Böyle bir durumda fertilitte etkilenir mi? Etkilenirse hangi mekanizmayla? Varikoselin infertiliteye neden olmasını açıklayan teorilere benzer teoriler hidrosel için de üretilebilir mi? Örneğin hidrosel kesesi ki, hem testis hem de funiküler olabilir, kitle etkisi yaparak oluşturduğu basınç ile testis kan akımında bir bozulma dolayısıyla spermatogenezde bir değişiklik oluşturabilir mi? Eğer oluşturabilir ise bunun klinik bir önemi var mıdır? Tüm bu sorulara yanıt verecek çalışma yada çalışmalar henüz bulunmamaktadır. Bu konuda çalışma yapılmamış olmasının muhtemel birkaç nedeni olabilir. Hidrosel sıklıkla tek taraflı olmaktadır. Spermatogeneze olumsuz etkisi olsa bile, karşı testiste patoloji olmadıkça bunun kliniğe infertilite olarak yansımaları mümkün olmamaktadır. Diğer bir sebep de hidroselin daha çok ileri yaşlarda, dolayısıyla fertilittesini tamamlamış bir hasta grubunda görülmesidir (1). Bu iki sebep, tek başına hidroselin fertilitteye olası etkilerinin kliniğe yansımamasında muhtemel faktörler olarak kabul edilebilirler. Hidroselin toplumda %1 oranda görüldüğü bildirilmektedir. İnfertil popülasyonda hidrosel sıklığında bir artış bildirilmemesinin yanında, bu popülasyondaki in-

sidans prevalans konusunda net bir rakam bulunmamaktadır. İdiopatik hidrosel ile infertilite arasındaki ilişkiyi araştırarak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kesindir. Ancak bu çalışmalardan elde edilecek bilgilerin klinik yaklaşımı değiştirip değiştirmeyeceği, çalışmalardan elde edilecek bilgilere bağlı olacaktır.

İdiopatik hidrosel tedavisi hastanın şikayetlerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Hastanın herhangi bir şikayeti olmaması durumunda, takip önerilmektedir. Ağrı, kozmetik sorunlar ve günlük aktiviteyi engelleyen büyüklükte olan hidrosel durumlarında tedavi uygulanması önerilmektedir (4). Burada tedavi cerrahi dışı ve cerrahi yöntem olmak üzere 2 çeşittir. Cerrahi olmayan yöntemde aspirasyon ve skleroterapi olmak üzere iki gruba ayrılır. Cerrahi yöntemler ise, Pencere, Lord, Jaboulay-Winkelman ve Andrew (Bottle) olarak sayılabilir (4).

Aspirasyon nüks oranları fazla olduğu için uygulanmamaktadır (4). Skleroterapi ise popüler olmamakla birlikte uygulanmakta ve başarıları %36-100 arasında bildirilmektedir (5). Literatürde skleroterapi ile fertilitate arasında ilişki bulunan bir tane çalışma bulunmaktadır (6). Osegbe bu çalışmasında yaş ortalaması 30.9 yıl olan 27 hastaya oksitetrasiklin ile skleroterapi uygulamıştır. Skleroterapi öncesinde 1 defa, sonrasında ise 3 ay arayla semen analizi yaparak takipte olan 18 hastayı en az 6 ay süreyle takip etmiş ejakülat hacmi, sperm sayısı ve hareketli sperm oranı değerlerini hem fertil kontrol grubu ile hem de skleroterapi öncesi değerler ile karşılaştırmıştır. Sonuçta skleroterapi tedavisi ile, sperm sayısında hem kontrol grubuna hem de tedavi öncesi değerlere göre anlamlı derecede azalma olduğu saptanmıştır. Bu çalışma dışında skleroterapinin fertilitate olumsuz etkisini rapor eden bir çalışma bulunmamaktadır. Bunun olası sebeplerini; tedavide kullanılan sklerozan maddelerin oldukça fazla çeşitlilikte olmasının yanında, uygulama biçimleri ve çalışmaların tasarlanma şekillerinde olan farklılıklarla açıklamak mümkündür (7-17).

Hidrosel cerrahisi sık uygulanan basit bir yöntem olarak bilinir. Hidroselektomi için tanımlanmış değişik cerrahi yöntemler bulunmaktadır (4). Genel olarak hematom, yara enfeksiyonu, skrotal abse ve nüks hidrosel cerrahi tedavilerinde değişik oranlarda görülebilen komplikasyonlardır. Bu klasik bilgi dışında cerrahi tedaviler ile infertilite arasında ilişki bulunan makaleler de bulunmaktadır (18,19). Ross ve ark. azospermi ile başvuran 3 hastada hidroselektomi öyküsü olduğunu saptayarak bu konuda

hastaları detaylı değerlendirmiştir. Bu değerlendirme sonucunda; birinci hastada tek taraflı hidroselektomi yapıldığı ve bu esnada epididime yakın hidrosel kese rezeksiyonu yapılması ile şiddetli skar ve kontraksiyon oluşması nedeniyle bu seviyede obstrüksiyon saptamıştır. Aynı hastanın karşı taraf testisinde ise epididim ve duktus deferensin konjenital olarak birleşik olmadığını saptamıştır. İkinci hastada ise iki taraflı hidroselektomi öyküsü saptamış ve yaptığı skrotal eksplorasyonda bir tarafta duktus deferens-te kıvrılma ve sıkışma, karşı tarafta ise epididimin sütüre edildiğini saptamıştır. Üçüncü vakada da iki taraflı hidroselektomi öyküsü saptayarak skrotal eksplorasyon uygulamış ve bir tarafta kısmen eksize edilmiş epididim karşı tarafta ise epididim ve duktus deferens-te şiddetli skar saptamıştır (18). Sonuçta geniş tunika vajinalis rezeksiyonları, kanamaların kontrolü esnasında yapılan girişimler ve konulan sütürlerin sperm transport sistemine yakın olması nedeniyle iyileşme sırasında çekilme, sıkışma yada skarlaşma ile sperm taşıma sisteminin bütünlüğünde bozulmalar olabildiğini vurgulamıştır. Bu iyatrojenik yaralanmaların olmaması veya en aza indirilmesi için Lord tekniğinin uygulanmasını önermiştir. Ross ve ark. aynı makalede söz konusu bu iyatrojenik yaralanmaların genel olarak tahmin edilenden daha fazla olduğunu bildirmektedirler. Zira hidroselektomi sıklıkla tek taraflı yapılan bir girişim olması ve karşı tarafın normal bulunması nedeniyle bu olguların bir infertilite sorunu olarak kliniğe yansımadağını vurgulamışlardır. Benzer şekilde Zahalsky ve ark. da iyatrojenik yaralanmaların fazla olduğunu bildirmişlerdir (19). Zahalsky ve ark. çalışmasında hidroselektomi esnasında epididimal yaralanma riskini araştırmışlardır. Bu amaçla 338 hidroselektomi olgusuna ait hidrosel keselerine ait spesmenlerin patoloji raporlarını retrospektif olarak incelemişlerdir. Toplam 17 olguda epididim, 1 olguda duktus deferens ile epididim, 1 olguda da sadece duktus deferens ait dokuların patoloji örneklerinde yer aldığını saptamış ve genel olarak hidroselektomi sonrası epididim ve duktus deferens yaralanma riskini %5.62 (19/338) olarak hesaplamışlardır. Çalışmada epididim ve duktus deferens yaralanmasında risk faktörü araştırılmış, ancak önceki skrotal cerrahi girişimlerin varlığı ve enfeksiyonlar ile eş zamanlı başka skrotal cerrahi uygulamasının burada bir risk faktörü oluşturmadıklarını saptamışlardır. Aynı çalışmada pediatrik herni keselerinin patolojik incelenmesinde epididim ve duktal yapılar izlenebileceği bildirilmektedir. Ancak bu ya-



pıların birer embriyonel artık oldukları, Masson trikrom boyası ile ayırd edilebildikleri ve erişkinlerde bu tip yapıların kaybolduğuna dikkat çekilmektedir (20).

Sonuç olarak hem pediatrik hidroselin hem de erişkin idiopatik hidroselin kendisinin tek başına infertiliteye neden olabildiğini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Ancak özellikle erişkin hidrosel tedavisi sırasında sperm taşıma sistemlerinde %5 civarında iyatrojenik yaralanmaların olabileceği bildirilmektedir. Ancak gerçek oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu yaralanmalar hidrosel kesesinin diseksiyonu ve sütüre edilmesi esnasında olabildiği gibi, epididim ve duktus deferensin rezeke edilmesi şeklinde de olabilmektedir. Yine uygun olmayan tarzda koter kullanımının da diğer bir yaralanma sebebi olduğu bildirilmektedir. İyatrojenik yaralanmadan kaçın-

mak için hidrosel kesesi testis, epididim, duktus deferens ve kord elemanlarından uzak bir bölgeden açılmalı, bunun için anterior insizyon tercih edilmelidir. Ayrıca uygun vakalarda, kese eksizyonu uygulamayan tekniklerin (Lord, Andrew) yapılması düşünülmelidir. Büyük ve uzun yıllar bulunan hidrosellerde anatomik yapıların yer değiştirmiş olabileceği unutulmamalı, bu olgularda kese açılmadan önce kese içeriğinde yerleşmiş olan yapıların pozisyonundan emin olunmalıdır. Ayrıca hidrosel kese eksizyonu fazla yapılmamalı ve sperm taşıma sistemlerine güvenli mesafede sütür ve koter kullanılmalıdır. Bu güvenlik kurallarına tüm hidroselektomi hastalarında dikkat edilmekle birlikte, özellikle fertilitate beklentisi olan iki taraflı hidroselli hastalar ve yine fertilitate beklentisi olan soliter testisli hidrosel hastalarında özellikle dikkat edilmelidir.

#### Kaynaklar:

1. McAninch JW. Disorders of the testis, scrotum and spermatic cord. *Smith's General Urology. Fourteenth edition. London, Appleton and Lange, 1995; 681-690.*
2. David A. Bloom, Julian Wan, David Key. Disorder of the male external genitalia and inguinal canal. *Clinical Pediatric Urology. Second Edition. London, W.B. Saunders Company, 1992; 1015-1049.*
3. Politoff L, Hadziselimovic F, Herzog B, Jenni P. Does hydrocele affect later fertility? *Fertil Steril. 1990 Apr;53(4):700-3.*
4. Oesterling JE.: *Scrotal surgery. Glenn JF eds, Urologic Surgery. Fourth Edition. New York, J.B. Lippincott Company, 1991; 918-931.*
5. Shan CJ, Lucon AM, Arap S. Comparative study of sclerotherapy with phenol and surgical treatment for hydrocele. *J Urol. 2003 Mar;169(3):1056-9.*
6. Osegbe DN. Fertility after sclerotherapy for hydrocele. *Lancet. 1991 Jan19;337 (8734):172.*
7. Roosen U, Larsen T, Iverson E, et al. A comparison of aspiration, antazoline sclerotherapy and surgery in the treatment of hydrocele. *Br J Urol. 1991; 68: 404-406.*
8. Yilmaz U, Tatlısen A, Ekmekcioglu O. Talc sclerotherapy for hydroceles. *Br J Urol. 1998 82:440-441.*
9. Tammela TLJ, P, Hellström A, Mattila SI. Ethanolamine oleate sclerotherapy for hydroceles and spermatoceles: a survey of 158 patients with ultrasound followup. *J Urol. 1992 147:1551-1553.*
10. Levine LA, DeWolf WC. Aspiration and tetracycline sclerotherapy of hydroceles. *J Urol 1988 139:959-960.*
11. Sirpa A, Martti AO. Results of fibrin glue application therapy in testicular hydrocele. *Eur Urol. 1998 33:497-499.*
12. Yılmaz U, Ekmekcioglu O, Tatlısen A, et al. Does pleurodesis for pleural effusions give bright ideas about the agents for hydrocele sclerotherapy? *Int Urol Nephrol. 2000 32:89-92.*
13. Sigurdsson T, Johansson JE, Jahnson S, et al. Polidocanol sclerotherapy for hydroceles and epididymal cysts. *J Urol. 1994 151:898-901.*
14. Savion M, Wolloch Y, Savir A. Phenol sclerotherapy for hydrocele: a study in 55 patients. *J Urol. 1989 142:1500-1501.*
15. Yamamoto M, Hibi H, Miyake K. A new sclerosant therapy for testicular hydrocele with aspiration and injection of OK-432. *Int Urol Nephrol. 1994 26:205-208.*
16. Stättin P, Karlberg L, Damber JE. Long-term outcome of patients treated for hydrocele with the sclerosant agent sodium tetradecyl sulphate. *Scand J Urol Nephrol . 1996 30:109-113.*
17. Fracchia JA, Armenakas NA, Kohan AD. Cost-effective hydrocele ablation. *J Urol. 1998 159:864-867.*
18. Ross LS, Flom LS. Azoospermia: A complication of hydrocele repair in a fertile population. *J Urol. 1991 Sep;146(3):852-3.*
19. Zahalsky MP, Berman AJ, Nagler HM. Evaluating the risk of epididymal injury during hydrocelectomy and spermatocelectomy. *J Urol. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2291-2.*
20. Gill B, Favale D, Kogan SJ, Bennett B, Reda E, Levitt SB. Significance of accessory ductal structures in hernia sacs. *J Urol. 1992 Aug;148(2 Pt 2):697-8.*

## Testiküler mikrolithiazis ve infertilite

Yrd. Doç. Dr. Kenan Karademir, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Dr. İlker Akyol, Dr. Bülent Şen  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Servisi

Bu gün için ultrasonografik (USG) bir tanım olarak kullanılan Testiküler Mikrolithiazis (TM), literatürde ilk kez 1961 yılında Azzopardi tarafından histopatolojik bir tanım olarak kullanılmıştır (1). Sonraki yıllarda, Garret (1970) ilk olarak USG bulgularını açıklamıştır (2). 1980'li yıllara kadar TM pek önemsenmemiş fakat sonraki yıllarda USG'nin yaygın kullanılmasına bağlı olarak testis tümörü ve infertilite arasındaki ilişki daha dikkat çekmeye başlamıştır.

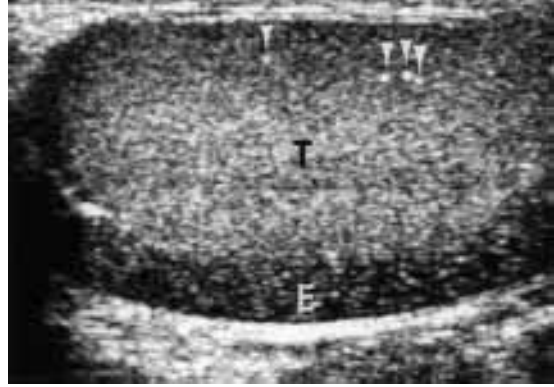
### TM prevalansı

TM prevalansı dünyada ve ülkemizde tam olarak bilinmemektedir. Ülkemizde, Şanlı ve ark. semptomatik erkeklerde yaptığı prevalans çalışmasında %1.8 rapor ederken, dünyada bu oran % 0.6-6.7 arasında değişmektedir (3-4). Yapılmış prevalans çalışmalarında farklı oranların bildirilmesinin nedenleri olarak; kullanılan USG'nin çözünürlüklerinin farklı olması, tarama olarak kullanılan grupların (yaş, semptomatik vb.) farklılıkları ve TM için kullanılan tanı kriterlerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

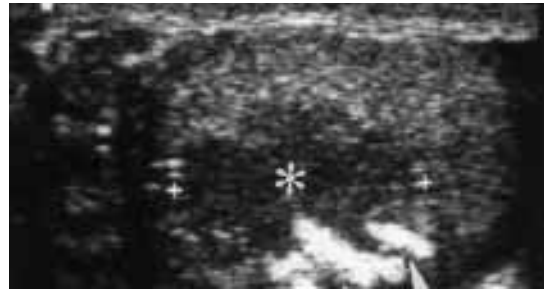
### TM tanı kriterleri

TM tanı kriterleri için tam bir fikir birliği olmasa da, 5 ana kriteri vardır. Bunlar;

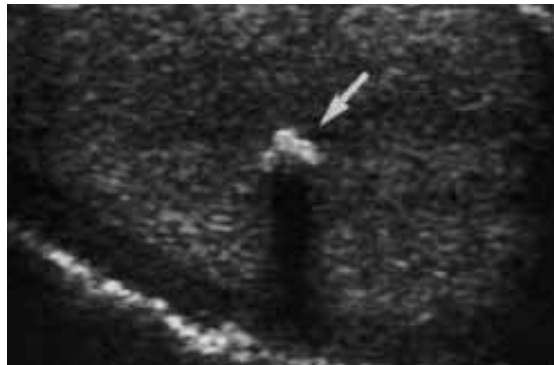
1. USG de her görüntü alanında 5 ve daha fazla kalsifikasyon olması, (Şekil 1)
2. Kalsifikasyonların çapının 2 mm ve daha küçük olması, (Şekil 2)
3. Kalsifikasyonların akustik gölgesi olmaması, (Şekil 3)
4. Yaygın olmalı, (Şekil 4)
5. Testis hacmi ve şeklinde değişiklik oluşturumamasıdır (Şekil 5).



Şekil 1: Kalsifikasyon sayısı 5 den az



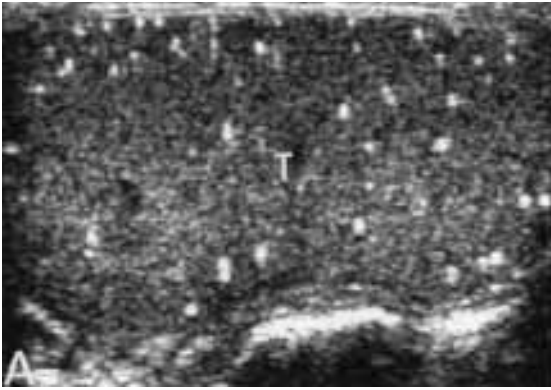
Şekil 2: Kalsifikasyon çapı 2 mm'den büyük



Şekil 3: Akustik gölgeleme veren kalsifikasyon



Şekil 4: Lokalize kalsifikasyon

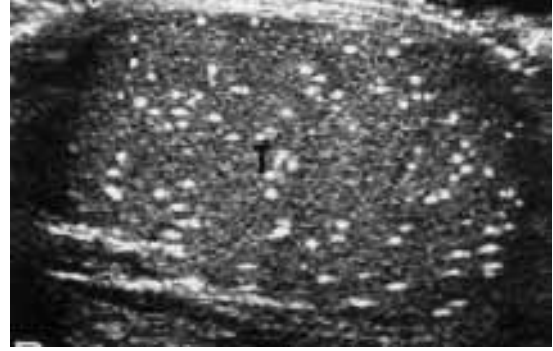


Şekil 5: Testis şeklinde değişikliğe neden olan kalsifikasyon

### Fizyopatoloji

Fizyopatolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Ancak bu konuda bazı teoriler mevcuttur. Bunlar arasında en geçerli olan immünolojik teoridir (5). Buna göre, sebebi bilinmeyen bir immünolojik aktivasyonla seminifer tubül içinde yavaş yavaş dejenere hücre birikmesi olur. Bunlar dökmüş (deskuamö) tubül epitel hücreleri, spermatogoniya, spermatozoid, oosit ve kollegenlerdir. Hücreler sıkışmış-dairesel bir şekilde birikir. Seminifer tubül epitelinden salınan glukoproteinlerin bu yapıya eklenmesi ile birlikte mineral çöküşü başlar. Özellikle santral bölgede  $Ca^{++}$  ve Fosfat iyon çöküşü artar. Böylece santral bir kalsifikasyon oluşur.

Testiste her görülen immünolojik aktivasyonun TM oluşuma neden olmaz. Ancak seminifer tubülün bazal membranında kırılmaya neden olan immünolojik aktivasyonlarla başladığı gösterilmiştir (6). Seminifer tubül bazal membranında kırılmaya neden olan immünolojik aktivas-



Şekil 6: Testiküler Mikrolithiasis

yonunun fizyopatolojisi bu gün için bilinmemektedir. Ayrıca dejenere hücrelerin sertoli hücreleri tarafından fagositoz edilmesi gerekirken, sertoli hücrelerinin fagositoz fonksiyonları bozulmuştur (7). Sonuç olarak TM, bir sonuç mu veya bir sebep mi olduğu bilinmemektedir.

Mikroskopik incelemelerde TM'nin ekstra veya intratubüler yerleşimli olduğu gösterilmiştir. Ekstratubüler TM'nin daima testisin erken gelişim döneminde meydana gelen patolojilerden olduğu bildirilmiştir. Bunlar genellikle gonadal disgenesi, kriptorşidizm, testis atrofi ve torsiyonları ile beraber olmaktadır. Daha sık görülen tipi ise İntratubüller TM dir ve fizyopatolojisi ise tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak infertilite ve testiküler tümörlerde daha sık görülmektedir.

### Histopatoloji

Işık ve elektron çalışmalarında TM histolojik olarak iki tabakadan oluştuğu gösterilmiştir. Santralde kalsifikasyon yer alır. Çoğunlukla hidroksiapatit (Kalsiyum Fosfat) şeklindedir. Bu kalsiyum, fosfat ve oksalatın inorganik kovalent bağlarla bağlanması ile olmaktadır. Kossa ve Schiff periodik asit (PAS) boyaları ile boyanır. Ortalama 50-400 $\mu$ M2 hacminde olup seminifer tubüllerin %30-40'nı kapsarlar (8).

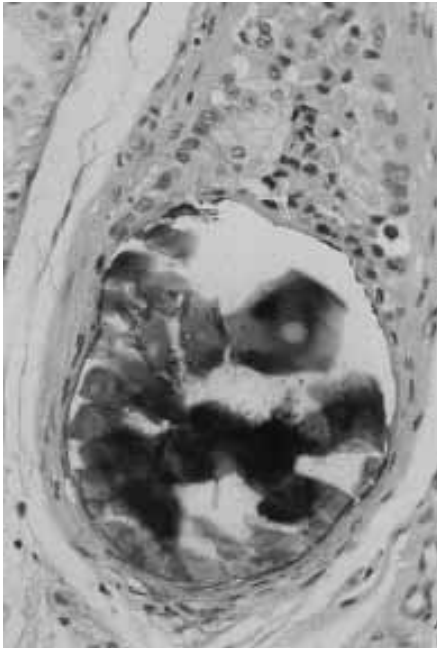
Periferik (Dış) tabakası, dairesel-sıkışmış olarak yerleşmiş dejenere hücrelerden oluşmaktadır. Bu tabakayı seminifer tubülün ince fibröz kapsüllü, amorf, vakuolize ve sitoplazması şişmiş epitel hücreleri, spermatogenetik seri hücreleri ve kollegenler oluşturmaktadır. Hemotoksilen-eozin (HE) ile genellikle eoziniflik olarak boyanır (9).

### TM Sınıflaması

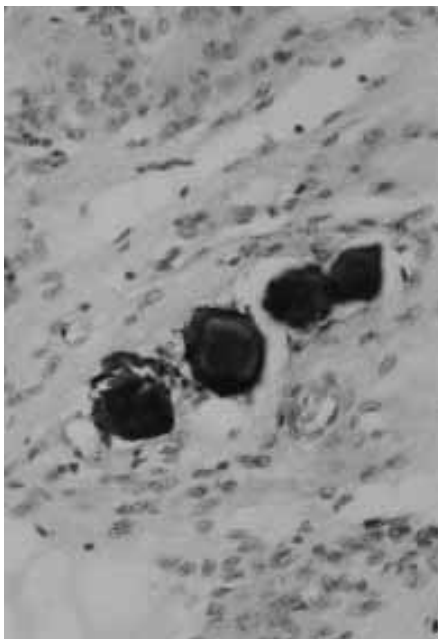
TM sınıflaması olarak Azzopardi tarafından (1961) ilk

tanımlandığında yaptığı histopatolojik sınıflama kullanılmaktadır (1). Bu sınıflamaya göre 3 gruba ayrılmaktadır.

1. Gerçek Kalsifikasyon: Teratom içinde bulunan kemik-kıkırdak yapıların ossifikasyonuna bağlı olarak görülen kalsifikasyondur. Nadir görülmekte ve beraberinde başka histopatolojik bulgular vardır.
2. Distrofik Kalsifikasyon: Hemotoksilen-Eozin (HE) ile boyanabilen, amorf- distrofik cisimciklerden oluşmuş kalsifikasyondur. En sık görülen tipidir (%90). (Şekil 7)



Şekil 7: Distrofik Testiküler Mikrolithiasis



Şekil 8: Lamelli veya Psammomatöz TM

3. Lamelli veya psammomatous kalsifikasyon: Bu kalsifikasyonda, ortada bir kalsifikasyon ve çevresinde soğan zarı gibi lamelli bir yapıdan oluşur. Bu daha az rastlanan tipidir (%4-6). (Şekil 8)

### TM İnfertilite İlişkisi

TM, günümüzde nadir görülen ve iyi huylu(benign) bir patoloji olarak kabul edilmektedir. Genellikle asemptomatik, bilateral, durağan (non-progressive) dir. Ancak yapılan çalışmalarda bazı patolojilerle beraber daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Özellikle testis tümörlerinin %29'unda ve infertil hastaların %37'sinde TM olduğu rapor edilmiştir (10). Ancak bu ilişki tam olarak aydınlatılmamıştır.

İnfertilite nedenleri arasında sıklıkla yer alan kriptorşidizm, genetik anomaliler (Klinefelter's, Down, Carney's Sendromları ve Kistik Fibrozis), varikosel, testiküler torsiyon ve atrofi durumlarında TM daha sıklıkla görülmektedir. Bunlardan başka nörofibromatözis, AIDS ve pulmoner alveolar mikrolithiasis durumlarında da sıklıkla beraber görülür (11).

İnfertil hastalarda TM insidansı tam olarak bilinmemektedir. İnfertilitesi olup testiküler anomalisi olmayanlarda TM saptanma oranı %1.3 iken testis anomalisi olanlarda bu oranın %15 kadar çıktığı gösterilmiştir(11). Miller, TM'si olan olguların %37'sinde infertilite veya subfertilite olduğunu göstermiştir(12). Bu oran değişik çalışmalarda %15-80 arasında değişmektedir (13-14). Bu iki değer arasındaki fark hedef alınan gruplarda, beraberinde başka testis patolojisinin olması ve yaş farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

TM fertilitate kapasitesini azalttığına inanılmaktadır. Bu seminifer tubüllerin %30-40'nı TM kaplamasıyla obstrüksiyona neden olduğu ve/veya bası sonucu tubüller atrofi ile spermatogenetik aktivitenin durduğu veya azalttığı şeklinde açıklanmaktadır(15). TM yaygınlığı ile spermatogenetik aktivasyon arasında bir ilişkinin olduğu bildirilmektedir (16). Ayrıca bu hastalarda, Leydig hücrelerinin sayısında bir değişiklik olmamaktadır (17).

İnfertil hastalarda TM ve varikosel beraber saptanmış ve varikosektomi yapılmış olanlarda sperm sayısı ve fertilitate kapasitesinde bir artış olduğu bildirilmektedir (17). TM ile diğer testis patolojileri beraber saptanmış infertil hastalarda, tedavi yaklaşımları testis patolojisine göre ya-

pımalıdır (10,18). TM bu hastalardaki tedavi yaklaşımlarını değiştirmemektedir.

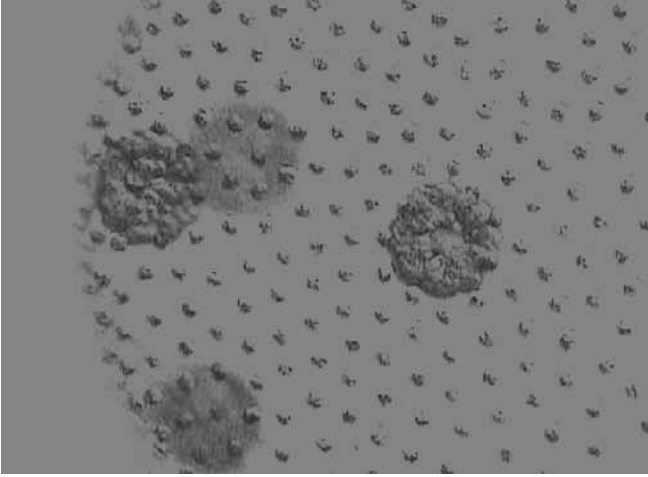
Sonuç olarak, TM tek başına infertiliteye neden olduğu gösterilememiştir. TM'li infertil olgularda testiküler ano-

malilerin sıklıkla beraber görölmesinden dolayı; TM mi veya beraberindeki testis anomalisinin mi infertileteye neden olduğu bilinmemektedir. Bu konuda daha kapsamlı yeni çalışmalara gerek vardır.

#### Kaynaklar:

1. Azopardi J, Mostofi F., Theiss E.; Lesion of testes observed in certain patients with widespread choriocarcinoma and related tumors. *Am J Pathol*, 38: 207, 1961
2. Pribe C, Garret R: Testicular calcification in a 4-year old boy. *Pediatrics* 46:785, 1970
3. şanlı Ö, Kandıralı E, Korgalı E., Kadioğlu A: Semptomatik erkeklerde testiküler mikrolithiasis prevalansı ve testiküler kanserle olan ilişkisi. 6.Ulusal Androloji Kongre Kitapçığı -İzmir, , Poster 165 s 107, 2005
4. Peterson AC, Bauman JM, Light DE, Mcmann LP, Costabile RA. The prevalence of testicular microlithiasis in an asemptomatic population of men 18 to 35 years old . *J Urol* 166:2061-64, 2001
5. Renshaw A. Testicular calcifications, incidence, histology and proposed pathological criteria for testicular microlithiasis. *J Urol* 160:1625, 1998.
6. Vegni- Talluri M, Bigliardi E, Vanni MG, Tota G. Testicular microliths: their origin and structure. *J Urol* 124:105 -107, 1980
7. Drut R, Drut RM. Testicular microlithiasis: histologic and immunohistochemical finding in 11 pediatric cases. *Pediatr Dev Pathol*. 5:544-550, 2002
8. Nistal M, Paniagua R, Diez-Pardo JA. Testicular microlithiasis in 2 children with bilateral cryptorchidism. *J Urol*. 121:535-537, 1979
9. Nistal M, Martinez-Garcia C, Paniagua R; The origin of testicular microliths.*Int J Androl* 18;221-29, 1995
10. Sheynkin YR, Goldstein M. Testicular microlithiasis. *AUA Update Series*, Volume 18, Lesson 14, s105-111, 1999.
11. Rashid H, Cos LR, Weinberg E, Messing EM. Testicular microlithiasis: a review and its association with testicular cancer. *Urol Oncol* 22:285-89, 2004.
12. Miller RI Wisman R, White S. Testicular microlithiasis: a benign condition with malign association. *J Clin Ultrasound* 21; 447-52, 1996
13. Mac Kinnon J: Testicular microlithiasis: Echographic diagnosis of new cause for orchialgia and infertite. *Rev Med Chil* 118; 287-90, 1990
14. Jansen DL, Mathieson JR, Marsh JI. Testicular microlithiasis: sonographic and clinical features. *AJR* 158;1057-60, 1992
15. Schantaz A, Milstein R. Testicular microlithiasis with sterility. *Fertility and sterility*. 27;801-05, 1976
16. Duchek M Bergh A, Oberg L. Painful Testicular lithiasis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 138:231-33, 1991.
17. Kessarıs DN, Mellinger BC. Incidence and implications of testicular microlithiasis detected by scrotal duplex sonography in selected group of infertile men. *J Urol* 152: 1560-1561, 1994.
18. Dayanc M, Kilciler M, Kibar Y, Peskircioglu L, Ozgok Y, Peker AF. Testicular calculus. *J.Urol* 163(4); 1253-54, 2000

## Türk Androloji Derneği gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji grubu aylık raporu Aralık/2005



Volvoxlar, genellikle tatlı sularda koloni halinde yaşayan, 2 ya da 4 kamçı taşıyan alglerden meydana gelmiştir. Çok hücreli yaşama ilk geçiş yapan organizma olarak kabul edilir.

<http://fo.uwinnipeg.ca/~simmons/2152web/2152/lb3pg1.htm>

### Dişi ve erkek gametlerin farklılaşmasında en önemli etken stres!

Aseksüel üremeden seksüel üremeye geçişin mekanizması henüz tam anlamıyla aydınlatılmış değildir. Volvox carteri kolonileri üzerinde yapılan çalışmalar, stres sonucu açığa çıkan ROS ürünlerinin, somatik hücreleri etkileyerek sperm ve yumurta hücrelerine değiştiklerini ortaya koymuştur.

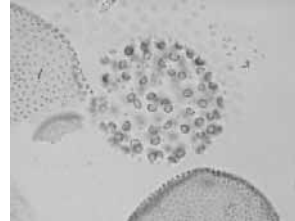
Arizona Üniversitesi Ekoloji ve Gelişimsel Biyoloji Bölümünde yapılan bir çalışmada, 2 saat süreyle 42.5°C'ye ısıtılan volvox kolonilerinde aseksüel üreme yapacak olan gonidia hücrelerinin, erkek ve dişi gametlere farklılaştığı gösterilmiştir. Burada ısıya bağlı stresin kloroplast ve mitokondriden ROS salınmasını artırması, bunun da plazma membranına bağlı NADPH oksidaz yoluyla ortama daha fazla miktarda O<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> çıkmasına neden olması sorumlu tutulmaktadır. Artan ROS ürünleri ise somatik hücrelerden 30 kD ağırlığında seksüel uyarıcı bir protein salınmasına neden olmaktadır. Bu faktör DNA üzerindeki seksüel uyarıcı genleri aktive ederek eşey hücrelerini ge-

### KENDİNE GÜVENEN ERKEK OLUR!

25 000 balık türü arasında bazıları, güç gösterilerinin neden olduğu sosyal uyanlarla nöroendokrinolojik değişikliklere uğrayarak cinsiyetlerini değiştirmektedir (Novartis Found Symp. 2002;244:169). Hermafrodit özeliğe sahip olan bu yetişkin balıklar, sosyal konumlarındaki değişiklikler neticesinde GnRH ya da aromataz reaksiyonu üzerinden erkek yönden dişiye ya da tersine geçiş gösterebilirler (Proc Biol Sci. 2005;272:1399).

liştirir. Bu haploid hücreler de birleşerek zigotu yapar.

Zigot, ortam şartları normalleştiğinde mayozla haploid vücut hücrelerini oluşturur. İşte bu sırada rekombinasyon meydana gelir ve böylece daha sağlıklı genler birleşerek yavruya geçerler. Bu sırada hasarlı DNA kısımları da onarılmış olur.



Volvox kolonisinde sperm paketinin dışarı açılışı

İşte bu çalışma da, eşeyli üreme ve rekombinasyonun daha sağlıklı nesillerin

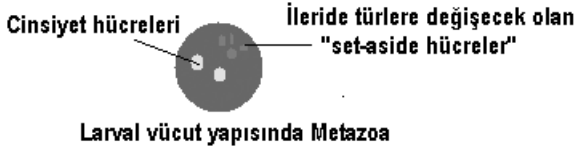
gelişmesinde bir avantaj olarak geliştiğini vurgulamaktadır.

*Proc. R. Soc. Lond. B (Suppl.) 270, S136-S139 (2003)'den alınmıştır.*

### Hayvanların farklılaşmasında yeni görüşler...

Çoğu türlerde hayvan embriyoları serbest yüzen, planktotrofik larva şekline gelişmektedir. Daha sonra bunlar metamorfoza uğrayarak juvenil formlara, arkasından da adult formlara dönüşürler. Juvenil formlar ise larvanın vücudunda bulunan hücre kümelerinin içindeki farklılaşmamış hücre ya da hücre gruplarından gelişirler. Bu hücrelere "set-aside cells" adı verilir.

Metazoaların başlangıçta küçük, serbest yüzen larvalar şeklinde yaşadıkları düşünülmektedir. Zamanla içlerinde "set-aside hücreler" gelişerek, türleri meydana getirdi.

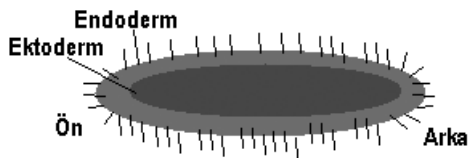


Olası metazoa gelişim hipotezine göre ise, başlangıçta ilk hayvanlar larval vücut yapısına sahip, suda serbest yüzen organizmalardı. İçlerinde de cinsiyet hücreleri taşımaktaydılar. Bu nedenle üreme fonksiyonları vardı. Uzun süre bu şekilde yaşadıkları sonra, içlerindeki bir grup "set-aside hücreler" gelişim göstererek diğer türlerin farklılaşmasına yol açtı.

Ancak, günümüzün hayvanlarında larva formları yaşam siklusunun ara evresini oluşturup cinsel hücreler içermediği için, atasal larva-tipi hayvan formlarının cinsiyet hücreleri de içerdiği ve üreme kapasitelerinin bulunduğu önerilmektedir.

İlk üreme hücreleri belki de işte bu atasal larval formların vücudunda ortaya çıktı. İnsanın da geliştiği kordalı hayvanlarda larval form kaybaldığı için, biz bu cinsiyet hücrelerini artık sadece adult hayvan vücudunda görmekteyiz. Larva benzeri dönemin de yaşandığı bifazik yaşam siklusu insanda embriyonun gelişim şekliyle yakın benzerlik göstermektedir. İnsanda da embriyo aynı suda yaşayan hayvanlar gibi gelişir. İçlerinde bazı hücreler cinsiyet hücrelerine farklılaşır. Daha sonra iç embriyo hücre grubundan fötüs gelişir.

Kaynak: Wilkins AS. *The Evolution of Developmental Pathways*. Sinauer Associates, Inc. Sunderland, MA, 2002.



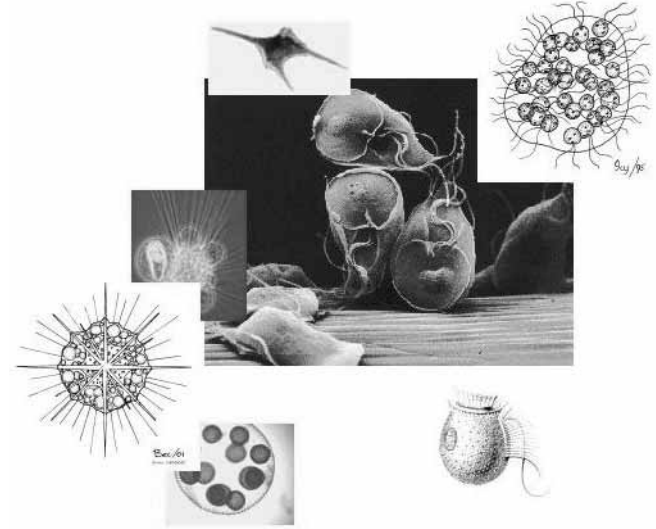
Yakın tarihte Porifera, Ctenophora ve Cnidaria türlerine ait ortak bir larva formu önerildi: Planula. Planula larvası oval ya da armut biçiminde, radial simetri gösteren, siliyalı, suda yüzen, içte endoderm ve dışta ektoderm tabakalarını içeren şekildedir. İşte, bir görüşe göre planula tipi larva bir müddet bütün Metazoaların ortak atası olarak yaşamıştır.

## ÜREMENİN GELİŞİMİ

Üreme fonksiyonu değişik canlı gruplarında farklı tarzda işlemekteyse de, temelde benzer kurallara sahiptir. Aşağıda bu konuya giriş bakımından tek hücreli canlılarda çoğalmanın çok genel bir tanımlamasını bulacaksınız.

Tek hücreli hayvan ailesinden flagellalı bulunan Protozoaları ve tek hücreli bitki öncülerinden algleri içine alan Protista grubu, üremenin en basit formlarını gösterir. Bazı protista grubu canlılar mastigophora (kamçılılar), sarcodi-

na (kökbaçaklılar, amipler) ve silliler'dir. Aslında protistalar hem aseksüel hem de seksüel üreme yapabilirler. Bazıları ise sadece aseksüel üremeyi kullanırlar. Özellikle parazitik formlar arada kısa seksüel üreme dönemleri dışında peş peşe aseksüel üreme yapar. Aseksüel üremeleri ise 3 şekilde olabilir: basit bölünme (binary fission), yani



çekirdek basit bir mitoz geçirir ve arkasından hücre ikiye bölünür; multipl bölünme (multiple fission), burada hücre bölünmeden önce çekirdek birkaç kez bölünerek çok sayıda yavru hücreler meydana gelir; son olarak da tomurcuklanma (budding) denilen ve içinde çok sayıda nükleus bulunduran iki hücreye bölünme

Seksüel üremeye ulaşana kadar protistalar başlangıçta sadece aseksüel bir dönemin geçtiği uzun bir hazırlık dönemi yaşamışlardır. Seksüel üremenin avantajı, tür içinde genetik çeşitliliğin elde edilebilmesidir. Bunlarda günümüzdekinden biraz farklı da olsa "mayoz bölünme" gerçekleşmektedir. Her ne olursa olsun, önce çekirdek reduksiyon bölünmesi geçirerek haploid hale gelir ve arkasından iki haploid hücrenin füzyonu sonucu diploid hücreyi yapar. Buna syngamy adı verilir. Gametler ya henüz birleşmeden, yani zigot oluşmadan hemen önce mayoz bölünme geçirirler (prezigotik) ya da çoğu aşağı protistalarda olduğu gibi zigotu oluşturduktan sonra mayoza uğrarlar (postzigotik). Eşler arasında genetik materyal değişiminin yapıldığı konjugasyon ve hücrede genetik olarak "yeni" bir nükleusun oluştuğu "otogami" silialı protistalara ait diğer seksüel üreme çeşitleridir.

Kaynak: <http://www.sinauer.com/brusca/BruscaCh05.pdf>

Resim:

<http://www2.selu.edu/Academics/Faculty/teperkins/153/6protists.htm>

# İnfertil erkeklerde yüksek endojen plazma FSH düzeylerinin supresyonu, plazma İnhibin B düzeylerinin yükselmesine yansıyan Sertoli hücresi fonksiyonundaki iyileşmeyle ilişkilidir

C. Foresta, A. Bettella, D. Spolaore, M. Merico, M. Rossato ve A. Ferlin  
Human Reproduction; Jun 2004; 19,6; 1431-1437

Hem hayvanlarda hem de Sertoli hücre kültürlerinde kronik FSH stimülasyonu, FSH reseptörlerinde desensitizasyona ve down-regülasyona neden olmaktadır. İn vivo olarak FSH reseptörlerinde bir down-regülasyon olup olmadığı ve bu durumun tübül fonksiyonlarda daha ileri değişikliklere yol açıp açmadığı bilinmemektedir. Erkek infertilitesinde Sertoli hücrelerindeki FSH reseptörlerinde olası bir desensitizasyonun etkisini değerlendirmek için araştırmacılar, yüksek FSH plazma konsantrasyonu olan farklı derecelerde testiküler hasara sahip infertil hastalarda

tında olan ve en az 2 yıl infertilite hikayesi bulunan 97 oligozoospermik erkek çalışmaya dahil edilmiştir. Bu deneklerin temel özellikleri ve testiküler değişiklik nedenleri tablo 1’de verilmiştir. Denekler FSH ve inhibin B plazma konsantrasyonu temel alınarak 3 gruba ayrılmıştır: Grup A, yüksek FSH ve düşük inhibin B plazma seviyesi olan 33 denek; grup B, yüksek FSH plazma seviyesi ve normal aralığın alt sınırında inhibin B konsantrasyonu olan 32 denek ve grup C, normal FSH ve inhibin B plazma seviyesi olan 32 denek

**Tablo 1.** Oligozoospermik deneklerin temel özellikleri ve testiküler değişiklik sebepleri

	Grup A (n=33)	Grup B (n=32)	Grup C (n=32)
Yaş	33,8	34,1	32,8
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	26,2	25,6	25,9
<b>Oligospermi nedenleri</b>			
Varikosel	6 (%16,7)	7 (%20,0)	6 (%20)
İnmemiş testis	7 (%23,3)	6 (%20,0)	5 (%13,3)
Kabakulak orşiti	4 (%13,3)	3 (%10,0)	4 (%13,3)
Testis torsiyonu	1 (%3,3)	-	1 (%3,3)
Travma	2 (%6,7)	1 (%3,3)	2 (%6,7)
İdiyopatik	13 (%36,7)	15 (%46,6)	14 (%43,3)

kontrollü bir klinik çalışma yapmışlardır. Bu deneklerde Sertoli hücresi fonksiyonunun bir göstergesi olarak düşünlünen inhibin B hareketi, yüksek endojen gonadotropin sekresyonunu baskılamak için verilen GnRH agonistleri varlığında ve yokluğunda değerlendirilmiştir.

Farklı nedenlerden dolayı sperm sayısı 10 milyonun al-

Yaşları uyumlu 40 adet fertil denek seminal ve hormonal parametreler için, 40 adet normozoospermik infertil denek ise (16 otoimmün, 24 idiyopatik) testiküler sitolojik analiz için kontrol grubu olarak tasarlanmıştır. Tablo 2, oligozoospermik 97 denek için klinik, hormonal, seminal ve sitolojik parametrelerini kontrol grubuyla karşılaştırarak

**Tablo 2.** FSH ve inhibin B plazma konsantrasyonları temel alınarak gruplanan oligozoospermik hastalardaki klinik, hormonal ve sitolojik bulguların kontrol grubuyla (normozoospermik denekler) karşılaştırması

	n	Sperm konsantrasyonu (x10 <sup>6</sup> /ml)	FSH (IU/l)	LH (IU/l)	İnhibin B (pg/ml)	Testosteron (ng/ml)	Testiküler hacim (ml)	Sertoli index (%)
Grup A	33	0,8	22,6	5,8	42,3	3,4	9,8	34,0
Grup B	32	1,1	14,9	3,4	124,8	4,0	12,6	428,0
Grup C	32	7,5	4,4	3,2	188,7	4,4	14,5	186,4
Kontrol	40	63,2	2,8	3,0	229,3	4,6	16,2	30,0



özetlemektedir.

Yüksek FSH plazma konsantrasyonuna sahip infertil deneklerde FSH tedavisinin etkilerini incelemek için bu hastalar (grup A ve B) prospektif ve randomize bir şekilde 2 altgruba ayrılmıştır (grup A1, A2, B1 ve B2). Grup A1 ve B1'deki hastalarda hipogonadotropik bir durum yaratmak için GnRH analogu verilmiştir (Leuprolide acetate, 3,75mg. i.m. 4 ay boyunca her 28 gün). İlk leuprolide enjeksiyonundan 60 gün sonra tüm deneklere 2 ay boyunca hergün 100 IU recombinant human FSH (r-hFSH) ve haftada 2 kez 2000 IU hCG uygulanmıştır. Diğer taraftan grup A2 ve B2'deki hastalara 2 ay boyunca hergün sadece 100 IU r-hFSH tedavisi verilmiştir. Grup C'deki hastalar FSH tedavisi için infertil kontrol grubu olarak tasarlanmış ve bu gruptaki deneklere de 2 ay süreyle hergün 100 IU h-rFSH verilmiştir.

Grup A1 ve B1'deki hastalarda leuprolide tedavisinden 1 ay sonra gonadotropin ve testosteron plazma seviyelerinde belirgin bir düşüş izlenmiş olup bu hormonlar ilk leuprolide enjeksiyonundan sonraki 60 gün boyunca alt sınırlarda seyretmiştir. Grup A1'deki hastalarda GnRH tedavisi sırasında inhibin B konsantrasyonunda değişiklik olmazken Grup B1'deki deneklerde gonadotropin supresyonu, tedavinin birinci ve ikinci aylarında inhibin B plazma seviyelerinde %21,25 oranında belirgin bir düşüşe yol açmıştır. R-hFSH ve hCG tedavisi, FSH ve testosteronun fizyolojik konsantrasyonuna yeniden ulaşılmasını sağlamıştır. Bu replasman tedavisi sırasında grup A1'deki hastalarda inhibin B düzeyleri değişmezken grup B1'de başlangıç değerlerine göre %64,06 artarak normal inhibin konsantrasyonuna ulaşmıştır. Grup A2 ve B2'deki hastalarda r-hFSH tedavisi inhibin düzeyini değiştirmeden plazma FSH seviyelerinde belirgin bir yükselmeye neden olmuştur. Grup C'deki hastalarda tedavinin birinci ve ikinci ayında r-hFSH, FSH ve inhibin B plazma seviyelerinde belirgin bir

artışa yol açmıştır. Hiçbir grupta LH ve testosteron düzeylerinde belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir.

Deneyssel modellerde, uzun süre FSH uyarısında kalan Sertoli hücrelerinde desensitizasyon gösterilmiş olup, bu çalışmada araştırmacılar ciddi testikülopatiye bağlı yüksek endojen plazma FSH düzeylerinin Sertoli hücre fonksiyonlarında desensitizasyona yol açtığını doğrulamaya çalışmıştır. Bu amaçla normal ve yüksek FSH değerlerine sahip 3 farklı hasta grubunda inhibin B düzeyi ile takip edilebilen Sertoli hücre fonksiyonları çalışılmıştır. İnhibin B konsantrasyonundan bağımsız olarak yüksek FSH plazma konsantrasyonuna sahip deneklere r-hFSH verilmesi inhibin B üretiminde herhangi bir değişikliğe yol açmamıştır. Bu durum, intrinsik bir değişikliğe veya disfoksiyonel durumdan dolayı Sertoli hücrelerinin inhibin B salgılamasındaki yetersizliği yansıtmaktadır.

Bu çalışmadaki bulguları araştırmacılar hipotetik olarak şu şekilde izah etmişlerdir: yüksek FSH seviyesi Sertoli hücrelerinde desensitizasyona yol açmaktadır ve gonadotropin seviyelerinin 2 ay baskılanması Sertoli hücrelerinin sensitivitesini iyileştirmektedir. Bununla birlikte bu sonuçlar erkek infertilitesi tedavisinde iki bakış açısı yaratmıştır: 1. Yüksek FSH plazma düzeyine ve normal aralığın alt sınırında inhibin B konsantrasyonuna sahip infertil deneklerde FSH plazma düzeyinin bir GnRH agonisti ile düşürülmesi, Sertoli hücrelerinin fonksiyonlarını ve geride kalan spermatojenik aktiviteyi iyileştirebilir; 2. Normal FSH plazma konsantrasyonuna sahip oligozoospermik hastaların tedavisindeki FSH dozu, FSH'nın plazma seviyesini normal aralığın üzerine çıkaracak şekilde düzenlenmemelidir.

#### Çeviri:

**Dr. Ege Can Şerefoğlu, Op. Dr. Ali Fuat Atmaca**  
**Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi**  
**2. Üroloji Kliniği**

# İnfertil erkeklerde yüksek endojen plazma FSH düzeylerinin supresyonu, plazma İnhibin B düzeylerinin yükselmesine yansıyan Sertoli hücresi fonksiyonundaki iyileşmeyle ilişkilidir

C. Foresta, A. Bettella, D. Spolaore, M. Merico, M. Rossato ve A. Ferlin  
Human Reproduction; Jun 2004; 19,6; 1431-1437

Hem hayvanlarda hem de Sertoli hücre kültürlerinde kronik FSH stimülasyonu, FSH reseptörlerinde desensitizasyona ve down-regülasyona neden olmaktadır. İn vivo olarak FSH reseptörlerinde bir down-regülasyon olup olmadığı ve bu durumun tübül fonksiyonlarda daha ileri değişikliklere yol açıp açmadığı bilinmemektedir. Erkek infertilitesinde Sertoli hücrelerindeki FSH reseptörlerinde olası bir desensitizasyonun etkisini değerlendirmek için araştırmacılar, yüksek FSH plazma konsantrasyonu olan farklı derecelerde testiküler hasara sahip infertil hastalarda

tında olan ve en az 2 yıl infertilite hikayesi bulunan 97 oligozoospermik erkek çalışmaya dahil edilmiştir. Bu deneklerin temel özellikleri ve testiküler değişiklik nedenleri tablo 1’de verilmiştir. Denekler FSH ve inhibin B plazma konsantrasyonu temel alınarak 3 gruba ayrılmıştır: Grup A, yüksek FSH ve düşük inhibin B plazma seviyesi olan 33 denek; grup B, yüksek FSH plazma seviyesi ve normal aralığın alt sınırında inhibin B konsantrasyonu olan 32 denek ve grup C, normal FSH ve inhibin B plazma seviyesi olan 32 denek

**Tablo 1.** Oligozoospermik deneklerin temel özellikleri ve testiküler değişiklik sebepleri

	Grup A (n=33)	Grup B (n=32)	Grup C (n=32)
Yaş	33,8	34,1	32,8
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	26,2	25,6	25,9
<b>Oligospermi nedenleri</b>			
Varikosel	6 (%16,7)	7 (%20,0)	6 (%20)
İnmemiş testis	7 (%23,3)	6 (%20,0)	5 (%13,3)
Kabakulak orşiti	4 (%13,3)	3 (%10,0)	4 (%13,3)
Testis torsiyonu	1 (%3,3)	-	1 (%3,3)
Travma	2 (%6,7)	1 (%3,3)	2 (%6,7)
İdiyopatik	13 (%36,7)	15 (%46,6)	14 (%43,3)

kontrollü bir klinik çalışma yapmışlardır. Bu deneklerde Sertoli hücresi fonksiyonunun bir göstergesi olarak düşünlünen inhibin B hareketi, yüksek endojen gonadotropin sekresyonunu baskılamak için verilen GnRH agonistleri varlığında ve yokluğunda değerlendirilmiştir.

Farklı nedenlerden dolayı sperm sayısı 10 milyonun al-

Yaşları uyumlu 40 adet fertil denek seminal ve hormonal parametreler için, 40 adet normozoospermik infertil denek ise (16 otoimmün, 24 idiyopatik) testiküler sitolojik analiz için kontrol grubu olarak tasarlanmıştır. Tablo 2, oligozoospermik 97 denek için klinik, hormonal, seminal ve sitolojik parametrelerini kontrol grubuyla karşılaştırarak

**Tablo 2.** FSH ve inhibin B plazma konsantrasyonları temel alınarak gruplanan oligozoospermik hastalardaki klinik, hormonal ve sitolojik bulguların kontrol grubuyla (normozoospermik denekler) karşılaştırması

	n	Sperm konsantrasyonu (x10 <sup>6</sup> /ml)	FSH (IU/l)	LH (IU/l)	İnhibin B (pg/ml)	Testosteron (ng/ml)	Testiküler hacim (ml)	Sertoli index (%)
Grup A	33	0,8	22,6	5,8	42,3	3,4	9,8	34,0
Grup B	32	1,1	14,9	3,4	124,8	4,0	12,6	428,0
Grup C	32	7,5	4,4	3,2	188,7	4,4	14,5	186,4
Kontrol	40	63,2	2,8	3,0	229,3	4,6	16,2	30,0

özetlemektedir.

Yüksek FSH plazma konsantrasyonuna sahip infertil deneklerde FSH tedavisinin etkilerini incelemek için bu hastalar (grup A ve B) prospektif ve randomize bir şekilde 2 altgruba ayrılmıştır (grup A1, A2, B1 ve B2). Grup A1 ve B1'deki hastalarda hipogonadotropik bir durum yaratmak için GnRH analogu verilmiştir (Leuprolide acetate, 3,75mg. i.m. 4 ay boyunca her 28 gün). İlk leuprolide enjeksiyonundan 60 gün sonra tüm deneklere 2 ay boyunca hergün 100 IU recombinant human FSH (r-hFSH) ve haftada 2 kez 2000 IU hCG uygulanmıştır. Diğer taraftan grup A2 ve B2'deki hastalara 2 ay boyunca hergün sadece 100 IU r-hFSH tedavisi verilmiştir. Grup C'deki hastalar FSH tedavisi için infertil kontrol grubu olarak tasarlanmış ve bu gruptaki deneklere de 2 ay süreyle hergün 100 IU h-rFSH verilmiştir.

Grup A1 ve B1'deki hastalarda leuprolide tedavisinden 1 ay sonra gonadotropin ve testosteron plazma seviyelerinde belirgin bir düşüş izlenmiş olup bu hormonlar ilk leuprolide enjeksiyonundan sonraki 60 gün boyunca alt sınırlarda seyretmiştir. Grup A1'deki hastalarda GnRH tedavisi sırasında inhibin B konsantrasyonunda değişiklik olmazken Grup B1'deki deneklerde gonadotropin supresyonu, tedavinin birinci ve ikinci aylarında inhibin B plazma seviyelerinde %21,25 oranında belirgin bir düşüşe yol açmıştır. R-hFSH ve hCG tedavisi, FSH ve testosteronun fizyolojik konsantrasyonuna yeniden ulaşılmasını sağlamıştır. Bu replasman tedavisi sırasında grup A1'deki hastalarda inhibin B düzeyleri değişmezken grup B1'de başlangıç değerlerine göre %64,06 artarak normal inhibin konsantrasyonuna ulaşmıştır. Grup A2 ve B2'deki hastalarda r-hFSH tedavisi inhibin düzeyini değiştirmeden plazma FSH seviyelerinde belirgin bir yükselmeye neden olmuştur. Grup C'deki hastalarda tedavinin birinci ve ikinci ayında r-hFSH, FSH ve inhibin B plazma seviyelerinde belirgin bir

artışa yol açmıştır. Hiçbir grupta LH ve testosteron düzeylerinde belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir.

Deneyel modellerde, uzun süre FSH uyarısında kalan Sertoli hücrelerinde desensitizasyon gösterilmiş olup, bu çalışmada araştırmacılar ciddi testikülopatiye bağlı yüksek endojen plazma FSH düzeylerinin Sertoli hücre fonksiyonlarında desensitizasyona yol açtığını doğrulamaya çalışmıştır. Bu amaçla normal ve yüksek FSH değerlerine sahip 3 farklı hasta grubunda inhibin B düzeyi ile takip edilebilen Sertoli hücre fonksiyonları çalışılmıştır. İnhibin B konsantrasyonundan bağımsız olarak yüksek FSH plazma konsantrasyonuna sahip deneklere r-hFSH verilmesi inhibin B üretiminde herhangi bir değişikliğe yol açmamıştır. Bu durum, intrinsik bir değişikliğe veya disfoksiyonel durumdan dolayı Sertoli hücrelerinin inhibin B salgılamasındaki yetersizliği yansıtmaktadır.

Bu çalışmadaki bulguları araştırmacılar hipotetik olarak şu şekilde izah etmişlerdir: yüksek FSH seviyesi Sertoli hücrelerinde desensitizasyona yol açmaktadır ve gonadotropin seviyelerinin 2 ay baskılanması Sertoli hücrelerinin sensitivitesini iyileştirmektedir. Bununla birlikte bu sonuçlar erkek infertilitesi tedavisinde iki bakış açısı yaratmıştır: 1. Yüksek FSH plazma düzeyine ve normal aralığın alt sınırında inhibin B konsantrasyonuna sahip infertil deneklerde FSH plazma düzeyinin bir GnRH agonisti ile düşürülmesi, Sertoli hücrelerinin fonksiyonlarını ve geride kalan spermatojenik aktiviteyi iyileştirebilir; 2. Normal FSH plazma konsantrasyonuna sahip oligozoospermik hastaların tedavisindeki FSH dozu, FSH'nın plazma seviyesini normal aralığın üzerine çıkaracak şekilde düzenlenmemelidir.

#### Çeviri:

**Dr. Ege Can Şerefoğlu, Op. Dr. Ali Fuat Atmaca**  
**Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi**  
**2. Üroloji Kliniği**

# Histolojik ve hormonal parametreler ile primer ve sekonder Sertoli Cell Only Sendromu arasında ayırıcı tanı

Weller O, Yogev L, Yavetz H, Paz G, Kleiman S, Hauser R  
(Fertility and Sterility 83:1856-1858,2005)

Bu çalışmada primer ve sekonder Sertoli Cell Only Sendromu (SCO) arasındaki ayırıcı tanı, başarılı sperm eldeşi için prognostik birer gösterge olarak, parametrik histolojik skorlar, FSH ve inhibin B serum düzeyleri her iki grup açısından karşılaştırıldı. Yaşları 25-53 yıl arasında değişen toplam 41 nonobstrüktif azoospermik (NOA) hastadan her bir testisten 3 adet olmak üzere 6 biyopsi alınarak, papanicolaou ile boyandı. Smearler sitolojik inceleme yapılması ve IVF ünitesinde ICSI için kullanılmak üzere toplandı. Her bir testisten 1 biyopsi olmak üzere iki biyopsi Bouin solüsyonunda fikse edilip, hematoxylin-eosin ile boyandı. Her iki testiste SCO paterni gösteren hastalarda, sağ testis biyopsisi histolojik skorlama ve bazal membran genişliğini (BMW) ölçmek için seçildi.

Her iki histolojik paterni ayırma kapasitesinde olan aşağıdaki histolojik skorlama kullanıldı: (1) Seminifer bazal membran kalınlığı, (2) Sertoli hücre morfolojisi, (3) İnterstisyel hipertrofi, (4) Seminifer tubullerin skleroz ve fibrozişi, (5) Homojenite varlığı

Her bir parametre için skala minimum 1 ve maksimum 7 puan üzerinden değerlendirildi. Histolojik skor ölçümleri unit olarak verildi. Düşük histolojik skorlar primer SCO ile karakterize iken, yüksek histolojik skorlar sekonder SCO ile karakterize idi. Ortalama BMW, 20 BMW ölçümünün ortalaması olarak hesaplandı. Serum FSH düzeyleri üst normal limit 11 IU/L'ye göre standardize edildi. Yükselmiş FSH düzeyleri 35 (%86) hastada saptandı. Normal FSH değeri olan hastaların birisinde bir testiste sperm vardı, halbuki diğer 5 hasta her iki testiste SCO paterni gösterdi ve tüm lokalizasyonlarda sperm yoktu. FSH ve inhibin B düzeyleri arasında önemli negatif korelasyon ( $r=-0.44$ ;  $p<.05$ ) bulundu. İnhibin B düzeyleri tüm hastalarda standart aralığın alt limitinden daha düşüktü ve inhibin B seviyeleri ve histolojik skor arasında negatif korelasyon ( $r=-0.32$ ;  $p<.05$ ) vardı. Halbuki histolojik skor FSH ile korele değildi.

Primer ve sekonder SCO arasındaki histolojik skorun cutoff değeri 28 unit idi. İnhibin B seviyeleri ile bu cutoff değeri arasında önemli fark vardı ( $p=.041$ ). Bununla

uyumlu olarak ortalama inhibin B seviyeleri primer SCO için  $19\pm 3.1$  pg/ml (26 erkekte) ve sekonder SCO için  $9\pm 3.2$  pg/ml (15 erkekte) bulundu. Histolojik skoru da içeren farklı parametreler ayrı ayrı analiz edildiğinde inhibin B seviyeleri ile sadece boş tubul fazlalığı parametresi önemli derecede korelasyon gösteriyordu ( $r=-0.37$ ,  $p=.018$ ).

FSH veya inhibin B değerleri ile tüm diğer parametreler korele değildi. Primer ve sekonder SCO arasında FSH farklı değildi. BMW ve serum inhibin B değerleri arasında istatistiksel olarak önemli negatif korelasyon bulundu ( $r=-0.43$ ,  $p=.006$ ). SCO histolojisi olan 16 hastada (%39) 6 biyopsinin en az birinin sitolojisinde sperm hücresi bulundu (fokal SCO paterni) ve 25 hastada (%61) herhangi bir biyopside sperm bulunamadı (komplet SCO). Ne inhibin B ve FSH düzeyleri ne de BMW ölçümleri sitolojideki sperm varlığı ile korele idi. Üstelik serum inhibin B veya FSH düzeyleri yapılan biyopsilerin herhangi birinde komplet SCO paterni gösteren hasta grubu ile fokal SCO paterni gösteren hasta grupları arasında da farklı değildi. Üstelik oldukça düşük histolojik skorlu (<10 unit) hastaların %44'ünde ve çok düşük BMW ölçümü olan ( $BMW<4.5$  unit) hastaların %23'ünde sperm hücresi bulundu. Sitolojik sperm varlığı ve histolojik tanı arasında önemli korelasyon bulunamadı. Primer SCO'lu 11 hastada (%42) ve sekonder SCO'lu 5 hastada (%33) sperm bulundu. Sekonder SCO grubunda serum inhibin B düzeylerindeki azalma, fonksiyone Sertoli hücre sayısındaki azalma ile açıklanabilir. NOA'li hastalarda testis içerisinde sperm varlığını öngörmede inhibin B'nin rolü hala tartışmalıdır.

Sonuç olarak bu çalışma, seminifer tubul histolojisi ve fonksiyonu arasındaki kompleks ilişkinin anlaşılmasına katkı sağlamıştır. Patolojik ve fizyolojik durumlarda kan hormon düzeylerini saptamada, BMW'nin rolü için daha fazla araştırmaya gereksinim olduğunu vurgulamaktadırlar.

## Çeviri:

**Doç. Dr. Yılmaz Aksoy**

**Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

# İdiyopatik erkek infertilitesinin rekombinan FSH ile tedavisi: Prospektif, randomize ve kontrollü bir çalışma

Foresta C, et al. Treatment of male idiopathic infertility with recombinant human follicle-stimulating hormone: a prospective, controlled, randomized clinical study. *Fertil Steril* 84(3); 654, 2005'den özetlenmiştir.

Spermatogenezdeki fizyolojik rolü nedeniyle FSH kullanımını üzerine oligozoospermik hastalarda birçok çalışma yapılmıştır. Çoğu kontrolsüz olan bu çalışmalarda semen parametrelerinde ve gebelik oranlarında değişik düzeylerde düzelme gösterilmişse de, elde edilen sonuçlar kontrollü, randomize çalışmalar ile doğrulanmamıştır. FSH kullanımı sadece plazma FSH ve inhibin değerleri normal olan, germ hücre yapısı bozulmadan hipospermatogenez ile kendini gösteren testiküler tubüler yapıya sahip oligozoospermik hastalara uygundur.

Bu çalışmada, idiyopatik oligozoospermi ile gelen 112 hasta tedaviye alınmıştır. Hastalar 2 gruba randomize edildiler. 62 hasta 3 ay süreyle günde 100 IU rekombinan FSH (rFSH) aldı. 40 yaş civarı normozoospermik 50 infertil hasta ise kontrol grubu olarak kabul edildiler. Testiküler yapının değerlendirilmesi için ince iğne aspirasyon sitolojisi yapılarak, yayma preparatlar hazırlandı. Spermatogonia, primer ve sekonder spermatosit, spermatid ve spermatozoa'ların yüzdeleri kaydedildi.

3 aylık tedavinin sonunda hastaların sperm analizleri tekrar aynı kişi tarafından incelendi. Tedavi alan hastaların hiçbirinde ilaca bağlı yan etki gözlenmedi. Sonuçta, tümü değerlendirildiğinde tedavi grubundaki hastaların sperm parametrelerinde herhangi bir değişiklik saptanmadı. Oysa hastalar tek tek analiz edildiğinde iki grup ortaya çıktı: 3 aylık tedaviye cevap veren grupta (Grup1-30/62 hasta) tedavi sonrası sperm sayısı artmış ve sperm konsantrasyonu ikiye katlanmış olarak görüldü. Tedaviye cevap vermeyen grupta ise (Grup2-32/62) seminal parametrelerde herhangi bir artma izlenmedi. Her iki tedavi grubunda

sperm morfolojisi ve hareketliliğinde bir varyasyon gözlenmedi. Grup1`de (30/62) 5 spontan gebelik elde edildi (%16,7). Grup 2`de (32/62) ise 1 adet spontan gebelik saptandı (%3.1). İnfertil kontrol grubunda (50 kişi) ise 2 adet gebelik görüldü (%4).

Sitolojileri değerlendirildiğinde Grup 1`de izole bir hipospermatogenez gözlenirken, Grup2`de genelde spermatogenezin herhangi bir aşamasında maturasyonda duraklama olduğu kaydedildi. Buradan da, spermatogenezde maturasyon bozukluğu bulunmayan, sadece hipospermatogenezle seyreden olgularda FSH tedavisine yanıt alınabildiği anlaşıldı.

3 aylık dönemden sonra spontan gebelik görülmeyen hastalara yardımcı üreme teknikleri (YÜT) uygulandı (IUI, IVF-ET, ICSI).

FSH tedavisinden sonraki 6 aylık takip ve YÜT dönemlerine bakıldığında, toplam gebelik sayısı ve oranı tedavi alan grupta 18/62(%29), grup 1`de 11/30 (%36), cevap vermeyen grupta 7/32 (%21), infertil kontrol grubunda ise 12/50 (%24) oldu.

Bu çalışmanın sonucuna göre; normal FSH ve idiyopatik oligozoospermi bulunan infertil erkeklerde, spermatogenezde herhangi bir seviyede maturasyon bozukluğu bulunmayan bir grup olgunun rFSH tedavisinden anlamlı derecede fayda görebileceği kanısına varılmıştır.

## Çeviri:

**Dr. Evren Süer**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,**

**Üroloji Anabilim Dalı**

## Azoospermik erkeklerde cerrahi yolla elde edilen spermelerin kullanılması: Bir meta-analiz çalışması

Kaynak: Nicopoullos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, Norman-Taylor J, Grace I, Ramsay JW. *Fertility and Sterility*, 82(3), 691-701, 2004

Azoospermiye erkeklerin %1'inde, infertilite için araştırılan erkeklerin ise %10-15'inde rastlanılmaktadır. Obstrüktif etyolojide olanların tamamında cerrahi yolla sperm elde edilebilirken, spermatogenezde bir bozulmanın eşlik ettiği nonobstrüktif olguların ise ancak yarısında sperm bulunabilmektedir. Bu çalışmada obstrüktif ve nonobstrüktif azoospermi olgularında, testis ya da epididimden alınan sperm ile yapılan ICSI sonuçları ile, taze ya da dondurulup-çözünmüş spermelerin ICSI sonuçları literatür bulguları dikkate alınarak bir meta-analiz raporu şeklinde değerlendirilmektedir. Sperm kaynağını değerlendirmede 10 çalışma (734 siklus, 677 embriyo transferi); etyolojiyi değerlendirmede 9 çalışma (1.103 siklus, 998 embriyo transferi) ve sperm dondurmaya değerlendirmek içinse 17 çalışma (1.476 siklus, 1.377 transfer) değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

- Obstrüktif azoospermi tedavisinde, testislerden sperm elde edilmesine bağlı inflamasyon, hematoma, devaskülarizasyon ve serum testosteronunda düşme gibi komplikasyonlar göz önüne alındığında, epididimal sperm aspirasyonu seçilecek ilk yöntem olarak görülmektedir. Eğer epididim aspirasyonu ile sperm elde edilemez ise alternatif olarak testislerde aranır.
- Nonobstrüktif nedenli azoospermisi olan çiftlerde skrotal eksplorasyon sonucu sperm bulma şansının az, bulunursa fertilizasyon ve gebelik oranlarının da düşük olduğu hastaya belirtilmelidir.
- Obstrüktif azoospermi olgularında dikkatli bir epididimal aspirasyon yapılabildiye, dondurulmuş-çözünmüş sperm de taze sperm kadar etkilidir. Dolayısıyla, skrotal eksplorasyona giren her olguda dondurarak saklamak üzere aspirasyon planlanması avantajlı görülmektedir.
- Azoospermi etyolojisi klinik sonuçları etkileyebileceği için bir obstrüksiyondan şüpheleniliyorsa tanısal amaçlı skrotal eksplorasyon önerilebilir. Bu sırada epididimlerden sperm aspire edilip, dondurularak saklanılabilir.
- Özel bir gereksinim yoksa, epididimlerden taze sperm elde edilmesini öneren ne istatistiksel ne de bilimsel bir kanıt bulunmamaktadır. Kendi verilerimize dayanarak, eş zamanlı sperm elde edilmesi rekonstrüksiyonun yapılabileceği ve ileri kadın yaşı gibi gecikilmemesi gereken durumlarla sınırlıdır. Bu durumda skrotal eksplorasyon sırasında rekonstrüksiyon da yapılır, aynı zamanda elde edilen sperm ICSI'de kullanılır.
- Cerrahi yolla elde edilen spermelerin prognozu çok açık değildir. Meta-analizler, dondurulmuş motil spermelerin kullanılmasının klinik ya da devam eden gebelik oranlarını bozmadığını göstermektedir. Nonobstrüktif azoospermide sperm elde etme değerlerinin düşük kalması, tanısal testiküler eksplorasyon ve biyopsi alınmasını doğru bir seçim yapmaktadır.
- Meta-analiz sonuçlarına göre, şayet dondurma için iyi kalitede yeteri kadar sperm elde edilebilmişse, sonuçlarda istatistiksel bir değişiklik yapmaksızın, dondurulup-çözünmüş sperm kullanılarak ICSI planlanabilir. Elde edilen sperm dondurulup saklanmak için yetersiz ise daha önce hastayla konuşularak, başarısız kalındığında donör spermi kullanmak üzere, eş zamanlı sperm elde edilmesine geçilebilir.
- Nonobstrüktif azoospermili erkeklerde taze ve dondurulmuş-çözünmüş testiküler spermeleri karşılaştıran iki çalışma fertilizasyon ve gebelik sonuçlarında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Buna rağmen, epididimal spermelerde eş zamanlı sperm elde edilmesinin minimal rolü dikkate alındığında, bu sonuçlardan bir kanıya varmak güçleşmektedir. Burada tartışma nonobstrüktif etyolojili erkeklerde testiküler yoldan sıklıkla motilitesi ve morfolojisi kötü az sayıda sperm elde ediliyor olmasının yanı sıra, sperm dondurma-çözme işleminin teknik güçlüklerinden kaynaklanmaktadır. Diğer yandan, testiküler sperm kullanıldığında devam eden gebelik oranlarının dondurmada etkilenmeyip, implantasyonun anlamlı derecede bozulması da dikkate alınmalıdır.

dır. Bu nedenle eş zamanlı (donör ya da önceden dondurularak saklanan spermle) veya dondurulmuş-çözünmüş testiküler sperm kullanıldığı planlanmış siklusa karar verilmesi ürolog, jinekolog ve embriyologun ortak kararına dayandırılarak yapılmalıdır.

Neticede, bu meta-analiz, testislerden cerrahi yolla sperm elde edilmesinde azospermi etyolojisinin ve dondurma-çözünme işleminin ICSI sonuçları üzerinde etkisi

bulduğunu, etyoloji aynı ise sperm kaynağının bir önemi olmadığını ortaya koymaktadır.

**Çeviri:**

**Dr. Ömer Gülpınar**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,**

**Üroloji Anabilim Dalı**

# Nonobstrüktif azoospermide akım sitometrisi ile seminal haploid hücre aranması: Tese için iyi bir prediktif parametre

Koscinski I, Wittemer C, Rigot JM, De Almeida M, Hermant E, Defossez A. Hum Reprod. 2005 Jul;20(7):1915-20'den tercüme edilmiştir.

Testislerden sperm eldesi (TESE) nonobstrüktif azoospermik (NOA) hastalarda çocuk sahibi olma şansı vermiştir. TESE ile sperm elde etme oranları ortalama %50 civarında olmakla birlikte, sperm bulma şansını önceden tahmin ettirmede günümüzde kullanılan noninvaziv yöntemler yeterli değildir. Bu çalışmada, akım sitometri (flow cytometry-FCM) yöntemi ile seminal haploid hücrelerin saptanarak gereksiz testis biyopsisi yapılmasından kaçınılması amaçlanmıştır. FCM yönteminde floresan ile boyandıktan sonra hücrenin içeriği analiz edilir. Floresan sinyallerinin yoğunluğuna bakılarak DNA içeriği ve kon-

Burada, semen pelleti içindeki yuvarlak hücreler Cytofix-Cytoperm/Cytowash kit<sup>TM</sup> ile ayrıştırılmış ve fikse edilmiştir. Arkasından FCM ile incelemeye alındılar. Aynı işlemler kontrol semenlerde de yapıldı.

Sonuçta, 18 biyopside sperm bulundu. Sitoloji, FCM analizi ve histolojik bulgular karşılaştırıldığında FCM'nin sitolojiden daha sensitif (%100'e karşılık %59) ama daha az spesifik (%67'ye karşılık %83.5) olduğu, komplet spermatogenez bulunması durumunda ise sensitivitenin düşerek (%50), daha spesifik (%100) hale geldiği gözlemlendi. Sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Testicular sperm eldesi (TESE) sonuçları ile FCM ve histolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması

	Pozitif TESE Pozitif FCM	Negatif FCM	Negatif TESE Pozitif FCM	Negatif FCM
Sertoli cell-only	4	0	3	10
Maturasyon aresti	5	0	3	3
Fokal komplet spermatogenezis	2	0	0	0
Normal spermatogenezde diffüz azalma	7	0	0	0
Total	18	0	6	13

densasyonu değerlendirilir. Semen hücresinde ise, FCM ile hücrenin büyüklüğü, sitoplazmanın granüler yapısı ve floresan sinyalinin yoğunluğuna göre haploid olup olmadığı saptanabilir. Günümüzde insanda seminal hücrelerin ayırt edilmesinde ve spermatogenez bozukluklarının saptanmasında FCM kullanılmaktadır.

Bu çalışmada testis biyopsisi yapılan 37 NOA olguda testis volümleri, serum FSH ve inhibin B ölçümleri, seminal sitoloji, seminal FCM analizi ve histolojik incelemeler gerçekleştirilmiştir. Azoospermik semen örneklerinin yayma preparatları Harris-Shorr tekniği ile boyanarak tespit edilmiş ve preparatlar spermatid varlığı açısından incelenmişlerdir. Birkaç hafta sonra aynı hastalardan tekrar semen örnekleri alınarak bu sefer FCM ile analiz edildiler.

Mevcut veriler TESE sonuçlarını önceden tahmin etmede ve NOA olgularının tedavilerinde yüz güldürücü sonuçlar alınmasında FCM ile semende haploid hücre aranmasının noninvaziv ilginç bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak daha ucuz ve kolay olması nedeniyle azoospermik semen örneğinin önce yayılarak boyanmış preparatının incelenmesi, eğer spermatid görülürse TESE'ye geçilmesi, görülmezse FCM ile bir kez daha analiz edilmesi uygun görülmektedir.

## Çeviri:

**Prof. Dr. Kaan Aydos**

**Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi**



## Sperm anöploidi oranının belirlenmesi intrastoplazmik sperm enjeksiyonu öncesi prediktif bir test olarak kullanılabilir mi?

Petit FM, Frydman N, Benkhalifa M, Le Du A, Aboura A, Fanchin R, Frydman R, Tachdjian G.  
J Androl. 2005 Mar-Apr;26(2):235-41

Kromozomal anormallikler embriyoların implantasyon ve gelişim bozukluklarının en önemli sebepleridir. Literatürde sperm sayısı, motilitesi, morfolojisi ve anöploidi oranları arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmada da ICSI'nin başarısı için sperm anöploidi tesbitinin değerliliğinin ICSI başarısında bir test olarak kullanılabileceğini belirlemek için normal karyotipli 29 hasta çalışmaya alınmıştır. Grup A, en az 4 kez ICSI işlemi sonrasında gebelik olmayan 10 hasta, grup B 1-3 kez ICSI işlemi sonrasında gebelik olan 9 hasta ve grup C ise normal sperm parametrelerine sahip fertil 10 kişiden oluşmaktadır. 8, 9, 13, 18, 21, X ve Y kromozomlarına spesifik problemler kullanılarak sperm çekirdeğinin sitogenetik analizi için FISH yöntemi uygulanmıştır. Anöploidi ve diploidi oranları gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Grup A ve Grup B'deki erkekler arasında yaş ve semen parametreleri için istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Grup A'da anöploidi oranı kromozom 9 için %0.83 iken, kromozom 13 için %2.22 olarak bulunmuştur. Diploidi oranı ise %0.52 olarak bulunmuştur. Grup B'de anöploidi oranı kromozom 8 için %0.50 iken, kromozom 13 ve 21 için %0.81 olarak bulunmuştur. Diploidi oranı ise %0.29 olarak bulunmuştur. Grup C'de anöploidi oranı X/ Y kromozomları için %0.13 iken, kromozom 8 için %0.22 olarak tesbit edilmiştir. Diploidi oranı ise %0.12 olarak bulunmuştur. Grup A'daki anöploidi ve diploidi oranlarında diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı bir yükseklik tesbit edilmiştir. Üç grubunda 8, 9, 13, 18, 21, X ve Y kromozomlarının anöploidi oranlarının toplamı karşılaştırılmıştır. Grup A ve B'de kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik tesbit edilmiştir. Grup A'daki total anöploidi oranları grup B ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artış tesbit edilmiştir.

Grup A ve grup B blastomerlerinde sayı ve morfoloji bakımından belirgin bir fark tesbit edilmemiştir. OAT hastalarında ne sperm parametreleri, ne de embriyo morfolo-

jisi ICSI başarısını öngörememektedir. Sadece grup A'da fertilizasyon oranı grup B'ye göre daha azalmıştır. ICSI başarısındaki sperm anöploidisinin etkisini değerlendirirken, Grup A ve B arasındaki anöploidi oranları biyokimyasal gebeliğin varlığı ya da yokluğuna göre kıyaslanmıştır. Gruplar gözönünde bulundurulduğunda, anöploidi oranı istatistiksel olarak grup A'da B'ye göre daha fazla iken, sperm morfolojisi ve motilitesi, anöploidisi ve sayısı arasında korelasyon kurulamamıştır. Her çalışılan kromozom arasında, her hasta tek başına düşünüldüğünde anöploidi tayininin sonuçları değişken olduğu görülmüştür. Spermin tek kromozomu üzerinde çalışmanın ICSI başarısının öngörülmesinde etkili olamadığı, çünkü tüm kromozomlardaki genetik riski yansıtmadığı görülmüştür. Dolayısıyla anöploidi riskini genel olarak görebilmek için 7 kromozom birden analiz edilmiştir. Grup A ve B arasında total sperm anöploidisi karşılaştırıldığında (8, 9, 13, 18, 21, X ve Y kromozomlarındaki anöploidi oranlarının toplamı) %5'in üzerindeki bir oranın ICSI için negatiflik olduğu izlenmiştir.

Bu çalışmanın sonucunda 46 XY erkeklerde ICSI öncesi öndeğerlendirme olarak en az 7 kromozom üzerinde sperm anöploidi analizinin ek bir test olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu test 2 terapötik şema üzerinde kullanılabilir. İlki, spermde anöploidi tesbitinin her çift için ilk ICSI öncesi prediktif bir test olarak kullanılması. İkinci olarak bu testin 3 başarısız ICSI sonrası diagnostik bir test olarak kullanılması.

Sonuç olarak, %5'e eşit ve altında anöploidi oranının tesbit edilmesi ICSI'ye gidilmesini, bu oranın üzerindeki değerlerde çifte genetik danışmanlığın verilmesi ve implantasyon öncesi genetik tanının değerlendirilmesini gerektirmektedir.

### Çeviri:

**Uzm. Dr. Lütfi Tunç**  
**GÜTF Üroloji A.B.**

# Varikozel, hipoksi ve erkek İnfertilitesi. Bozuk testiküler venöz drenaj sisteminin akışkan mekaniği analizi

Gat Y, Zukerman Z, Chakraborty J, Gornish M.;  
Hum Reprod. 2005 Sep;20(9):2614-9.

**Giriş:** Varikozel erkek infertilitesinin tedavi edilebilir major nedenlerinden biridir. Yapılan çalışmalara göre varikozel bilateral damar hastalığıdır. Hidrostatik basıncın daha yüksek olması nedeniyle sol internal spermatik venlerde, hastalık daha ağır geçer. Venöz basınç arteriel basıncı aştığında aynı hipoksik etki her iki taraftaki testis dokusunu da etkiler. Kan durgunlaşır ve testis oksijenasyonu bozulur. Testiküler venöz drenaj sisteminin intraabdominal kısmı, bypass görevi gören küçük retroperitoneal venlerin ağından oluşur. Bu venöz drenaj sistemi valsava manevrası ile palpe edilemez. Palpe edilse de edilmese de bu venler testise aynı zararı verir. (oligoteratoasthenospermi). Testiküler venöz drenaj sisteminin tedavisi spermatogenezin ve testosteron üretiminin artmasını sağlar.

**Gereç ve Yöntemler:** Erkek infertilitesi için değerlendirilen 740 infertil erkeğin (an az 12 ay) venografi kayıtlarını incelenmiş ve 120 erkek varikozel öntanısı almıştır. Kriptorşidizmi, testiküler travmalı, ürogenital sisteme cerrahi uygulanmış ve genetik problemleri olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar serin havalı bir odada 5dk ayakta kaldıktan sonra muayene edilmişlerdir. Varikozel bulguları 3 grupta toplanmıştır: Evre 1: Sadece valsava ile palpabl; Evre 2: Ayakta dururken palpabl; Evre 3: Gözle görünür varikozel olarak sınıflandırılmıştır. By-passları ve kollateralleri değerlendirmek için tüm hastalara kontakt termografi ve venografi sonrası perkütanöz skleroterapi uygulanmıştır.

**Sonuçlar:** Bilateral varikozel, 740 hastanın 620'sinde saptanmış ve 606 hastada by-pass'lar gösterilmiştir. %70 vakada solda %75 vakada sağda by-pass'lar izlenmiştir. Tüm bu by-pass'lar tek yönlü valvlerden yoksundur ve venografide geriakım izlenmiştir. 103 hastada solda, 681 hastada sağda palpasyonla tesbit edilemeyen subklinik varikozeller, termografıyı doğrulayan venografi ile tesbit edilmiştir.

**Tartışma:** Testiküler venöz drenaj sistemindeki geriakım tek yönlü valvlerin yok olduğunun en güzel kanıtıdır. Buda panpiniform pleksusda çok yüksek hidrostatik basınçlara neden olur. Subklinik varikozelde fizik muayene tanıda yetersiz kalır. Newton ve Pascal yasalarına göre artmış hidrostatik basınç damar çapına değil, kan sütunu yüksekliğine ve yoğunluğuna bağlıdır. Bu yüzden küçük ve nonpalpabl venler de geniş venlerle aynı hipoksik etkiyi yaratabilir. Venografiler gösteriyor ki internal spermatik ven reflüleri %84 vakada bilateraldir ve solda %70, sağda %75 oranında venöz kollateraller ve by-passlarla ilgilidir. Buradaki patofizyoloji, venöz kan sütunundaki basıncın panpiniform pleksusa yansımından kaynaklanıyor ve arter basıncını aşıyor, buda hipoksik iskemik sürece neden olur. Seminifer tübüller, sertoli hücreleri, germ hücreleri ve en son Leydig hücreleri etkilenir. Sperm kalitesi ve sayısı bozulur. Bilateral internal spermatik venlerin bağlanması büyük ölçüde sperm kalitesini artırır. Embolizasyon ve mikrocerrahi uygulandığında iyi sonuçlar elde edilebilir. Ancak hipoksi çok uzun sürerse kapiller fibrozise ve geri dönüşümsüz hasara neden olmaktadır. Bugüne kadar varikozelin bilateralitesi gözardı ediliyor ve cerrahi sırasında by-passlar ve kollateraller dikkat çekmiyordu. Bu da kısmi iyileşmeye neden olmaktadır. Tek yönlü valvlerin yok olmasının neden olduğu hidrostatik basınç, temel olarak damarların yüksekliğine ve kanın dansitesine bağlıdır. Bu yüksek basınç kan akımının testiküler dolaşım sisteminde durgunlaşmasına, hipoksiye ve bu da sperm üretiminin bozulmasına neden olur. USG eşliğinde yapılan venografi ve termografi gibi tetkikler palpe edilemeyen sağ varikozellerin tanısında kullanılabilir. Skleroterapi ve mikrocerrahi ise tedavide kullanılması gereken yöntemlerdir.

**Çeviri:**  
**Dr. İyimser Üre**  
**GÜTF Üroloji AD**

## Erkeklerde infertilitenin değerlendirilmesinde tütün çiğneme ve semen kalitesi arasındaki ilişki

Said TM, Ranga G and Agarwal A.

Fertil and Steril. 2005 Sep; 84(3): 649-53.

Tütün çiğneme dumansız tütün formlarından birini oluşturur. Birleşik Devletlerde dumansız tütün kullanıcı sayısının 6-22 milyon arasında değiştiği bildirilmektedir. Yüksek okullarda okuyan erkeklerin %14.8'i kullanıcı durumdadır. Tütün çiğneme ABD'de düşük gelir düzeyli gruplarda görülürken, Hindistan, Çin ve Güneydoğu Asya'da ise toplumda yaygın olarak kullanılmaktadır. Dumansız tütün, sigara içmeye göre genellikle daha az zararlıdır. Örneğin solunum yolu kanserlerini ve kardiyovasküler hastalıkları daha az olarak artırırken oral pre-malign ve malign hastalıkları anlamlı olarak arttırmaktadır. Dumansız tütünde çeşitli karsinogenler tespit edilmiştir. En önemlileri Tütün Spesifik N-nitrozamin (TSNA), N-nitrosomonocotine (NNN) ve 4-(metilnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)'dir. 3-metilnitrozamino propionaldehit (MNPA) gibi diğer bileşikler tek zincir kırıkları ve protein cross-linkleri oluşturarak DNA'yı olumsuz olarak etkiler.

Tütün tüketimi ve erkek infertilitesi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bir çok araştırma sigara içmenin sperm fonksiyonunu, konsantrasyonunu, motilitesini ve morfolojisini etkilediğini ve DNA'yı hasara uğrattığını gösterirken, az sayıda çalışma da sperm kalitesi ve sperm fonksiyonu arasında ilişki olmadığını bulmuştur. Artan sayıdaki yayınlar çevredeki kimyasal ve fiziksel ajanların insanlarda erkek infertilitesini etkileyebileceğini ileri sürmektedir. Erkek üremesi üzerine tütün çiğnemenin etkisi hakkında az şey bilinmektedir.

Bu çalışmada; Hindistan Mumbai Karthekaya Medikal Araştırma ve Teşhis Merkezi İnfertilite Kliniği'ndeki hastaların kartları gözden geçirildi. Bindokuzyüzdoksanssekiz-2003 arasındaki 638 infertil erkek ele alındı. Hastalar 18-40 yaş arasındaydı ve 4-10 yıl tütün çiğneme öyküsü bulunmaktaydı. Hastalar tütün çiğneme sıklıklarına göre gruplandırıldı: hafif (<3 kez/gün, n=177), orta (3-6 kez/gün, n=264) ve şiddetli (>6 kez/gün, n=197). Semen analizi WHO kriterlerine göre değerlendirildi. İstatistiksel

analiz one-way ANOVA ve unpaired t-testi ile yapıldı.

Konvansiyonel semen parametre değerleri, hafif gruptakiler orta gruplara göre, orta gruptakiler ise şiddetli olanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti. Hafif tütün çiğneme alışkanlığı olan erkeklerden alınan semen parametreleri WHO kriterlerine göre normal ağırlıklı idi. Orta ve şiddetli gruplardaki erkeklerden alınan örnekler ise teratozoospermi ağırlıktaydı. Hafif, orta ve şiddetli grupta azosperminin yüzdesi sırasıyla %1, %3 ve %14 idi. Oligoastenoteratozoospermi (OAT) insidansı hafifte %2, orta grupta %8 ve şiddetlide %29'a doğru bir artış gösteriyordu. OAT insidansı hafif ve orta kullanıcılarla kıyaslandığında şiddetli müptela grupta yüksek oranda anlamlıydı. OAT'lilerin semen parametre değerleri şiddetli grupta, orta ve hafif kullanıcılara göre daha düşük düzeyde bulunmaktaydı. Üç çalışma grubundan normal sperm sayılı, motiliteli ve viabiliteye sahip erkekler kıyaslandığında, sperm parametre değerleri hafif gruba karşın orta ve şiddetli tütün çiğneme alışkanlığı olanlarda belirgin bir şekilde düşüktü. Hafif grup normal sperm morfolojisi ile birlikteyken, orta ve şiddetli grup teratozoospermi ile karakterizeydi.

Tütün çiğneme alışkanlığı şiddetli olanlarda sperm parametreleri ileri derecede etkilendiğinden, infertil erkeklerde önleme ve bıraktırma programları spesifik risk gruplarına yönlendirilmelidir. Erkek infertilitesi ve tütün çiğneme arasında mümkün görülen ilişki nedeniyle halkın direkt olarak dikkatini çeken stratejiler geliştirilmelidir. Ek olarak da, tütün çiğneme alışkanlığı olan infertil erkeklere, alışkanlıklarının sperm kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri hakkında bilgilendirilmede bulunulmalıdır.

**Çeviri:**

**Uzm. Dr. Ali Ayyıldız**

**SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,**

**2. Üroloji Kliniği**

# Maligniteli hastalarından dondurulmuş sperm ile in vitro fertilizasyon-intrasitoplazmik sperm injeksiyon başarı oranları

Revel A, Haimov-Kochman R, Porat A, Lewin A, Simon A, Laufer N, Gino H, Meirov D.  
*Fertil Steril.* 2005 Jul;84(1):118-22.

Genç yaş kanser hastaları sıklıkla birden fazla kemoterapötik ajan, radyoterapi ve cerrahi ile tedavi edilmektedir. Bu tedavilerin testislere olan toksik etkisi bilinmektedir. Radyoterapide 0.1-0.3 GY'lik doz geçici oligospermie, 2Gy üzerindeki dozlar kalıcı spermatogonia hasarı nedeniyle geriye dönmeyen azospermieye neden olur. Kanser kendisi sperm üzerine zararlı etkilere sahiptir. Ayrıca tedavinin toksisitesi de düşünüldüğünde kanser hastalarında fertilitate bu iki sebeple bozulduğu görülmektedir. Neoplazmların gonadotoksik etkileri hastalığın yeri ve şiddetine göre değişmektedir. Bu nedenle tedavi almamış erkek hastalarda %15 oranında azospermi bildirilmiştir. Kemoterapötik ilaçların özellikleri, tedavi protokolleri ve hastanın verdiği cevaba bağlı olarak değişik derecelerde spermatogenezi etkiler. Bu nedenle, bu grup hastalar normal spermatogenezden azospermieye kadar değişen bir yelpazede bulunurlar. Semen dondurma bu tür hastalarda fertilitenin korunmasında önemli bir yöntemdir. Yardımlı üreme yöntemleri (YÜT) olan IVF ve ICSI ile dondurulup çözdürülen spermle canlı doğum elde etmek mümkün olmaktadır. Bu çalışmanın amacı kanserli hastalardan elde edilip dondurulup çözdürülen spermle yapılan IVF-ICSI'nin etkinliğini değerlendirmektir.

Kanser tedavisi almakta olan infertil çiftler çalışmaya alındı. Semen toplama işlemi kemoterapiden önce masturbasyonla alınan spermle dondurulması ile yapıldı. Tüm hastalara dondurulup çözdürülmüş sperm konsantrasyonuna göre IVF veya ICSI yapıldı.

Toplam 21 çift 62 IVF-ICSI siklusuyla tedavi edildi. Hasta başına düşen siklus sayısı 3 (1-9) idi. Ortalama erkek yaşı 33 yıl (24-49) idi. Hastaların 5'i Hodgkin's lenfoma, 4'ü non-Hodgkin's lenfoma, 4'ü sarkom, 3'ü seminom, 2'si testiküler teratom ve 1'er tane olmak üzere inguinal histiyositom, prostat kanseri, akut lenfositik lösemi idi. Bu hastalara uygulanan tedavi yöntemleri kemoterapi, radyoterapi, her ikisinin kombinasyonu, brakiterapi ve kemik iliği transplantasyonu idi. Ayrıca 5 hastaya orşiektomi

yapıldı. Çözdürülen spermle hareketliliği oldukça değişken (100 bin-106 milyon) idi. En uzun süreli donmuş sperm 18 yıl olup bu çiftte canlı doğum elde edildi. Fertilizasyon oranı ortalama %60, gebelik oranı %42 idi. Toplam 12 çiftte, 26 gebelikten 18 doğum ile 23 çocuk (5'i ikiz) elde edildi.

Sitotoksik tedavideki gelişmeler hastaların yaşam sürelerinin artmasını sağlamıştır. YÜT uygulanması ile semen kalitesi çok kötü olsa bile ICSI kullanımıyla gebelikler elde edilebilmektedir. Semen kalitesi intrauterin inseminasyon için yeterli olsa bile bu uygulamalardaki gebelik oranlarının düşük olması nedeniyle tercih edilmemelidir. IVF uygulamalarında yeterli sperm varlığında gebelik oranları %50 kadardır. Ancak dondurulup çözdürülmüş spermle hareketlilikleri genellikle çok iyi olmadığı için bu tip hastaların tedavisinde ICSI tercih edilmelidir. Sınırdaki semen kalitesi olan çiftlerde ICSI'nin IVF'den daha başarılı olduğu bilinmektedir. Tedavi öncesi azospermik olan hastalara TESE yapılarak sperm bulmanın %40 olduğu ve bunların dondurulup çözdürülmesi ile istenilen zamanlarda gebeliklerin sağlanabildiği de bildirilmektedir. Her ne kadar uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin malformasyon riskinde bir artışa neden olmadığı bildirilse de, bu hastalarda kullanılacak olan spermle tedavi başlamadan alınıp dondurulması, hem fazla miktarda sperm elde edilmesini sağlayacak hem de bir sonraki kuşak, tedavinin potansiyel yan etkilerinden korunmuş olacaktır. Başta hematolojik hastalıklar olmak üzere erkek kanseri tedavisiyle uğraşan diğer hekimler, özellikle genç yaşta kanser hastalarında, üreme yeteneklerinin korunması için yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmelerin sunduğu fırsatları değerlendirmelidirler.

## Çeviri:

**Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut**

**Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Üroloji AD**

# Antisperm antijenleri plazma membran geçirgenliğini etkileyerek sperm hücresi içerisine osmosensitif kalsiyum geçişini inhibe etmektedir

M Rossato, C Galeazzi, M Ferigo, C Foresta  
Human Reproduction 2004: 19, 1816-1820

Bu çalışmanın amacı normozoospermik bir grubu, sperm yüzeyine bağlanmış antisperm antijenlerine (ASA) bağlı otoimmün infertilitesi olan diğer bir hasta grubuyla karşılaştırarak hipoosmotik şişme testinin (HOS) etkinliğini ortaya koymaktır. HOS testi hipoosmotik bir sıvı ortamında hücrel şişmeyi takiben plazma membranının fonksiyonel geçirgenlik yeteneğini ölçmektedir.

Hastalar ve yöntem: Çalışmaya 116 normozoospermik, Sperm MAR testi ile ASA pozitif infertil hasta ile 86 normozoospermik Sperm MAR testi ile ASA negatif kontrol grubu dahil edildi. İki çalışma grubunun spermleri hipoosmolar bir ortama konularak sperm akrozom reaksiyonları ve intrasellüler kalsiyum konsantrasyonları ölçüldü.

**Sonuçlar:** Otoimmün infertilitesi olan hastaların spermlerinin akrozom reaksiyonları ve intrasellüler kalsiyum değerleri kontrol grubuna göre belirgin olarak düşüktü. Dolayısı ile HOS değerleri de düşüktü.

**Yorum:** HOS testi erkek infertilitesi değerlendirilmesinde yapılan rutin semen analizi çalışmaları arasında yer alan bir prosedür olarak karşımıza çıkmaktadır. Fertil er-

keklerin HOS testi skorlarının normal olduğu, HOS test skoru düşük olan infertil erkeklerin yardımcı üreme teknikleri kullanılarak elde edilen hamilelik oranlarının düşük olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın ana sonucu otoimmün infertilitesi olan hastalarda HOS test skorlarının ASA negatif normozoospermik kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunun gösterilmesidir.

Bu sonuç doğrultusunda yazarlar HOS testinin rutin sperm analizinin bir parçası olmasını önermekte, böylelikle HOS test skoru düşük çıkanlarda canlı sperm yüzdesi normal olsa bile ASA pozitifliği saptanabileceğini belirtmektedirler. Dahası HOS test skoru düşük olanlarda ASA pozitifliğinin de bulunabileceği, bu durumun IVF ya da IUI yerine ICSI'nin tercih edilmesini gündeme getireceği belirtilmektedir.

## Çeviri:

**Dr. Kubilay Sarıkaya**

**S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
1.Üroloji Kliniği**

# Intrauterin inseminasyon sonrası gebelik oranı üzerine abstinens süresinin etkisi

Jurema MW, Vieira AD, Bankowski B, Petrella C, Zhao Y, Wallach E, Zacur H.  
Fertil Steril. 2005 Sep;84(3):678-81.

En kaliteli semeni elde etmek için ideal bir abstinens süresi üzerinde fikir birliği yoktur. Artmış abstinens süresinin sperm sayısında artışa, motilitede azalmaya sebep olduğu çalışmalarda gösterilmiş ancak morfolojiye etkisi tam ortaya konulamamıştır. Abstinens süresinin gebelik oranları üzerine olan etkisi ise değerlendirilmemiştir. Bu çalışmanın amacı ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon (İÜİ) ile tedavi edilen infertil çiftlerin gebelik oranları üzerine abstinens süresini araştırmaktır.

Açıklanamayan infertilitesi olan ve İÜİ uygulanan 417 kadın retrospektif olarak değerlendirildi. Ovulasyon in-

Abstinens süresi artışı 10 günü geçerse gebelik dramatik azaldığı, 14 günü geçmesi durumunda ise gebelik oluşmadığı saptandı. Gebelik oluşan olgularda ortalama abstinens süresi 3.2+2.2 gün, oluşmayanlarda ise 4.0+3.6 gün idi. Sonuçlar değerlendirildiğinde abstinens süresi ve gebelik arasındaki ilişki açısından 3 grup ortaya çıktığı görüldü. Birinci grupta abstinens süresi 0-3 gün, ikinci grupta 4-10 gün, üçüncü grupta 10 günden fazla. Bu gruplarda gebelik oranları sırasıyla %14, %10 ve %3 idi (tablo). Gruplarda yer alan kadın ve erkekler arasında yaş açısından fark yoktu.

**Tablo 1.** Abstinens süresi, gebelik oranları ve intrauterin inseminasyon sayılarının dağılımı

	Grup 1			Grup 2					Grup 3
	1	2	3	4	5	6	7	8-10	11-30
Abstinens süresi (gün)									
İÜİ siklusu (n)	110	261	184	114	103	42	47	30	38
Gebelik oranı (%)	19	13	14	9	10	12	11	10	3

düksiyonu ile siklus başına 1 seans İÜİ yapıldı. Semen, İÜİ günü alınarak abstinens süresi kaydedildi. Semen hazırlama gradient yöntemiyle yapıldı. Konvansiyonel semen parametreleri (konsantrasyon, motilite, progressif motil, toplam motil) hem ejakülatta hem de inseminatta tayin edildi. Gebelik transvajinal ultrasonografide gestasyonel kesenin görülmesi olarak kabul edildi. Abstinens süresi, semen parametreleri ve gebelik arasındaki ilişki Spearman korelasyonu ile, semen parametreleri ve abstinens süresinin gebelik oranı üzerine olan etkisi ise lojistik regresyon ile analiz edildi.

Hasta başına uygulanan İÜİ sayısı median 4 defa (1-13), abstinens süresi median 4 gün (0-30) idi. Toplam gebelik oranı %12 idi. Artmış abstinens süresi sperm konsantrasyonunu arttırmakta, motilite yüzdesini düşürmekte, progressif motiliteye ise etkisi olmamaktadır. Bu bulgular ejakülatta ve inseminatta aynı idi. Abstinens süresinin gebelik oranı ile ters ilişkili olduğu saptandı ( $p<0.05$ ).

Yardımlı üreme tekniği kullanımında gebelik oranlarını etkileyen bir faktör olarak abstinens süresinin önemi bu çalışmada ortaya konulmuştur. Şimdiye kadar yayımlanmış literatür bilgilerinde olduğu gibi çalışmamızda da abstinens süresi hem ejakülatta hem de inseminatta semen parametrelerini (konsantrasyon, motilite) değiştirdiği saptanmıştır. Ancak bu parametrelerin hiçbiri gebelik oranlarına etkili değildir. Semen parametreleri dahil tüm değişkenler değerlendirildiğinde gebelik oranları üzerine sadece abstinens süresi etkili olduğu ve bu etkinin semen parametrelerinden bağımsız olduğu çalışmada gösterilmiştir. Bu sonuç İÜİ yapılan infertil çiftlerde abstinens süresinin 3 günden fazla olmaması gerektiğini göstermektedir.

## Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Üroloji AD

## %100 nekrospermi bulunan olguda 1, 9, 12, 13, 16, 18, 21, X ve Y kromozomlarında sperm mayotik ayrılma hatasının yokluğu

Ashutosh Halder, Vandana Chadda, Savita Agarwal, Ashish Fauzdar  
Asian J Androl 2003 Jun;5:163-166

Nekrospermi erkek infertilesinin sebeplerinden biridir, çok sık rastlanmayan ve iyi belgelenmemiş bir sorundur. İnfertil erkekler arasındaki görülme sıklığı %0.2 ile %0.5 arasında değişmektedir. En son literatür semen kalitesi ve sperm anöploidisi arasında bağlantı olduğunu göstermektedir. Nekrospermi olguları fertilité için yardımla üreme tekniklerine ihtiyaç duyduklarından, prosedüre başlamadan önce sperm anöploidi oranını bilmek gerekir. Bu çalışmada yazarlar, FISH kullanarak, %100 nekrospermili olguda sperm anöploidisini incelemeyi amaçlamışlardır.

Bu çalışmada sunulan olgu 43 yaşında bir erkektir, 18 yıllık evliliğinde çocuk sahibi olmamıştır. Genel, lokal ve sistemik muayenesinde anormallik görülmemiştir. Paraparezi, varikosel yada hidrosele rastlanmamıştır. Her iki testis volümü de normaldir. Kronik genital enfeksiyon yada sigara, alkol, alkilleyici ajanlar, pestisidler gibi gonadotoksinlere maruz kalma öyküsü bulunmamaktadır. Tekrarlanan göğüs enfeksiyonları (Kartegener Sendromu) veya anosmia (Kallman Sendromu) öyküsü yoktur.

10 yıl boyunca çeşitli merkezlerde yapılan spermiyogramlarda sonuçlar benzerdi. Başlangıçta %5 yavaş hareketli sperme rastlanmıştı fakat 5 yıldır tüm spermiler ölü olarak bulundu. Nekrospermi eosin Y, eosin nigrosin ve krezil blue ve HOS testleri ile teyit edildi. Tekrarlanan semen kültür ve sensivite testlerinde herhangi bir enfeksiyona rastlanmadı. Gonadotropin (FSH, LH), tiroid, kan şekeri, otoantikörler ve antisperm antikörleri normal düzeyde idi. Hasta normal male karyotipine (46,XY) sahipti. ICSI'de

kullanılmak üzere TESE'de elde edilen spermilere HOS testi uygulandı ve %10-15 canlı sperm varlığı saptandı. Dekondanse olmayan sperm çekirdeklerine Halder ve Tutschenck'e göre FISH uygulandı.

Çalışmada, 1, 9, 12, 13, 16, 18, 21, X ve Y kromozomları için yapılan sperm FISH testinde, sağlıklı fertil erkeklerle karşılaştırıldığında, anöploidi oranlarında herhangi bir artış gözlenmemiştir.

Nekrosperminin kesin sebebi bilinmemektedir fakat spinal cord yaralanması, genital yollarda enfeksiyon veya distal obstrüksiyonlar gibi durumlarda sperm genital kanalda uzun süre kalması ve canlılığını kaybetmesi sonucu oluştuğu varsayılmaktadır. Bu olguda bu sebepler mevcut değildir. Bu olguda spermatogenez/spemiyogenez normal görünmektedir ve spermatozoanın üretimin hemen sonrasında öldüğü sanılmaktadır. Bu nedenle, hızlandırılmış apoptoz dahil kromozomal ve genetik sebeplerden kuşkulananak doğaldır. Apoptoz normal spermatogenez için önemli bir mekanizmadır ve bozuklukları kötü sperm kalitesiyle alakalıdır. Bu çalışmada teknik sebeplerden dolayı apoptoz oranına bakılamamıştır. Sonuç olarak, yazarlar bu vakada, nekrosperminin bahsedilen 9 (1, 9, 12, 13, 16, 18, 21, X ve Y) kromozom anöploidisine bağlı olduğunu düşünmektedirler.

### Çeviri:

**T. Biolog Aslı Karan**

**Türkiye G. Hastanesi IVF ünitesi**

## Y kromozomunun AZF mikrolelesyonları ve in vitro fertilizasyon sonuçları

Choi JM, Chung P, Veeck L, Mielnik A, Palermo GD, Schlegel PN  
Fertil Steril. 2004 Feb;81(2):337-41

İnfertil erkekler arasında Y kromozomu mikrolelesyonlarının prevalansı ortalama %7'dir. Çoğu Y kromozom mikrolelesyonları uzun kol (q) üzerindeki AZF bölgesinde oluşur ve bu bölge üç kısımdan oluşur: a, b ve c. AZF bölgesinde kodlanan genler spermatogenezde önemli rol oynar. Mulhall ve ark. AZFc delesyonlu azospermik erkeklerde, TESE ve ICSI ile normal Y kromozomlu erkeklerle benzer hamilelik oranları elde etti. Bununla birlikte, literatürde AZFa yada -b bölgelerinde mikrolelesyonlu erkeklerin üreme kapasitelerinden çok az bahsedilmiştir. Bu çalışmada AZFa, -b, ve -c bölgelerinin herhangi birinde mikrolelesyonu olan hastaların ICSI sonuçları gözden geçirildi.

**Materyal ve Metod:** ICSI tedavisi denenmiş toplam 17 Y-mikrolelesyonlu erkek ve partnerleri retrospektif olarak gözden geçirildi. Hastalar azospermi nedeni ile TESE uygulanan ve şiddetli oligospermi nedeni ile ejakülat spermi kullananlar diye iki gruba ayrıldı. TESE grubunda toplam 11 Y-mikrolelesyonlu erkeğe IVF için 12 TESE prosedürü denendi. Bu 11 erkekten, 1 tanesinde AZFa bölgesinde bir mikrolelesyon, 1 tanesinde AZFb bölgesinde mikrolelesyon, 1 tanesinde parsiyel AZFb mikrolelesyonu, 2 tanesinde hem AZFb hemde -c bölgesinde komplet mikrolelesyon ve, 6 tanesinde AZFc delesyonu mevcuttu. Bu olgular normal Y kromozomu olan nonobstrüktif azospermili veya ciddi (<5 milyon/mL) oligozoospermili ve aynı zamanda 24 IVF/TESE siklusuna girmiş 23 erkek ile karşılaştırıldı. Ejakülat spermi uygulanan grupta toplam 7 Y-mikrolelesyonlu erkeğe (tümü AZFc delesyonlu) ejakülat spermi kullanılarak 16 IVF siklusu uygulandı. Bu hastalar ciddi oligozoospermi ve normal Y kromozomu olan, aynı zamanda IVF/ICSI siklusuna girmiş 30 kontrolle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** TESE grubunda 12 TESE denemesinden 5 tanesinde sperm elde edilemedi. Komplet AZFa, AZFb, yada AZF b+c mikrolelesyonu olan hastaların hiç birinde TESE ile spermatozoa bulunamadı. Y mikrolelesyonunun lokalizasyonu ve biyopsi bulguları arasında kesin bir korelasyon yoktu. Kontrol grubuna göre, TESE grubunda olan hastalarda düşük fertilizasyon oranlarına olan eğilim, istatistiksel olarak anlamlı hale ulaşmadı ve siklus başına ve transfer başına klinik hamilelik oranları istatistiksel olarak farklı değildi. Komplet AZFa, AZFb, veya AZFb+c mikro-

delesyonları olan erkeklerden hiç spermatozoa sağlanmadığı için, tüm klinik hamilelikler AZFc mikrolelesyonlu hastalarda oluştu. Ayrıca parsiyel AZFb mikrolelesyonu olan bir hastada biyokimyasal hamilelik sağlandı. Elde edilen 4 erkek yavruda Y mikrolelesyonlarının taranması ve oluşan abortusun karyotipleme yapılmadı.

Ejakülat grubunda, siklus ve transfer başına fertilizasyon oranları ve klinik hamilelik oranlarının her ikisi de kontrollere göre daha düşük olma eğilimindeydi fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Y-mikrolelesyonlu (AZFc) ejakülat grubundaki beş hamileliğin üçü canlı doğumla sonuçlandı, ikisi abortus oldu.

**Tartışma:** Çalışmamız Y-mikrolelesyonlu erkeklerde TESE ile sperm elde etme oranlarının kontrollerden farklı olmadığını gösterdi. Sonuçlarımız aynı zamanda, AZFc mikrolelesyonunun TESE ile sperm elde etme prognozunu kötü yönde etkilemese de, AZFa, AZFb, veya AZFb+c bölgelerinin komplet mikrolelesyonlarının etkilediğini göstermiştir. AZFc bölgesi dışında komplet AZF delesyonu olan hiçbir hastadan TESE ile sperm elde edilememiştir.

Sonuçlar, Y mikrolelesyonlu erkeklerden sperm alındığında (TESE veya ejakülasyonla), fertilizasyon oranları ve klinik hamilelik oranlarının, normal Y kromozomlu nonobstrükte erkeklerden anlamlı farkının olmadığını göstermiştir. Y delesyonlu grupta kontrollere göre anlamlı farklılığa ulaşmayan düşük fertilizasyon oranı hasta grubundaki kötü sperm kalitesinden kaynaklanmış olabilir. Bunun yanında, bu çalışma Y mikrolelesyonlu erkeklerin en geniş vaka kontrol çalışması olsa da, bu sayı hala azdır. Bu ve diğer çalışmalar, bu hastaların IVF/ICSI ile erkek evlat sahibi olabileceğini göstermiştir. Diğer önceki çalışmalar tüm erkek evlatların babalarının Y mikrolelesyonlarını taşıdıklarını göstermektedir. AZFc mikrolelesyonunun taşınması çocuklarda herhangi bir somatik etki yapmıyor gibi görünse de, mikrolelesyonların babadan oğula geçişi, ileriki erkek fertilitesi üzerine kötü etkiyi göstermektedir. Bu nedenle, genetik testlerden önce ve sonra tüm çiftlere tam danışmanlık sağlanmalıdır.

### Çeviri:

**Prof. Dr. Alim Koşar, Dr. Taylan Oksay**

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



## Sperm DNA hasarlı hastalarda ICSI sonuçları: Oral antioksidan tedavinin yararlı etkileri

Ermanno Greco, Stefania Romano, Marcello Iacobelli, Susanna Ferrero, Elena Baroni, Mario Giulia Minasi, Filippo Ubaldi, Laura Rienzi ve Jan Tesarik  
*Human Reproduction Vol. 20 No. 9 pp. 2590-2594,2005*

**Giriş:** Daha önce ejakulattan elde edilen DNA hasarlı spermatozoa kullanılarak uygulanan başarısız ICSI sonuçları birbirinden bağımsız iki çalışmada gösterilmişti. Fakat TUNEL yöntemi kullanılarak ejakulatta %15 ve üstü DNA fragmantasyonu gösteren hastalardan testis biyopsisi ile elde edilen örneklerde DNA fragmantasyonunun daha az oranda görüldüğü ve ICSI yönteminin kullanılmasıyla daha yüksek oranda hamilelik ve doğum bildirilmiştir. Bununla birlikte bu grup hastalarda testiküler biyopsiden daha konservatif tedavi yolları araştırılmaktadır. Önceki çalışmalarda, DNA hasarı ejakulattan elde edilen spermatozoa oranlarının oral antioksidan tedavi ile artırılacağı gösterilmiştir.

Bu çalışmada oral antioksidan tedavi öncesi ve sonrası ICSI sonuçları karşılaştırılmıştır.

**Materyal-Metod:** Ejakulattaki DNA fragmantasyonu TUNEL testi ile %15 ve üstü olarak tespit edilmiş 38 erkek çalışmaya dahil edildi. Varikosel ve genitoüriner enfeksiyon tanısı alanlarla sigara içenler çalışmaya dahil edilmedi. 26 erkek oligoastenoteratozoospermi, 6 oligoteratozoospermi, 6 hasta normal sperm parametrelerine sahipti. Eşlerin yaşları 25-35 yaş arasındaydı. Bu çiftlerde ejakulattan alınan sperm örneği ile uygulanan ICSI denemesinde klinik hamilelik elde edilememesi üzerine erkek hastalara vitamin C ve vitamin E (500 mg 2x1) ile 2 aylık antioksidan tedavi verildi. Bu tedaviden sonra DNA fragmantasyonunda %10'un üzerinde iyileşme görülen hastalara ikinci kez ICSI denendi. Yeterli düzelme göstermeyen hastalara testiküler spermatozoa ile ICSI uygulanıp çalışmadan çıkarıldı. ICSI sonrası 3.gün en iyi 2-4 embryo uterusu transfer edildi.

**Sonuçlar:** İlk ICSI denemesinden sonra elde edilen iki hamilelik embriyonel kardiyak aktivitenin saptanmasından kısa süre sonra kaybedildi. Oral antioksidan tedavi uygulanan 38 hastadan 29'unda tatminkar düzeyde DNA frag-

mantasyonunda azalma tespit edildi. Böylece antioksidan duyarlı ve duyarsız 2 hasta grubu oluşturuldu. Temel sperm parametrelerinde 2 grupta da tedavi öncesi ve sonrası fark gözlenmedi.

Antioksidan tedavi öncesi ve sonrası ICSI uygulamalarında klinik hamilelik ( $p < 0,05$ ) ve implantasyon ( $p < 0,01$ ) oranlarında anlamlı fark gözlemlendi. İlk ICSI sonucu elde edilen iki embriyo kaybedilirken, tedavi sonrası uygulanan 29 ICSI'den 14'ü hamilelik ile sonuçlandı. (4 tane ikiz gebelik)

**Tartışma:** Bu çalışma ilk kez oral antioksidan tedavinin DNA hasarlı ejakulattan elde edilen spermelerde ICSI sonuçları üzerindeki yararlı etkilerini ortaya koymuştur. Fakat bazı hastalarda antioksidan tedaviye iyi yanıt alınırken, bazılarında niye etkili olmadığı bilinmemektedir. Artmış DNA hasarının değişik patofizyolojik mekanizmalar sonucu geliştiği öngörülmektedir. Bu mekanizmalardan bir kısmı antioksidan tedaviye yanıt verebilir. Bu durum, literatürdeki antioksidan tedavinin, infertilite tedavisindeki birbirinden uyumsuz sonuçlarını açıklayabilir.

Yine bu çalışmada DNA hasarının embriyo implantasyon potansiyelinde geç paternal etkisi olduğu gözlenmiştir. Bu pronükleer zigotun morfolojik kalitesi ile bağlantısızdır. Sonuç olarak DNA hasarlı sperm ile uygulanan ICSI'de antioksidan kullanımı daha az invaziv bir tedavi alternatifidir. Fakat bu grup hastaların bir kısmında testiküler spermatozoaya yine de ihtiyaç duyulabilecektir.

DNA hasarına bağlı infertilitede tanı ve tedavi şeması oluşturmak için daha geniş prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Çeviri:

**Dr. E. Kaan Akbay, Doç. Dr. Barış Altay**  
**Ege Ü. Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

# İnsan boşaltım kanalı boyunca C-ros onkojeninin lokalizasyonu ve ekspresyonu

*Cristine Legare, Robert Sullivan: Expression and Localization of c-ros oncogene along the human excurrent duct. Mol. Hum. Reprod. Vol 10: 697-703, 2004.*

Epididimis testiküler efferent kanal ile vas deferens birleştiren tek kıvrımlı bir kanaldan oluşur. Spermi koruma, iletme, olgunlaştırma (maturasyon) ve depolama işlevi vardır. Birçok memelide epididim kabaca kısa başlangıç bölümü, baş (kaput), gövde (korpus) ve kuyruk (kauda) olmak üzere dört kısımda incelenir. Bu dört kısımda epitel hücre morfolojisi, gen ekspresyonu ve enzim aktivasyonu birbirinden farklıdır. Epididim içinde yer alan her bölümün farklılık göstermesi, intralüninal ortamın bölümler arası farklı olmasına yol açar.

Hücre onkojenleri ilk olarak Bishop tarafından 1985 de RNA tümör virus trasforming genlerinin hologları olarak tanımlanmıştır. Birçok onkojen mutasyona uğramış ya da aktive olmuş hücre genlerinin analoglarıdır ve hücre sinyal aktarma yollarında normal fonksiyon görürler. Transfekte tümörojenik yöntemler ile elde edilen c-ros proto-onkojeni tirozin kinaz yapısında transmembran proteindir. C-ros sıklıkla glioblastoma hücre serilerinden elde edilir. Bu proto-onkojen bazı epitel hücrelerinden de eksprese edilir ve fare epididiminin sadece başlangıç bölümünde yer alır. Fare epididim başlangıç bölümü epitelinin regülasyon bozukluğu infertiliteye yol açar. İnfertilitenin nedeni: spermin utero-tubal bölgeyi geçememesi ve hücre içi volumün osmoregülasyon bozukluğudur. Aynı şekilde insan sperminin de volüm regülasyonu söz konusu olup bu özelliğin engellenmesi, mukus penetrasyonunu önler.

Diğer memelilerle insan epididimi karşılaştırıldığında bazı farklılıklar görülmektedir. İnsan epididiminin kuyruk bölümü geniş olmayıp ve depolama kapasitesi sınırlıdır. İnsan boşaltım kanalının anatomik farklı özellikleri ve sıçangillerde (murine) c-ros mRNA'nın epididim başlangıç bölümünde sentezlenmesi göz önüne alınarak, çalışmada insan epididimi boyunca bu proto-onkojen ekspresyon paterni araştırıldı.

İnsan epididim örnekleri 47, 48 ve 52 yaşında kaza sonucu ölen kişilerdi ve bu kişiler organ nakli programına alınmıştı. Donörlerin dolaşım sistemi; organları korumak

amacıyla devam ettiriliyordu. Örnekler, epididimin her kısmının (baş, gövde ve kuyruk) proksimal ve distal bölgelerinden elde edildi.

İnsan epididimi c-ros ekspresyonunu ortaya koymak amacıyla real-time RT-PCR ile ölçülmüş mRNA düzeyi, insan boşaltım kanalı boyunca karşılaştırılmıştır. Epididiminin her bölümü için gen spesifik primerler GAPDH mRNA ekspresyonu değerlendirilmiştir. Üç donöründe c-ros transkript ekspresyonu epididim baş bölgesi proksimal kısmı dışında (burada eksprese olmamıştır), her epididim kısmında farklılık göstermiştir. Epididiminin en başlangıç kısmında c-ros mRNA bulunmamıştır, bu bölümün histolojik incelenmesinde ufak çaplıdır ve ince epitel ile döşelidir. Tüm epididim kanalında c-ros mRNA bazal hücre ve principal hücre sitoplazmalarında lokalizedir. C-ros proteini epididim gövde bölgesinden preparatlarda bazal hücre sitoplazmasında kuvvetli olarak eksprese olmuştur. Principal hücrelerin sitoplazmalarında supranükleer kısımda da c-ros reaksiyon vermiştir. Benzer immüno-histokimyasal boyanma özelliği, epididimin kaput ve kauda bölgelerinde de görülmüştür.

Epididim epitelinin absorptif ve sekretuar işlevi sayesinde sperm maturasyonu ve depolaması için uygun bir ortam oluşmaktadır. Diğer memelilerle karşılaştırıldığında insan epididimi daha az gelişmiştir, bu özellik insan boşaltım kanalının işlevini kısıtlamaktadır. Epididim sperm depolaması insanda sınırlıdır, aynı şekilde sperm maturasyonu da tartışmalıdır. Laboratuvar hayvanlarında epididim başlangıç bölümü erkek gametin motilite ve fertilizasyonunda rol oynayan en önemli epididim kısmıdır. İnsan epididiminde bu şekilde farklılaşmış proksimal epididim kısmının olmaması, insan epididiminin sperm maturasyonundaki fonksiyonunu tartışılır kılmaktadır. Hücresel Ros gen birçok proto-onkojene benzer, bunlar da hücre büyümesinde ve diferansiyasyonunda resptör görevi görürler. C-ros proteini sıçangillerde epididimin kaput ve başlangıç kısmında eksprese olur. C-ros knock-out fareler

sağlıklı, fakat infertildirler, çünkü puberte döneminde epididim başlangıç kısmı karakteristik şekilde farklılaşmamıştır. Bu fareler normal sayıda motil spermi boşaltırlar, fakat spermiler uterusda anormal şekilde şişerler ve ovuma doğru hareket edemezler. Bunun nedeni: hücre volümü regulasyon bozukluğunun olması, ve epididim işlev bozukluğudur.

İnsanda epididim epiteli bazal hücreli psödostrafiye kolumnar epitel olup, principal hücreler birçok inklüzyon cisimciği içerir. Farede epididim başlangıç kısmı kısa kolumnar epitelden oluşmuştur ve yüksek oranda c-ros mRNA eksprese ederken, kaputun distali kısa kolumnar epitel ile dōşeli ve düşük oranda c-ros eksprese etmektedir. İnsanda ise c-ros mRNA ekspresyonuna tüm epididim boyunca farklı oranlarda rastlanır. Knockout sıçanlarda c-ros eksprese edilmez ve proksimal epididim kolumnar epiteli incelmıştır. C-ros proteini insanda özellikle bazal ve

principal hücrelerde eksprese olmuştur. Bazal hücrenin orjini ve işlevi tam olarak belli olmayıp ileri çalışmalarda araştırılmalıdır. Lokalizasyonuna bakarak c-ros proteininin insan epididiminde, sıçangil modelinden daha farklı ve genel bir işlevi olduğu düşünülebilir

Özet olarak c-ros insan epididimde mevcuttur ve ekspresyonu daha önceden tanımlanmış fare örneğinden farklıdır. Faredekinden farklı olarak yalnız epididim ilk kısmına sınırlı değildir. C-ros sperm maturasyonunda önemli rol oynasa da, insanlardaki işlevinin net olarak tanımlanması gerekmektedir Hayvan modellerini insan epididimine uyarlandığında aradaki farklılığın göz önüne alınmasına dikkat edilmelidir.

#### Çeviri:

**Doç. Dr. Hamdi Özkara**

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak., Üroloji AB**

# Rat testisinde deneysel varikoselin, hipoksiyle indüklenebilen faktör-1a, vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonu ve anjiogenezise etkisi

Ferhat K, Fazilet K, Cem A.

*The Journal of Urology*, 2004; 172: 1188-91.

Varikosel; erkek infertilitesinin bilinen bir nedenidir. Literatürde erkeklerin %8-23'ü arasında klinik varikosel bildirilmiş fakat bu hastaların tamamında semen parametreleri bozulmamıştır. Varikosel hastaların %15-20'sinde infertilite nedeni olmaktadır. Yapılan çalışmalarda varikoselin patofizyolojisi tam açıklanmamış olup daha ileri başka yeni çalışmalar gerektirmektedir. Erkek infertilitesinde varikosel hasarına ilişkin birçok teori sunulmuştur. Bu teoriler hipertermi, hipoksi, adrenal metabolitlerin geri akımı ve apoptozisidir. Hipoksi, çeşitli fizyolojik olayların regülasyonunda önemli bir faktör olup eritropoezin artması, glikoliz, anjiogenez ve vazodilatasyonda anahtar rol oynamaktadır. Bu etkisini hipoksi inducible factor (HIF) ailesinin transkripsiyonu ile sağlamaktadır. HIF-1a ve  $\beta$  subünitinden oluşan heterodimer yapıya sahiptir. HIF-1, hipoksidede proanjiogenik growth factor, vasküler endotelial growth factor (VEGF) gibi hipoksi response genlerine bağlanır. HIF-1a tümör hipoksisinde marker olarak kullanılmaktadır. Anjiogenez; hipoksik hastalıklarda önemli bir adaptasyon mekanizmasıdır. Çalışmada rat testisinde deneysel varikosel oluşturularak, varikoselin etkisi olarak HIF-1a ve VEGF ekspresyonu, anjiogenez araştırılmış ve varikosel ile ilişkili infertilite patofizyolojisinin aydınlatılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla, 12-14 haftalık 36 Dawley rat alınmış ve 3 guruba ayrılmıştır. 1. gurupta (n=16) varikosel oluşturulmuş, 2. guruba sham cerrahi uygulanmış, 3. grup kontrol gurubu olarak cerrahi girişim yapılmamıştır. Otuz gün sonra grup 1 ve 2'deki ratlara orşiektomi yapılmış, sol testisler incelenmiş, histokimyasal olarak HIF-1a, VEGF ve CD31 araştırılmıştır. Anjiogenez, microvessel density

(MVD) ile ölçülmüş ve sonuçlar chi-square test, Fisher's exact test, 1-way ANOVA ve Tukey HSD test ile karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar değerlendirildiğinde; Grup 2 ile 3 arasında sol testisin histolojik incelemesinde fark izlenmemiş. Grup 1'de (varikosel) germ hücrelerinde deskuamasyon, ödem ve konjesyon, grup 2 ve 3'dekinden daha fazla izlenmiş. Ayrıca grup 1'de spermatogenezin grup 2 ve 3'e göre azaldığı tespit edilmiştir. HIF-1a pozitifliği grup 2 ve 3'ten istatistiksel olarak yüksek bulunmuş, Grup 1'deki VEGF ekspresyonu pozitifliği grup 2 ve 3'ten istatistiksel olarak yüksek bulunmuş, benzer olarak mikrodamar yoğunluğu (MVD) 1. gurupta, 2. ve 3.guruba oranla yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada germ hücrelerinde HIF-1a ekspresyonunun gösterilmesi, varikoselin neden olduğu hipoksinin ilk dökümanite edilmiş kanıtıdır. Varikosel gurubunda testis parankiminde VEGF ekspresyonu gösterilmiş olup, sadece bu gurupta anjiogenez gösterilmiştir. Çalışmada hipoksiye sekonder HIF-1a ve VEGF ekspresyonu gösterilmiş ve bunun sonucu olarak anjiogenez bildirilmiştir. Ayrıca testiküler hipoksi hipotezinin kısmen varikoselin yaptığı etki ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu çalışma varikosel ile ilişkili hipoksinin neden olduğu patofizyolojik kanıt olan, testisin intertubuler intertisyel konnektif dokusunda anjiogenezin gösterildiği ilk çalışmadır. Erkek infertilitesini açıklayacak geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Çeviri:

**Asist. Dr Bekir Aras, Uz. Dr. Necati Gürbüz  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğt. Arşt. Hast.**

## Seksüel zaman aralığı ile semen kalitesi arasındaki ilişki: 9489 semen örneğinin incelenmesi

Levitas E, Lunenfeld E, Weiss N, ve ark. İsrail  
Fertility and Sterility, 83(6):1680-86, 2005.

**Materyal ve Metod:** WHO kriterleri göz önüne alınarak 3506 (9489 olgu) hastada oligozoospermi (<20 milyon/ml) saptandı ve bunlar alt gruplara ayrıldı.

1. GRUP: Şiddetli oligozoospermi (0,2-4 milyon/ml) 1246 örnek
2. GRUP: Orta oligozoospermi (4-10 milyon/ml) 1107 örnek
3. GRUP: İlimli oligozoospermi: (10-19,99 milyon/ml) 1153 örnek

5983 semen örneğinde > 20-250 milyon/ml sperm saptandı ve buda normozoospermi olarak 4. grubu oluşturdu.

**Bulgular:** Yaşları 31,1±6,9 arasında değişen 2495 oligozoospermik birey ile yaşları 32,2±7,2 arasında değişen 3513 normozoospermik birey kaydedilmiştir. Her bir ejakulat için ortalama semen hacmi; oligozoospermik ve normozoospermik örneklerde seksüel zaman aralığının artması ile ilişkili olarak artmaktadır. Semen hacmi 0-1. günde 2,3±1,4 ml iken 8-10. günlerde 3,9±2,0 ölçülmektedir. Ortalama semen pik hacmi oligozoospermide 8-10. günlerde, normozoosperm örneklerinde 11-14. günlerde görülmüştür. Oligozoospermik olgularda 4. günden sora verilen örneklerdeki artış anlamlı bulunmamıştır. Normozoospermik olgularda ise 5.-14. gün arasındaki volüm artışı anlamlı bulunmuştur. 3506 oligozoospermik örnekte sperm konsantrasyonu 0,2-19,99 milyon/ml arasındadır. Pik semen konsantrasyonu 1 günlük aralıktan sonra görülmüştür. 1 günlük beklemeden sonra verilen 140 oligozoospermik semen örneğinin ortalama konsantrasyonu 8,4±5,2 milyon/ml olmuştur. Yine oligozoospermik örneklerde ilk 5 güne kadar verilenlerde semen konsantrasyonunda ilimli bir azalma gözlenirken daha geç verilen örneklerde bu azalmanın devam etmediği görülmüştür. 5983 normozoospermik örneklerde sperm konsantrasyonu 20-250 milyon/ml arasındadır. 0-2. gün örneklerinde sperm sayısının azalması anlamlı bulunmamıştır. Artış 3. günde başlamıştır ( 61,1 ± 37,5 milyon/ml ). 6. günde

72,3±46,0 milyon/ml'dir. Oligozoospermik örnekler arasında her bir ejakulat için ortalama total sperm sayısındaki artış 2-3 günler ile 3-4 günler arasında anlamlı bulunmuştur. Pik değeri 4. günde görülmüştür (30,1± 27,6 milyon). 5. günde ise azalarak 26,5±27,6 milyon olmuştur. Normozoospermik örneklerde benzer şekilde sperm sayısında 1. günden itibaren artma görülmüştür. Her bir gün ejakulatta görülen total sperm sayısındaki artış anlamlı bulunmuştur. 1 gün aralıktan sonra 130,6±113,0 milyon sperm var iken 7 gün aralıktan sonra alınan örneklerde 267,3±187,6 milyon sperm görülmüştür. Oligozoospermik sperm örneklerinde sperm motilitesinin pik değeri 1 günlük aralıktan sonra görülmüştür (30,3%±21,0%). 11-14. gün arasındaki örneklerde ise sert bir şekilde sperm motilitesinde azalma görülmüştür (17,8%± 14,6%). Sperm motilitesinin normozoospermiklerde ki pik değeri 1 gün aradan sonra verilen semen örneklerinde görülmüştür (42,1%±22,9%). Oligozoospermiklerden farklı olarak yüksek sperm motilitesi 7. günde verilen örnekler kadar devam etmektedir. 8-10. günlerde verilen spermlerin motilitesinin azaldığı görülmüştür. Her ejakulat için oligozoospermik örneklerde ortalama total sperm motilitesi 1. günden itibaren artmaktadır. Pik ortalama değer ise 4. gün sonunda verilen örnekte görülmüştür (8,9±13,3 milyon). Azalma ise 5. gün ile birlikte başlamaktadır.

Normozoospermik örneklerde artış 0. gün ile başlayıp 7. güne kadar devam etmektedir. En düşük değer 0. günde (49,3±48,8 milyon), en yüksek değer 7. günde (122,7±118,5 milyon) görülmüştür. 1246 şiddetli oligozoospermik (grup 1) örneğin sperm morfolojisi WHO kriterlerine göre analiz edilmiştir. En iyi ortalama sperm morfolojisi 1. günde (9,4%±8,0%) görülürken, en kötü morfoloji 8-10. gün aralığında (6,7%±5,5%) görülmektedir.

Grup 2 de normal sperm morfolojisinin pik değeri 2. gün örneklerinde görülürken, grup 3 te pik değer 1. gün alınan örneklerde görülmektedir. Normal sperm morfoloji-

sindeki sperm sayısının azalması ise grup 2 de 0-4. günler arasında görülürken, grup 3 te 1-7. günler arasında görülmektedir. Grup 4 (normozoospermik) te pik değer 0. günde iken ( $9,3\% \pm 6,7\%$ ) görülmektedir. 10. günde verilen örneklerde normal sperm morfolojisinde belirgin bir azalma gözlenmemiştir. Ancak 11-14. gün örneklerindeki azalma ( $7,0\% \pm 5,5\%$ ) anlamlı bulunmuştur.

**Sonuç:** Normozoospermik semenlerde motil sperm sayısı 7. güne kadar artmaktadır. Sperm morfolojisinde ise 10. güne kadar belirgin bir bozulma görülmemiştir. Buda in vitro fertilizasyonda kullanılacak spermin morfolojisinin en iyi hangi günlerde olduğunu bilmemizi sağlar ve böylece oosit fertilizasyonunu ne zaman yapabileceğimizi belirleriz.

Benzer şekilde oligozoospermik örneklerde total sperm sayısı ve total sperm motilitesi 4. güne kadar artmaktadır. Azalma daha sonra başlıyor. Aynı parametreler normozoospermik örneklerde 7. güne kadar her geçen gün anlamlı şekilde artmaktadır. Azalma ise 11-14. gün-

lerde olmaktadır fakat bu dönemde de total sperm sayısında azalma gözlenmiyor.

Sperm konsantrasyonu normozoospermiklerde her geçen gün artmaktadır, aynı artış oligozoospermiklerde 5. güne kadar görülmektedir.

Sonuç olarak, oligozoospermiklerde motilite oranı ve normal morfoloji 2.günden sonra azalmaya başlarken, normozoospermiklerde bu aralık daha uzundur. Erkek infertilitesinde oligozoospermi saptadığımız zaman, fertilitate tedavisine yönelik olarak; 1. gün spermi morfoloji ve motilite açısından daha değerli iken, 4. gün spermi total motil sperm sayısı bakımından daha değerlidir. Ayrıca, normal semen analizi olan veya sperm dondurma yapacak donörler için 7 günlük abstinens süresi uygundur. 10 gün üzerine seksüel abstinens önerilmemektedir.

#### **Çeviri:**

**Dr.Abdulkadir Pektaş, Doç. Dr. Mehmet Dünder**  
**ADÜ Tıp Fak., Üroloji AD**

## Kurşunun erkek üremesi üzerindeki toksik etkisiyle inhibin B ilişkili midir?

A Mahmoud, P Kiss, M Vanhoorne, D De Bacquer ve F Comhaire  
International Journal of Andrology, 28:150-155 (2005)

Kurşun proteinlere bağlanarak, kalsiyumun yerine geçerek ve oksidan-antioksidan dengesini bozarak çoklu organ toksisitesine yol açabilen kümülatif bir toksindir. Kan kurşun düzeyinin 40mg/dl'nin üzerinde olması semen hacminde, sperm sayısında, sperm motilitesinde azalmayla ve sperm morfolojisinde değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca sperm kromatin yapısında bozulma ve gebelik oluşumunda gecikme de görülebilmektedir.

Sertoli hücreleri spermatogenezin başlangıcında ve devamında önemli rol oynamaktadır. Bu hücrelerin fonksiyonu başlıca anterior hipofizden salınan follikül stimule edici hormon (FSH) tarafından düzenlenir. Sertoli hücrelerince salınan inhibin B, hipofiz üzerindeki negatif feed back etkisiyle serum FSH seviyesini düzenler. Serumdaki inhibin B, Sertoli hücresi fonksiyonunun ve spermatogenezin bir belirteçidir. Bu çalışmanın amacı kurşun maruziyetinin serum inhibin B düzeyi üzerindeki olası etkilerini değerlendirmektir.

Kurşun dökümhanesinde çalışan 68 sağlıklı işçi ve kontrol grubu oluşturmak üzere aynı coğrafi bölgeden 91 hastane personeli çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kişilerde semen analizi yapılmış ve eş zamanlı olarak kan kurşun düzeyi ölçülmüştür. Ayrıca serum FSH ve inhibin B seviyeleri değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil olan hastaların tümü dikkate alındığında inhibin B seviyesi, kan kurşun düzeyi ve sperm konsantrasyonu ile belirgin pozitif, serum FSH düzeyi ile negatif korelasyon sergilemektedir. Serum FSH düzeyleri her iki grupta benzer ölçülmüştür. Hastane personeli ile karşılaştırıldığında kurşun madeni işçilerinde daha düşük sperm konsantrasyonu ile daha yüksek serum inhibin B ve kan kurşun düzeyi saptanmıştır.

Her iki grupta inhibin B ve kan kurşun seviyeleri arasındaki ilişkinin doz bağımlı olmadığı görülmüştür. Hastane personelinde sperm konsantrasyonu ve inhibin B düzeyi arasında belirgin pozitif korelasyon olduğu ve kan kurşun düzeyinin yaş ile birlikte arttığı gözlenirken, kurşun işçilerinde bu bulgulara rastlanmamıştır. Bununla birlikte kurşun işçilerinde inhibin B ve kan kurşun seviyeleri arasında zayıf fakat anlamlı pozitif korelasyon gözlenirken,

hastane personelinde izlenmemiştir

Aynı sperm konsantrasyonuna sahip erkekler mukayese edildiğinde, kan kurşun düzeyi daha yüksek olanlar, düşük olanlardan daha fazla inhibin B üretmektedirler. Kurşun işçileriyle kontrol grubu arasındaki benzer serum FSH seviyeleri ve kurşun işçilerinde inhibin B ile sperm konsantrasyonu arasında belirgin ilişki olmaması bu bulguyu destekler.

Ayrıca sigara içen grupta serum inhibin B ve kan kurşun düzeyleri arasında, içmeyenlere göre daha belirgin pozitif korelasyon saptanmıştır. Bunun nedeni sigaradaki diğer toksinlerin Sertoli hücrelerinde inhibin B üretimini arttırarak kurşunun etkisini potansiyelize edebilmesine bağlanmıştır. Kurşun işçilerinde radyan ısı, çevre sıcaklığı ve kurşun dışındaki diğer metallerin de sperm konsantrasyonunu etkileyebileceği düşünülmüştür.

Kurşun işçilerinde gözlenen yüksek inhibin B seviyesine eşlik eden düşük sperm konsantrasyonu beklenmedik bir bulgudur çünkü inhibin B Sertoli hücre fonksiyonu ve spermatogenezin iyi bilinen bir belirteçidir. Daha yüksek sperm konsantrasyonunun, daha yüksek inhibin B seviyesiyle birlikte görülmesi beklenebilir. Kurşun seviyesi ve inhibin B arasında gözlenen pozitif ilişki ile birlikte bu veriler kurşunun Sertoli hücrelerince inhibin B üretimini uygunuz olarak arttırdığını göstermiştir.

Son çalışmalar Sertoli hücrelerinin çeşitli toksinlere inhibin B üretimini azaltarak değil arttırarak tepki verdiği göstermiştir. Yüksek seviyedeki inhibin B hem doğrudan, hem de hipofiz bezinden feed back mekanizmayla FSH salınımını azaltarak dolaylı yoldan spermatogenez baskılamaktadır.

Sonuç olarak Sertoli hücrelerinin fazla miktarda kurşun ve/veya oksidatif strese maruziyeti, spermatogenezde bozulmaya neden olabilen aşırı inhibin B üretimi ile neticelenmektedir.

### Çeviri:

**Dr. Engin Duran, Dr. Ege Can Şerefoglu**

**Uzm. Dr. Ali Fuat Atmaca**

**Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

## Kurşunun erkek üremesi üzerindeki toksik etkisiyle inhibin B ilişkili midir?

A Mahmoud, P Kiss, M Vanhoorne, D De Bacquer ve F Comhaire  
International Journal of Andrology, 28:150-155 (2005)

Kurşun proteinlere bağlanarak, kalsiyumun yerine geçerek ve oksidan-antioksidan dengesini bozarak çoklu organ toksisitesine yol açabilen kümülatif bir toksindir. Kan kurşun düzeyinin 40mg/dl'nin üzerinde olması semen hacminde, sperm sayısında, sperm motilitesinde azalmayla ve sperm morfolojisinde değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca sperm kromatin yapısında bozulma ve gebelik oluşumunda gecikme de görülebilmektedir.

Sertoli hücreleri spermatogenezin başlangıcında ve devamında önemli rol oynamaktadır. Bu hücrelerin fonksiyonu başlıca anterior hipofizden salınan follikül stimule edici hormon (FSH) tarafından düzenlenir. Sertoli hücrelerince salınan inhibin B, hipofiz üzerindeki negatif feed back etkisiyle serum FSH seviyesini düzenler. Serumdaki inhibin B, Sertoli hücresi fonksiyonunun ve spermatogenezin bir belirteçidir. Bu çalışmanın amacı kurşun maruziyetinin serum inhibin B düzeyi üzerindeki olası etkilerini değerlendirmektir.

Kurşun dökümhanesinde çalışan 68 sağlıklı işçi ve kontrol grubu oluşturmak üzere aynı coğrafi bölgeden 91 hastane personeli çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kişilerde semen analizi yapılmış ve eş zamanlı olarak kan kurşun düzeyi ölçülmüştür. Ayrıca serum FSH ve inhibin B seviyeleri değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil olan hastaların tümü dikkate alındığında inhibin B seviyesi, kan kurşun düzeyi ve sperm konsantrasyonu ile belirgin pozitif, serum FSH düzeyi ile negatif korelasyon sergilemektedir. Serum FSH düzeyleri her iki grupta benzer ölçülmüştür. Hastane personeli ile karşılaştırıldığında kurşun madeni işçilerinde daha düşük sperm konsantrasyonu ile daha yüksek serum inhibin B ve kan kurşun düzeyi saptanmıştır.

Her iki grupta inhibin B ve kan kurşun seviyeleri arasındaki ilişkinin doz bağımlı olmadığı görülmüştür. Hastane personelinde sperm konsantrasyonu ve inhibin B düzeyi arasında belirgin pozitif korelasyon olduğu ve kan kurşun düzeyinin yaş ile birlikte arttığı gözlenirken, kurşun işçilerinde bu bulgulara rastlanmamıştır. Bununla birlikte kurşun işçilerinde inhibin B ve kan kurşun seviyeleri arasında zayıf fakat anlamlı pozitif korelasyon gözlenirken,

hastane personelinde izlenmemiştir

Aynı sperm konsantrasyonuna sahip erkekler mukayese edildiğinde, kan kurşun düzeyi daha yüksek olanlar, düşük olanlardan daha fazla inhibin B üretmektedirler. Kurşun işçileriyle kontrol grubu arasındaki benzer serum FSH seviyeleri ve kurşun işçilerinde inhibin B ile sperm konsantrasyonu arasında belirgin ilişki olmaması bu bulguyu destekler.

Ayrıca sigara içen grupta serum inhibin B ve kan kurşun düzeyleri arasında, içmeyenlere göre daha belirgin pozitif korelasyon saptanmıştır. Bunun nedeni sigaradaki diğer toksinlerin Sertoli hücrelerinde inhibin B üretimini arttırarak kurşunun etkisini potansiyelize edebilmesine bağlanmıştır. Kurşun işçilerinde radyan ısı, çevre sıcaklığı ve kurşun dışındaki diğer metallerin de sperm konsantrasyonunu etkileyebileceği düşünülmüştür.

Kurşun işçilerinde gözlenen yüksek inhibin B seviyesine eşlik eden düşük sperm konsantrasyonu beklenmedik bir bulgudur çünkü inhibin B Sertoli hücre fonksiyonu ve spermatogenezin iyi bilinen bir belirteçidir. Daha yüksek sperm konsantrasyonunun, daha yüksek inhibin B seviyesiyle birlikte görülmesi beklenebilir. Kurşun seviyesi ve inhibin B arasında gözlenen pozitif ilişki ile birlikte bu veriler kurşunun Sertoli hücrelerince inhibin B üretimini uygunuz olarak arttırdığını göstermiştir.

Son çalışmalar Sertoli hücrelerinin çeşitli toksinlere inhibin B üretimini azaltarak değil arttırarak tepki verdiği göstermiştir. Yüksek seviyedeki inhibin B hem doğrudan, hem de hipofiz bezinden feed back mekanizmayla FSH salınımını azaltarak dolaylı yoldan spermatogenez baskılamaktadır.

Sonuç olarak Sertoli hücrelerinin fazla miktarda kurşun ve/veya oksidatif strese maruziyeti, spermatogenezde bozulmaya neden olabilen aşırı inhibin B üretimi ile neticelenmektedir.

### Çeviri:

**Dr. Engin Duran, Dr. Ege Can Şerefoglu**

**Uzm. Dr. Ali Fuat Atmaca**

**Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi**



## Libido kaybı olan kadınlarda androjenlerin durumu ve androjen replasman tedavisi

Yrd. Doç. Dr. Sedat Soyupek, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan  
Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu, temel olarak istek, orgazm, uyanılma ve ağrı bozuklukları şeklinde sınıflandırılmakta ve kadınların yaklaşık %22-43'ü bu durumdan etkilenebilmektedir (1). En sık rastlanan sorun cinsel istek bozukluğu yani libido kaybı olup yaklaşık cinsel fonksiyon bozukluğu olan kadınların %32'sinde görülmektedir. Bu şekildeki cinsel isteğin azaldığı durumlara fiziksel, emosyonel ve genel olarak partner memnuniyetinin azalması da eşlik edebilmektedir (2). Bir kadının libidosu çevresel, emosyonel, kültürel ve hormonal faktörlerle belirlenmektedir. Hayvan deneylerinde beyindeki preoptik alanın, cinsel aktivitenin başlatılması ve cinsel davranışla ilgili olduğu bulunmuştur (3). Bu bölgede ve özellikle hipotalamusta seksüel fonksiyonları ve duyguyu kontrol eden östrojen, androjen ve progesteron reseptörlerinin olduğu bildirilmiştir (3-5).

Androjenlerin kadın cinsel fonksiyonları ve libidosu üzerine olan etkileri tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte kadın seksüel fonksiyonunun özellikle libidonun uyanılması ve cinsel isteğin devamlılığında androjenlerin önemli rolleri mevcuttur (6). Östrojen ve androjenler arasında bir denge vardır. Bu durum kadının cinsel istek ve cevaplılığında önemlidir. Kadın seksüalitesi ile testosteron seviyesi arasında korelasyon olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (7,8). Bilateral ooforektomi yapılan ve testosteron seviyelerinde yaklaşık %50 düşüş olan kadınlarda, histerektomi yapılan ve overleri korunan kadınlara göre libido ve seksüel aktivitede azalma tespit edilmiştir (9). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda menstruasyon gören ve libidosu azalmış kadınlarda serum testosteron (10), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) (11) veya serbest testosteron (12) düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada kadında seksüel aktivite ile ilgisi olan hormonun DHT olduğu bildirilmiştir (13). Diğer bir çalışmada ise libidosu azalmış premenopozal kadın hastalar libidosu normal kadınlarla karşılaştırılmış ve androjen seviyelerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (14).

Testosteronun kadın genital sistemi üzerine direkt etkisi de vardır. Testosteron, hedef organlarda ve perifer dokularda dihidrotestosterona (DHT) ve estradiole dönüşür. En fazla vajinal submukozada olmak üzere vulva epitelinde, vajinal mukoza, stroma, düz kas ve vasküler endotelde de testosteron reseptörleri tespit edilmiştir. Androjen reseptör dansitesi ile yaş arasında negatif bir korelasyon vardır (15,16). Östrojen, progesteron ve prolaktin gibi diğer hormonların da seksüel cevaplılıkla ilgileri vardır (17). Serum östrojen seviyelerinin düşmesi vajinal mukoza epitelinde incelleme ve vajen düz kaslarında atrofiye yol açar. Vajen asiditesi ve vajinal sekresyonlar azalır. Bu değişiklikler, artmış vajinal ve üriner enfeksiyon riski, inkontinans oranı ve dispareni ile birlikte (18,19).

Kadınlarda 5 adet androjen veya androjen prekürsörü vardır. Bunlar testosteron (T), dihidrotestosteron (DHT), androstenedion (A), dihidroepiandrosteron (DHEA) ve dihidroepiandrosteron sülfattır (DHEA-S). Testosteronun kaynağı overler, sürrenal ve yağ doku, kas ve cilt gibi periferik dokulardır. Premenopozal kadınlardaki testosteronun %25'i over, %25'i adrenal kaynaklı iken testosteronun %50'si de adrenal ve overler tarafından oluşturulan A, DHEA ve DHEAS gibi androjen prekürsörlerinden lokal dönüşümle oluşmaktadır. Menopoz sonrası ise bu yüzdeler sırasıyla %50, %10 ve %40 şeklinde olmaktadır. Bazı dokuların lokal testosteron oluşturma yeteneği olduğundan serum testosteron seviyeleri hastalardaki gerçek androjen durumunu yansıtmayabilir. Testosteron, serumda bağlayıcı globülin (SHBG) ya da albümin gibi taşıyıcı proteinlere bağlı formda ya da serbest formda bulunmaktadır (20).

Vücuttaki androjen metabolizması yaş, menopoz durumu ve ilaçlarla değişkenlik göstermektedir. SHBG seviyeleri serbest testosteron düzeylerini etkilediği için önemlidir. Yaş, kadınlardaki androjen seviyelerini etkileyen en önemli faktördür. Kırk yaşındaki bir kadında 20 yaşındaki bir kadının yarısı kadar testosteron düzeyi vardır (21).

Oral östrojen replasman tedavisinin serbest androjen seviyeleri üzerine anlamlı etkisi mevcuttur. Oral östrojenler testosteronun bağlandığı SHBG seviyesini artırmakta ve aktif form olan serbest testosteron seviyesini düşürmektedir. Transdermal östrojende bu durum olmamaktadır. SHBG seviyeleri yaşla birlikte artmaktadır. Progesteron da androjen seviyelerini etkileyebilir. Premenopozal kadınlarda medroksiprogesteron asetat testosteronun üretimini azaltırken metabolik klirensini artırmakta sonuç olarak serum testosteron seviyelerini düşürmektedir (20).

Plazma androjen seviyesinin düşük olması, seksüel cevapta, orgazmda, cinsel motivasyonda azalma ve cinsellikten kaçınma şeklinde belirti verebilmektedir. Postmenopozal kadınlarda over ve adrenal kaynaklı DHEA, DHEA-S, androstenodion ve testosteron gibi androjenlerin yapımı azalır. Bu androjenlerin yapımı menopozdan birkaç yıl önce azalmaya başlar (22,23). Androjen yetersizliği sendromunda da androjenlerin genital sistem ve merkezi sinir sistemindeki etkilerinin azalmasına bağlı olarak cinsel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır. Cinsel istek, uyarılma ve orgazmda azalma, androjen yetersizliğinde görülen temel semptomlardır. Pubik kıllanmada azalma, vücut kitlesinin azalması ve osteopeni veya osteoporoz da androjen eksikliğinde gözlenen diğer bulgulardır. Düşük androjen seviyeleri libidoyu etkilediğinden, androjenlerin azalması seksüel isteğin azalmasının da önemli bir sebebidir. Yapılan bir uzlaşma konferansında (24) androjen yetmezliği tanısı konulabilmesi için bir kadında şu koşulların olması gerektiğine karar verildi.

- 1) Bulgu ve semptomlar bu sendromla uyumlu olmalıdır.
- 2) Hasta uygun östrojen tedavisi almış olmalıdır.
- 3) Üretken çağdaki kadında serbest testosteron veya serbest androjen indeksi normal aralığın altında olmalıdır.
- 4) Bu şekilde semptomlara yol açabilecek diğer etyolojik sebepler ekarte edilmelidir. Bu nedenler arasında stres yaratan durumlar, tiroid hastalıkları, demir ya da vitamin D eksikliği gibi önemli metabolik veya nutrisyonel nedenler, kronik yorgunluk sendromu ve psikiyatrik hastalıklar (majör depresyon vb) sayılabilir.
- 5) Androjen yetmezliğine sebep olabilecek spesifik etyolojik nedenler (ooforektomi, adrenal hastalıklar, ilaçlar, hipotalamik/hipofizer hastalıklar gibi) araştırılmalıdır.

Klinisyenlerin çoğu androjen yetmezliği tanısı konulurken testosteron seviyesinin çalışılmasına ihtiyaç olmadığını düşünmektedirler. Ticari kitlerin erkekteki yüksek tes-

tosteron seviyelerine göre geliştirilmiş olması ve kadındaki nispeten düşük seviyelerde hatalı sonuç verebilmeleri, seksüel problemi olmayan kadınlardaki testosteronun normal seviyelerinin ne olduğu ve seksüel disfonksiyonlu kadınlarda kadının yaşı, menopoz durumu ve diğer faktörlerinde testosteron seviyelerinin ölçülmesinde dikkate alındığı epidemiyolojik çalışmaların olmaması buna sebeptir. Vücuttaki androjen durumu araştırılırken periferik androjen sentezinin primer olarak adrenal prekürsörlerinden olması, bunlar sayesinde serum seviyelerinde değişikliğe yol açmayan lokal androjen üretimi ve etkilerinin olması da dikkate alınmalıdır. Görüldüğü gibi androjen eksikliği semptomlarına sahip bir kadında sadece serum hormon değerlerine göre karar vermek yanıltıcı olabilir ancak yine de yukarıda özetlenen androjen yetmezliğine sebep olan etyolojik nedenler araştırılmalıdır. Serbest testosteron düzeylerini etkilediğinden oral östrojen alan kadınlarda hastanın SHBG düzeyinin tespiti faydalı olabilir.

Libido azalması olan kadınlarda psikososyal faktörlerin de önemli olduğu gösterilmiştir (25,26). Depresyon bu anlamda önemli ve potansiyel bir etyolojik faktördür. Libido kaybı olan kadınlarda androjenik durumun psikososyal faktörlerden daha az önemsenmesi gerektiği de iddia edilmektedir (14).

### Androjen Replasman Tedavisi

Libidosu azalmış kadınlarda testosteron tedavisinin sonuçları randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada ilk olarak Greenblat tarafından bildirilmiştir(27). Libido ve kendini iyi hissetme durumunun metilttestosteronla tedavi edilen kadınlarda düzeldiğini saptamıştır. Libido azalması olan ve seksüel disfonksiyon tarif eden kadınlarda testosteronun etkinliği ayrıntılı bir şekilde araştırılmıştır. Bu çalışmaların büyük çoğunluğu östrojen tedavisi alan menopoz dönemindeki kadınlarla yapılmış ve sıklıkla östrojen tedavisine eklenen testosteronun, seksüel parametrelerin birçoğunu düzelttiği gibi libido ve seksüel istekte de düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (27-30). Tedaviye eklenen androjenin hastanın psikolojik parametrelerini de düzelttiği gösterilmiştir. Premenopozal dönemdeki kadınlarda yapılan bir çalışmada testosteron tedavisinin seksüel istek, uyarılma ve memnuniyeti artırdığı tespit edilmiştir (31). Androjen eksikliği olan kadınlarda spesifik olarak FDA tarafından onaylanan, kadın seksüel ilgi/istek bo-

zukluğuna özgü bir ilaç olmamasına rağmen androjen tedavisi libido azalması ve seksüel disfonksiyonu olan kadınlarda 40 yıldır uygulanmaktadır. Testosteron oral, subkutan, intramüsküler, transdermal yolla ya da jel, krem, sprey şeklinde veya sublingual şekilde uygulanabilir. Testosteron uygulanırken dikkat edilmesi gereken durumlar vardır. Oral formlarda karaciğer toksisitesi oluşabilirken uzun etkili enjektabl formlarda ani hormon artışları oluşabilir. Topikal tedavilerin uygulanımı kolaydır ancak etkinlik ve güvenilirlikleri ile ilgili geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Testosteron preparatlarının özellikle sporcularda olduğu gibi isteyerek veya istemeyerek yüksek dozda kullanılması sorunlara yol açmaktadır. Hirsutizm, akne, alopesi, hepatotoksite bunlardandır. Kadınlarda uzun süreli testosteron kullanımının kardiyovasküler sistem üzerine etkileri de netleşmemiştir. Uzun süreli androjen kullanımının meme dokusu ve meme kanseri oluşumuna etkisi de tartışmalıdır. Hayvan deneylerinde kullanılan androjenlerin meme dokusunu baskıladıkları bu sebeple de meme kanserinden koruyucu etkileri olduğu ileri sürülmektedir. Endometriyum üzerine olan etkilerinin gösterildiği bir klinik çalışma yoktur.

Testosteron dışında başka androjenler de tedavide kullanılmıştır. Riley (32) hayatı boyunca seksüel istek yokluğu çeken bir kadında serum DHT seviyesini düşük bulmuş ve topikal DHT uygulamasıyla düzelen bir olgu bildirmiştir. Guay ve ark.(10) libidosu azalmış sadece testosteronu düşük, diğer androjenleri normal olan premenopozal kadınlarda oral DHEA ile seksüel istekte dü-

zelme tespit etmişlerdir. Arlt ve ark. (33) hipoadrenalizm olan kadınlarda DHEA uygulanımı ile hastanın iyilik halinde ve seksüalitesinde düzelme olduğunu bildirmiştir. Munarriz ve arkadaşları, androjen yetmezlik sendromu tanısı almış cinsel fonksiyon bozukluğu bulunan 111 (43.5±10) kadına 50 mg/gün DHEA vermişler ve tedavi öncesi ve sonrası FSFI (Female Sexual Function Index) ve SDS (Sexual Distress Scale) değerlendirmişlerdir. Tedavi öncesi istek 3.3, uyarılma 6.9, lubrikasyon 10, orgazm 5.7, genel tatmin 6.2, ağrı 9 ve toplam skor 41.3±18.9 olarak bulunmasına karşın, 4 aylık DHEA tedavisi sonunda istek 5.9, uyarılma 14.3, lubrikasyon 14.6, orgazm 11.5, genel tatmin 12.2, ağrı 9.2 ve toplam skor 67.7±16.1 olarak rapor edilmiştir. SDS (Sexual Distress Scale)'nin ise tedavi öncesi 35.7 iken tedavi sonrası 19.6'ya düştüğü görülmüştür. Tedavi sırasında DHEA, DHEA-S, testosteron ve serbest testosteron kan seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (34). Bunların aksine sadece ilk parametrenin DHEA ile düzeldiğini bildiren (35), her iki parametrenin DHEA ile düzelmediğini bildiren yayınlar (36) da mevcuttur.

Araştırmacıların seksüel fonksiyonları farklı yöntemlerle tespit etmeleri, değişik yollarla ve değişik dozlar kullanılarak çalışma yapmaları sonuçların yorumunu güçleştirmektedir. Sonuç olarak androjen tedavisinin etkinliği, riskleri ve faydalarının objektif kriterlerle ortaya konduğu geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. Şu ana dek bulunan sonuçlara göre östrojen kullanan postmenopozal kadınlarda düşük doz testosteronun tedaviye eklenmesi libido eksikliğini düzeltmektedir.

#### Kaynaklar:

1. Goldstein I. Female sexual arousal disorder: new insights. *Int J Impot Res* 12(suppl 4). 2000; S152-7.
2. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-544.
3. Ogawa S et al. Survival of reproductive behaviors in estrogen receptor beta gene-deficient male and female mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12887-12892.
4. Cone RD, Low MJ, Elmquist JK, Cameron JL. Neuroendocrinology. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier: New York, 2003 p 134.
5. Pelletier, G. Localization of androgen and estrogen receptors in rat and primate tissues. *Histology & Histopathology*, 2000; 15, 1261-1270.
6. Davis SR, Tran J. Testosterone influences libido and well being in women. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 33-37.
7. Perkys H et al. Plasma testosterone levels and the sexual behavior of couples. *Arch Sex Behav* 1978; 7: 157-173.
8. Van Goozen SHM et al. Psychoendocrinological assessment of the menstrual cycle: the relationship between hormones, sexuality, and mood. *Arch Sex Behav* 1997; 26: 359-382.
9. Nathorst-Boos J, von Schoultz B. Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34: 97-101.
10. Guay, A. T. Decreased testosterone in regularly menstruating women with decreased libido: A clinical observation. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 2001; 27, 513-519.
11. Guay, A. T. & Jacobson, J. Decreased free testosterone and dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) levels in women with decreased libido. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 2002; 28 (Suppl. 1), 129-142.
12. Riley, A., & Riley, E. Controlled studies on women presenting with sexual drive disorder: I. Endocrine status. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 2000; 26, 269-283.
13. Mantzoros, C. S., Georgiadis, E. I., & Trichopoulos, D. Contribution of dihydrotestosterone to male sexual behaviour. *British Medical Journal*, 1995; 310, 1289.
14. A. Nyunt et al. Androgen Status in Healthy Premenopausal Women with Loss of Libido *Journal of Sex & Marital Therapy*, 31:73-80, 2005
15. Berman JR et al. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril* 2003; 79: 925-931.

16. Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, MacLean AB. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 216–222.
17. Clayton AH. Sexual function and dysfunction in women. *Psychiat Clin N Am* 2003; 26: 673–682.
18. Braunstein GD. Androgen insufficiency in women: a summary of critical issues. *Fertil Steril* 2002; 77: S94–S99.
19. Kim NN, Min K, Pessina MA, Munarriz R, Goldstein I, Traish AM. Effects of ovariectomy and steroid hormones on vaginal smooth muscle contractility. *Int J Impot Res*. 2004 Feb;16(1):43–50.
20. Bolour S, Brounstein G. Testosterone therapy in women: a review. *Int J Impot Res*. 2005 Sep–Oct;17(5):399–408.
21. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80: 1429–1430.
22. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *J Clin Endoc Metab* 1986;15:213–28.
23. Sarrel PM. Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 26S–30S.
24. Bachmann G et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77: 660–665.
25. Laumann, E., Gagnon, J., Michael, R., & Michaels, S. (1994). *The social organization of sexuality in the United States*. Chicago: University of Chicago Press.
26. Michael, R., Gagnon, J., Laumann, E., & Kolata, G. (1995). *Sex in America: A definitive survey*. Boston: Little Brown.
27. Greenblatt RB et al. Evaluation of an androgen, estrogen, estrogen-androgen combination, and a placebo in the treatment of menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1950; 10: 1547–1558.
28. Sarrel P, Dobay B, Wiita B. Estrogen and estrogen-androgen therapy in postmenopausal women with dissatisfied with estrogen-only therapy. *J Reprod Med* 1998; 43: 847–856.
29. Simon JA et al. Transdermal testosterone patch improves sexual activity and desire in sexual activity and desire in surgically menopausal women. *Obstet Gynecol* 2004; 103(s): 64s.
30. Lobo RA et al. Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive desire disorder. *Fertil Steril* 2003; 79: 1341–1352.
31. Goldstat R et al. Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women. *Menopause* 2003; 10: 390–398.
32. Riley, A. J. Life-long absence of sexual drive in a woman associated with 5-dihydrotestosterone deficiency. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 1999; 25, 73–78.
33. Arlt, W., Callies, F., van Vlijmen, J. C., Koehler, I., Reincke, M., Bidlingmaier, M., Huebler, D., Oettel, M., Ernst, M., Schulte, H. M., & Allolio, B. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *New England Journal of Medicine*, 1999;341, 1013–1020.
34. R. Munarriz, L. Talakoub, E. Flaherty, M. Gioia, L. Hoag, N. N. Kim, A. Traish and I. Goldstein. Androgen Replacement Therapy with Dehydroepiandrosteron for Androgen Insufficiency and Female Sexual Dysfunction: Androgen and Questionnaire Results *JS Marit Ther*, 2003;28:165–173.
35. Hunt, P. J., Gurnell, E. M., Huppert, F. A., Richards, C., Prevost, A. T., Wass, J. A., et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 2000; 85, 4650–4656.
36. Lovas, K., Gebre-Medhin, G., Trovik, T. S., Fougner, K. J., Uhlving, S., Nedrebo, B. G., Myking, O. I., Kampe, O., & Husebye, E. S. Replacement dehydroepiandrosterone in adrenal failure: No benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 2003; 88, 1112–1118.

# Kadın orgazmik işlev bozukluğunda hormon replasman tedavisi

Dr. Kadir Önem<sup>1</sup>, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu<sup>2</sup>

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı<sup>1</sup>, Androloji Bilim Dalı<sup>2</sup>

## Giriş:

Kadın cinsel siklusu bilindiği üzere cinsel istek, uyarılma, orgazm ve çözülme fazlarından oluşmaktadır. Bu fazların herhangi birindeki bozukluk diğer fazları da etkilemektedir.

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu;

- Cinsel istek bozuklukları (hipoaktif cinsel istek, tiksinti),
- Uyarılma bozuklukları
  - Subjektif cinsel uyarılma bozukluğu,
  - Genital uyarılma bozukluğu,
  - Kombine uyarılma bozukluğu (subjektif+genital),
- Persistan uyarılma bozukluğu,
- Orgazm bozuklukları,
- Disparoni
- Vajinismus
- Cinsel aversiyon (tikinti) bozuklukları
- Non-koital genital ağrı bozukluğu olarak 7'ye ayrılmaktadır (1).

Yapılan geniş hasta sayılı çalışmalarda kadın cinsel fonksiyon bozukluğu prevelansının %43 ve bunun erkek cinsel fonksiyon bozuklundan daha fazla olduğu görülmüştür. Orgazm bozukluğu prevelansı ise %24 olarak bildirilmektedir (2).

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu tedavisi için birçok klinik çalışma ve deneysel araştırmalar yapılmaktadır. Hormonal tedaviden başka diğer medikal ve mekanik cihazların kullanımı henüz tedavi modaliteleri arasında tam olarak yerini almamıştır. Erkek erektil disfonksiyonunda kullanılan vazoaaktif ajanların kadın cinsel fonksiyon bozukluğu üzerindeki etkileri ise halen tartışılmaktadır.

## Hormon Replasman Tedavisi:

### Östrojen Replasman Tedavisi:

Östrojen replasman tedavisi menopozda endikedir. Östrojen ve androjen seviyelerinin postmenopozal kadınlarda düşük olması nedeniyle cinsel fonksiyonlar olumsuz yönde etkilenir. Bu etkiler östrojen eksikliğinin sistemik etkilerine ve genital sistemdeki etkilerine paralel olarak, genital vazokonjesyonda ve lubrikasyonda azalma, vajinal epitelyumunda atrofi, sıcak basması, angina pectoris benzeri ağrı, çarpıntı, baş ağrısı, eklemlerde ağrı, anksiyete, depresyon ve uykusuzluk gibi klimakterik semptomlar şeklinde ortaya çıkar (3). Menopozla birlikte meydana gelen cinsel fonksiyon bozukluğu, genelde androjen seviyelerinin de düşmesi ile cinsel istekte azalma, ağırlı cinsel ilişki, cinsel aktivite sıklığında azalma semptomlarıyla kendini gösterir. Östrojen vajinanın mukozal doku bütünlüğünü sağlar, vajinal sensasyonu, vazokonjesyonu ve sekresyonu, sonuç olarak seksüel uyarılmayı ve lubrikasyonu düzenler. Östrojen seviyesinin azalması klitoral intrakavernozal, vajinal ve uretral kan akımının bozulmasını beraberinde getirir ve seksüel disfonksiyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Bu durum pelvik ve genital kan akımının östrojen seviyesinin düşüklüğe bağlı olarak bozulduğunu düşündürmektedir (4). Östrojen replasman tedavisi birçok araştırmacı tarafından kullanılmıştır. Postmenopozal kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu sadece biyolojik faktörlerin değil, stres, yorgunluk, depresyon gibi psikolojik ve sosyokültürel faktörlere de bağlıdır. Hormon replasman tedavisinde östrojen tek başına kullanılabilen gibi progesteron veya testosteron ile birlikte kombine olarak da kullanılabilir. Östrojen, sistemik ve genital etkileri ile sıcak basmasını, osteoporozu önler, klitoral hassasiyeti ve vazokonjesyonu düzenleyerek ilişki sırasında ağrı ve yanma hissini azaltır. Hormon replasman tedavisinde genelde 0.625 mg konjuge östrojen ve 5 mg progesteron asetat kullanıldığı gibi farklı kombinasyonlarda ve dozlarda kullanılabilir. Bunun dışında histerektomili hastalarda sadece östrojen tercih edilebilir. Östrojenin oral, vajinal gel ve transdermal olarak kullanılabilen formları vardır (5).

Sarrel ve arkadaşları postmenopozal 20 kadında yaptıkları çift kör, plasebo kontrollü 6 aylık 0.625 mg konjuge östrojen replasman tedavisinde vulva kan akımında, klitoral hassasiyette ve orgazmda anlamlı derecede artış, vajinal sitolojide ve disparonide anlamlı derecede düzelmeye olduğunu görmüşlerdir (2). Tedavi başlangıcında en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğunun cinsel istekte azalma olduğu ve tedavi sonrası cinsel isteğin anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir. Östrojenin libidoya minimal etkisi vardır. Libido artışının östrojenin etki ettiği hedef organlardaki iyileşme sonunda sekonder olarak arttığını sanılmaktadır. İlginç olarak tedavilerine sonradan medroksiprogesteron asetat (MPA) eklenen kadınlarda genital kan akımında azalma, disparonide artma ve cinsel istekte azalma olduğu saptanmıştır. Progesteron ile cinsel fonksiyon negatif yönde etkilenmektedir (2). Artan progesteron seviyesi cinsel istekte ve ilgide azalmaya yol açmaktadır (6). Sherwin ve arkadaşları 48 postmenopozal kadında 0,625 veya 1,25 mg konjuge östrojen ve 5 mg MPA (medroksi progesteron asetat) vererek yaptıkları hormon replasman tedavisinde cinsel fonksiyondaki değişmeyi değerlendirmişlerdir. Progesteronun cinsel fonksiyon üzerindeki negatif etkisinin bilinmesine rağmen tedavinin 2. haftasında cinsel istekte ( $p<0.05$ ), uyarılmada ( $p<0.02$ ) anlamlı derecede artma olduğu bildirilmiştir (7).

Östrojenler progesteronla kullanıldığı gibi androjenlerle kombine olarak da kullanılabilir. Cinsel fonksiyonlardaki iyileşmenin androjen ve östrojen replasmanı alan grupta sadece östrojen alan gruba kıyasla daha fazla olduğu bildirilmektedir. Postmenopozal kadınlarda yapılan kombine östrojen-androjen replasman tedavisinde seksüel duyunun, isteğin, ve cinsel ilişki sıklığının sadece östrojen kullanan gruba kıyasla anlamlı derecede arttığı görülmektedir. Fakat cinsel fantezi, vajinal lubrikasyon ve disparoni açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bununla beraber östrojen ile yapılan diğer çalışmalarda vajinal lubrikasyonun artması ve disparoninin azalması dışında diğer bulgular pek doğrulanmamaktadır. Sherwin ve Gelfand ooforektomize hastalarda östrojen ve östrojen + testosteron replasman tedavisinin cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlar ve östrojen ile testosteron birlikte verilen kadınlarda cinsel fantezi, istek, uyarılma, ilişki sıklığında ve orgazmda anlamlı derecede artış olduğunu görmüşlerdir (8).

Östrojen preparatlarının meme, endometriyum kanser-

ri, tromboflebit, safra kesesi hastalığı ve hipertansiyonda (göreceli) kullanılmaları kontrendikedir. Yan etkileri arasında vajinal kanama, memelerde gerginlik, davranış değişiklikleri, kilo alma ve su retansiyonu vardır.

WHI (Women's Health Initiative) grubu tarafından postmenopozal kadınlarda östrojen ve progesteron replasman tedavisinin yararı ve riskleri araştırılmış ve bu amaçla 8506 kadına 0.625 mg konjuge östrojen ve 2.5 mg medroksiprogesteron asetat, 8102 kadına plasebo verilmiştir. Ortalama 5.2 yıllık bir takip sürecinden sonunda kardiyovasküler hastalık oranının %29, inme oranının %41, derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskinin iki kat, meme kanserinin %26 arttığı, kolorektal kanser riskinin %37 gerilediği, endometriyal kanser ve akciğer kanseri riskinin değişmediği, kemiklerde kırık riskinin azaldığı görülmüştür. Artmış kardiyovasküler hastalık ve kanser riski nedeni ile, hastalarda fayda-zarar oranı göz önünde bulundurularak HRT dikkatli bir şekilde uygulanması gerekmektedir (9).

### Androjen Replasman Tedavisi:

Düşük androjen seviyesi, seksüel cevapta, orgazmda, cinsel motivasyonda azalma ve cinsellikten kaçınma şeklinde belirti verebilmektedir. Postmenopozal kadınlarda over ve adrenal kaynaklı dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), androstenodion ve testosteron gibi androjenlerin yapımı azalır. Bu androjenlerin yapımı menopozdan birkaç yıl önce azalmaya başlar (10). Androjen yetersizliği sendromunda da androjenlerin genital sistem ve merkezi sinir sistemindeki etkilerinin azalmasına bağlı olarak cinsel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır. Cinsel istekte, uyarılma ve orgazmda azalma, androjen yetersizliğinde görülen temel semptomlardır.

Testosteronun, cinsel isteksizlik sorunu olan premenopozal kadınlarda kullanımı hakkında çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Premenopozal düşük libidolu kadınlarda 0.25-1.25 mg/gün metiltesteron, ya da 24-75 mg/gün DHEA kullanılabilir. DHEA tedavisi vajina epitelini stimüle eder ve postmenopozal kadınlarda vajinal atrofiyi engeller (11). Semptomların şiddetine, kolesterol, trigliserid, HDL seviyelerine ve karaciğer fonksiyon testlerinin sonucuna göre doz ayarlaması yapılabilir. Haftada 3 kez uygulanabilen %1-2'lik topikal testosteron preparatları mevcuttur. %2'lik topikal testosteronun potansiyel etki ve

yan etkileri arasında artmış fasiyal kıllanma, hiperkolesterolemi, artmış klitoral sensitivite, azalmış vajinal kuruluk, ve artmış libido yer alır.

Yapılan çalışmalarda postmenopozal kadınlarda, testosteron tedavisi ile hipoaktif seksüel arzu bozukluğunun düzeldiği, östrojen kombinasyonu ile bu etkinin daha da güçlendiği tespit edilmiştir (Tablo 1). Shifren ve arkadaşlarının yaşları 20-55 arasında değişen, orta ve ağır derecede menopozal semptomları olan ve günde 0.88mg konjuge östrojen alan 75 cerrahi olarak postmenopozal hale getirilmiş kadın üzerinde 300 mikrogram/gün testosteron (transdermal testosteron) kullanarak yaptıkları çok merkezli çalışmada, tedavi öncesi düşük testosteron ve yüksek seks hormon bağlayan globulin (SHBG) değerleri saptanmış, BISF- W (Brief Index of Sexual Functioning for Women) ve psikolojik kendinin iyi hissetme indeksi yaş karşılaştırılmalı değerlendirilmede anlamlı derecede düşük bulunmuştur. 300 mikrogram testosteron tedavisi sonrası hastaların depresyonlarında ve BISF-W skorlarında anlamlı derecede iyileşme olduğu saptanmış. Buna ek olarak cinsel ilgide, cinsel ilişki sıklığında ve orgazm kalitesinde artma olduğu rapor edilmiştir (12).

Munarriz ve arkadaşları, androjen yetmezlik sendromu tanısı almış cinsel fonksiyon bozukluğu bulunan 111 (yaş ortalaması 43.5±10) kadına 50 mg/gün DHEA vermişler ve tedavi öncesi ve sonrası FSFI (Female Sexual Function Index) ve SDS (Sexual Distress Scale) değerlendirmişlerdir. Tedavi öncesi istek 3.3, uyarılma 6.9, lubrikasyon 10, orgazm 5.7, genel tatmin 6.2, ağrı 9 ve toplam skor 41.3±18.9 olarak bulunmasına karşın, 4 aylık DHEA tedavisi sonunda istek 5.9, uyarılma 14.3, lubrikasyon 14.6, orgazm 11.5, genel tatmin 12.2, ağrı 9.2 ve toplam skor 67.7±16.1 olarak rapor edilmiştir. SDS (Sexual Distress Scale)'nin ise tedavi öncesi 35.7 iken tedavi sonrası 19.6'ya düştüğü görülmüştür. Tedavi sırasında DHES, DHES-S, testosteron ve serbest testosteron kan seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (12).

#### Tibolon:

Postmenopozal kadınlarda klimakteryum semptomlarını, osteoporozu, cinsel fonksiyonları arttırmak için kullanılan, organ spesifik östrojenik, progestojenik ve androjenik bir steroiddir.

3β-OH tibolon östrojenik aktivitesi ile cinsel fonksiyon

**Tablo 1.** DHEA replasman tedavisinin kadın cinsel fonksiyonuna olan etkileri.

	(n)	Çalışma tipi	FSD	DHEA	Cinsel fonksiyonda değişme
Mirone ve ark. <sup>14</sup>	63	Prospektif	DHEA seviyesi	50 mg/gün	istek (p<0.05) uyarılma (p<0.05) orgazm (p<0.05)
Cindy M. Meston ve ark. <sup>15</sup>	12	Prospektif	Premenopoz FSD(-)	300 mg	ilaç alımından 30sn. sonra DHEA-S belirgin artış olmuş. Vajinal Pulse Amplitüdte (VPA) değişiklik olmamış.
Arlt W ve ark. <sup>16</sup>	24	Plasebo kontrollü çift kör	14 primer, 10 sekonder. Adrenal yetmezlikli hasta.	50 mg /gün ve ya plasebo4 ay	androstenedion 0.05± 1.2ng/mL testosteron 0.02± 0.24 ng/mL DHEA cinsel düşünce ve fantezi (p<0.01) cinsel ilgi (p<0.01) mental ve fiziksel tatmin (p<0.04)
Johannsson ve ark. <sup>17</sup>	38	Plasebo kontrollü çift kör	Androjen yetmezliği olan hipopituitarizm hastaları	>45yaş 20 mg/gün <45yaş 30 mg/gün 6 ay plasebo kontrollü.	_ cinsel aktivite _ cinsel istek _ Partner memnuniyeti ± testosteron ± DHEA-S, ± Androstenedion
Munarriz ve ark. <sup>13</sup>	111	Retrospektif	Androjen yetmezlik sendromu.	50 mg/gün	istek (p<0.05) uyarılma (p<0.05) orgazm (p<0.05) tatmin lubrikasyon Androjenlerin fizyolojik seviyelerine yükselmesi.

tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Tibolonun intrinsek androjen aktivitesi ise cinsel isteği ve ilişki sıklığını artırır. Laan ve arkadaşları yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü çapraz karşılaştırmalı çalışmada 38 sağlıklı postmenopozal kadına 3 ay süreyle 2.5 mg /gün tibolon verilmişlerdir. Plasebo alan grupla karşılaştırıldığında, tedavi grubunda, vajinal pulse amplitüdte ( $p<0.001$ ), uyarılabilirlikte ( $p<0.01$ ), cinsel fantezide ( $p<0.03$ ), vajinal lubrikas-

yonda ( $p<0.001$ ) anlamlı derecede iyileşme olduğu görülmüş ve cinsel ilişki sıklığında ve orgazmda anlamlı derecede artış olduğu rapor edilmiştir.

Görüldüğü gibi kadın cinsel fonksiyon bozukluğunda özellikle uyarılma ve libido safhasında araştırmalar hızla devam etmektedir. Hormon tedavisi ile ilgili olarak östrojen replasman tedavisinin yan etkilerinden dolayı günümüzde daha çok androjen replasmanı üzerinde durulmaktadır.

#### Kaynaklar:

1. Leiblum R.S. Definitions of womens sexual dysfunction reconsidered advocating expansion and revision. International Society for the Study of Women's Sexual Health Amsterdam, 2003
2. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA. 1999;281:537-44
3. Sarrel PM. Estrogen replacement therapy. Obstet Gynecol 1988;72:2-5
4. Sarrel PM, Whitehead MI. Sex and menopause: defining the issues. Maturitas 1985;7:217-24
5. Verkauf BS, von Thorn J, O'Brien WF: Clitoral size in normal women. Obstet Gynecol 1992;80:41
6. Warner P, Bancroft J. Mood, sexuality, oral contraceptives and the menstrual cycle J. Psych Res. 1988;32:417-427
7. Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progesterin of mood and sexual behavior in postmenopausal women. J.Clin. Endoc Metab 1991;72:336-43
8. Sherwin BB, Gelfand MM. The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. Psy Med 1987;49:397-409
9. Jacques E, Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progesterin in healthy postmenopausal women JAMA 2002;17:288-291
10. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. J Clin Endoc Metab 1986;15:213-28
11. Fourcroy JL Issues and priorities in the development of drug treatments for female sexual dysfunction. Int J Impot Res 1998;10(2):121-123
12. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. NEJM 2000;343:682-8
13. R.Munarriz, L.Talakoub, E.Flaherty, M.Gioia, L.Hoag, N.N. Kim, A.Traish and I.Goldstein. Androgen Replacement Therapy with Dehydroepiandrosteron for Androgen Insufficiency and Female Sexual Dysfunction: Androgen and Questionnaire Results JS Marit Ther, 2003;28:165-173,
14. M.Vincenzo, I.Ciro, P.Alessandro. L.Nicola, V.Paolo, G.Antonio M. Ferdinan.DHEA replacement therapy in female sexual dysfunction preliminary experience. Eur. Urol.. 2002;1:151-155
15. Cindy M. Meston , Julia R. Heiman, Acute Dehydroepiandrosterone Effects on Sexual Arousal in Premenopausal Women JS Marit Ther 2002;28:1-4
16. Arlt W, Callies F, van Vlijem JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone treatment in women with adrenal insufficiency. N Engl J Med 1999;341:1013-20.
17. G. Johannsson, P.Burman, L.Wire, B.Engstro, G. Nilson, M Ottosson, B. Jonsson, B.Bengtsson, and F. Anders Low Dose Dehydroepiandrosterone Affects Behavior in Hypopituitary Androgen-Deficient Women: A Placebo - Controlled Trial J. Clin. Endocrinol Metab 2002;87:2046-52



## Meme kanserli kadınlarda cinsel sorunlar ve yaklaşım

Öğr. Gör. Dr. Dilek Aygün, Öğr. Gör. Dr. Gülgün Durat  
Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu

İnsan yaşamının vazgeçilmez bir ögesi olan cinsellik, cinsel doyum ve iki insanın bir armoni içerisinde beraberliklerini içeren sosyal kurallar, değer yargıları ve tabularla belirlenmiş biyolojik, psikolojik, sosyal yönleri olan bir yaşantıdır. Cinsellik tüm insanlarda sevgiyi, arkadaşlığı, içtenliği, birbirini anlamayı sağlayan, bireyin kendinin farkında oluşuna canlılık ve iyilik haline katkıda bulunan güçlü bir enerjidir (1).

Kanser ve kanser tedavileri cinsel sağlığı bir çok açıdan etkiler ve bozulmasına neden olur (2). Kanser, çaresizlik, ölüm, ağrı, acı, bağımlılık gibi sorunları, duyguları, bir anlamda varoluş sorunlarını gündeme getirir (3).

Mastektomi gibi cerrahi girişimler ciddi psikiyatrik ve psikososyal sorunlara yol açabilir. Bu sorunlar; hastada hastalığından kurtulma umudu, psikolojik açıdan kendi bedenini ve yaşantısını kontrol edemeyeceği endişesi, vücut organ ve dokularını kaybetme kaygısı ve ölüm korkusudur (3). Yaşamdaki kritik deneyimler ve yaşamsal krizler depresyon nedeni ya da nedenlerinden birisidir (4). Yaşanan kaygılar hastalığın niteliğine, kaybedilecek organa, kişi için bunun anlam ve önemine, organın sembolik anlamına göre değişik düzeylerde olabilir (3).

Bu çalışmanın amacı; meme kanseri sonrası kadında gelişebilecek fiziksel, sosyal ve ruhsal sorunları belirleme, sağlık profesyonellerinin bu tür olgulara yönelik, olumlu yaklaşımlar geliştirebilmelerine katkı sağlamaktır.

Meme kanseri tedavisini takiben erken teşhis ve tedavilerle bağlantılı olarak yaşam süresi ve kalitesinde önemli oranda artış olduğu görülmektedir. Meme kanseri teşhisinden sonra beş yıl süreyle hayatta kalma oranı, Amerikan Kanser Birliği 2003 verilerine göre; 1940'lı yıllarda %72 iken, bu oran günümüzde %96'lara kadar yükselmiştir (5, 6).

Erken teşhis ve tedavi olanakları artmış olsa da, meme kanseri kadınlar tarafından sık karşılaşılan korkunç bir deneyim olarak algılanmaktadır (7). Bu kadınlar, ameliyat nedeniyle oluşabilecek ağrı, lenfödem, kol ve omuz hare-

ketlerinde sınırlılık ve postür bozukluğu gibi fiziksel sorunların yanı sıra, beden imajında bozulma, erken menopoz, doğurganlığın kaybı, cinsel eş ile iletişimde bozulma, reddedilme veya terkedilme korkusu, iş ve kariyerini kaybetme korkusu, tedavinin fiziksel ve maddi etkileri, ölüm ve nüks korkusu gibi psikososyal sorunlar da yaşamaktadırlar. Bununla beraber, kemoterapi ve radyoterapinin yan etkilerinden olan; saçların dökülmesi, cilt renginde değişiklikler, vajinal ağrı ve kuruluk, cinsel isteksizlik ve yorgunluk gibi nedenler de psikososyal sorunları ve cinsel işlev bozukluklarını artırabilmektedir (5, 7-10).

Yapılan pek çok çalışma meme kanserinin psikolojik ve cinsel etkilerinin belirlenmesine katkıda bulunmuştur. Rowland ve arkadaşları çalışmalarında mastektomi yapılan kadınlarda lumpektomi olanlara göre cerrahiye ilişkin fiziksel semptomların daha fazla görüldüğünü, ancak gruplar arasında emosyonel ve sosyal açıdan fark olmadığını belirlemişlerdir. Aynı çalışmada, rekonstrüktif mastektominin kadınların cinsel yaşamları üzerindeki olumsuz etkilerinin sadece mastektomi ve lumpektomi olanlara oranla daha fazla olduğu saptanmıştır (10).

Lumpektomi ve radyoterapi ile mastektominin psikososyal sonuçlarını karşılaştıran çalışmalarda, meme koruyucu cerrahinin beden imajı açısından bazı avantajları olduğu görülmüştür. Ancak bu çalışmalarda psikiyatrik morbidite ve cinsel işlev bozukluğu açısından önemli bir fark bulunmadığı belirlenmiştir (11).

Yaş gruplarının fiziksel ve psikososyal işlevler açısından farklarının değerlendirildiği bir çalışmada, genç kadınlar fiziksel işlevlerinde, yaşlı kadınlar ise duygularını dışa vurma ve eşleriyle iletişimlerinde daha iyi olduklarını ifade etmişlerdir (5).

Bazı çalışmalarda cerrahi tipine göre beden imajında farklılıklar bulunmamış, bazı çalışmalarda ise, meme koruyucu cerrahi olanlara göre mastektomi geçirenlerin beden imajı kaygılarının daha yüksek olduğu, bu kaygıların en yüksek oranda genç ve evli kadınlarda görüldüğü saptanmıştır (5).

Meme kanseri olan kadınların çoğu ve onların eşleri, anksiyete, depresyon, intihar girişimi, cinsel problemler, düşük benlik algısı ve aile düzensizliğinden yakınmaktadır. Yapılan çalışmalarda, mastektomi öncesi evlilik problemleri, beden imajı zayıflığı, cinsel doyumsuzluğu ve eğitim seviyesi düşük olanlar ile kemoterapi alan kadınlarda mastektomi sonrası depresyon saptanmıştır (9).

Avis'in (2003), son 3,5 yıl içerisinde meme kanseri tanısı konulmuş 50 yaş ve altındaki 204 kadında meme kanseri ile ilgili problemleri belirlemek için yaptığı çalışmada en fazla göze çarpan sonuçlara bakıldığında; kadınların %46.7'sinin vücutlarında meydana gelen değişiklikten rahatsızlık duyduğunu, %40.7'sinin cinsel ilişki sırasında vajinal kayganlıkta güçlük yaşadığını, %41.7'sinin cinselliğe ilgi duymadığını belirlemiştir. Yine kadınların %57.3'ünün erken menopoza gireceğine, %48.3'ünün gebe kalırlarsa gebeliğin meme kanserlerini etkileyip etkilemeyeceğine ve %43.1'inin eğer isterlerse gebe kalıp kalamayacaklarına ilişkin endişeleri olduğunu ifade etmiştir. Meme kanserli kadınların eşleriyle yaşadıkları en önemli problemler ise; kadın ile ölümünden sonra olabilecekler hakkında konuşmanın yapılmış olması (%52.8), yakın ilişkiye girmede ve cinsel ilişkiyi başlatmada güçlük çekilmesi (%41.9) olarak saptanmıştır. Ayrıca kadınları en çok rahatsız eden semptomlar; mutsuz görünüm (%77), genel ağrı ve acı hissi (%73), menopoza ilişkin sıcak basmaları (%64), vajinal kuruluk (%49), cinsel ilişki sırasında ağrı (%45) ve kilo alma (%52) olarak belirlenmiştir (5).

Klinisyenlerin, meme kanserli hastaların cinsel işlev bozuklukları ile ilgili bilgi alma, yönlendirilme ve tedavi ihtiyaçlarının farkında olmaları gerekmektedir. Ancak sağlık profesyonellerinin zaman sınırlılığı, bilgi eksikliği, cinsel sorunları görüşme ile ilgili kişisel anksiyeteleri hastalar ile bu konuyu konuşma ve çözüm üretmelerine engel olabilmektedir. (9).

Cinsellik konusunun klinisyenler tarafından neden ele alınmadığının araştırıldığı bir çalışmada; hastaların bu konuyu çirkin bulduklarını, klinisyenlerin tedavi seçenekleri

ve hastaların sorularına verilebilecek cevaplar ile, bu konunun sorun olduğunun ve öneminin algılanmasında bilgi eksikliği olduğu tespit edilmiştir (12).

Onkoloji profesyonelleri için cinsellik hakkında konuşmak zor olmaya devam etse de, cinsellik insanın ayrılmaz bir parçasıdır ve cinsel problemlerin tanımlanması uygun eğitimi almış onkologlar, hemşireler ve ruh sağlığı profesyonelleri için esastır. Problemi tanılama, hastalarda herhangi bir cinsel sorun varsa, basit sorular sorularak gerçekleştirilebilir. Klinisyen ilk olarak cinsel problemler hakkında konuşmak için uygun ortam yaratmalıdır. Klinisyenin yaklaşımı emin ve yargısız olmalıdır. Cinsel problemleri açıklarken hasta ve eşinin hislerini doğrulamak önemlidir. Onlar, çok özel bir bilgiyi paylaştıkları için, cinsellik hakkındaki tüm bilgiler doğal, hükümsüz ve tarafsız bir şekilde verilmelidir. Klinisyenin cinsel problemlerin tedavisinde gerçekçi umut vermesi zorunludur. Bilgili bir klinisyen cinsel işlev bozukluğunun tedavisine yardımcı oldukça başarılı olabilir (6,12).

Psikoterapi yaklaşımlarından grup terapilerinin kanser hastaları açısından önemli bir tedavi modeli olduğu konusunda görüş birliği vardır. Grup tedavileri eğitilmiş onkoloji ve konsültasyon-liyezon hemşireleri tarafından yürütülebilir. Duyguların dışa vurulması, hastaların birbirine destek vermesi, bilişsel açıdan daha nesnel bakış açısına varılması grup terapisinin temel ilkelerdendir. Yapılan kontrollü çalışmalardan elde edilen kazanımlar; stresin azalması, benlik saygısının artması, kendini değerlendirmede daha olumlu bakış açısının kazanılması, anksiyetenin azalması ve kontrol duygusunun gelişmesi şeklinde olmaktadır. Bir çalışmada, ilerlemiş meme kanserli kadın hastalarda, grup terapisi ile birlikte ağrı kontrolü için gevşeme teknikleri ve hipnoz kullanılmış, bu hastalarda dokuz ay içerisinde stres ve ağrının azaldığı, iyilik halinin arttığı gözlenmiştir (13). Meme ve jinekolojik kanserli kadınlarla yapılan grup terapilerinden elde edilen bulgular esas alınarak, varolan cinsel işlev sorgulama formlarındaki eksiklikler giderilerek, amaca uygun nitelikte gelişme sağlanabilir (2).

#### Kaynaklar:

1. Hamdullah Aydın: *Cinsellik ve Cinsel İşlev*. Cengiz Güleç, Ertuğrul Köroğlu (Ed.), *Psikiyatri Temel kitabı, Cilt 2, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1998; 605-607.*
2. Bruner DW, Boyd CP: *Assessing women's sexuality after cancer therapy: checking assumptions with the focus group technique. Cancer Nurs. 1999 Dec; 22(6): 438-447.*
3. Sedat Özkan: *Psikiyatrik Tıp: Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi, Roche Müstahzarlar A.Ş., 1993; 175-183.*
4. Dörthe Binkert: *Melankoli Kadındır. İknur İgan (Çev.), Ayrıntı Yayınları, 1995, İstanbul; 150.*

5. Avis NE, Crawford S, Manuel J: Psychosocial problems among younger women with breast cancer. *Psycho-Oncology* (in press), Accepted 20 May 2003, Published Online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/pon.744.
6. Gallo-Silver L: The sexual rehabilitation of persons with cancer. *Cancer Practice*. January/February 2000; 8(1): 10-15.
7. Schover LR: The impact of breast cancer on sexuality, body image, and intimate relationships. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*. March/April 1991, 41(2): 112-120.
8. Ganz PA: Advocating for the woman with breast cancer. *CA CANCER J. CLIN.*, 1995; 45: 114-126.
9. Henson HK: Breast cancer and sexuality. *Sexuality and Disability*. Winter 2002; 20(4): 261-274.
10. Rowland JH, Desmond KA, Meyerowitz BE, Belin TR, Wyatt GE, Ganz PA: Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. *Journal of The National Cancer Institute*. September 2000; 92(17): 1422-1429.
11. Harold I. Kaplan, Benjamin J. Sadock: *Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI*; Volume 2, Sixth Edition, USA, William&Wilkins, 1995; 1688-1689.
12. Albaugh JA, Kellogg-Spadt S: Sexuality and sexual health: The nurse's role and initial approach to patients. *Urologic Nursing*. June 2003; 23(3): 227-228.
13. Arzık AC, Rodopman A: Tibbi hastalıklarla birlikte görülen depresyon ve tedavi yaklaşımları. *Depresyon Monografarı Serisi, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1993; 469-470.*

## Orgazm tanımı ve tipleri

Yrd. Doç. Dr. Hatice Yıldız Eryılmaz

Marmara Üniversitesi HYO., Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği AD

**Orgazm;** Yunanca “şehvetli heyecan” anlamına gelen “orgasmus” sözcüğünden türemiştir.

Kadın orgazmının tarihine kısaca bakacak olursak;

Eski yunanlılar, Mısırlılar ve Romalılar döneminde çıplaklık ve cinselliğe hoşgörü ve beğeni ile yaklaşmışlardır. Tıbbi yazılarında klitoris ilk kez tanımlayan ve cinsel uyarılmanın odağı olduğunu söyleyen büyük Yunan Hekimi Hipokrat'tır. Daha sonra Galen, üreme ve cinsel sağlık üzerine çarpıcı kuramlar geliştirmiştir. Hristiyanlığın ortaya çıkması ile Helenistik dönemde ölümsüz ruh uğruna maddi, dünyevi zevklerden vazgeçme öğretisi ile cinsellikteki perhizci tutum, önce düşünürler sonra da toplum tarafından benimsenmiştir. Hristiyanlık, Roma imparatorluğunun resmi dini olduğu zaman cinsellik suç olarak görülmeğe başlanmış ve yasaklar getirilmiştir. 7. yy başlarından itibaren yayılmaya başlayan İslamiyette de zina ve evlilik öncesi ilişkilerde kadınlar şiddetle cezalandırılmıştır. Bu inanışlar orta çağın sonuna kadar devam etmiş ve tüm bu yıllar boyunca da dini düşünceler, kadın cinselliğini baskı altına almıştır. 18.yy ve 19 yy başlarında da durum çok farklı değildir, kadın orgazmının üretkenlik için gerekli olduğuna inanılmıştır ve kadınlar bütün cinsel arzularını baskılayarak yalnızca eşlerinin ihtiyaç ve arzularını yerine getirmek durumunda bırakılmışlardır (1,2).

İkinci Dünya Savaşını takip eden yıllar kadın cinselliğinin toplumdaki yerini almaya başladığı yıllardır ve 1960 lar kadın cinselliği için bir devrim niteliğindedir. Bu dönemde Kontrasepsiyon, oral kontraseptif (OK) ve abortusun tanınması ile kadın cinselliği serbest kalmıştır (1,3,4).

İnsan cinselliğine ilk bilimsel yaklaşım, Kinsey ve Arkadaşlarının (1953) cinselliğin epidemiyolojisi ile ilgili çalışmaları ile Masters ve Johnson'un (1966), cinsel eylem sırasındaki cinsel fizyoloji ve tüm organizmanın tepkileriyle birlikte seyreden psikoseksüel uyarılma ile ortaya çıkan değişimlerin incelendiği ve objektif olarak bunları ölçülebilen, değerlendirilebilen bir biyopsikososyal modelin saptandığı çalışmalarıdır (1,5-9).

### Erkek ve Kadın orgazmı:

Kadınlar ve erkekler orgazm süresince ortak zihinsel deneyimleri yaşamaktadır. Ancak yine de kadın ve erkek orgazmının dört farklılığı öne sürülmektedir. Bunlar:

- Erkeklerden farklı olarak kadınlar kısa zaman aralıklarıyla çoklu orgazm yaşayabilirler,
- Kadınlar uzun süre etkili olabilen orgazmı yaşayabilirler (buna “status/extend orgasm” denir)
- Pelvik kas kasılmalarında kaydedilmiş farklılıklar vardır. Spesifik olarak erkeklerde bulunan bölünmüş ritmik patern kadınlarda görülmez
- Erkek orgazmı bir kez başladığında, cinsel uyarı durdurulsa bile ejakülasyon otomatik olarak oluşur. Ancak klitoral ya da vajinal uyarılmış kadının orgazmının ortasında uyarı durdurulduğunda kadın orgazmı da durur.

Özet olarak; erkek orgazmı oldukça düzdür çünkü, erkekte bu mekanizma kadına göre daha basittir. Erkekler tekrar bir orgazm yaşamadan önce orgazmlar arasında bir istirahat periyoduna ihtiyaç duyarlar. Ancak erkeklerin aksine kadınlardaki orgazm daha çeşitlidir ve daha karmaşıktır. Çünkü kadınlar daha geniş uyarı bölgesine sahiptir. Kadınlar çok kısa zamanda birden fazla orgazm yaşama yeteneğine sahipken, erkekler bu averaja sahip değildir. Kadındaki orgazmın saptanmasında ve tanımlanmasında ki metod; mümkün olduğu kadar çok farklı kadın orgazmların incelenmesidir (5,7,9,10).

Herkes kendi bedeni ve yaşadığı orgazmı tanımlayabilir, her partnerle farklı bir orgazm da yaşayabilir, ancak bunun bilimsel temellere dayandırabilecek şekilde araştırmalarla saptanabilmesi oldukça zordur (4,10,11).

### ORGAZMIN TANIMI

Birçok yazar, kadın orgazmı hakkında bulunan geniş literatür üzerine yorumlarda bulunmuştur. Kadın orgazmı,

linik, etolojik, felsefi, fizyolojik, psikolojik, sosyolojik ve tipolojik açıdan tartışılmıştır. Kadın orgazmının tanımını ortaya koymak zordur, çünkü kadın orgazmı anlaşılabilir bir şekilde nomotetik ve idiyografik yani bireysel performansla ilgili yönleri sahiptir (1,4,5,6,10,12).

Levin (1992), farklı kariyerlerden gelen yazarların 13 tanımını tablolamıştır ve ondan yirmi yıl sonra Mah ve Binik (2001), yazar tanımlamalarını ikiye katlayarak aynı çalışmayı tekrarlamışlar ve tanımları üç kategoriye ayırmışlardır (5,13,14).

1. Biyolojik perspektife sahip olanlar,
2. Psikolojik perspektife sahip olanlar ve
3. Biyo-psikolojik perspektife sahip olanlar.

Tanımla ilgili bu çalışmalarda yazarlar, orgazmın yeterli evrensel bir tanımının yapılamayacağı sonucuna varmışlardır.

Sonuç olarak; İnsan orgazmı hakkında son zamanlarda Mah ve Binik'in yapmış oldukları sayısız çabaya rağmen, cinsel cevabın en az anlaşılabilir olanı hala orgazmdır ve orgazmın evrensel olarak kabul edilebilecek bir tanımı için yapılan girişimlerde çok az başarı sağlanmıştır. Tüm zorluklara rağmen yine de kadın orgazmının en azından kullanılabilir bir tanımının yapılması yararlıdır denmektedir (5,10,11,13).

**Tanım:** Bu tanıma göre orgazm, cinsel heyecanın en üst noktasında aniden gelen kas ve sinir geriliminin boşalmasıdır. Bu olay, kadın ve erkek için temel olarak aynı olup insanoğlunun ulaşabileceği en yoğun fiziksel hazdır. Orgazm döneminde 0.8 saniye aralıklarla 3-15 kez arasında değişen, kuvvetli ritmik kas kontraksiyonları oluşur (1,3,5,6,12,15).

**Tanım:** Diğer bir tanıma göre de kadın orgazmı; yoğun zevkin değişken, geçici zirve duyumdur.

Değişik bir bilinçlilik durumu yaratır ve genelde pelvik sirkumvajinal kasların kendiliğinden, ritmik kasılmalarıyla birlikte oluşur. Çoğu zaman beraberinde uterus, anal kasılmalar ve cinsel olarak indüklenen vazokonjesyonu sağlayan myotoni bulunur. Bu da(bazen sadece kısmi olarak) mutluluk ve hoşnutluğa neden olur (1,5,6,9).

İnsan orgazmının en doğru tanımlarının ise; genital ve sistemik değişikliklerin kompleksini, modifikasyonlarını ve cinsel zevkin doruk noktasının emosyonel ve mental bileşenlerini tanımlayan, biyo-psikolojik perspektiflerin entegrasyonu olacağı belirtilmektedir (5,6,9,10,13).

## ORGAZMIN TIPLERİ

Farklı orgazm tiplerini net olarak belirleyebilmek için, orgazmik farklılıkları öğrenmek gerektiği belirtilmektedir. Bunlar;

### 1. Reguler( düzenli) orgazm,

**2. Multiple orgazm.** Bir kadının multi-orgazmik yeterliliği birçok faktöre bağlıdır bunlar; Kadının konfor seviyesi (partner ve çevreyle ilgili), Kadının enerji seviyesi (stres ve yorgunluk düzeyi), çiftlerin kullandıkları seks tekniği/ pozisyon şeklinde sıralanabilir.

**3. Extend orgazm.** Status orgazm olarakta adlandırılır. Uzun sürelidir,geniş zamana yayılır (5,7,13,15).

Orgazmın tipolojileri sadece kadınlar için bulunur; bazı terapistlerin var olduklarını söylemelerine rağmen erkek orgazmının tipolojileri araştırılmamıştır.

Kadın orgazmının tiplerinde anatomik olarak en az iki temel durum tanımlanmıştır. Bunlar:

### 1. Klitoral orgazm

### 2. vajinal orgazm

Freud da klitoral ve vajinal olmak üzere 2 tip orgazm olduğunu belirtmiştir. Kadın vücudundaki uyarılma bölgelerinden en popüler olanı vajina ve klitoristir. Erkeğin aksine kadının seksüel zevkin çok farklı tiplerini hissetmesi, deneyimlemesi vajina ve klitoris uyarımına göre değişmektedir (5,10,13,16-18).

20. yy ortalarında kadın orgazmı üzerine Alfred Kinsey'in araştırmalarından bu yana çok ilerlemeler katedilmiştir. Dr. Master ve Virginio Johnson (1966) kendi laboratuvarlarında orgazm yaşayan binlerce kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, klitoral ve vaginal orgazmdan bahsetmişlerdir (1,4-6,9,10).

Tek fiziksel görevi seksüel hazı sağlamak olan ve kadın vücudunun en yoğun uyarılma bölgelerinden klitoris alt ve üst kısmındaki yerler çok hassastır. Klitoral stimülasyon, orgazmın ortaya çıkmasını sağlayan duyuşsal algıların esas kaynağıdır denmektedir. Çalışmalarda, kadınların büyük çoğunluğunun orgazma ulaşmada klitoral stimülasyonun önemli olduğunu rapor ettikleri belirtilmektedir. Kadınların çoğunda koital ya da non-koital cinsel aktiviteler esnasında, klitoral stimülasyonun orgazmik fazın elde edilmesinde temel olduğu birçok yazar tarafından da ortaya konmuştur. Klitoral stimülasyonla oluşan orgazmın, daha fazla lokalize ve yoğun, daha keskin ve fiziksel olarak daha doyurucu olma eğilimi gösterdiği belirtilmektedir.

dir. Çalışmalarda da kadınların çoğunun klitoral orgazmı daha yoğun yaşadıklarını ifade ettikleri bildirilmektedir. Charles Kinsey kadınların cinsel davranışlarına ilişkin kitabında (1953), 2700 den fazla Amerikan kadınının yarısının klitoral stimülasyonla orgazm olduklarını belirtmiştir. Freud ise orgazmda; klitoral orgazmın inmatür, vaginal orgazmın daha matür olduğunu vurgulamıştır. Vajinanın G- Noktasının olduğu bölge de cinsel uyarılara daha duyarlı ve hassastır. Birçok kadının vaginal orgazma ulaşmanın, klitoral orgazmdan daha güç olduğunu iddia ettikleri belirtilmektedir. Bazı görüşlere göre ise klitoris ve vajina orgazmda ortaklaşa rol oynamaktadır. Klitoris orgazmın başlamasında etkili olmasına rağmen, orgazm deneyiminin vajina etrafındaki kasların ritmik kontraksiyonlarından ibaret olduğu da vurgulanmaktadır (4-11,13,16-20).

Sıkça atıfta bulunulan bir diğer tipolojide, Singer'e ait olanıdır. Laboratuvar çalışmaları olmayan ancak orgazm tanımlamalarını kısıtlı bir literatürden incelemiş olan Singer orgazmı üç kategoriye ayırmıştır.

1. **Vulvar:** klitoral ya da koital uyarılma sonucunda vajinanın ritmik kasılmalarıdır,
2. **Uterin:** vajinal kasılmalar yoktur ancak coitus süresince ve büyük oranda penis-serviks teması sonucu ortaya çıkan apne ve soluk soluğa kalma durumudur,
3. **Blended,** koitusla aktive olan ve apne ile birlikte devam eden vulvar ve uterin orgazmlarının unsurlarını içeren harmanlanmış yani karışım bir orgazmdir.

Ancak, Singer'in bu tipolojisi için tüm kanıtlar sadece birkaç bireyde yapılan kısıtlı bilimsel gözlemlere dayanmaktadır. Dahası, serviksin kadın cinsel cevabındaki rolü açık değildir ve Grimes (1999), serviksin orgazmdaki rolünü destekleyebilecek veya ona karşı çıkabilecek kanıtların zayıf olduğunu ve gözlemsel çalışmaların sorunun cevabı olamayacağını vurgulamıştır. Ingelman-Sundberg'e göre de (1997), eğer bu mekanizma tüm penis-vajinal koital penetrasyonlarda işliyorsa bu durum, uterin ve vulva uyarımının ikisini birden ya da kendi adıyla blended uyarımı yaratacaktır (4,5,8,13,21).

Masters ve Johnson (1966) da, kadınlardaki tüm orgazmların stimülasyon kaynağından bağımsız bir şekilde fizyolojik olarak aynı olabileceğini iddia etmişlerdir. An-

cak o dönemlerde klitoral ve vajinanın ön duvarındaki G noktasından indüklenen orgazmlar arasındaki farklılıkları belirleyebilmek açısından, detaylı kayıtları ortaya koyabilecek aygıtlara sahip olmadıklarının hatırlanması gerektiği belirtilmektedir. Şimdilerde klitoral stimülasyona karşıt olarak, vajinal anterior duvar (G noktası) stimülasyonu, uterin (düz kas) ve çizgili pelvik kasların aktivitesinin farklı paternlerinin oluşabileceğini ortaya koyan bazı kısıtlı fizyolojik laboratuvar kanıtları vardır (5,8,9,11,13,17).

Cinsel uyarı alan nokta ve bölgelerin anatomik ve fonksiyonel biyolojik değişiklikleri, kadının orgazmik fazını önemli düzeyde etkileyebilir. Potansiyel olarak hem duktaki genital hazdan hem de multiple orgazm için daha yüksek kapasite sağlayan muhtemel bir biyolojik temelden sorumlu olarak tanımlanan "orgazmik platform" un kadında genital cinsel uyarımın bir sonucu olarak olduğu ortaya konulmaktadır. Orgazmik platform seviyesinden; klitoris ve vajina, klitoral ve periütretral bezler, serviks, uterus, anal mukoza, levator ani ve perivajinal kaslardan alınan uyarıları içeren duyarlı noktaların sorumlu olduğu savunulmaktadır. Duyarlılığı artıran nongenital noktalara da meme ve meme uçları, deri ve duyu organları örnek olarak gösterilebilir. Orgazmik cevaplar cinsel uyarı cevaplarından tamamen ayrılamayabilir. Çünkü cinsel aktivite esnasında oluşan fizyolojik ve psikolojik değişikliklerde süreklilik ve birbiriyle örtüşme söz konusudur. Buna ek olarak, orgazmın oluşması için cinsel uyarılma sırasında oluşan belirli fizyolojik değişiklikler gereklidir. Kadınlardaki orgazm için, orgazm esnasında oluşan fizyolojik değişiklikleri güvenilir biçimde yansıtan uygun bir model olmak zorundadır (5,6,8-11,13,17,19,20).

### Sonuç olarak:

- Hiçbir orgazm tipi birbirinden daha iyi ya da daha kötü değildir. Yalnızca birbirinden farklıdır ve zevk alınmanın farklı yollarıdır.
- Her kadın kendisine en çok zevk verecek orgazm hakkında öngörüye sahiptir.
- yaşanan her cinsel deneyim ve orgazm şekli insana bir deneyim kazandırır denmektedir.

## Kaynaklar:

1. Tekin N. İstanbul İlinde Ana-Çocuk Sağlığına Başvuran Evli Kadınların Cinsel Sorunları ve Sağlık Ekibi Üyelerinin Konuya Yaklaşımı. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, İstanbul 1995.
2. Kendirci A, Kadioğlu A, Miroğlu C. The history of male – female sexuality and fertility in Asia minor today's Turkey. Türk Androloji Derneği Yayını, Acar matbaacılık, İstanbul,2003.
3. Yılmaz AC. Kullanılan Kontraseptif Yöntemlerin Kadınların Cinsel Fonksiyonu Üzerine Etkisi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul 2003.
4. Lloyd EA. Pre-theoretical assumptions in evolutionary explanations of female sexuality. *Philosophical Studies* 69, 24 August 1992/ 1993 Kluwer Academic Publishers, Printed in the Netherlands; 139-153.
5. Meston C.M., Hull E., Levin R.J., Sipski M. Womans orgasm in (Eds): T.F. Lue, R. Basson, R. Rosen at all: *Sexual Medicine Sexual Dysfunctions in Men and Women. Editions 21. Paris, Health Publications, 2004; 785-795.*
6. Abraham G. The psychodynamics of orgasm. *Int J Psychonal.* 2002 Apr; 83(pt 2): 325-338.
7. Kratochvil S. Mutiple orgasm in women. *Cesk Psychiatr.* 1993 Dec; 89(6): 349-354.
8. Schultz WW, Sabelis I, Mooyart E. Magnetig resonance imaging of male and female genitals during female sexual arousal. ; *BMJ.* 1999 Dec 18; 319( 7225): 1596-1600.
9. Arcos B. Female Sexual Function and Response. *JADA.* 2004 January ; supplement 1. 104(1): 16-20.
10. Mah K, Binik YM. Are orgasms in themind or body? Psychosocial versus physiological correlates of orgasmic pleasure and satisfaction. *J Sex Marital Ther.* 2005 May-Jun; 31(3): 187-200.
11. Kratochvil S. Vaginal contractions in female orgasm. *Cesk Psychiatr.* 1994 feb; 90(1): 28-33.
12. İncesu C. Cinsel işlevin fizyolojisi.(editörler): Nesrin Y., Cem İ. Cinsel İşlev Bozuklukları. İstanbul, Roche AŞ., 2001; 7-15.
13. Goldstein I, Girdali A, Kadioğlu A. at all. Physiology of female sexual function and pathophysiology of female sexual dysfunction in (Eds): T.F. Lue, R. Basson, R. Rosen at all: *Sexual Medicine Sexual Dysfunctions in Men and Women. Editions 21. Paris, Health Publications, 2004; 716-717.*
14. Mah K, Bink YM. The nature of human orgasm: A critical review of major trends. *Clin. Psychol Rev.* 2001; 21: 823-856.
15. Taylor P. Different types of orgasm. [www.doctorg.com/ expanded-orgasm.htm](http://www.doctorg.com/expanded-orgasm.htm).(25. 05.2005)
16. Alzate H. Vaginal eroticism and female orgasm: a current appraisal. *J Sex Marital Ther.* 1985Winter; 11(4): 271-284.
17. Alzate H. Vaginal eroticism: a replication study. *Arch Sex Behav.* 1985 Dec; 14(6): 529-537.
18. Alzate H, Londono ML. Vaginal erotic sensitivity. *J Sex Marital Ther.* 1984 Spring; 10(1): 49-56.
19. Levin RJ. VIP, vagina,clitoral and periuretral glans-an update on human female genital arousal. *Exp Clin Endocrinol.* 1991;98(2): 61-69.
20. Brody S, Laan E, Van Lunsen RH. Concordance between women's physiological and subjective sexual arousal is associated with consistency of orgasm during intercourse but not other sexual behavior. *J Sex Marital Ther.* 2003 jan- Feb;29(1): 15-23.
21. Grimes DA. Role of the cervix in sexual response: Evidence for and against. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42: 972-978.

## Gebelerde cinsel yaşam ve cinsel sağlık

Yrd. Doç. Güven Aslan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Gebelikte birlikte birçok fizyolojik değişim yaşanmaktadır. Total vücut sıvılarında %40 artış (6-8 litre), kilo artışı, anemi, bulantı-kusma (özellikle ilk trimester), artmış kardiyak output, kalp hızında artış, diafram baskısı, solunum sayısı artışı, progesteronun solunum artırıcı etkisi, artmış oksijen tüketimi bu fiziksel değişimlere örnek olarak verilebilir. Gebelikte kadın ve çiftleri fiziksel ve psikolojik olarak etkileyebilecek bu değişimler çiftlerin genel sağlığını ve cinsel sağlıklarını olumsuz etkileyebilmektedir.

Gebelikte sürekli yüksek seviyede bulunan estrogen ve progesteron ile ilk aylarda çok yükselen fakat gebelik ilerledikçe belli düzeyde kalan hCG hormonu bu fiziksel değişimlerde önemli rol oynamaktadır. Gebelikte yaşanan tüm bu değişimler kadında yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, uyku bozuklukları gibi genel sağlık problemlerini de beraberinde getirmektedir.

Gebelikte genital bölgede de fizyolojik değişimler görülmektedir (Tablo 1) (1,2). Gebeliğin özellikle erken dönemlerinde belirgin olan artmış kan akımı sekresyonlarda artış ve beraberinde cinsel uyarılmada artış şeklinde yansır (3). Ancak bu durum kısa sürelidir.

**Tablo 1.** Gebelikte genital bölgedeki fizyolojik değişimler

1. Artmış vaskülarite, hiperemi  
Vajina  
Perine  
Vulva
2. Sekresyonlarda artış
3. Vajende renk değişikliği (Chadwick işareti)
4. Vajinal duvar uzunluğunda artış
5. Vajinal mukozada papillalarda hipertrofi

Gebe kadın bu fiziksel değişimleri yaşarken çiftlerin cinsel yaşamları da etkilenmektedir. Çiftlerde bir taraftan bebeğe zarar verme endişesi ve fiziki kısıtlılıklar nedeniyle cinsel yaşamı erteleme düşüncesi ön plandayken diğer yandan hayat kalitesi ve sağlıklı bir evlilik için cinsel yaşa-

mın gerekliliği ikilemi yaşanmaktadır.

Gebelikteki cinsel yaşamı esas olarak bu konudaki, inanışlar, fiziki kısıtlılıklar ve medikal problemlerin varlığı belirlemektedir. Bununla birlikte hekimler de 1950'ler den günümüze gelindikçe gebelikte cinsel hayatı kısıtlayıcı görüş yerine her iki cinsel eşi anlayan ve cinsel yaşamı destekleyen tutumu benimsemektedirler (4). Çiftlerin cinselliğe bakışı da önemli rol oynamakta ve bireysel değişimler gösterebilmektedir. Gebelikte cinsel yaşamı etkileyen faktörlerden biri de kadının sosyal rol değişimidir (iş kadınlığından anneliğe geçiş). Evliliğin mutlu-mutsuz oluşu, gebelikte sıklıkla görülen genel yorgunluk ve halsizlik diğer faktörlerdir. Ayrıca gebe kalma süresi, IVF veya diğer yardımcı üreme tekniği ile gebelik, daha önceki gebelikte, düşük veya medikal problemler de rol oynamaktadır.

Gebelikte cinsel ilişkinin potansiyel zararları olarak kadın orgazmının uterus kontraksiyonları başlatabilmesi, erkek spermindeki prostaglandinlerin uterus üzerindeki gevşetici (erken doğum tehlikesi) etkisi, cinsel yolla bulaşan hastalık riskini artırması, "intercourse'un" yaratacağı bebek üzerindeki mekanik stres öne sürülmektedir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda cinsel ilişki ile perinatal mortalite arasında kesin bir ilişki net olarak gösterilememiştir (4). Bununla birlikte sık cinsel ilişki özellikle çok partnerli çiftlerde genital florada kolonizasyon sonucu üriner-genital enfeksiyona yol açarak erken doğum tehdidi nedeni olabilir.

Gebelikte cinsel ilişki; eşlerin uyumunu ve duygusal bağları güçlendirir, kadının kendine güven duygusunu artırır, evlilik ilişkisinin devamında rol oynar ve cinsel hayatın devamlılığı için gereklidir. Yapılan çalışmalarda kadınlar evliliğin devamı, partnerin cinsel tatmini ve kadınlık görevi gibi nedenlerle evlilikte koital aktivitenin olması gerektiğini bildirmişlerdir (4). Koital aktivitenin medikal nedenlerle yasaklanması durumunda ise cinsel ilişkinin karşılıklı oynaşma, erkek partnerin uyarılması şeklinde de-



vam etmesi gerektiği yönünde görüş belirtmektedirler (4). Bazı Afrikalı kadınlarda ise gebelikte cinsel ilişkinin doğumu kolaylaştıracağı düşüncesi de vardır (5).

Erkek partner üzerinde yapılan çalışmalarda, gebelikte erkeklerin %72'sinde koital aktivitede azalma tespit edilmiştir (6). Erkeklerin %41.9'unda libido azalması, %32.3'ünde ise ereksiyon problemi görülmüştür. Erkek yaşının 40 yaş altında olması gebelikte koital ilişki sıklığında en önemli belirleyici bulunmuştur. Gebelikte evlilik dışı cinsel ilişki sıklığı %28 olarak bulunmuştur (6).

Gebelikte cinsel yaşam konusunda hekimlerin yaklaşımı da önemlidir. Yapılan bir çalışmada olguların %68 inde doktorların hastalarıyla cinsellik konusunda hiç görüşme yapmadığı, olguların %27 sinde ise cinselliği bir süre için yasaklayıcı tavsiyede buldukları görülmektedir (4).

Gebeliğin 1. trimesterinde çiftler cinsellik konusunda çoğunlukla karmaşık düşünceler içindedir. Yeni duruma alışma sürecinde çiftler bir taraftan bulantı, kusma gibi gebeliğe ait problemlerle karşılaşırken diğer taraftan cinsel yaşamlarındaki bu yeni durumu, cinsel partnerin özelliklerini kabullenme sürecine girerler. İkinci trimesterde çiftler gebeliği kabullenme sürecini tamamlarlar, bulantı-kusmalar azalır ve cinsel yaşamda biraz daha düzelme ve normalleşme görülür. 3. trimesterde ilerlemiş gebelik nedeniyle genel olarak cinsel fonksiyonlarda gerileme görülür. Çiftlerde 9. ayda belirgin olarak cinsel kaçınma görülür. Uterin kontraksiyonlar, anneye ve fetüse zarar verme korkusu, libido eksikliği, kendini cinsel yönden zayıf görme, yorgunluk, halsizlik, ağrılı koitus, vajinal mukus, erken membran rüptürü riski, plasenta previa vs gibi faktörler cinsel ilişkiden kaçınma için bu dönemdeki temel faktörlerdir (4).

Genel olarak ele alındığında artan gebelik yaşı ile birlikte cinsel aktivitelerin de azaldığı görülmektedir. Cinsel istek, cinsel ilişki sıklığı, orgazm, cinsel tatmin fonksiyonlarında genel olarak azalma söz konusudur (4,7,8). Bu azalan cinsel fonksiyonlar da temel faktörler: fiziki kısıtlılık, bebeğe zarar verme korkusu, istek azalması, cinsel çekiciliğin azalması, ağrılı koitus önemli rol oynamaktadır (4). Gebeliğin erken döneminde genital bölgedeki vazodilatasyon ve kanlanma artışı nedeniyle pelvik konjesyon görülür. Uterus ve servikste yumuşama vardır, vajende renk değişikliği, dış genital organlarda büyüme (perineal yapıların hipertrofisi ve artmış yağ oranı nedeniyle) ve artmış vajinal sekresyon, akıntı görülür (1-4). Bu erken dönemde

cinsel istek ve arzuda hafif bir artış görülür ancak devamlılık göstermez (3,4). Gebelik ilerledikçe bulantı-kusma, memelerde hassasiyet, halsizlik, fiziki kısıtlılık nedeniyle cinsel istek ve performansta azalma görülür. Burada bazı psikolojik faktörler de rol oynamaktadır. Chloasma, linea nigra, stria, vücut görünümündeki değişiklikler ve bu değişiklikleri kabullenme süreci önemli rol oynayabilmektedir. Eşin fiziki değişikliklere karşı tepkisi olumlu yönde olmalıdır. Bir çok kadın bu dönemde cinsel ilişkiyi bir sevgi ve yakınlık göstergesi olarak ta algılayabilir. Bu dönemde genel olarak cinsellik yerine eşten yoğun bir şefkat ve sevgi beklentisi vardır.

Gebelikte orgazm değişkenlik göstermekte, cinsel tatminde ise genel olarak azalma görülmektedir (3,4,7,9,10). Cinsel istek 1. trimesterde hafif azalır veya değişmez, 2. trimesterde değişkenlik gösterir, 3. Trimesterde ise belirgin düşme gösterir (4,7,11-13). Doğum sonrası 3-4 ay cinsel istekte genel bir azalma görülür ve zamanla tekrar normale döner (14).

Koital aktivite 1. trimesterde hafif azalır, 2. trimester de değişkenlik gösterir, 3. trimesterde ise belirgin düşüş eğilimindedir (4,6,7). Gebelikte ve doğum sonrası koitus dışı cinsel aktiviteler tüm çiftlerde devam etmektedir. Gebelikte 7. aya kadar çiftlerin çoğunda koitus varlığı gözlenmektedir (4). Gebelerin üçte birinde doğuma son dört haftasına kadar koitusun devam ettiği bildirilmektedir (4). Gebelikte cinsel ilişki sıklığını değerlendirdiğimizde kendi prospektif hasta serimizde gebelik öncesi son dört hafta içinde ortalama cinsel ilişki sıklığı 8.6/ay iken, 1. trimesterde 6.9, 2. trimesterde 5.4, ve 3. trimesterde ise 2.5 olarak tespit ettik (7). Yapılan bir çalışmada 3. trimester de koital aktiviteyi belirleyen faktörler olarak bebeğe zarar verme korkusu, orgazmik uterus kontraksiyonlarından korku %6-62, pozisyon zorluğu %12-20, çekicilik kaybı %4-20 ve eşin tatmin olup olmadığı endişesi %35-88 olarak neden olarak bildirilmektedir (4). Ayrıca gebelikte özellikle 2. ve 3. trimesterde vajinal veya genital uyarıların daha önemsiz olması ve daha az tercih edilmesi de bir faktör olabilir. Koitus genellikle yan yatar pozisyonda gerçekleşir. 2. trimesterde kadın üstte pozisyonda olabilir. Doğum sonrası dönemde ise genellikle 6. haftadan sonra %50-62 oranında koitus başlamaktadır. Doğum sonrası 2. ayda çiftlerin %66-94' u koitus yaparken, bu oran 3. ayda %88-95 seviyesine ulaşmaktadır (4,15). Cinsel ilişki memnuniyeti 3. trimesterde belirgin azalmaktadır. Yapılan bir

çalışmada cinsel memnuniyet gebelik öncesi %76-79 oranında bulunurken 1.trimesterde %59, 2.trimesterde %75-84 ve 3. trimesterde ise %40-41 olarak bulunmuştur (4,11). Orgazm konusunda yapılan çalışmalar farklılık göstermekle birlikte genel olarak azalma olduğu görülmektedir. Kendi hasta grubumuzda yaptığımız prospektif çalışmada gebelik öncesine kıyasla orgazm fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu gözlemledik (7). Orgazm skorlarında 1. ve 2. trimesterde ciddi farklılık görülmezken 3. trimesterde belirgin düşüş görülmektedir (7).

Gebelikte disparoni artışı tartışmalıdır. Gebeliklerin %22-50 sinde görülebilmektedir (4). Gebelik öncesi var olan disparoninin de etkisi vardır. Kendi çalışmamızda bizim gözlemlediğimiz gebelik boyunca ve özellikle 3. trimesterde disparoninin arttığı şeklindedir (7).

Gebelik tamamlanınca doğum sonrası cinsel yaşamı değerlendirdiğimizde cinsel fonksiyonların zamanla düzeldiği görülmektedir (4). Azalmış hormonlar (Estradiol, progesteron), doğum şekli, doğum travmaları, bebeğe ait problemler ve emzirme dönemi, doğum sonrası cinsel fonksiyonları belirleyen temel etmenlerdir. Bir çok kadında doğum sonrası erken dönemde görülen depresyon ve melankoli cinsel ilişki başlamasını geciktiren bir faktördür (8). Doğum şekli yine önemli bir unsurdur. Vajinal doğumlarda özellikle yardımla yapılan (forseps, vakum) doğumlar sonrası cinsel fonksiyon bozuklukları daha sık görülmektedir (16).

Disparoni ve cinsel istek azalması da doğum sonrası sık görülen problemlerden biridir. Yapılan çalışmalarda doğum sonrası disparoni %22-86 oranında bildirilmektedir (4,17). Laktasyon ve salgılanan hormonlar (düşük estradiol), azalmış lubrikasyon önemlidir. İlk üç ay daha sık görülmektedir (18). Doğum sonrası 6 ay içinde azalır. (15). Disparoninin doğum şekli ile ilişkisi kesin değildir ancak epizyotomi doğum sonrası disparoni için önemli bir risk faktörüdür (19).

Doğum sonrası koital problemler %40 oranında görülebilmektedir (4). Gebelerin yaklaşık yarısında ilk interkoitusta görülen disparoni, koitus başlatma korkusu temel faktörlerdir. Ayrıca doğum sonrası tavsiye edilen ilk 6 haftalık cinsel perhiz, düşük libido, emzirmeye bağlı artmış prolaktin salınımı, ağırlı koitus, orgazm veya meme uyarısıyla süt gelmesi koital aktivitenin azalması veya geç baş-

lamasında etkili olmaktadır. Ek olarak doğum sonrası loşi akıntılarının kesilme zamanı koitus başlamasında etkili olabilmektedir. Gebelikte psikolojik durum, depresif yapı, labil kişilik varlığı ve emzirme süresi uzadıkça cinsel ilişkiye girme süresi de uzamaktadır. Bununla birlikte doğumdan 3-4 ay sonra %80 olguda cinsel birleşmede sorun görülmemektedir. (20).

Doğum sonrası görülen cinsel problemler çok çeşitli olabilir. Doğum sonrası ilk 6-8 haftada ve emzirmede cinsel uyarılabilirlik azalmaktadır. Emziren kadınlarda boşalma sırasında memelerden süt gelebilir. Doğum sonrası ilerleyen dönemde orgazmik problemler mutad değildir. 3 ay sonra veya emzirme süreci bitince pek çok kadın eskiye nazaran daha yoğun orgazm yaşayabilmektedir.

Sonuç olarak gebelikte artan gestasyonel yaşla birlikte tüm cinsel fonksiyonlar azalmaktadır. İkinci trimesterde cinsel fonksiyonlarda hafif düzelme gözlenirken üçüncü trimesterde azalma en yüksek noktadadır. Doğumdan itibaren haftalar veya aylar içerisinde cinsel aktivite yavaş yavaş normale dönmektedir.

Gebelikte cinselliği belirleyen faktörler olarak annenin fiziki ve ruhsal durumu, doğuma ait sorunlar, emzirme süresi, kişilerarası değişen bakış açıları gibi bir çok medikal, sosyal psikolojik faktörler rol oynamaktadır. Bununla birlikte gebelikte cinsel aktivitelerin bireysel farklılıklar gösterebileceği de unutulmamalıdır. Hiç cinsel ilişki yaşamayan kişiler olabileceği gibi gebelikte artmış cinsel aktivite gösteren çiftler de olabilir.

Gebelikte komplikasyon (kanama, servikte erken açılma, erken membran rüptürü, prematüre doğum eylemi riski, cinsel yolla bulaşan hastalık riski) görülen çiftler koitus veya orgazmdan kaçınmalıdır. Sağlıklı gebeliklerde doğumdan dört hafta öncesine kadar cinsel ilişkiye girilebilir.

Gebe çiftlerle ilgilenen hekimler gebelikte karşılaşılan cinsel değişimler hakkında çiftlere bilgi vermelidir. Hekimler, çiftlerle evlilik ve cinsellik konusunda konuşmaya açık olduğunu hatırlatmalı, hem tıbbi açıdan sakınca oluşturmayacak hem de çiftlerin beklentilerini karşılayacak bir anlayış içinde olunmalıdır. Gebelikte ve doğum sonrası cinsel ilişki ve cinsel aktiviteler hakkında teknik ve detaylar içeren bilgi veya broşür çiftlere verilmelidir. Doğum sonrası dönemde cinsel sorunların daha da büyüyebileceği unutulmamalıdır. Gerekli olgularda psikiyatrik destek alınmalıdır.

## Kaynaklar:

1. Lowdermilk DL, Bobak JM, Perry SE. *Maternity and women's health care. St Louis (MO), Mosby, 1996.*
2. May KA, Mahlmeister LR. *Comprehensive maternity nursing: nursing process and child-bearing family. Philadelphia (PA), 2nd ed., J.B Lippincott, 1994.*
3. Lee JT. *The meaning of sexual satisfaction in pregnant Taiwanese women. J Midwifery Womens Health 2002; 47: 278-286.*
4. von Sydow K. *Sexuality during pregnancy and after childbirth: a meta content analysis of 59 studies. Journal of Psychosomatic research 1999; 47: 27-49.*
5. Adinma JI. *Sexuality in Nigerian pregnant women: perceptions and practice. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1995; 35:290-293.*
6. Onah HE, Iloabachie GC, Obi SN, Ezugwu FO, Eze JN. *Nigerian male sexual activity during pregnancy. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2002; 76: 219-223.*
7. Aslan G, Aslan D, Kızılyar A, İspahi Ç, Esen A. *A prospective analysis of sexual functions during pregnancy. International Journal of Impotence Research 2005; 17: 154-157.*
8. Judicibus MA, McCabe MP. *Psychological factors and the sexuality of pregnant and postpartum women. Journal of Sex Research, May 2002.*
9. Oruc S, Esen A, Lacin S, Adiguzel H, Uyar Y, Koyuncu F. *Sexual behaviour during pregnancy. Aust NZJ Obstet Gynaecol 1999; 39: 48-50.*
10. May KA, Mahlmeister LR. *Comprehensive maternity nursing: nursing process and child-bearing family. 1994, 2nd ed. Philadelphia(PA): J.B Lippincott.*
11. Reamy K, White SE, Daneli WC, Levine ES. *Sexuality and pregnancy: a prospective study. J reprod Med 1982; 27: 321-327.*
12. Perkins RP. *Sexuality in pregnancy: what determines behaviour? Obstet Gynecol 1982; 59: 189-198.*
13. Bartellas E, Crane JM, Daley M, Bennett KA, Hutchens D. *Sexuality and sexual activity in pregnancy. BJOG 2000; 107: 964-968.*
14. Alder E, Bancroft J. *The relationship between breast feeding persistence, sexuality and mood in postpartum women. Psychol Med 1988; 18: 389-396.*
15. Connolly AM, Thorp J, Pahal L. *Effects of pregnancy and childbirth on postpartum sexual function: a longitudinal prospective study. Int Urogynecol J, 2005 (Basımda).*
16. Hicks TL, Goodall SF, Quattrone EM, Lydon-Mochelle MT. *Postpartum sexual functioning and method of delivery: summary of evidence. J Midwifery Womens Health 2004; 49:430-436.*
17. Barrett GPE, Peacock J, Victor C, Thakar R, Manyonda I (2000) *Women's sexual health after childbirth. BJOG 107:186-195.*
18. Ryding EL. *Sexuality during and after pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 1984 ;63: 679-682.*
19. Al-Bustan MA, El-Tomi NF, Faiwalla MF, Manav V. *Maternal sexuality during pregnancy and after childbirth in muslim Kuwaiti women. Arch Sex Behav 1995; 24: 207-215.*
20. Baxter S. *Labour and orgasm in primiparae. J Psychosom Res 1974;18:209-216*

## Postmenopozal kadınlarda cinsel fonksiyon bozuklukları: Plasebo-kontrollü çalışmaların sistematik değerlendirilmesi

Katharina Modelska, MD, and Steven Cummings, MD.  
Am J Obstet Gynecol 2003;188:286-93.

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu, özellikle postmenopozal dönemde kadınların hayat kalitesini etkileyen yaygın klinik bir durum olup sebepleri multifaktoriyeldir. Stres, depresyon, yorgunluk gibi psikojenik faktörler olduğu kadar menepoz sonrası hormonal değişikliklerden dolayı da oluşabilmektedir. Bu derlemenin amacı kadın cinsel fonksiyon bozukluklarında kullanılan ajanları yapılan plasebo-kontrollü çalışmaların ışığında tartışmaktır. Biz, postmenopozal kadınlarda sildenafil sitrat, hormon replasman tedavisinin değişik kombinasyonları ve tibolonun kadın cinsel fonksiyon bozukluklarına etkilerini araştırdık.

Kadın cinsel disfonksiyonlu hastalarda sildenafil sitrat: Sildenafil, fosfodiesterazın ilk selektif inhibitörü olup nitrik oksit sentazın aktivasyonu ve kalsiyumun influksunu sonucu sinir terminallerinden salınır. Daha sonra postjanksiyonel hücrelere sinirlerden NO diffüze olur ve ikinci haberci olan cGMP'yi artırır. cGMP seviyesinin yükelenmesi glans penis ve glans klitoristeki düz kaslara kalsiyum influksuna neden olur ve düz kaslarda gevşeme meydana gelir. Sildenafille ilgili 800 civarında çalışma olmasına rağmen postmenopozal cinsel fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda placebo kontrollü sadece bir çalışma vardır. Bu çalışmada sildenafil verilen hastaları seksüel fonksiyon sorgulama formu ve hayat kalitesi ile değerlendirmişler ve sildenafilin kadın genital uyarılması üzerine etkili olmadığını bildirmişlerdir (Basson ve ark. 2000). Bununla birlikte placebo-kontrollü olmayan çalışmalarda sildenafilin vajinal lubrikasyon, uyarılma, klitoral sensasyon ve orgazm üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.

Cinsel fonksiyon bozukluğu olan postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi(HRT): Menepoz sonrası azalmış cinsel fonksiyon, estrogen ve androjen eksikliğine bağlıdır. Bununla ilgili placebo-kontrollü 3 çalışma

vardır. Birinci çalışmada Sherwin, estrogen replasman tedavisi (ERT) ile istek ve uyarılmanın anlamlı olarak iyileştiğini, bununla birlikte cinsel ilişki sıklığı ve orgazm üzerine etkili olmadığını bildirmiştir. İkinci çalışmada estrogen ile androjen kombine edilmiş ve cinsel duyu, istek ve seksüel ilişki sıklığında anlamlı artış tespit edilmiştir. Oysa ki sadece estrogen verilenlerde cinsel ilişki sıklığı, lubrikasyon ve disparonide herhangi bir değişiklik olmamıştır. Üçüncü çalışmada ise transdermal testosteronla (150-300 µg/d) tedavi edilen grupta plaseboya göre cinsel fonksiyonda anlamlı iyileşme gösterilmiştir.

Postmenopozal kadınlarda tibolonun cinsel fonksiyonlar üzerine etkileri: Tibolon cinsel fonksiyon bozukluğunu da içeren klimakterik semptomların tedavisinde ve postmenopozal osteoporozun önlenmesinde kullanılan sentetik bir steroiddir. Yaklaşık 20 yıldır avrupada kullanılmaktadır. Tibolon dokuya spesifik androjenik progesteronik ve estrogenik özelliktedir. Postmenopozal kadınlarda kullanımı ile ilgili iki plasebo kontrollü çalışma vardır. Birincisi yaklaşık 20 yıl öncedir ve cinsel istekte plaseboya göre herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Son zamanlarda yapılan ikinci çalışmada ise 3 aylık tibolon tedavisi sonucunda vajinal kan akımı, lubrikasyon, istek ve uyarılabilme yeteneğinde anlamlı iyileşme saptanmıştır.

Postmenopozal kadınlardaki cinsel fonksiyon bozukluklarında HRT, tibolon ve PED-5 inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili anlamlı iyileşmeler görülse de daha geniş serili randomize placebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

## Kadınlarda transdermal testosteron: Androjen tedavisi için yeni bir fizyolojik yaklaşım

Mazer NA, Shifren JL. Transdermal testosterone for women: a new physiological approach for androgen therapy. *Obstet Gynecol Surv.* 2003 Jul;58(7):489-500.

Transdermal testosteron yamaları ve topikal uygulanan jeller, erkek testosteron yetmezliğinde iyi kabul görmüş bir tedavi şeklidir. Bununla birlikte kadınların androjen ihtiyacı durumunda kullanımı için önemli gelişmeler olmuştur. Bu ürünlerden en son çıkanı, ovariektomize ya da doğal menapozdaki kadınlardaki cinsel fonksiyon bozukluğu tedavisinde kullanılmak üzere şu an faz II klinik çalışmaları yapılan araştırma aşamasındaki testosteron matriks yamadır. Bu derlemede, kadınlarda transdermal testosteron dağılımının biofarmakolojik temelleri ile birlikte testosteron matriks yama, testosteron jellerin metabolizmasını ve farmakokinetiğini araştırmaktadır. Ayrıca cerrahi menapozal kadınlardaki cinsel fonksiyon bozukluğunda ve HIV enfekte AIDS'li kadınlardaki testosteron matriks yamanın faz 2 çalışmalardaki etkinliğini ve güvenilirliğini özetlemektedir.

Özellikle testosteron ve metabolitlerinin kadınlardaki normal aralıklarında kalacak şekilde daha düşük dozlarda üretilme gerekliliği vardır. Transdermal testosteron uygulamasında dozaj için kadın ve erkek arasında önemli farklılıklar vardır. Kadınlardaki dozu 150-300µg/gün iken erkeklerdeki dozu ise 2.5-10 mg/gün yani bu da yaklaşık 20 katıdır. Kadınlarda transdermal testosteron verilmesi androjenlerin oral alımındaki karaciğerden ilk geçiş etkisini ortadan kaldırır ya da azaltır.

Testosteron yamaları kadınlarda fizyolojik seviyelerde testosteron tedavisi yapabilen yamalardır. Kadınlar için kullanılan testosteron yamaları alkolsüz matriks yamalardır ve haftada iki kez karından uygulanır. Premenapozal kadınlarda günlük testosteron üretiminin yaklaşık %50-%100'ünü karşılayacak şekilde 150-300µg/gün aralığında testosteron salacak şekilde ayarlanmışlardır.

DeneySEL testosteron matriks yamanın güvenlik değerlendirilmesinde ciltte iyi tolere edildiği, akne, kılınma gibi klinik olarak önemli değişikliklere yol açmadığı gösterilmiştir. Karaciğerden ilk geçiş etkisine maruz kalmadıkları için lipidler, karaciğer enzimleri ve karbonhidrat değerlerinde oynama yapmadıkları tesbit edilmiştir.

HIV enfekte zayıf AIDS'li kadınların tedavisinde ise vücut ağırlığında 150 µg/gün doz ile (haftada iki kez) 12 haftanın sonunda ortalama 1.9kg ağırlık artışı sağlanmıştır. Erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da androjen tedavisine ihtiyaç duyulduğunda, transdermal uygulamanın biofarmakolojik temellerinin bilinmesi gerekmektedir. Kadınlar için en düşük doz gerekliliği erkeklerde kullanılan 24 saatlik testosteron rezervuarları yamalarından daha ince, daha hafif ve daha iyi tolere edilebilir uzun süreli yamalarla başarılabılır. Testosteron matriks yamalar fizyolojik seviyelerde testosteron ve DHT profili sağlayabilen en son geliştirilmiş klinik uygulamadır. Faz 2 çalışmalarda deneysel testosteron matriks yamaları ile ovariektomize kadınların ruh hali ve seksüel disfonksiyonu ile düşük androjen seviyeli HIV enfekte kadınların yaşam kaliteleri ve vücut ağırlıklarının artmasında oldukça yararlı etkiler gösterilmiştir. Bu çalışmalar nispeten kısa zamanlı (3-9 ay) olduğundan güvenlik verileri (lokal tolerabilite, virilizan etkinin olmaması, lipidler, karaciğer enzimleri ve karbonhidrat parametrelerine yan etki olmayışı gibi) mükemmel gözükübilir. Etkinlik ve güvenlik için daha geniş faz 3 çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Çeviri:

**Yrd. Doç. Dr. Adnan Sayın**

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

## Kadın cinsel fonksiyon bozukluğunda fosfodiesteraz inhibitörleri

Mayer M, Stief CG, Truss MC, Uckert S  
World J Urol. 2005 Oct 25;1-5

Siklik AMP ve cGMP, adenil siklaz ve guanil siklazın stimülasyonu sonrası oluşan hücre içi ikincil habercilerdir. Pek çok hormon ve nörotransmitterlerin etkileri bu iki enzim aracılığıyla düzenlenir. cAMP ve cGMP'nin yıkılması siklik nükleotid PDE aktivitesi ile ayarlanır. Hem penis ereksiyonunun fizyolojisi hem de erektil disfonksiyonun patofizyolojisi hakkında artan bilgilere dayalı olarak, erkek erektil disfonksiyonunun oral tedavisinde selektif fosfodiesteraz (PDE) inhibitörleri başarılı biçimde kullanıma girmiştir. Düz kas tonusunun düzenlenmesindeki merkezi rollerinden dolayı PDE lar, ürolojide ilaç gelişimi için çekici bir hedef haline gelmektedir. PDE izoenzimlerinin dağılımı ve fonksiyonel önemi farklı dokularda değiştiğinden, izoenzimlerin selektif inhibitörleri hedef dokuda kısmen özgün etkiler ortaya çıkarır. Şu an için, PDE inhibitörlerinin üriner taş hastalığı, aşırı aktif mesane ve benign prostatik sendromdaki potansiyel kullanımı araştırılmaktadır. Eretil disfonksiyonunun tedavisinde oral olarak aktif PDE5 inhibitörleri sildenafil (VIAGRA), vardenafil (LEVITRA) ve tadalafil (CIALIS)'in kullanımı hakkındaki ikna edici klinik veriler, moleküler biyoloji ile immunohistokimya ve immunosito kimyanın yardımıyla kadın genital dokularında PDE'in tanımlanması ve intraselüler sinyal transdüksiyonu üzerine artan çalışmalara yol açmıştır. İmmunohistokimya ve RT-PCR analizleriyle çeşitli PDE izoformlarının klitoris, vajina ve labia minörde eksprese edildiği gösterilmiştir ve fonksiyonel çalışmalardan cGMP veya cAMP'deki bir artışın kadın genital kan akımının düzenlenmesi ve genital damar dışı düz kaslarının kontrolünde rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır. Kadın seksüel fonksiyonunun fizyolojisi son zamanlarda kadın seksüel yanıt döngüsünde kritik bir basamak olarak düşünülen genital düz kas relaksasyonunun periferik mekanizmaları üzerine odaklanmıştır ve

kadın genital organlarının fonksiyonunu düzenleyen intraselüler sinyal kaskadlarının erkek erektil dokularındakilerden daha karmaşık olduğu gözlenmektedir. Gelecekteki çalışmalar, kadın seksüel uyarılma ve orgazmının fizyolojisinde yeni bilgiler sağlayabilir ve kadın cinsel fonksiyon bozukluğu (KCFB) için farmakolojik tedavi seçenekleri sunabilir.

Bunun sonucu olarak, kadın seksüel uyarılma bozukluklarını (FSAD) da içeren kadın seksüel disfonksiyonu (FSD) semptomları üzerinde PDE5 inhibitörü sildenafilin etkinliği ve güvenliliği incelenmiştir. Kaplan ve ark., 33 postmenapozal hastada sildenafilin seksüel disfonksiyon üzerine etkisini değerlendirmiş ve sadece %20 hastada anlamlı iyileşme olduğunu bildirmiştir. Caruso ile Basson ise postmenapozal kadınların bir grubunda kazanılmış genital seksüel uyanma bozukluğunda sildenafilin faydalı olabileceği sonucuna vardılar. Berman ve ark., çalışmasında FSAD olan postmenapozal kadınlarda eşlik eden hipofaktif seksüel istek bozukluğu olmayan ve sildenafil verilenlerde anlamlı düzelmeler saptamışlardır.

Bu erken klinik çalışmalardan elde edilen tecrübeler daha henüz kesin olmasa da, hastaların uygun incelenmesinden sonra FSAD olan seçilmiş bireylerde PDE inhibisyonunun fayda sağlayabileceği öne sürülmektedir. Böylece araştırma çabaları olasılıkla erektil disfonksiyon için etkili ve diagnostik araçların tanımlanmasına ve hatta tedavide daha selektif ilaçların bulunmasına olanak sağlayacaktır.

### Çeviri:

**Op. Dr. M. Burak Hoşcan**

**Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve  
Araştırma Merkezi**

## Kadın genital sisteminin nörolojik fonksiyonları üzerine yaş, menopozun ve komorbiditenin etkileri

K. Connell, M. K. Guess, C. B. Bleustein, K. Powers, G. Lazarou, M. Mikail A. Melman  
*Int J Impot Res* 2005, 17: 63-70

Kantitatif Sensitivite Testi (QST) normal ve diyabet, HIV, iatrojenik nöropatiler, nörotoksin etkisine maruz kalanlarda periferik nörolojik fonksiyonların değerlendirilmesinde güvenilirliği ispatlanmış bir testtir. Hafif dokunma, basınç ve vibrasyon duyusu büyük miyelinli grup A sinirlerle taşınır. Sinir yollarını göstermek normal kadın genital fonksiyonunu anlamada önemlidir. Bu sinirlere anatomik, patolojik veya fonksiyonel değişiklik yapmak vücudun bu bölgesinin innervasyon ve hissinde potansiyel değişiklikler yapabilir.

Kadın genital sisteminin vibrasyon duyusunu ölçmede güvenilir bir test olarak biyoteziometri de kullanıma sunulmuştur.

Yaşlanma ve birçok hastalık sinir dejenerasyonu yaparak genital bölgede duyuusal disfonksiyona neden olur. Spinal kordu etkileyen herhangi bir hastalık periferik sinir harabiyeti ile benzer sonuçlara neden olur. DM ve HIV en iyi bilinen medikal periferik nöropati nedenleridir.

Menopozun ve hipoöstrojenizmin nöral fonksiyonlar üzerine etkisi çok iyi bilinmemekle birlikte, lokal östrojen kullanımının vulvadaki sensitivite kaybını azalttığı ve bulbo-kavernöz refleksi koruduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmalar kadın genital sistemi üzerinde östrojenin önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Vaginal doğum pudendal sinir hasarına sebep olarak, genital bölgenin denervasyonuna neden olabilir.

Bu çalışmanın amacı biyoteziometri kullanarak QST'nin kullanımını değerlendirmek; ayrıca komorbid durumların genital duyuumlara etkisini değerlendirmektir.

Çalışmaya 58 hasta dahil edildi. Tüm detaylı nörolojik, jinekolojik ve obstetrik hikayeleri alındı ve muayene edildi. Çalışılacak grup için disk hernisi, periferik nöropatiler, serebrovasküler olaylar, Multiple Skleroz ve Parkinson gibi önemli nörolojik problemlerin olup olmadığı değerlendirildi. Menopoz 1 yıl adet görmeme veya adet görmediği 3 ay içinde FSH'nın 20IU/lt'nin üzerinde olması olarak tanımlandı.

On sekiz yaşından genç olanlar, HIV enfeksiyonu olanlar, gebeler, adet görenler ve aktif vulvar enfeksiyonu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Duyusal testler S2 dermatomu boyunca vulva, klitoris, eksternal uretral meatus, perinenin sağ ve sol tarafı ve sağ ayak bileği iç yüzünden yapıldı.

Yapılan değerlendirmede vibrasyon hissi yaşla birlikte artmış olarak gözlemlendi. En yüksek değere 60-79 yaş arasında rastlandı. Klitoris hizasında yapılan vibrasyon hissinde yaşla birlikte 40 yaşından sonra anlamlı değişiklik izlenmezken, vulvadaki vibrasyon hissinde 30-39 yaş grubunda başlayan ve yaşla birlikte artış gözlenen değişiklik izlendi.

Menopozun genital bölgedeki test edilen 5 noktada önemli his kaybına sebep olurken, alt ekstremitede bu etki izlenmedi. DM ve vaginal doğum genital duyum üzerine negatif etkiye sahipken, aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Nörolojik hastalıkların genital bölgede anlamlı his kaybı yaratmadıkları izlenmiştir. Ancak, ayrı ayrı değerlendirildiğinde disk hernilerinin vulva ve sağ perinede etkili oldukları saptanmıştır.

İstatistiksel değerlendirmede menopozun sağ perine ve alt ekstermite hariç tüm noktalarda nörojenik fonksiyonu negatif etkilediği izlendi. Yaş vulva, klitoris, eksternal uretral meatus ve sağ ayak bileği üzerine etkili olarak bulundu. Eski girişimler, diyabet ve nörolojik hastalıklar nörojenik bozukluk için belirleyici bulunmadı.

QST testi periferik ve santral sinir sistemi hastalıklarıyla birlikte olan nöral disfonksiyonda duyuusal değerlendirme için kullanılan en önemli testlerden biridir.

Normal kadınlarda genital bölgenin duyuusal algılama durumu yaş bağımlıdır ve ilerleyen yaşla birlikte genital bölgede ve alt ekstremitede nöral dejenerasyon görülmektedir.

Menopoz kadınlarda hipoöstrojenizm ile ilişkilidir ve alt ürogenital traktın atrofi ile sonuçlanır. Ancak, östrojen varlığında epiteliyal proliferasyon ve maturasyon sağ-

lanmakta ve postmenapozal sensorimotor fonksiyonlar sırasında seyretmektedir.

Çalışmalarla gösterilmiştir ki, premenapozal kadınlarda, menstrüel siklusun orta fazında östrojenin etkisiyle cilt ve yumuşak doku ağrı eşiğinde yüksek duyarlılık saptanmaktadır.

Romanzi ve arkadaşları, menopozla birlikte hipoöstrojenizmin vulvar sensitivitede, basınç ve dokunma duyularında azalma olduğunu göstermişlerdir. Premenapozal/normoöstrojenik kadınlarla postmenapozal/hipoöstrojenik kadınlar karşılaştırıldığında, 2.grupta genital bölge sensitivitesinde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır ve bu durumun hormon replasmanı tedavisine yanıt verdiği gözlenmiştir.

Östrojen reseptörü pozitif nöronlarda nöronal surveyi östrejenin düzenlediği gözlenmiştir.

Papka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da östrojenin genital nöron aktivitesini düzenleyerek reproduktif

organ yanıtını ayarladığı gösterilmiştir.

Bu çalışma bir ön çalışma olmakla birlikte, genital innervasyon ve algılamanın değerlendirilmesinde biyoteziometri basit, non-invaziv ve kullanım alanı bulabilecek bir testtir.

Bu çalışma göstermiştir ki, kadınlarda ilerleyen yaş ve menopoz genital algılama üzerinde negatif etkilidir ve tek başına ilerleyen yaş periferik duygulanımı etkileyen bir faktördür. DM, geçirilmiş vaginal cerrahi ve disk hernisi gibi nörolojik defisitle seyreden hastalıklara bağlı olarak kadın genital sisteminde algılama duyusunda azalma izlenmesine rağmen, bu durum gelecekte yapılacak daha büyük ve kontrollü çalışmalarla desteklenmelidir.

#### **Çeviri:**

**Arş. Gör. Dr. H. Serhat Ünal,**

**Doç. Dr. M. Murad Başar**

**Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD**