

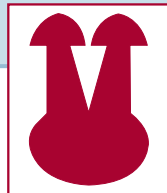
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Aralık 2006

Sayı 27



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

ANDROLOJİ

BÜLTENİ

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

Türk Androloji Derneği
Cemil Aslan Güder Sok. İdil Ap.
B Blok D.1 34349 Gayrettepe, İstanbul
Tel: 0212 288 50 99
Faks: 0212 288 50 98
E-posta: androloji@androloji.org.tr
Web: www.androloji.org.tr

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Doç. Dr. Selahittin Çayan

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Doç. Dr. Barış Altay
Uz. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR

Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener

YÖNETİM KURULU

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

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Doç. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji AD, Mersin

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Uzm. Dr. Memduh AYDIN
Doç. Dr. Ahmet Barış ALTAY

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

REDAKTÖR

Yrd. Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

EJAKÜLASYO PREKOKS

Prof. Dr. Ahmet METİN
Prof. Dr. Haluk EROL

A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı Başkanı, Aydın

TEMEL ARAŞTIRMA

Doç. Dr. Emin ÖZBEK
Doç. Dr. Hakan KILIÇARSLAN
Doç. Dr. Mustafa Faruk USTA

S.B Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı, Antalya

REKONSTRÜKTİF CERRAHİ

Doç. Dr. M. Önder YAMAN
Doç. Dr. Tahir TURAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Üroloji AD, Ankara
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli

PSİKOLOJİK ED

Doç. Dr. Doğan ŞAHİN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, İstanbul

PROSTAT VE CİNSELLİK

Prof. Dr. Ramazan AŞÇI
Doç. Dr. Levent PEŞKİRCİOĞLU
Uzm. Dr. Murat ÇAKAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara
SB Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara

ED VE FARMAKOTERAPİSİ

Prof. Dr. Ahmet Adil ESEN
Prof. Dr. Melih ÇULHA
Yrd. Doç. Dr. Fikret ERDEMİR
Uzm. Dr. Muammer KENDİRCİ
Uzm. Dr. Osman Melih BEYSEL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmit
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, İstanbul
Çorlu Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Tekirdağ

YAŞLILIK VE CİNSELLİK

Prof. Dr. Yaşar ÖZGÖK
Doç. Dr. Ali ATAN
Uzm. Dr. Önder CANGÜVEN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji AD, Ankara
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği, Ankara
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, İstanbul

INFERTİLİTE

VARİKOSEL

Doç. Dr. Selahittin ÇAYAN
Uzm. Dr. Necati GÜRBÜZ
Uzm. Dr. Ayhan KARABULUT
Doç. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji AD, Mersin
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, Ankara
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Adana

ANDROLOJİ LABORATUVARI

Yrd. Doç. Dr. Engin KANDIRALI
Uzm. Kimyager Gülşen AKTAN

A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bolu
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Laboratuvarı, İstanbul

YARDIMLA ÜREME TEKNİKLERİ

Doç. Dr. Ahmet Barış ALTAY
Uzm. Dr. Lütfi TUNÇ
Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR
Yrd. Doç. Dr. Mehmet TURGUT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara
Zeynep Kamil Kadın – Çocuk Hastalıkları Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Eskişehir

PEDİATRİK ANDROLOJİ

Doç. Dr. Tarkan SOYGÜR
Doç. Dr. A. Kenan KARADEMİR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara
Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

OBSTRÜKTİF İNFERTİLİTE

Prof. Dr. Hamdi ÖZKARA
Doç. Dr. İrfan ORHAN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji AD, İstanbul
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

KADIN İNFERTİLİTESİ

Prof. Dr. Cihat ÜNLÜ
Doç. Dr. Erkut ATTAR

Acıbadem Hastanesi Kadın Hastalıkları Kliniği, İstanbul
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul

ENDOKRİNOLOJİ

Doç. Dr. İsa ÖZBEY

Atatürk Üniversitesi Azizeye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum

GENETİK

Doç. Dr. M. Murat ŞAMLI

Acıbadem Bursa Hastanesi Üroloji Kliniği, Bursa

GELİŞİMSEL ÜREME VE SEKSÜEL BİYOLOJİ

Prof. Dr. Kaan AYDOS

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

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Doç. Dr. Sezgin GÜVEL
Doç. Dr. Ercan YENİ
Prof. Dr. Bülent ALICI
Yard. Doç. Dr. Abdullah ARMAĞAN

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Adana
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Şanlıurfa
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji AD, İstanbul
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Isparta

Kadın – Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

CERRAHİ HASTALIKLAR

Yrd. Doç. Dr. Dilek AYGİN

Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya

KARDİYOLOJİK HASTALIKLAR

Msc. Hicran YILDIZ

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

PSİKİYATRİ

Doç. Dr. Sevim BUZLU
Dr. Leyla KÜÇÜK

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

Prof. Dr. Hediye ARSLAN
Prof. Dr. Nuran KÖMÜRCÜ
Prof. Dr. Nezihe KIZILKAYA BEJİ

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

ONKOLOJİK HASTALIKLAR

Yard. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

NÖROLOJİ

Msc. Zeynep KURTULUŞ

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

DİYABET

Prof. Dr. Rukiye PINAR
Yrd. Doç. Dr. Şeyda ÖZCAN

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

ERGEN CİNSELLİĞİ VE CİNSEL EĞİTİM

Msc. Tülay YILMAZ

İstanbul Üniversitesi Bakırköy Sağlık Yüksek Okulu, İstanbul

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

Uzm. Dr. İlham AHMEDOV
Uzm. Dr. Firdovsi MEMMEDOV
Uzm. Dr. Shavkat SHAVAKHABOV

Bakixanov.23 Azərbaycan Tibb Universiteti Baku-370022, Azərbaycan
Azerbaijan Republic Ministry Of Health Central Clinical Hospital Baku City Parliament Ave 76, Azerbaijan
State Specialized Center Of Urology (Uzbekistan) Chief Of Andrology Department, Özbekistan

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Doç. Dr. M. Murad BAŞAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

BİR PORTRE

Uzm. Dr. Memduh AYDIN

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Yayıncı

Yerküre Tanıtım ve

Yayıncılık Hizmetleri A.Ş.

Sıracevizler Cad. 43/3

Şişli 34381 İstanbul

Tel. : (0212) 219 49 00

Faks: (0212) 230 50 09

www.yerkure.com.tr

Baskı

Yılmaz Reklam ve Basım

Hiz. Ltd. Şti.

Küçük Ayasofya Cd. Akbıyık Değirmeni Sk.

No: 35/1 Sultanahmet - İstanbul

Tel : (0212) 638 27 22 - 23

Faks : (0212) 517 13 18



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

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

ORTA ASYA'DAN BALKANLAR'A GENİŞ COĞRAFYADA ANDROLOJİ

Türk Androloji Derneği, 16 Mart 2007'de 15. kuruluş yıldönümünü kutlayacaktır. Kuruluşundan bu yana Türk Androloji Derneği, Avrupa ve Amerika ile akademik ve idari işbirliğini önemli derecede gerçekleştirmiştir.

Türk Androloji Derneği, kongrelerine batıdan onlarca bilim adamı katkıda bulunmuş, benzer şekilde androloji ile yoğun olarak uğraşan Türk ürologları da Avrupa-Amerika'da akademik ve idari görevlerde bulunmuşlardır. Batı ile sağlanan bu entegrasyon, Orta Asya'dan Balkan'lara uzanan coğrafyada özlenen seviyeye ulaşamamıştır.

Türk Androloji Derneği, 8-11 Haziran 2005 İzmir Kongresi'nde bu eksikliği gidermek için Türk Cumhuriyetleri Androloji Konfederasyonu'nun kurulmasına öncülük etmiştir. Bu konfederasyon, ilk toplantısını 29-30 Nisan 2006 yılında Bakü Azerbaycan'da gerçekleştirmiş ve 9 Nisan 2007'de 2. Sempozyumun Taşkent- Özbekistan'da yapılmasını kararlaştırmıştır.

Ayrıca Avrasya'daki ülkelerin androloji dernekleriyle ilişkinin tesis edilmesi bağlamında Rus Androloji Derneği başkanı, Balkanlar'dan Romanya - Bulgaristan Androloji Dernekleri başkanları, 6-9 Haziran 2007'de yapılacak olan 7. Ulusal Androloji Kongresi'ne davet edilmişlerdir.

Türk Androloji Derneği'nin misyonu, Orta Asya'dan - Balkanlara uzanan coğrafyada androloji alanındaki işbirliğini sağlamak, eğitim ve bilgi üretimine katkıda bulunmaktır. Bu misyon, derneğe Türk Ulusu'nun tarih boyunca yaşadığı yerleşim süreci nedeniyle doğal olarak verilmiştir.

Saygılarımla

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

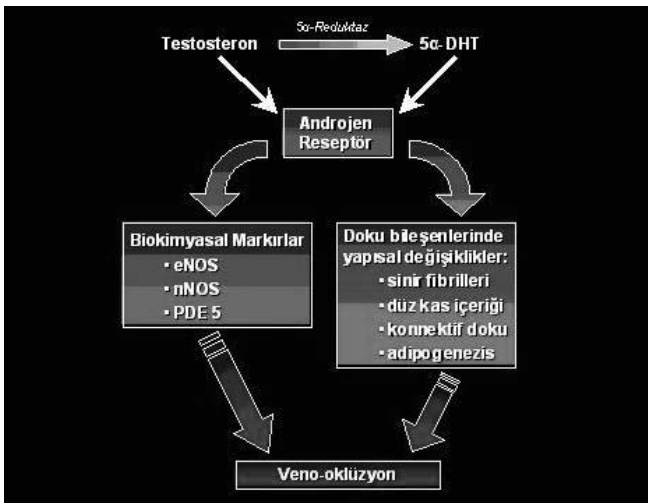
Bölüm Editörleri	..II	
Yazım Kuralları	..IV	
Başkandan Mesaj	..V	
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI		
Derleme		
Penil korpus kavernosumun yapısı ve fonksiyonunun düzenlenmesinde androjenlerin rolü Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan, Yrd. Doç. Dr. Sedat Soyupek, Doç. Dr. Hakkı Perk	..277	
Ereksiyonun santral mekanizması Dr. Rashad Mammadov, Doç. Dr. Barış Altay	..283	
Türkiye'de ve dünyada cinsel sağlık eğitimi önemi, sorunlar, birinci basamak sağlık hizmetlerinin rolü Doç. Dr. Z. Aytül Çakmak	..288	
Ejakülasyon bozuklukları ve seksüel disfonksiyon Prof. Dr. Bülent Semerci, Dr. Mehmet Umul	..293	
Güncel Makale Özeti		
Penis büyütme için penil süspansuar ligamanının ayrılması: Endikasyonlar ve sonuçları Çeviri: Dr. Ömer Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Yrd. Doç. Dr. İlker Akyol	..299	
Cinsiyet değiştiren erkeklerden elde edilen korpus kavernozum dokularındaki $\alpha 1$ adrenoreseptör alttıpleri Çeviri: Op. Dr. Murat Çakan, Ar Gör Aykut Aykaç	..300	
Erken boşalma ve kronik bakteriyel prostatiti olan erkeklerde antibiyotik tedavisi ejakülasyonu geciktirebilir Çeviri: Dr. Abdullah Açıkgöz	..301	
Eretil disfonksiyon için risk faktörü (sigara): Androloji önleme haftaları 2001-2002'den veriler Çeviri: Dr. Süleyman Yeşil	..302	
Eretil disfonksiyonlu erkeklerde sildenafil sitratın alt üriner sistem semptomları üzerine etkisinin değerlendirilmesi Çeviri: Dr. Abdullah Açıkgöz	..303	
Erken boşalan erkeklerde sildenafil sitrat (Viagra)'ın etkinliği Çeviri: Op. Dr. Serdar Sönmez	..304	
İNFERTİLİTE		
Derleme		
İnmemiş testis ve tedavi yaşının spermatogenez üzerine olan etkileri Prof. Dr. Alim Koşar	..305	
Hipospadyasın psiko-seksüel fonksiyonlara etkisi Doç. Dr. Kenan Karademir, Dr. İlker Akyol, Dr. Cüneyt Adayener	..308	
Y-Kromozom mikrodelsiyonu ve TESE Dr. Mehmet Çetinkaya, Prof. Dr. Hamdi Özkara	..311	
Sperm dondurma: Yardımcı üreme tekniklerindeki uygulamalar Uzm. Dr. Lütfi Tunç, Prof. Dr. İbrahim Bozkırlı	..314	
Deneyisel varikozel modelinin sıçan testisinde notch 1, 2, ve 3 ekspresyonları üzerine etkisi Sahin Z, Bayram Z, Celik-Ozenci C, Akkoyunlu G, Seval Y, Erdogru T, Ustunel I, Baykara M, Demir R.	..318	
Prolaktinoma tanısı ve tedavisinde güncel yaklaşım Doç. Dr. İsa Özbey	..320	
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI		..324
KONGRE TAKVİMİ		..325
İNFERTİLİTE'NİN DEVAMI		
Türk Androloji Derneği gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji grubu aylık raporu Aralık/2006 Prof. Dr. Kaan Aydos	..326	
Güncel Makale Özeti		
ICSI ile kombine testiküler sperm ekstraksiyonunda vazektominin spermatogenezis ve fertilité oranlarına etkisi Çeviri: Dr. Mehmet Umul, Prof. Dr. Bülent Semerci	..331	

Kriptoorşidizimli erkek çocuklarda testikuler biyopsi'yi takiben testikuler mikrolitiazis ve antisperm antikorları Çeviri: Dr. Evren Süer, Dr Tarkan Soyğür	332
Dopamin agonistleri ile tedavi edilen mikroprolaktinomali hastalarda, tedavi kesildikten sonra uzun süreli remisyon Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Turgut Yapanoğlu, Doç. Dr. İsa Özbey	333
Ejakülatta başlangıçta motil veya immotil spermi olan geçici azoospermik hastalarda ICSI sonuçları Çeviri: Dr. Kaan Akbay, Dr Necmettin Çıkılı	335
Vazektomi başarısının belirlenmesi Çeviri: Op. Dr. Mustafa Sofikerim, Op. Dr. Emre Huri	336
Mycoplasma hominis insan sperm hücresine tutunmakta ve hücre içine yerleşmektedir Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman Kiremitçi	337
Bitkilerin ve hayvanların ortak paydaları: Üremek Çeviri: Prof. Dr. Kaan Aydos	338
İnfertil hastalarda protamin 2 prekürsörleri protamin 1/protamin 2 oranı, DNA bütünlüğü ve diğer sperm parametreleri Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Beyhan Durak	340
Testiküler germ hücre kanserli erkeklerde kemoterapi öncesi ve sonrası sperm bütünlüğü Çeviri: Dr. Mehmet Umul, Doç. Dr. Barış Altay	342
İnfertil erkeklerde CFTR gen mutasyonlarının artmış frekansı Çeviri: Öğr. Gör. Dr. Oğuz Çilingir	343
Amerika Birleşik Devletleri'nde puberte yaşı ile ilgili tartışmalar ve pubertenin daha erken yaşlarda görülmesinin olası nedenleri Çeviri: Yard. Doç. Dr. Turgut Yapanoğlu, Doç. Dr. İsa Özbey	344
Sertoli only sendromunda mikrodiseksiyon TESE sonuçlarını öngörmede; inhibin a, glial cell line-derived nötrofilik faktör ve stem cell faktör ekspresyonunun rolü Çeviri: Dr. Hasan Soydan, Doç. Dr. Kenan Karademir	345
Ultrason rehberliğinde testis aspirasyon biyopsisinin emniyeti ve varikosektomi sonuçlarını tahmin etmede verilerin etkinliği Çeviri: Dr. Hasan Soydan, Doç. Dr. Kenan Karademir	347
Vazektomi geri dönüşümü sırasında uygulanan sperm dondurma ve kriyoprezervasyon kostefektif değildir Çeviri: Dr. Tunç Ozan, Doç. Dr. İrfan Orhan	349
İnfertil erkeklerde kistik fibrozis transmembran iletim regülatör gen mutasyonlarının artmış frekansı Çeviri: Doç. Dr. İrfan Orhan, Dr. Fatih Fırdolaş	351
BİR PORTRÉ Prof. Dr. XXXXXX XXXXX XXXX xXXX xX	352
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e Kardiyovasküler hastalıklar ve kadın cinsel işlev bozukluğu Uz. Dr. Yeşim Hoşcan, Op. Dr. M. Burak Hoşcan, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan	353
Vajinal cerrahi sonrası kadın cinsel fonksiyon bozukluğu Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan, Op. Dr. M. Burak Hoşcan	357
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i İnsan klitorisinde cAMP ve cGMP-fosfodiesteraz izoenzim 3,4 ve 5 ekspresyonları: İmmünohistokimyasal ve moleküler biyoloji çalışması Çeviri: Op. Dr. Turgay Akgül, Doç. Dr. Ali Ayyıldız	361
Doğum şekline göre primiparlarda doğum sonrası yaşanan disparoni oranı Çeviri: Araş. Gör. Dr. Gülay Yıldırım	363
Hipertansif kadınlarda cinsel işlev bozukluğu Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ekinci, Op. Dr. M. Burak Hoşcan	364
Labial fotopletismografi: Kadında genital hemodinamik değişiklikleri değerlendirmek için yeni bir araç Çeviri: Doç. Dr. Ercan Yeni	365
Kalp hastalığı olan postmenopozal kadınlarda cinsel aktivite ve işlev Çeviri: Uz. Dr. Yeşim Hoşcan	366
Ergen cinselliğinde "bebek sahibi olma" ciddiye alınır mı? Çeviri: Öğr. Gör. Asiye Kocatürk, Prof. Dr. Hediye Arslan	367

Penil korpus kavernosumun yapısı ve fonksiyonunun düzenlenmesinde androjenlerin rolü

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

Androjenler gonadotropin sekresyonu, spermatogenezis, seksüel farklılaşma sırasında erkek fenotip oluşumu, pubertede seksüel maturasyonun başlaması, seksüel beceri ve etkinliği kontrol gibi önemli olaylarda rol oynayan seks steroid hormonlarıdır (1). Eretil fizyolojide androjenler etkilerini ya direkt olarak reseptörlerine bağlanarak ya da 5 alfa redüktaz enzimi ile daha aktif olan 5 alfa dihidrotestosterona dönüşerek gösterirler. Reseptörlerine bağlandıktan sonra endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), nöral nitrik oksit sentaz (nNOS), fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) gibi biyokimyasal bileşenler ve sinir fibrilleri, düz kas, konnektif doku, adipogenezis gibi doku bileşenleri üzerinden veno-oklüzyona neden olmaktadır. Testosteronun yetersiz olduğu durumda bu bütünlüğün bozulması neticesinde veno-oklüziv disfonksiyon yani eretil disfonksiyon gelişebilmektedir (2) (Şekil 1). Bu derlemede korpus kavernozumun yapısı ve fonksiyonunun düzenlenmesinde androjenlerin rolüne ilaveten yetmezliği durumunda meydana gelebilecek biyokimyasal, fizyolojik ve histopatolojik değişiklikler irdelenecektir.



Şekil 1: Testosteronun eretil fonksiyon üzerine etkisi: reseptörlerine bağlandıktan sonra eNOS, nNOS, PDE5 gibi biyokimyasal bileşenler ve sinir fibrilleri, düz kas, konnektif doku, adipogenezis gibi doku bileşenleri üzerinden veno-oklüzyona neden olur.

Normal eretil fonksiyon, penisin proksimalini destekleyen perineal-iskiokavernöz kaslar ve penil vasküler dokunun sağlam olmasına bağlıdır. Arterial kan basıncına ilave olarak perineal ve iskiokavernöz kasların kontraksiyonu penil rijiditeyi oluşturur. Venooklüziv mekanizma kavernoza dokunun fibroelastik özelliklerinin yanı sıra nöral, vasküler ve endokrin sistemin bütünlüğüne bağlıdır. Çeşitli etiyolojiye sahip eretil disfonksiyonlu erkeklerden elde edilen kavernoza dokularda, konnektif doku depozisyonunda artış olurken düz kas içeriğinde azalma olduğu gösterilmiştir (3,4). Penil doku yapısındaki bu değişiklikler muhtemelen venooklüziv disfonksiyona bağlıdır.

Yapılan klinik çalışmalarda medikal yada cerrahi kastrasyondan sonra libido ve ereksiyon kaybının olduğu bildirilmektedir. Aversa ve arkadaşları vasküler risk faktörü olmayan erkeklerde resistif indeks ile serbest testosteron, sex hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve östradiol arasında güçlü bir ilişkinin olduğunu bildirmişlerdir (5,6). Sonuç olarak bu araştırmacılar düşük plazma serbest testosterona sahip eretil disfonksiyonlu erkeklerde penil düz kas relaksasyonunun bozulabildiğini ve eretil fonksiyonu regüle etmede androjenlerin önemli rolleri olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte total-serbest testosteron düzeyi düşük olan ve PDE5 kullanan eretil disfonksiyonlu hastalara testosteron replasmanı yapıldığında PDE5'in etkisinin testosteronla potansiyalize edildiği bildirilmektedir (7,8). Şiddetli hipogonadal erkeklerde yapılan diğer bir çalışmada 6 aylık testosteron replasmanı yapıldığında noktürnal penil tūmesansta anlamlı iyileşmeler saptanmış ve testosteronun spesifik eşik değeri bilinmese de eretil fonksiyonun regülasyonunda anahtar rolü oynadığı vurgulanmıştır (9).

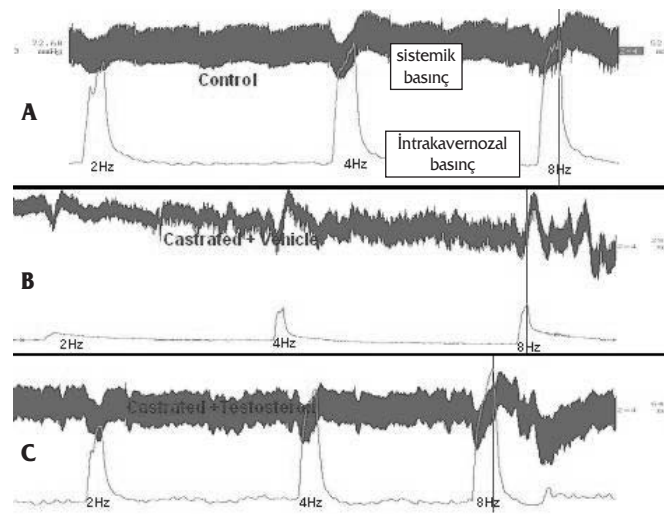
Androjenlerin genel olarak insanlarda ve hayvanlarda eretil fizyolojiyi düzenlediği kabul edilmektedir ve hayvan modellerinde ereksiyonu devam ettirmede androjenlerin rolüyle ilgili yeterli sayıda araştırma mevcuttur (2). Hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, vazo-

aktif ilaçlara vasküler düz kas cevabını sağlamada ve erektil fonksiyonu devam ettirmede androjenlerin önemli role sahip olduğu bildirilmektedir (10-14). Orşiektomize hayvanlarda hem pelvik sinir stimulasyonu hem de intrakavernöz papaverin enjeksiyonu sonucu intrakavernöz basınçta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma olmakta ve testosteron tedavisi bunu restore etmektedir (15,16).

Ereksiyonu sağlamada plazma testosteronunun minimal değeri insan ve hayvan modellerinde henüz gösterilememiştir. Rat modelinde Heaton ve Varrin, apomorfine testosteron ve penil ereksiyonun başlaması arasındaki ilişkiyi incelemişler ve 60 µg/kg'ın altındaki testosteronun penil ereksiyona etkisiz olduğunu bildirmişlerdir (17). Traghtenberg, rat modelinde serum testosteronu ile prostat, seminal vezikül, prostat tümörü büyümesi arasında doz-cevap ilişkisini incelemiş ve prostat, seminal vezikül büyümesinin serum testosteron seviyesi ile korele olduğunu bildirmiştir (18). Ayrıca bu araştırmacı prostat, seminal vezikül ve tümör büyümesinde testosteronun bir eşik değerinin olduğunu, ancak erektil fonksiyonun bu eşik değerlerde halen devam ettiğini gözlemlemiştir. Gray ve ark. tarafından yaşlı erkeklerde yapılan çalışmada sexual fonksiyon, mood, vizüoespal biliş üzerine testosteronun dozları ve onun etkileri arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir (19). Uzun etkili GnRH agonisti verilerek medikal kastrasyon yapılmış ve endojen androjen üretimi süprese edilmiştir. Çeşitli dozlarda testosteron enanthate (25, 50, 125, 300, 600 mg) 20 hafta süreyle haftada bir verilmiştir. Serbest T seviyelerinin seksüel fonksiyon, sabah ereksiyonları, spontan ereksiyonlar ve libido ile direkt korelasyon gösterdiği fakat cinsel ilişki sıklığı ya da masturbasyon sıklığı ile korele olmadığı bildirilmiştir. Foresta ve arkadaşları noktürnal penil tümesans (NPT)'ın testosteronun eşik değerinin henüz bilinmemesine rağmen androjene bağımlı olduğunu bildirmişlerdir (20,21). Bununla birlikte diğer araştırmacılar insanlarda plazma testosteron seviyeleri ve erektil fonksiyon arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (22-24).

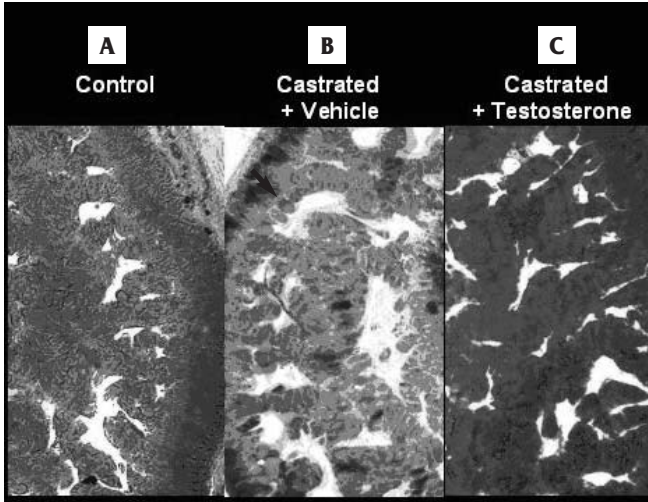
Biz, orşiektomize ratlara değişen dozlarda testosteron replasmanı yaparak plazma testosteron seviyeleri ile erektil cevap arasında doz-cevap ilişkisini ortaya koymak için bir çalışma yaptık ve fizyolojik ereksiyon için gerekli olan testosteronun minimal değerini tespit etmeyi amaçladık (25). Çalışmada intact yada orşiektomize sıçanlar kullanıldı. Kastrasyondan 2 hafta sonra, 14 gün süreyle vehicle (polietilenglikol) yada farklı dozlarda testosteron (44, 88, 220, 440 µg/gün) uygulandı. Kavernoöz sinirin elektrik-

sel stimulasyonu (2, 4, 8 Hz) sonucu 60 µg sildenafil ve-
rilmesinden önce ve sonra intrakavernözal basınçtaki de-
ğişiklikler kaydedildi. Hemodinamik çalışmadan sonra,
penis ve prostat bezinin yaş ağırlığı hesaplandı ve penil
doku, histopatoloji ve biyokimyasal analiz için (Western
blot, NOS ve PDE tip 5 için) fikse edildi yada donduruldu.
Erektil fonksiyon, intakt grupla karşılaştırıldığında vehicle
infüzyonu yapılan orşiektomize sıçanlarda anlamlı olarak
azalırken, testosteron infüzyonu yapılanlarda normale
döndü (Şekil 2). Ayrıca, prostat ağırlığı ve erektil fonksi-
yon arasında, stimulasyonun bütün frekanslarında pozitif



Şekil 2: Sıçanlarda testosteronun penil hemodinami üzerine etkisi: kavernoöz sinirin elektriksel stimulasyonuna cevabı; A) kontrol B) orşiektomi ve plasebo tedavisi C) orşiektomi ve testosteron tedavisi.

bir korelasyon gözlemlendi. Sildenafil, intact hayvanlarda ereksiyon süresini uzatırken vehicle infüzyonu yapılan orşiektomize olanlara etki etmedi. Testosteron infüze edilen orşiektomize sıçanlarda, sildenafilin etkinliği yeniden görüldü. Western blot değerlendirmesinde nNOS ve PDE tip 5 protein ekspresyonu, vehicle infüzyonu yapılan orşiektomize hayvanlardan elde edilen penil dokuda downregüle iken testosteron infüze edilenlerde normaldi. Histopatolojik değerlendirmede orşiektomize ve vehicle ile tedavi edilmiş grupta korpus kavernosumun subtunikal bölgesinde adipozid birikimi mevcuttu (Şekil 3). Ayrıca trabeküler düz kas içeriğinde azalma ve konnektif dokuda artış gözlemlendi. Bu çalışmada biz, erektil fonksiyon ile plazma testosteron seviyeleri arasında doza bağımlı olarak pozitif korelasyon olduğunu gözlemledik. Bu korelasyon stimülasyonun tüm aşamalarında devamlılık göstermekteydi. İlginç bir şekilde testosteronun düşük seviyeleri kavernoöz sinir stimulasyonuna cevap olarak intrakavernözal basınç-



Şekil 3: Testosteronun adipozid birikimi üzerine etkisi: A) kontrol ve placebo tedavisi B) Orşiektomize ve placebo tedavisi; subtunika bölgede adipozid birikimi-sarı ok C) orşiektomili ve testosteron replasmanı ile adipozid birikiminin restore olması

ta yeterli artış gösteriyordu. Biz plazma testosteronunun 0.06 ng/ml (0.2 nM) sinin (normal fizyolojik dozun 1/10'u) normal ereksiyonu sağladığını gözlemledik.

Androjenlerin penil doku gelişimi, erektil doku innervasyonu, nitrik oksit izoformları, PDE5, trabeküler düz kaslar, ekstrasellüler matriks (ECM) ve adipozitler üzerine etkileri

Genel olarak penisin gelişimi ve büyümesi androjen bağımlı bir işlemdir (26,27). Yapılan klinik ve prelinik çalışmalar testosteronun penisin büyüme ve fizyolojisini modüle etmek için 5 μ -dihidrotestosterona (5 μ -DHT) dönüştüğünü göstermektedir. Dihidrotestosteron, 5 μ -redüktaz yetmezliğine bağlı mikrofaluslu infant ve çocuklarda fallik büyümeyi geliştirmede faydalıdır (28). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar 5 μ -DHT'un aktif androjen olduğunu, androjen reseptörleri aracılığıyla NOS üzerinden penis düz kasının gelişimini sağladığını ve erektil yetmezliği önlediğini bildirmektedirler (29,30). Traish ve ark. yaşlı ve genç tavşanlarda yaptıkları çalışmada, pelvik sinirin elektriksel stimülasyonuna düşük frekansta yaşlı olanların daha iyi cevap verdiğini yüksek frekansta ise herhangi bir farklılık olmadığını göstermişlerdir (2). Bu hayvanların penislerinin histopatolojik incelenmesinde yaşlı olanların trabeküler düz kas ve kavernoöz sinüzoidlerin hacminin daha büyük olduğunu bildirmişlerdir. Bu gözlemlere göre de penil doku gelişimi ve fonksiyonel cevabın androjen bağımlı olduğu söylenebilmektedir.

Androjenlerin sinir fibrillerinin yapısını devam ettirmede, korpus kavernosumda nörotransmitterlerin dağılımı ve sentezini regüle etmedeki rolleriyle ilgili sınırlı sayıda bilgi vardır. Rogters ve ark. elektron mikroskopuyla yaptıkları bir çalışmada orşiektomi grubunun dorsal sinirinde miyelinli ve miyelinsiz sinir bandlarının çaplarının kontrol grubuna göre daha ince olduğunu, çekirdekli Schwann hücrelerinin sayısında artış olduğunu, testosteron replasmanı yapıldığında bu değişikliklerin restore edildiğini bildirmişlerdir (31). Bu sonuçlar androjenlerin, peniste periferik otonomik-sensoryal sinir yapısı ve fonksiyonunu devam ettirmede önemli görevlerinin olduğunu desteklemektedir.

Nitrik oksit, korpus kavernosumdaki vasküler ve trabeküler düz kasların relaksasyonuna aracılık ederek penil ereksiyonu kolaylaştırır. Yapılan çalışmalarda, androjenlerin nitrik oksit izoformlarının corpus kavernosumdaki ekspresyonlarını regüle ettiği bildirilmektedir (2). Hayvan çalışmaları kastrasyondan sonra yapılan Western blot ve biyokimyasal analizler neticesinde penil nNOS, eNOS'da anlamlı azalmaların olduğu, testosteron tedavisiyle bu biyokimyasal ve metabolik değişikliklerin normale döndüğü gösterilmiştir (32-34). Trabeküler düz kaslarda cGMP'nin hidrolizinden sorumlu olan PDE5 enziminin inhibisyonu cGMP aracılı düz kas relaksasyonunu artırarak erektil disfonksiyonlu erkeklerde penil ereksiyonu iyileştirir (2). Orşiektomi yapılmış hayvanlarda yapılan çalışmalarda PDE5 aktivitesinde azalma olduğu ve testosteron tedavisi ile restore edildiği bildirilmektedir (2,25). Traish ve ark. cerrahi yada medikal olarak kastre edilmiş hayvanlara ve kontrol grubuna PDE5 inhibitörleri verildiğinde pelvik sinir stimülasyonuna cevap olarak sağlam grupta intrakavernöz basınçta artış olduğunu kastrasyon grubunda ise bu artışın görülmediğini belirtmişlerdir (35). Bu gözlemlere göre androjenler sadece NOS için değil aynı zamanda PDE5 aktivitesinin modülasyonunda da önemlidir.

Penisin detümesans ve ereksiyonunun regülasyonunda önemli bir komponent trabeküler düz kaslardır (36). Medikal ve cerrahi olarak kastre edilmiş hayvanlarda yapılan çalışmalarda androjenlerin azalmasının, trabeküler düz kas içeriğinde anlamlı bir azalmaya, konnektif doku deposiyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (35). Bu yapısal değişiklikler pelvik sinirin elektriksel stimülasyonuna cevapta azalmaya, yani erektil disfonksiyona neden olmaktadır. Rogers ve ark. yaptıkları elektron mikroskop çalışmasında kastre hayvanlarda düz kasların organizasyonunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düzensizlik ve stoplazmik vakuollerin sayısında artış saptamışlardır (31).

Bu çalışmada ayrıca kantitatif analizle düz kas içeriği ise hem kastrasyon hem kontrol hem de testosteron tedavi grubunda farklılık elde etmemişlerdir. Bu sonuçlara göre androjenlerin, korpus kavernosumun ultrastrüktürel yapısı üzerine önemli etkilere sahip olduğu söylenebilir. Bununla birlikte sinir fibrilleri, trabeküler düz kaslar yada konnektif doku proteinleri androjen yetmezliği ve tedavisine cevaptaki değişikliklere dair hücrel ve moleküler mekanizmaları aydınlatmak için sınırlı sayıda araştırma vardır.

Fibriler kollajen ağından meydana gelen korpus kaverno-
nozumdaki ECM, trabeküler düz kaslarla yakından ilişkilidir. Fibriler kollajen tip I ve tip III, korpus kaverno-
zumun kolajen matriksinin major komponentidir (37-39). Bu kol-
lajenler ereksiyon ve flasidite sırasındaki korpus kaverno-
zumun fonksiyonunda önemli rol oynar (40-42). Erektile dis-
fonksiyonun şiddeti düz kas/ECM oranında azalma ile ko-
roledir (43-45). Ayrıca hayvan çalışmalarında androjen
yetmezliğinde trabeküler düz kas içeriğinde azalma, kon-
nektif doku depozisyonunda artma ile karakterize olduğu
gösterilmiştir (35). Bununla birlikte androjenlerle meta-
loproteinazlar yada ECM'i modüle eden büyüme faktörle-
rinin regülasyonu ile ilgili veriler mevcut değildir. Ekstra-
sellüler matriks proteinlerinin gen ekspresyonu, hormon-
lar, sitokinler ve büyüme faktörleri ile regüle edilirler.
Transforming growth factor- β (TGF- β), connective tissue
growth factor (CTGF) ve vascular endotelial growth factor
(VEGF)'ün bir çok hücre tiplerinde farklı otokrin ve parak-
rin mekanizmalarla fibrozis ve skar oluşumu yanı sıra em-
briyogenezis, implantasyon ve yara iyileşmesi gibi normal
fizyolojik olaylarda kritik bir rol oynadığı düşünülür (46).
Bu sonuçlara göre androjen yetmezliği penil sinirler, tra-
beküler düz kaslar, endotelyum ve konnektif dokunun
fonksiyonu yapısı ve hücrel sinyalizasyonunda değişik-
likler meydana getirir. Bu değişiklikler dokunun fibroelas-
tik özelliklerini etkileyerek kan akımının azalmasına, veno-
oklüziv mekanizmanın bozulmasına sonuç olarakta erektile
disfonksiyona neden olabilmektedir (2).

Konnektif doku ve düz kaslardaki değişikliklere ilave-
ten orşiektomize hayvanlardan alınan penil doku kesitleri-
nin histolojik incelenmesinde korpus kavernosumun sub-
tunikal bölgesinde hematoksilen-eosin ve Masson trikrom
boyamasında boş hücre kümeleri görüldü. Bu adipozitle-
re benzeyen içi boş hücreler kontrol grubunda değil sade-
ce orşiektomize hayvanlarda gözlemlendi. Dokular epoxy
resine konulup kesit yapıldığında bu içi boş hücrelerin bü-
yük lipid damlacıkları olduğu gözlemlendi ve osmium tet-
roksitle boyanarak bunların adipozitler olduğu tespit edil-

di (2). Bu değişikliklere pelvik sinirin elektriksel stimulas-
yonuna cevap olarak intrakavernozal basınçtaki düşme de
eşlik etmekteydi. Venooklüzyon, seksüel uyarılma sırasın-
da subtunikal venüllere kompresyon sonucu kan akımı
engellenmesi neticesinde gerçekleşir. Muhtemeldir ki
subtunikal bölgede yağ hücrelerinin artışı, orşiektomize
hayvanlarda venöz kaçağa neden olabilmektedir (47).
Başka bir çalışmada da bir östrojen reseptör agonisti olan
dietilstilbestrole maruz kalan neonatal ratlarda, penil kor-
pus kaverno-
zumunda yağ hücre birikiminin olduğu bildiril-
miştir (48,49). Bu çalışmada yazarlar düşük plazma andro-
jen seviyelerinin penil morfoloji, infertilite ve erektile fonk-
siyonu etkilediğini vurgulamışlardır.

Sonuç olarak androjenler, erektile fizyoloji üzerine etki-
leri halen yeterince aydınlatılamamakla birlikte korpus ka-
verno-
zumunda NOS izoformlarını, fosfodiesterazların ve
iyon kanallarının ekspresyon ve/veya aktivitesini, düz kas
hücrelerinin diferansiyasyonunun durumu ve büyümesini,
konnektif doku metabolizmasını ve miyojenik-adipojenik
hücrelerin diferansiyasyonunu regüle etmektedir (2). Yapı-
lan hayvan çalışmalarında androjenlerin yetmezliği penil
atrofi, dorsal sinir yapısında değişiklikler, trabeküler düz
kas içeriğinde azalma ve ekstrasellüler matriks depozisyo-
nunda artışa ve subtunikal bölgede yağ içeren hücrelerin
birikimine neden olmaktadır. Androjenlerin penil kaverno-
sal dokunun kompozisyon, organizasyon ve fibro-elastik
özelliklerini regüle etmesi veno-oklüzyon ve erektile fonk-
siyon için kritik noktadır. Androjen yetmezliği korpus ka-
verno-
zumunda metabolik, yapısal ve fonksiyonel değişiklik-
ler yaparak veno-oklüziv disfonksiyona neden olmaktadır.
Androjen yetmezliği nitrik oksit sentaz (eNOS ve nNOS)
ve PDE5'in hem enzimatik aktivitesini hem de protein eks-
presyonunu azaltır. Androjen yetmezliğine bağlı gelişen
erektile disfonksiyonu, androjen replasmanı tedavi ederken
tek başına PDE5 verilmesi tedavide yeterli değildir. Ayrıca
androjenler progenitör hücrelerin düz kas hücrelerine dife-
ransiyasyonunu stimule edebilirken adipozitlere diferansi-
yasyonunu ise inhibe eder. Böylece androjenlerin erektile
fonksiyon ve diğer hedef dokuların fizyolojik fonksiyonu
için gerekenden niçin daha düşük doz gerektiği halen açık
değildir. Bir ihtimal androjen etkisi major pelvik ganglion-
dadır ve erektile fonksiyonun androjen regülasyonu nöro-
endokrin bir süreç olduğundan pelvik sinirin sinyalizasyo-
nunu değiştirir. Biz erektile fonksiyonun androjen bağımlı
fizyolojik bir süreç olduğunu, diğer hedef organların aksi-
ne çok küçük dozlardaki androjenin bile erektile fonksiyon
için yeterli olabileceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar:

- Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocr Rev* 1987 8: 1-27.
- Traish AM, Kim NN. The physiological role of androgens in penile erection: regulation of corpus cavernosum structure and function. *J Sexual Med* 2005; 2:759-70.
- Karadeniz T, Topsakal M, Aydogmus A, Gulgun C, Aytekin Y, Basak D. Correlation of ultrastructural alterations in cavernous tissue with the clinical diagnosis vasculogenic impotence. *Urol Int* 1996;57:58-61.
- Mersdorf A, Goldsmith PC, Diederichs W, Padula CA, Lue TF, Fishman IJ, Tanagho EA. Ultrastructural changes in impotent penile tissue: A comparison of 65 patients. *J Urol* 1991;145:749-58.
- Aversa A, Isidori AM, De Martino MU, Caprio M, Fabbri E, Rocchietti-March M, Fragese G, Fabbri A. Androgens and penile erection: Evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilation in men with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol* 2000;53:517-22.
- Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabbri A. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol* 2003;58:632-8. in the perineal motoneurons of aged male rats. *J Comp Neurol* 2001;430:389-95.
- Aversa A, Isidori AM, Greco EA, Giannetta E, Gianfrilli D, Spera E, Fabbri A. Hormonal supplementation and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2004;45:535-8.
- Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004;172:658-63.
- Foresta C, Caretta N, Rossato M, Garolla A, Ferlin A. Role of androgens in erectile function. *J Urol* 2004;171:2358-62.
- Mills TM, Lewis RW. The role of androgens in the erectile response: A 1999 perspective. *Mol Urol* 1999;3:75-86.
- Mills TM, Lewis RW, Stopper VS. Androgenic maintenance of in.ow and veno-occlusion during erection in the rat. *Biol Reprod* 1998;59: 1413-8.
- Mills TM, Stopper VS, Reilly CM. Sites of androgenic regulation of cavernosal blood pressure during penile erection in the rat. *Int J Impot Res* 1996;8:29-34.
- Mills TM, Stopper VS, Wiedmeier VT. Effects of castration and androgen replacement on the hemodynamics of penile erection in the rat. *Biol Reprod* 1994;51:234-8.
- Mills TM, Wiedmeier VT, Stopper VS. Androgen maintenance of erectile function in the rat penis. *Biol Reprod* 1992;46:342-8.
- Baba K, Yajima M, Carrier S, Morgan DM, Nunes L, Lue TF, Iwamoto T. Delayed testosterone replacement restores nitric oxide synthase-containing nerve fibers and the erectile response in rat penis. *BJU Int* 2000;85:953-8.
- Baba K, Yajima M, Carrier S, Akkus E, Reman J, Nunes L, Lue TF, Iwamoto T. Effect of testosterone on the number of NADPH diaphorase-stained nerve fibers in the rat corpus cavernosum and dorsal nerve. *Urology* 2000;56:533-8.
- Heaton JP, Varrin SJ. Effects of castration and exogenous testosterone supplementation in an animal model of penile erection. *J Urol* 1994;151:797-800.
- Trachtenberg J. Optimal testosterone concentration for the treatment of prostatic cancer. *J Urol* 1985;133:888-90.
- Gray PB, Singh AB, Woodhouse LJ, Storer TW, Casaburi R, Dzekov J, Dzekov C, Sinha-Hikim I, Bhasin S. Dose-dependent effects of testosterone on sexual function, mood, and visuospatial cognition in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3838-46.
- Foresta C, Caretta N, Rossato M, Garolla A, Ferlin A. Role of androgens in erectile function. *J Urol* 2004;171:2358-62.
- Foresta C, Caretta N, Garolla A, Rossato M. Erectile function in elderly: role of androgens. *J Endocrinol Invest* 2003;26(Suppl 3):77-81.
- Handelsman DJ, Liu PY. Andropause: invention, prevention, rejuvenation. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:39-45.
- Rhoden EL, Teloken C, Mafessoni R, Souto CA. Is there any relation between serum levels of total testosterone and the severity of erectile dysfunction? *Int J Impot Res* 2002a;14:167-71.
- Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR, Souto CA. The relationship of serum testosterone to erectile function in normal aging men. *J Urol* 2002b;167:1745-8.
- Armagan A, Kim NN, Munarriz R, Goldstein I, Traish AM. Effect of varying doses of testosterone on erectile function in rats. *J Sex Med* 2006; 3 (Suppl1):48.
- Dorfman RI, Shipley RA. Androgens: biochemistry, physiology, and clinical significance. New York:John Wiley & Sons, Inc; 1956.
- Shen R, Lin MC, Sadeghi F, Swerdloff RS, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Androgens are not major down-regulators of androgen receptor levels during growth of the immature rat penis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996;57:301-13.
- Traish AM, Guay AT. Are androgens critical for penile erections in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. *J Sex Med* 2006; 3:382-404.
- Gonzalez-Cadavid N, Vernet D, Fuentes NA, Rodriguez JA, Swerdloff RS, Rajfer J. Up- regulation of the levels of androgen receptor and its mRNA by androgens in smooth- muscle cells from rat penis. *Mol Cell Endocrinol* 1993;90:219-29.
- Lugg JA, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxide-mediated penile erection in the rat. *Endocrinology* 1995;136:1495-501.
- Rogers RS, Graziottin TM, Lin CM, Kan YW, Lue T. Intracavernosal vascular endothelial growth factor (VEGF) injection and adeno-associated virus-mediated VEGF gene therapy prevent and reverse venogenic erectile dysfunction in rats. *Int J Impot Res* 2003;15:26-37.
- Penson DF, Ng C, Cai L, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat. *Biol Reprod* 1996;55:567-74.
- Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M. Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biol Reprod* 1999;61:1012-6.
- Reilly CM, Stopper VS, Mills TM. Androgens modulate the alpha-adrenergic responsiveness of vascular smooth muscle in the corpus cavernosum. *J Androl* 1997;18:26-31.
- Traish AM, Munarriz R, O'Connell L, Choi S, Kim SW, Kim NN, Huang YH, Goldstein I. Effects of medical and surgical castration on erectile function in an animal model. *J Androl* 2003;24:381-7.
- Saenz de Tejada I. Molecular mechanisms for the regulation of penile smooth muscle contractility. *Int J Impot Res* 2002;14(Suppl. 1):S6-10.
- Moreland RB, Traish A, McMillin MA, Smith B, Goldstein I, Saenz de Tejada I. PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1995;153:826-34.
- Raviv G, Kiss R, Vanegas JP, Petein M, Danguy A, Schulman C, Wespes E. Objective measurement of the different collagen types in the corpus cavernosum of potent and impotent men: An immunohistochemical staining with computerized-image analysis. *World J Urol* 1997;15:50-5.
- Luangkhot R, Rutchik S, Agarwal V, Puglia K, Bhargava G, Melman A. Collagen alterations in the corpus cavernosum of men with sexual dysfunction. *J Urol* 1992;148:467-71.
- Udelson D, Nehra A, Hatzichristou DG, Azadzi K, Moreland RB, Krane J, Saenz de Tejada I, Goldstein I. Engineering analysis of penile hemodynamic and structural- dynamic relationships: Part I—Clinical implications of penile tissue mechanical properties. *Int J Impot Res* 1998;10:15-24.
- Udelson D, Nehra A, Hatzichristou DG, Azadzi K, Moreland RB, Krane RJ, Saenz de Tejada I, Goldstein I. Engineering analysis of penile hemodynamic and structural-dynamic relationships: Part II—Clinical implications of penile buckling. *Int J Impot Res* 1998;10:25-35.
- Udelson D, Nehra A, Hatzichristou DG, Azadzi K, Moreland RB, Krane RJ, Saenz de Tejada I, Goldstein I. Engineering analysis of penile hemodynamic and structural-dynamic relationships: Part III—Clinical considerations of penile hemodynamic and rigidity erectile responses. *Int J Impot Res* 1998;10:89-99.
- Jevtich M, Khawand NY, Vidic B. Clinical significance of ultrastructural findings in the corpus cavernosa of normal and impotent men. *J Urol* 1990;143:289-93.
- Nehra A, Goldstein I, Pabby A, Nugent M, Huang YH, de las Morenas A, Krane RJ, Udelson D, Saenz de Tejada I, Moreland RB. Mechanisms of venous leakage: A prospective clinicopathological correlation of corporeal function and structure. *J Urol* 1996;156:1320-9.
- Wespes E, Schiffmann S, Depierreux M, Vanderhaeghe JJ, Schulman CC. Is cavernovenous leakage related to a reduction of intracavernous smooth muscle fibers? *Int J Impot Res* 1990;2:30.
- Moussad EE, Brigstock DR. Connective tissue growth factor: What's in a name? *Mol Genet Metab* 2000;71:276-92.

47. Traish AM, Toselli P, Jeong SJ, Kim NN. Adipocyte accumulation in penile corpus cavernosum of the orchiectomized rabbit: A potential mechanism for veno-occlusive dysfunction in androgen deficiency. *J Androl* 2005;26:242–8.
48. Goyal HO, Braden TD, Williams CS, Dalvi P, Williams JW, Srivastava KK. Exposure of neonatal male rats to estrogen induces abnormal morphology of the penis and loss of fertility. *Reprod Toxicol* 2004;18:265–74.
49. Goyal HO, Braden TD, Williams CS, Dalvi P, Mansour MM, Mansour M, Williams JW, Bartol FF, Wiley AA, Birch L, Prins GS. Abnormal morphology of the penis in male rats exposed neonatally to diethylstilbestrol is associated with altered profile of estrogen receptor-alpha protein, but not of androgen receptor protein: A developmental and immunocytochemical study. *Biol Reprod* 2004;70:1504–17.

Ereksiyonun santral mekanizması

Dr. Rashad Mammadov, Doç. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp fakültesi Üroloji AD

Giriş

Penil ereksiyonun lokal mekanizması; erektıl dokudaki düz kasların gevşemesi ve penil arterlerin dilatasyonu şeklindedir (1). Her iki fenomen sinir iletimine bağımlıdır ve otonom sinir sisteminin parasempatik ve sempatik dalları ile kontrol edilmektedir (1,2). Penil ereksiyonda çizgili perineal kasların, örneğin iskiokavernoz ve bulbospongioz kasların rolleri gösterilmiştir (3). İlginç bir şekilde androjenler, penise giden otonomik yollar ve perineal çizgili kaslara giden somatik yollar ve beyni de etkilemektedir (4).

Penis, sempatik ve parasempatik efferent yollardan otonomik innervasyon alır. Perineal çizgili kaslar, pudental nükleusun motor nöronlarından innerve olur. Hem penis, hem de perineal çizgili kaslar medulla spinalise afferent ileti yollar. Aynı organların afferent ve efferent yolları arasındaki basit refleks şeması çeşitli duysal liflerle kompleks hale gelir. Bunlar perigenital alan, penis kılıfı, ve glanstan köken alırlar ve toplandıklarında oluşan refleks ereksiyon oluşumu, somatik olarak değerlendirilebilir. Diğer afferent lifler penil dokuda (korpus kavernozum) veya üretradan köken alır (ör; iç organlar). Bu viseral afferent liflerin eksitasyonu, örneğin penisin kanla dolması ya da proksimal üretranın seks glandları sekresyonuyla dolması, refleks ereksiyon meydana getirebilir (5). Sonuçta bu ereksiyonda genital alan stimülasyonunun cevabı ve daha az etkili olan çeşitli afferent uyarılar ereksiyonun artmasına neden olmuşlardır. Beyin, uygun koşullarda, ereksiyonun oluşmasında karar verici mekanizmadır.

1. Medulla Spinalis

Medulla spinalis penis ve perineal çizgili kaslara (6,7) giden efferentlerin köken aldığı otonomik ve somatik nükleusları içerir (ör; sıçanlar). Sırasıyla, penis ve perigenital alandan köken alan somatik ve viseral liflerle taşınan afferent uyarıları alır (7). Ayrıca, beyin kökü ve hipotalamusta

bulunan bir grup nöron topluluğundan (ki bunlar premotor nöronlar olarak adlandırılır) direkt inen projeksiyonlar alır. Penil ereksiyonu kontrol eden spinal ağ ve onun periferik afferent lifler ile supraspinal nükleuslardan köken alan inici projeksiyonlar arasındaki ilişkisi yeni aydınlanmaya başlamıştır (8). Bazı deneysel çalışmalarda genital alandan gelen bu afferent liflerin; beyin kökündeki (9) ve hipotalamustaki (10) nöronları, direkt veya düzenleyici projeksiyonlarla uyardığı gösterilmiştir. İnsanlara uygulanan basit bir yöntem olan, dorsal penil sinir (DNP) stimülasyonu (glans ve penil kılıftan duysal bilgi taşır) korteksten kaydedilen uyarılmış potansiyeller, çıkan yollarla korteksin bütünlüğünü doğrulayıcı bir araç olmuştur (11). Penil ereksiyonun santral kontrolünde DNP – kortikal projeksiyonların ayrıntıları bilinmemektedir.

2. Ereksiyonu kontrol eden spinal ağın organizasyonu

2.1. Sakral parasempatik nükleus

Parasempatik uyarılar sakral medulla spinalisten köken alır. Pelvik sinir içinde aksonları uzanan nöronların (örneğin pregangliyonik parasempatik nöronlar) gövdeleri sakral medulla spinalisin (sıçanlarda L6-S1 lumbosakral segmentte) sakral parasempatik nükleusunda (SPN) bulunur. SPN nöronları Psödörabies virüs enjeksiyonu ile işaretlendikten sonra transnöral trasenin korpus kavernozumda son bulunduğu gösterilmiştir (12). SPN aynı zamanda mesane ve diğer pelvik iç organlara giden pregangliyonik nöronları da içerir. Pregangliyonik lifler pelvik pleksustaki (sıçanlarda major pelvik gangliyon) gangliyonik nöronlarla sinaps yapar. Sonra postgangliyonik parasempatik lifler kavernöz sinirle penise ulaşır. Kavernöz sinirler seminal veziküllerin ve prostatın posterolateralinde yer alırlar. İnsan kadavra diseksiyonları kavernöz sinirlerin medial ve lateral dallarını ortaya çıkarmıştır. Medial dallar üretraya eşlik etmekte ve lateral dallar ürogenital diaframı sfinkterin 4-7 mm lateralinden delmektedir. Membranoz üretranın lateralinde seyreden sinirler proksimal bulber üretra-

nın saat 1 ve 11 hizasında lokalize olmaktadır. Sinirlerin bazı dalları korpus spongiosumun tunika albugineasını delerken, diğerleri derin, dorsal, üretral arterleri innerve eden terminal internal pudental arterin trifurkasyonunda yayılmaktadır (13). Önemli bir soru olan SPN ile bölgesel organizasyonu nasıl meydana getirdiği henüz cevabını bulmamıştır. Dallanan SPN pregangliyonik nöronların medulla spinalisteki diğer alanlara yayılımı, motor ve ara nöronların olaya katıldığını düşündürmektedir. Pregangliyonik SPN nöronları diğer parasempatik pregangliyonik nöronlarla aynı özellikleri paylaşmaktadır. Bu açıdan bakacak olursak, bunlar ve bunların çevresindeki lifler çeşitli nörotansmitterleri içermektedir; asetilkolin (14), dinorfin (15), substans P, somatostatin (16), enkefalin (17), nitrik oksit (NO) (18, 19) ve kalsitonin gen-ilişkili peptid (CGRP) (20) ve aynı zamanda çoğu reseptörleri paylaşmaktadırlar.

2.2. Torakolomber sempatik nükleuslar

Sakral parasempatik çıkışın tek spinal orijinine karşın abdominal ve pelvik iç organlar ile onların vaskülarizasyonuna giden sempatik efferent yollar torakolomber medulla spinalisteki iki değişik alandan köken alır (21). Alt torasik ve üst lomber medulla spinalisin interomedial kolonu (IML) abdominal ve pelvik organlara lomber paravertebral sempatik zincir (paravertebral çıkış) ve splanknik-sonrasında hipogastrik- sinirler (prevertebral çıkış) ile ulaşır (21). Çeşitli hayvan türlerinde sempatik lifler paravertebral sempatik zincirde ilerleyerek sakral seviyeye oradan da pudental sinirle penise ulaşır (22). Diğer bir grup pregangliyonik sempatik medulla spinalisin L1-L2 segmentinde dorsal gri komissurada (DGC) bulunur (23). Sıçanlarda bunlar hipogastrik sinire aksonlar yollarlar. Önceki çalışmalar dağılan sempatik pregangliyonik nöronların vasküler tonus ve viseral motilite üzerinde rolü olduğunu göstermiştir (21). Sempatik pregangliyonik nöronlar artık özdeşleşmiş asetilkolinin (14) yanında çok çeşitli nöromediyatörler içerir (NO) (24,19), enkefalin (25), kalsitonin gen-ilişkili peptid, somatostatin, nörotensin ve çok çeşitli nöromediyatörler (26) ve glutamat (27) barındıran liflerle çevrelenmişlerdir. Kökeni ne olursa olsun (psikojenik, refleksif, noktürnal vs.) normal ereksiyon parasempatik yollarının aktivitesinin artışıyla ve sempatik yollarının aktivitesinin azalışıyla sonuçlanır. Sakral yollarındaki lezyonlarda parasempatik destek kalkarken sempatik innervasyon korunmaktadır.

2.3. Dorsal gri komissura

Ereksiyonun spinal regülasyonunda büyük önemi olan, L6-S1 medulla spinalisin DGC'si sıçanlarda pregangliyonik nöron içermemektedir (28). DGC supraspinal alandan birçok inen yollar olduğu kadar, genital alandan afferent yollar almaktadır (29). Motornöronların ve sakral parasempatik nöronların dentritleri DGC'ye kadar uzanır. DGC'deki nöronlar dinorfin, enkefalin, nörotensin, somatostatin ve kuş pankreatik polipeptidi sentezlerler (30). DGC ve SPN arasında lif bağlantıları uzanır (30). DGC nöronları VIP, substance P, somatostatin, enkefalin, noradrenalin, serotonin ve/veya oksitosin (31) gibi transmitterleri kullanarak liflerden innervasyon alır. Bu yüzden DGC, periferel ve supraspinal kökenli bilgilerin birleştirilmesi, otonomik ve somatik nöronlardan gelen bilgilerin iletilmesi ve çeşitli nöromediyatörlerle lokal regülasyon doğrultusunda, penil ereksiyonun regülasyonu için iyi bir adaydır.

2.4. Pudental motornöronlar

Pudental motornöronlar ventral sakral medulla spinalisin Onuf nükleusunda, sıçanlarda L5-L6 düzeyinde dorso-medial (DM) ve dorsolateral (DL) nükleuslarda bulbospongios (BS) ve iskiokavernöz (IC) kasları innerve etmektedir. Hem perinatal hem de yetişkin çağda, pudental motornöronların gelişimi ve aktivitesi büyük oranda androjenlere bağlıdır. Pudental motornöronlar memelilerde cinsel birleşmede kritik bir rol oynarlar (32). Aktive olduğunda perineal çizgili kasların kontraksiyonlarına neden olurlar. Kontraksiyonlar tek başlarına ereksiyona neden olmazlar ancak erekte bir peniste kontraksiyonlar penil sertliği ve intrakavernöz basıncı artırırlar. Motornöronlar asetilkolin, CGRP ve Leu-enkefalin (17) sentezlerler. DM ve DL nöronlarının hücre gövdeleri ve proksimal dentritleri NPY innervasyonu aşmaktadır (32). Noradrenalin terminaleri, DL motornöronların dentritlerinde bulunmaktadır (33). Metenkefalin, substance P, noradrenalin, somatostatin ve serotonin immünreaktif lifleri hem sıçanlardaki DM ve DL nükleuslarında hem de kedi ve maymun Onuf nükleuslarında oldukça boldur (33). Raphe nükleusundan inen yollar serotonin, substance P ve tirotropin salıverici hormon gibi birçok mediyatörü içermektedir ve salıverebilir (35). DL nukleusunda 5-HT1A ve 5-HT2C reseptörlerinin olduğu gösterilmiştir (36,37). Nadiren oksitosinerjik lifler DL nükleusunu innerve eder (38,39). Onuf motornöronlarında substance P bağlanma bölgelerinin yoğun olduğu

gösterilmiştir (40). Sıçanlarda pudental motonöronların dentritik dağılım paternleri [Golgi-benzeri boyama ile beraber retrograd işaretleme yöntemleriyle veya intraselüler enjeksiyonlarla kanıtlanmıştır (6,41)] dorsal gri komissura ve dorsal boynuzda erişen projeksiyonlar göstermektedir. Bu pudental motonöronların, medulla spinalis genelinden gelen bilgileri birleştirebildiğini ve somatikten çok dentritik sinaptik giriş olduğunu düşündürmektedir. Böyle bir dağılım örneği, otonomik ve somatik çıkışların aktivitesinin kontrol edilmesinde başı çeken, değişik nükleuslar arasında kurulan ilişkileri morfolojik olarak destekleyen bir unsur olduğunu göstermektedir. Bu koordinasyon, refleks ereksiyonlar sırasında, perineal kasların ritmik kontraksiyonlarıyla gösterilmiştir (42).

2.5. Periferik uyarılarla spinal ağ'ın aktivasyonu

Lumbosakral medulla spinalis, periferik ve/veya supraspinal yapılardan gelen bilgilere cevap olarak, penil ereksiyonu gerçekleştirecek nöral ağa sahiptir. Refleks ereksiyon genitalerden gelen duysal uyarıların toplanmasına cevap olarak oluşmaktadır. Hayvan modellerinde, penil kılıfın retraksiyonu, mastürbasyonla, veya dorsal penil sinirin stimülasyonu ile erektile cevaplar alınmış ve intrakavernöz basıncın artışı sağlanabilmiştir hem spinal in-takt hem de spinalize hayvan ve insanlarda refleks ereksiyonun oluşması, alt medulla spinalisin refleks ereksiyondan sorumlu nöral ağ içerdiğini desteklemektedir. Öte yandan birkaç fark bu iki durumu birbirinden ayırmaktadır; spinal kesi lezyon altı ve beyin arasında inen ve çıkan yollar lezyon seviyesinde kesintiye uğratır, beyin ve hipotalamustaki nükleusların refleks döngüye varsayılan yardımını yok olur. Beyinden köken alan inisiyasyonun spinal nöronlara eksitator ve inhibitör projeksiyonları olabilir. Spinal kesi her iki etkiyi de ortadan kaldırır ancak muhtemel intraspinal eksitator ve inhibitör yolların yardımı korunur. Son olarak seksiyon altındaki spinal seviyelerde yeniden bir spinal ağ reorganizasyonu meydana gelebilir. Bu yüzden spinalize hayvanlarda yapılan çalışmaların sonuçları reorganize medulla spinalisin proerektile becerisini göstermektedir. Refleks ereksiyonlar postsinaptik intraspinal devre sistemi tarafından desteklenir (43,44). Anestezi altında sıçanlarda, DNP aktivasyonu otonomik proerektile efferent yolları ve perineal çizgili kaslara giden motonöronları aktive etmiştir ve intrakavernöz basınçta artış sağlamıştır (45). Medulla spinalis kapsamında, genel ola-

rak lumbosakral seviyede bulunan, dorsal boynuz ve DGC, dorsal penil sinir stimülasyonu ile aktive edilmiştir (45). Değnilmesi gereken bir diğer ilginç nokta ise, dorsal sinir stimülasyonunun supraspinal yapılardaki bir dizi nöronları da aktive ettiğidir; bunlar; beyin kökünde n.paragigantocellularis (nPGi), hipotalamusta n.paraventricularis (PVN) ve medial preoptik alan (MPOA) ve kortektir. Her bir cevap veren alan medulla spinalisin inisiyasyon yollarının geçişinin kökeni olabilir yada yardımcı oluyor olabilir. Bu nedenle medulla spinalis sadece genitalerden gelen periferik bilgileri alan nöral ağın çalıştığı bir alan değil, aynı zamanda proerektile nöral yolları kontrol eden bir yapıdır.

3. Penil Ereksiyonun Supraspinal Kontrolü

Penil ereksiyon seksüel davranış şekilleriyle birliktelik gösteren diğer seksüel içerikli davranışlarda (görsel seksüel stimülasyon) ve ayrıca uyku esnasında görülebilen fizyolojik bir yanıtıdır. Bu ereksiyonu refleks veya psikojenik olarak ayırmanın veya nöral yapılara bağlı olarak medulla spinalis (veya supraspinal çekirdekler) veya penise bilgi taşıyan periferik yollar (pelvik veya hipogastrik sinirler) olarak ayırmanın çok basit ve geliştirilmesi gereken bir sınıflandırma olduğunu göstermektedir(46).

3.1. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeği: Paraventriküler nükleusun penil ereksiyonu kontrol ettiğine dair bir delil

PVN çekirdeğin parvosellüler kısmında direkt olarak medulla spinalise projeksiyon gösteren promotor nöronlar içerir (47). PVN'den medulla spinalise inen yollar bir grup nöral mesajcıyı içermektedir; oksitosin, vazopressin, enkefalinler ve dopamin. PVN-hipokampal oksitosinerjik yolak büyük ihtimalle apomorfine santral pro erektile etkilere aracılık etmektedir (48). Ek olarak sıçanlarda PVN'nin parasellüler kısmının lezyonu(PVN- spinal inisiyasyon kaynağı) temas olmadan gerçekleşen ereksiyonların latansını arttırır ve daha az temas olmadan gerçekleşen ereksiyon oluşmasını sağlar (49). Sıçanlarda ve maymunlarda PVN nin uyarılması penil basınç artışına ve ereksiyona neden olur (50). Parvosellüler oksitosinerjik PVN nöronları sıçanlarda DNP stimülasyonuna cevap vermektedir (51). DPN den PVN ye projeksiyon gösteren duysal liflerin olması muhtemel değilse de bilgiler PVNnin supraspinal refleks merkezi olarak tanımlanabileceğini göstermektedir. Ayrıca PVN, MPOA'dan projeksiyonlar almaktadır. Bu

MPOA'nın seksüel fonksiyonların davranışsal durumuyla ilgili daha geniş bir rol oynadığını ve daha sonra PVN'ye selektif otonomik yolları aktive etmesi için bilgi getirdiğini düşündürebilir.

3.2. Medial Preoptik Alan ve penil ereksiyon

MPOA, seksüel davranışta anahtar rol oynar (52). MPOA'nın stimülasyonu sıçan ve maymunlarda penil ereksiyona neden olmaktadır (53). MPOA lezyonları refleks ereksiyonlara ya da temas olmadan gerçekleşen ereksiyonlara etki etmez (54). MPOA korpus kavernosum iskiyokavernos ve bulbokavernos kaslarına enjekte

edilen psödorabies veya rabies virüsleriyle transnöral olarak işaretlenmiştir (6). Dişi sıçanda çiftleşme ve kopulasyon olmadan gerçekleşen sosyoseksüel etkileşim sonrasında MPOA dan c-fos salınımı artar ve bu kopulasyon sırasında olan gibi genital bölgeden gelecek bir feedbackin bu hipotalamik çekirdeklerdeki nöronları harekete geçirmek için gerekli olmadığını göstermektedir (55). Seksüel davranış için gerekli olan hormonal ve duysal bilgileri birleştiren MPOA, (52) bu yüzden birçok kaynaktan bilgileri alan ve bu bilgiyi ereksiyonu kontrol eden spinal çekirdeklerle daha direkt bir şekilde bağlantılı olan hipotalamik ve beyin sapı yapılarına ileten birleştirici bir merkez olabilir.

Kaynaklar:

- Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995;75:191-236.
- DeGroat WC, Booth AM. Neural control of penile erection. In: Maggi CA, editor. *The autonomic nervous system, Nervous control of the urogenital system*, vol 3. London: Harwood Academic Publishers, 1993. p. 467-524 (chap 13).
- Schmidt MH, Schmidt HS. The ischiocavernosus and bulbospongiosus muscles in mammalian penile rigidity. *Sleep* 1993;16:171-83.
- Arnold AP, Jordan CL. Hormonal organization of neural circuits. In: Martini L, Ganong WF, editors. *Frontiers in neuroendocrinology*, vol 10. New York: Raven Press, 1988. p. 185-214.
- McKenna KE, Chung SK, McVary KT. A model for the study of sexual function in anesthetized male and female rats. *Am J Physiol* 1991;261:R1276-85.
- Marson L, McKenna KE. CNS cell groups involved in the control of the ischiocavernosus and bulbospongiosus muscles: a transneuronal tracing study using pseudorabies virus. *J Comp Neurol* 1996;374:161-79.
- McKenna KE, Nadelhaft I. The organization of the pudendal nerve in the male and female rat. *J Comp Neurol* 1986;248:532-49.
- Rampin O, Bernabe' J, Giuliano F. Spinal control of penile erection. *World J Urol* 1997;15:2-13.
- Johnson RD, Hubscher CH. Brainstem microstimulation differentially inhibits pudendal motoneuron reflex input. *NeuroReport* 1998;9:341-5.
- Mallick HN, Manchanda SK, Mohan Kumar V. Sensory modulation of the medial preoptic area neuronal activity by dorsal penile nerve stimulation in rats. *J Urol* 1994;151:759-62.
- Haldeman S, Bradley WE, Bhatia NN, Johnson BK. Pudendal evoked responses. *Arch Neurol* 1982;39:280-3.
- Marson L, Platt KB, McKenna KE. Central nervous system innervation of the penis as revealed by the transneuronal transport of pseudorabies virus. *Neuroscience* 1993;55:263-80.
- Lue TF, Zeineh SJ, Schmidt RA, Tanagho EA. Neuroanatomy of penile erection: its relevance to iatrogenic impotence. *J. Urol* 1984;Feb;131(2):273-80.
- Barber RP, Phelps PE, Houser CR and o. The morphology and distribution of neurons containing choline acetyltransferase in the adult rat spinal cord: an immunocytochemical study. *J Comp Neurol* 1984 ;229:329-46.
- Sasek CA, Seybold VS, Elde RP. The immunohistochemical localization of nine peptides in the sacral parasympathetic nucleus and the dorsal gray commissure in rat spinal cord. *Neuroscience* 1984;12:855-73.
- Schroder HD. Somatostatin in the caudal spinal cord: an immunohistochemical study of the spinal centers involved in the innervation of pelvic organs. *J Comp Neurol* 1984;233:400-14.
- Glazer EJ, Basbaum AI. Leucine enkephalin: localization in and axoplasmic transport by sacral parasympathetic preganglionic neurons. *Science* 1980 ;208:1479-81.
- Burnett AL, Saito S, Maguire M, Yamaguchi H, Chang TSK, Hanley DF. Localization of nitric oxide synthase in spinal nuclei innervating pelvic ganglia. *J Urol* 1995;153:212-7.
- Dun NJ, Dun SL, Wu SY, Forstermann U, Schmidt HHHW, Tseng LF. Nitric oxide synthase immunoreactivity in the rat, mouse, cat and squirrel monkey spinal cord. *Neuroscience* 1993;54:845-57.
- Peng Y, Kohno J, Shinoda K, Kawai Y, Ono K, Jiang W, Shiotani Y. Interaction between cholinergic neurons and substance P or calcitonin gene-related peptide terminals of the rat sacral intermediolateral nucleus: double immunostaining at the light and electron microscopic levels. *J Comp Neurol* 1989;285:1-8.
- Ja'nig W, McLachlan EM. Organization of lumbar sympathetic F. Giuliano, O. Rampin / *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24 (2000) 517-533 529 outflow to distal colon and pelvic organs. *Physiol Rev* 1987;67:1332-404.
- Giuliano F, Rampin O, Bernabe' J, Rousseau JP. Neural control of penile erection in the rat. *J Auton Nerv Syst* 1995;55:36-44.
- Hancock MB, Peveto CA. A preganglionic autonomic nucleus in the dorsal gray commissure of the lumbar spinal cord of the rat. *J Comp Neurol* 1979;183:65-72.
- Anderson CR, Edwards SL, Furness JB, Bredt DS, Snyder SH. The distribution of nitric oxide synthase-containing autonomic preganglionic terminals in the rat. *Brain Res* 1993;614:78-85.
- Kondo H, Kuramoto H, Wainer B, Yanaihara N. Evidence for the coexistence of acetylcholine and enkephalin in the sympathetic preganglionic neurons of rats. *Brain Res* 1985;335:309-14.
- Hong Y, Weaver LC. Distribution of immunoreactivity for enkephalin, substance P and vasoactive intestinal peptide in fibres surrounding splanchnic sympathetic preganglionic neurons in rats. *Neuroscience* 1993;57:1121-33.
- Morrison SF, Callaway J, Milner TA, Reis DJ. Glutamate in the spinal sympathetic intermediolateral nucleus: localization by light and electron microscopy. *Brain Res* 1989;503:5-15.
- Hancock MB, Peveto CA. Preganglionic neurons in the sacral spinal cord of the rat: an HRP study. *Neurosci Lett* 1979;11:1-5.
- Honda CN. Visceral and somatic afferent convergence onto neurons near the central canal in the sacral spinal cord of the cat. *J Neurophysiol* 1985;53:1059-78.
- Sasek CA, Seybold VS, Elde RP. The immunohistochemical localization of nine peptides in the sacral parasympathetic nucleus and the dorsal gray commissure in rat spinal cord. *Neuroscience* 1984;12:855-73.
- Honda CN, Perl E. Functional and morphological features of neurons in the midline region of the caudal spinal cord of the cat. *Brain Res* 1985;340:285-95.
- Schmidt MH, Schmidt HS. The ischiocavernosus and bulbospongiosus muscles in mammalian penile rigidity. *Sleep* 1993;16:171-83.
- Katagiri T, Gibson SJ, Polak JM. Composition and central projections of the pudendal nerve in the rat investigated by combined peptide immunocytochemistry and retrograde fluorescent labeling. *Brain Res* 1986;372:313-22.
- Kojima M, Matsuura T, Tanaka A, Amagai T, Imanishi J, Sano Y. Characteristic distribution of noradrenergic terminals on the anterior horn motoneurons innervating the perineal striated muscles in the rat. *Anat Embryol* 1985;171:267-73.

35. Johansson O, Ho"kfelt T, Pernow B, Jeffcoate SL, White N, Steinbusch HWM, Verhofstad AAJ, Emson PC, Spindel E. Immunohistochemical support for three putative transmitters in one neuron: Coexistence of 5-hydroxytryptamine, substance P and thyrotropin releasing hormone-like immunoreactivity in medullary neurons projecting to the spinal cord. *Neuroscience* 1981;6:1857-81.
36. Bancila M, Verge' D, Rampin O, Backstrom JR, Sanders-Bush E, McKenna KE, Marson L, Calas A, Giuliano F. 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors on spinal neurons controlling penile erection in the rat. *Neuroscience* 1999;4:1523-37.
37. Thor KB, Nickolaus S, Helke CJ. Autoradiographic localization of 5-hydroxytryptamine_{1A}, 5-hydroxytryptamine_{1B} and 5-hydroxytryptamine_{1C/2} binding sites in the rat spinal cord. *Neuroscience* 1993;55:235-52.
38. Swanson LW, McKellar S. The distribution of oxytocin- and neurophysin-stained fibers in the spinal cord of the rat and monkey. *J Comp Neurol* 1979;188:87-106.
39. Tang Y, Rampin O, Facchinetti P, Calas A, Giuliano F. Oxytocinergic and serotonergic innervation of identified lumbosacral nuclei controlling penile erection in the male rat. *Neuroscience* 1998;82:241-54.
40. Charlton CG, Helke CJ. Autoradiographic localization and characterization of spinal cord substance P binding sites: high densities in sensory, autonomic, phrenic and Onuf's motor nuclei. *J Neurosci* 1985;5:1635-61.
41. Tang Y, Rampin O, Giuliano F, Ugolini G. Spinal and brain circuits to motoneurons of the bulbospongiosus muscle: retrograde transneuronal tracing with rabies virus. *J Comp Neurol* 1999;167-92.
42. [80] Hart BL, Melese-D'Hospital PY. Penile mechanisms and the role of the striated penile muscles in penile reflexes. *Physiol Behav* 1983;31:807-13.
43. McKenna KE, Nadelhaft I. The pudendo-pudendal reflex in male and female rats. *J Autonom Nerv Syst* 1989;27:67-77.
44. Steers WD, Mallory B, DeGroat WC. Electrophysiological study of neural activity in penile nerve of the rat. *Am J Physiol (Regulatory, Integrative and Comparative Physiology)* 1988;254:R989-R1000.
45. Rampin O, Gougis S, Giuliano F, Rousseau JP. Spinal Fos labeling and penile erection elicited by stimulation of the dorsal nerve of the penis in the rat. *Am J Physiol* 1997;272:R1425-31.
46. Sachs BD. Placing erection in context: the reflexogenic-psychogenic dichotomy reconsidered. *Neurosci Biobehav Rev* 1995;19:211-24.
47. Luiten PGM, ter Horst GJ, Karst H, Steffens AB. The course of paraventricular hypothalamic efferents to autonomic structures in medulla and spinal cord. *Brain Res* 1985;329:374-8.
48. Melis MR, Stancampiano R, Argiolas A. Hippocampal oxytocin mediates apomorphine-induced penile erection and yawning. *Pharmacol Biochem Behav* 1992;42:61-66.
49. Liu YC, Salamone JD, Sachs BD. Impaired sexual response after lesions of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in male rats. *Behav Neurosci* 1997;111:1361-7.
50. MacLean PD, Ploog DW. Cerebral representation of penile erection. *J Neurophysiol* 1962;25:29-55.
51. Yanagimoto M, Honda K, Goto Y, Negoro H. Afferents originating from the dorsal penile nerve excite oxytocin cells in the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat. *Brain Res* 1996;733:292-6.
52. Meisel RL, Sachs BD. The physiology of male sexual behavior. In: Knobil E, Neill J, editors. *The physiology of reproduction*, 2nd ed.. New York: Raven Press, 1994. pp. 3-105 (chap 350).
53. Courtois FJ, MacDougall JC, Higher CNS. control of penile responses in rats: The effect of hypothalamic stimulation. *Physiol Behav* 1988;44:165-71.
54. Liu YC, Salamone JD, Sachs BD. Lesions in medial preoptic area and bed nucleus of stria terminalis: differential effects on copulatory behavior and noncontact erection in male rats. *J Neurosci* 1997;17:5245-53.
55. Baum MJ, Everitt BJ. Increased expression of c-fos in the medial preoptic area after mating in male rats: role of afferent inputs from the medial amygdala and midbrain central tegmental field. *Neuroscience* 1992;50:627-46.

Türkiye'de ve dünyada cinsel sağlık eğitimi önemi, sorunlar, birinci basamak sağlık hizmetlerinin rolü

Doç. Dr. Z. Aytül Çakmak

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD

I. Giriş ve tanımlar:

Dünya Sağlık Örgütüne göre (WHO, 2002) cinsellik, insan hayatının önemli bir parçasıdır ve cinsellik, toplumsal cinsiyet kimlikleri ve rolleri, cinsel yönelim, erotizm, tatmin, yakınlaşma ve üremeyi kapsar. Cinsellik düşünce, fantezi, arzu, inanç, tutum, değer, davranış, uygulama, rol ve ilişkiler aracılığı ile tecrübe ve ifade edilir. Biyolojik, fizyolojik, sosyal, ekonomik, siyasi, kültürel, yasal, tarihi, dini ve manevi faktörlerin etkileşimi cinselliğe yansır (1).

Üreme sağlığı, (International Conference in Population Development, ICPD 94) üreme sistemi, onun fonksiyonları ve işleyişine ilişkin bütün alanlarda, sadece bir hastalık ya da sakatlık olmaması değil, fiziksel, zihinsel ve sosyal açıdan bütünüyle iyi olma durumudur. Üreme sağlığı hizmetlerinin amacı sadece üreme ve cinsel ilişkiyle bulaşan hastalıklarda bakım ve danışma değil, hayatı ve kişisel ilişkileri zenginleştirecek olan cinsel sağlığı da kapsar (2).

Adolesanların cinsel ve üreme sağlığı ile ilgili çalışmaları, 1994 yılında Kahire'de gerçekleştirilen Dünya Nüfus ve Kalkınma Konferansı'ndan beri uluslararası gündemde önemli bir yere sahiptir (3). Bu konferansta, özellikle kadın ve erkeklerin sağlıklı bir cinsellik ve üreme süreci geçirmeleri için, henüz cinsel bakımdan aktif olmadan eğitilmeleri gerektiğinin üzerinde durulmuştur. Bu gerekçeyle, cinsiyetler arası ilişkiler ve eşitlik, cinsel davranışlarda sorumluluk bilinci ve sorumlu aile yaşamı ile aile planlaması hakkında ergenlere eğitim danışmanlık ve destek verilmesi, üreme sağlığı hizmetlerinin kapsamına alınmıştır (2).

Geleceğe yapılacak en önemli yatırımlardan birisi eğitimidir. Bugünün çocuklarını ve gençlerini yarınlar için hazırlayacak eğitim programlarının hazırlanmasında, cinsel sağlık bilgilerinin yer alması özellikle önemlidir (4).

Cinsel sağlık eğitimi, cinsel organların anatomi ve fizyolojisinin yanı sıra ikincil cinsiyet özellikleri ve bunların gelişimiyle de ilgilenir. Bireyin duygusal yapılışındaki

değişiklikler konusunda da bilgiler sunarak, bireyin değişik yaşam koşullarına uyumunu kolaylaştıracak tepkilerin oluşmasını sağlar. Aynı zamanda insan onuru ve bireyler arası ilişkiler, değişen aile rolleri, kadının toplum ve aile içindeki konumu, sağlıklı ve duyarlı kadın-erkek ilişkisi, cinsel eşe saygı ve cinsel ilişkilerdeki bağlılık kavramı da bu kapsam içindedir. Bu eğitimin diğer amaçları erken yaşlardaki gebelikleri, düşükleri, cinsel yolla bulaşan hastalıkları ve HIV/AIDS'i önlemek, gençlere doğru ile yanlış, sağlıklı ile hastalıklı arasında seçim yapmanın inceliklerini anlatmak ve sorumlu cinsel davranışların, ilişkilerin güzelliklerini öğretmektir (5,6). Kısaca, cinsel sağlık eğitimi genç insanlarda cinsellikle ilgili olumlu değerlerin ve tutumların gelişmesini sağlayarak, onların cinsel davranış bağlamında akılcı ve sorumlu seçimler yapabilmelerini sağlar (6).

II. Çocukluk dönemi cinsel sağlık eğitimi

Günümüzde, bebek daha anne karnındayken cinsiyeti belirlenebilmektedir. Bu andan itibaren ailenin bebekle ilgili hazırlıkların yanı sıra, cinsel eğitim konusunda da hazırlanmaları gerekmektedir. Anne ve babalar çocuğun yaşına uygun yanıtlar vermelidirler. Eksik ya da geçirtilmiş bilgiler çocukta merak ve hatta ilerde sapkınlıklara yol açabilir. Fazla bilgi ise çocuğun kafasının karışmasına neden olabilir. Bu nedenle anne-babaların kendilerini eğitmeleri ve bazı durumlarda profesyonel destek almaları gerekir.

Çocuk yuvası ve anaokulu döneminde anne-babanın yanı sıra öğretmenler de duyarlı ve bilgili olmalı, çocuklardan gelecek soruları yanıtlayabilmelidirler (5,6).

III. Adolesan dönemi cinsel sağlık eğitimi

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 10-19 yaş grubu "Adolesan", 15-24 yaş grubu ise "Genç" olarak tanımlan-

maktadır. Adolesan ve gençlik dönemlerine ait yaşların kesişmesi nedeniyle de 10-24 yaş grubu "Genç İnsanlar" olarak değerlendirilmektedir. Genellikle çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemi olarak kabul edilen gençlik döneminde, fiziksel, psikolojik, sosyal, bilişsel ve ekonomik değişimler yaşanmaktadır (7).

Genç insanlar çocuk olmadıkları gibi erişkin de sayılmamaktadırlar. Bu da bir çelişkiye neden olmaktadır. Adolesan dönemde bir gencin, çocukluk dönemine göre daha büyük sayılmasına rağmen, halen erişkin desteğine gereksinimi vardır (7).

Adolesan döneminin başlama yaşı genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir ve kişiler arası farklılık gösterir. Beslenme, genel sağlık ve yaşam koşullarının değişmesi, gelişme sürecinin daha erken yaşlara kaymasına neden olmuştur (8).

Adolesan dönemde iskelet sistemi, organlar, bezler, yağ ve adale dokularında büyüme olur. Lenf dokuda (lenf doku, timus, tonsiller, adenoidler) ise ani bir küçülme meydana gelir. Değişik organ ve dokular için büyüme hızı farklıdır. En hızlı büyüme üreme organlarında olmakta, beyin ise hiç büyümektedir. Bu dönemde adolesan erişkin boyutunun %96'sına ulaşmaktadır. Bu dönem cinselliğin ve üremenin başladığı dönemdir (8).

Adolesandaki değişimleri üç döneme ayırarak inceleyebiliriz.

Erken Adolesan Dönemde (10-13 yaş): Bedende değişiklikler olur. Bunun sosyal ve kişisel anlamı vardır. Bedene daha çok dikkat edilir. Bedende güvensizlik yaşanır. Diğerleri ve karşı cinsiyet hakkında merak artar. Kızlar ve erkekler arasındaki farklar artar. Aynı cinsiyetle daha fazla temas halinde olunur (kız grupları, erkek kulüpleri gibi). Adet kanamaları, gebelik, doğum hakkında bilgisi oluşur.

Orta Adolesan Dönemde (14-16 yaş): Birisiyle temasa geçme isteği oluşur. Cinsel fanteziler kurulur. Kısa süreli ilişkiler başlayabilir. Cinsiyet ayrımı, eşit haklar, ayrımcılık gibi kavramlar önem kazanmaya başlar. İletişim ve ilişkilere fazla zaman ayrılır. Öpüşme, okşamaya ilişkin doğru davranışlarla ilgili birçok endişe ortaya çıkar. Bu nedenle; doğum kontrol yöntemleri ve aile planlaması konuları ele alınmalı, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve korunma yöntemleri öğretilmeli, güvenli ve sağlıklı olma ile ilgili bilgi verilmeli, sorumluluklar yüklenmeli, bilgilendirme, danışmanlık ve destek servisleri tanıtılmalı, gerekli durumlarda

destek alınmalıdır.

Geç Adolesan Dönemi (17-19 yaş): Uzun süreli bir ilişki başlayabilir. Daha duygusal ilişkiler kurulmaya başlanır. Cinsel durum ile ilgili tam yönelim oluşur. Bu nedenle; doğum kontrol yöntemleri ve aile planlaması konuları daha ayrıntılı ele alınmalı, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve korunma yöntemleri öğretilmeli, güvenli ve sağlıklı olma ile ilgili bilgi verilmeli, sorumluluklar yüklenmeli, bilgilendirme, danışmanlık ve destek servisleri tanıtılmalı, gerekli durumlarda destek alınmalıdır (7,8).

Gençlerin üreme sağlığı ve cinsel sağlık konularında dünyada kabul edilmiş kararlardan bazıları şunlardır;

- I. *Cinsellik ve Üreme Hakları:* Cinsellik ve Üreme Hakları, İnsan Haklarının bir parçasıdır. Amacı her bireyin risksiz ve tatminkar bir cinsel yaşama sahip olmasıdır. Cinsellik ve Üreme Haklarının amacı cinsellik ve üremenin tam iyilik halinde olabilmesine ilişkin yapıyı sağlamaktır. Uluslararası Nüfus ve Kalkınma Konferansı (ICPD, Kahire, 1994) ve Dördüncü Dünya Kadın Konferansı (Pekin, 1995) cinsellik ve üreme haklarını gündeme getirerek, insan haklarını toplumsal boyuttan kişisel boyuta taşımıştır.
- II. *Uluslararası Aile Planlama Federasyonu* (International Planned Parenthood Federation) Uluslararası İnsan Hakları Yasalarına bağlı olarak gençler için özelleştirilmiş cinsellik ve üreme haklarını tanımlamıştır.
- III. *IPPF/ Gençlik Bildirisi, 1998, 1.Hedef:* Gençler, cinsellik konusunda bilgi ve eğitim sahibi olmalı ve mümkün olan en iyi cinsel sağlık ve üreme sağlığı hizmetlerine (kontraseptifler dahil) sahip olmalıdırlar (2).

Adolesanın cinsel sağlık eğitimi nasıl olmalı?

Anne-baba ve öğretmenlerin yanı sıra cinsel sağlık eğitimi konusunda eğitilmiş eğiticiler, ergenlik döneminde gençlerle konuşacak, tartışacak ve rehberlik edebilecek en uygun kişilerdir.

Örgün eğitim sistemi içinde, cinsel sağlık eğitimi verecek her eğiticinin, aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekir.

1. Kendi cinselliği konusunda sağlıklı bir tutumu olmalı,
2. Başkalarının da mutluluğu ve iyiliği için çalışabilen, doyuma ulaşmış ve başarılı bir yaşantısı olmalı,
3. İnsan kişiliğini akılcı bir bakış açısıyla kavrayabilmeli,

4. Her yaştan bireye, cinsiyet, ırk, sosyoekonomik konum, dinsel inanç gözetmeksizin saygı, sevgi ve ilgi ile yaklaşabilmeli,
5. Sözel ve sözsüz iletişimde etkili olmalı,
6. Açık, güvenilir ve samimi olmalı,
7. Kişilerle empati kurabilmeli, tüm değerlere, duygulara ve tutumlara duyarlı olabilmeli,
8. Sınıfta, öğrencilerin kendilerini rahat hissettikleri, gerçek duygularını açıklayabildikleri, reddedilme ve susturulma kaygısı taşımadıkları bir ortam oluşturabilmeli,
9. Meslekleri ile uyum içinde çalışabilmeli,
10. Alanında bilgili olmalı,
11. Cinsellik konusundaki bilgi ve görüşlerini güncelleştirebilmelidir.

Eğitimci iyi bir gözlemci olmalı, eğitmekte olduğu grup içinde önemli sorunları olan çocukları mutlaka bir danışma ya da sağlık kuruluşuna göndermelidir (9,10).

Adolesan, cinselliği yaşarken karşılaşılabileceği sorunları çözümleme konusunda bilgilendirilmelidir. Adolesana danışmanlık verecek kaynaklar şunlar olmalıdır:

1. *Adolesanın anne-babası:* Cinsel sağlık eğitimi programlarını onların işbirliği olmadan yürütmek çok zordur. Bu nedenle onların da eğitim alacağı ve gerektiğinde danışacağı merkezler olmalıdır.
2. *Okul merkezli kaynaklar:* Okulda çözümlenemeyecek sorunlar için, il merkezinde bulunan Milli Eğitim Bakanlığı Rehberlik Eğitim Merkezlerine yönlendirilebilir.
3. *Sağlık kuruluşları:* Sağlık Bakanlığına bağlı olarak çalışan birçok sağlık kuruluşunda cinsel sağlık konularında danışmanlık ve hizmet sağlanabilir. Bu kuruluşlar arasında sağlık ocakları, ana çocuk sağlığı merkezleri, üreme sağlığı, gebelikten korunma yöntemleri, gebelik sonlandırma, CYBH'lerin tanı ve tedavisi, HIV/AIDS'in önlenmesi gibi danışmanlık hizmetleri sunarlar.
4. *Sivil toplum kuruluşları* (9).

Cinsellik, yaşamın doğal, sağlıklı ve ayrılmaz bir parçasıdır. İnsan yaşamında hayatın başından sonuna kadar değişik boyutlarda cinsellik vardır. Erişkinlik döneminde adolesan dönemi kadar cinsel sağlık eğitimi gerekmesi de cinsellik devam ettiği için eğitim ve danışma hizmetleri devam etmelidir. Cinsel sağlık eğitimi, çocukluktan yaşamın sonuna kadar cinsellikte zarar görmeme ve zarar vermemeyi sağlayan en önemli araçlardan biridir (11).

IV. Cinsel sağlık eğitiminin Türkiye ve Dünyadaki durumu:

1- Türkiye'de Gençlerin Durumu:

Gençlerin toplam nüfus içindeki payı yüksektir (1/5). Kadınlarda erken yaşta evlilik oldukça yüksektir (15-19 yaş grubunda %11,9 ve 20-24 yaş grubunda %49,2). Evli olan genç kadınların öğrenim düzeyleri düşüktür. Gençler evliliğin ilk yıllarında çocuk sahibi olmak istemektedir ve modern gebeliği önleyici yöntem kullanımı düşüktür (15-19 yaş grubunda %16,9 ve 20-24 yaş grubunda %31,4). Evlilik deneyimi olan kadınların %14,4'ü gebelik döneminde doğum öncesi bakım hizmetlerine ulaşamamakta, %20,8'i evde doğum yapmakta ve %17,1'i sağlık personeli yardımı olmaksızın doğum yapmaktadır. Evli olmayan ve okuyan gençlerin evlilik öncesi cinsel yaşamları başlamakta ve istenmeyen gebelikler oluşmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre cinsel yaşam daha erken başlamaktadır. Erkeklerin ve kızların çoğunda "güvenli cinsellik" davranışları görülmemektedir. Kendi beden değişimleri konusunda yorum yapmamaktadırlar. Gençlerin üreme sağlığı bilgi kaynaklarının farklı olduğu bilinmektedir. Kentsel kesimde lise öğrencilerinin cinsellik ile ilgili bilgilerine ait bilgi kaynakları, arkadaş, gazete-dergi, televizyon ve kitap iken; üniversite öğrencilerinin bilgi kaynakları arasında yazılı materyal ön plana çıkmaktadır. Sosyoekonomik durum yükseldikçe de bilgi kaynaklarının sıralamasının değiştiği görülmektedir. Yüksek sosyoekonomik düzeydeki gençler tarafından yazılı bilgi kaynaklarının daha fazla kullanıldığı vurgulanmaktadır (12,13).

Cinsellik Konusunda Bilgiler:

Ülkemizde cinsel sağlık eğitiminin kapsamına giren konulardan bazıları ilköğretim ve orta öğretim kurumlarında yer almaktadır. Bu derslerin amacı gençlerin cinsel sağlık konusunda sadece bilgilennemeleridir. Gençlerin cinsel konulardaki tutum ve davranışlarını biçimlendirmeye yönelik bir eğitim programı, Türkiye'nin gündeminde olmasına karşın bu konudaki girişimler henüz istenen düzeyde değildir.

Milli Eğitim Bakanlığı adolesan üreme ve cinsel sağlığı konusunda bazı ek programlar çerçevesinde eğitim vermeye başlamıştır. Ergenlik Döneminde Değişim Projesinde ilköğretim okulları ikinci kademe öğrencilerine, eğitilmiş öğretmenler ile bazı üreme sağlığı bilgileri verilmektedir.

HIV/AIDS'li hasta sayısının hızla artması, gençlere yönelik cinsel sağlık eğitimi konusunu gündeme getirmektedir. Milli Eğitim Bakanlığı ve Sivil Toplum Kuruluşları HIV/AIDS'in önlenmesi amacıyla gençlere yönelik cinsel sağlık eğitimi vermeye başlamışlardır. Bu eğitimler bir ölçüde sağlıklı cinsel davranış kazandırmaya yönelik olsa da kapsamı oldukça sınırlıdır ve erişebildikleri genç sayısı azdır (5).

Örgün eğitim, cinsel sağlık eğitimi için önemli bir fırsattır. Bu konuda yapılacak bir girişimin başlangıçta dikkat çekmesi doğaldır. Toplumun önemli bir kısmı cinsel sağlık eğitiminin gençleri, cinsellik konusunda zamanından önce uyardığını düşünebilir. Ancak bu eğitimle gençlerin daha sorumlu ve doğru davranışlarda bulunacağı göz ardı edilmektedir. Ulusal Kalkınma Planlarında öğrencilerin üreme sağlığı ile ilgili konularda eğitimlerinin yapılması, artık kalkınma hedefleri arasındadır (10).

2- Dünya'da gençlerin durumu

Toplumların, norm ve değerleri, tabu davranışları, dini norm ve değerleri, ekonomik yasaları ve politikaları, gençlerin cinsel/üreme sağlığı eğitimlerini farklılaştırmaktadır.

Dünya nüfusu altı milyarın üzerindedir ve dünya nüfusunun beşte birini 10-19 yaş grubu oluşturmaktadır (1.2 milyar). Bu yaş grubunun nüfusu giderek artmaktadır. Gençlerin beşte dördü gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. 10-24 yaş grubunun nüfusu 1,6 milyar olup 1,4 milyarı yine gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. Gelişmiş ülkelerdeki gençlerin cinsellik eğitimleri ve sorunlarıyla gelişmekte olan ülkelerin gençlerinin durumları çok farklıdır. Gelişmiş olan ülkelerin gençleri diğerlerine göre eğitim, sorumlu ve doğru davranış ve hizmet anlamında gelişmekte olan ülkelerin gençlerine göre daha avantajlıdır (7,8).

Medyanın etkisi ile kültürel değerlerin değişmesi, kentlerin hızlı büyümesi, çatışmalar, göçler, savaşlar, ekonomik zorluklar ve aile bağlarının zayıflaması, genç kız ve erkeklerin daha erken yaşlarda cinselliği yaşamalarına neden olmaktadır (7,8).

Cinsel gelişme daha erken yaşlara kaymaktadır ve bir-

çok toplumda sosyal değişimler nedeniyle evlenme yaşı da ileriye doğru kaymaktadır. Bu nedenle genç bir insan için evlenmeden önce on yıldan daha uzun, cinsel olarak aktif geçirdiği uzun bir süre vardır. Bu süre içinde genç insanların, kendilerini ya da cinsel eşlerini risk altına almadan, baskı ve beklentilerle mücadele edebilme becerisine sahip olmaları gerekmektedir (5).

VI. Cinsel sağlık eğitiminde birinci basamak sağlık hizmetlerinin rolü.

Uluslararası Nüfus ve Kalkınma Konferansında kabul edilen eylem planına göre bütün ülkeler mümkün olan en kısa sürede ve 2015 yılından sonra olmamak kaydıyla uygun yaştaki bütün bireylerin, birinci basamak sağlık hizmetleri yoluyla, üreme sağlığına ulaşması için gayret göstermeleri gerekmektedir. Birinci basamak sağlık hizmetleri, üreme sağlığı bakımı ve diğer hizmetlerin yanı sıra aile planlaması danışmanlığı, bilgisi, eğitimi, iletişimi ve hizmetleri, doğum öncesi bakım, güvenli doğum, doğum sonrası bakım, özellikle emzirme ve bebekle anne sağlığına ilişkin eğitim ve hizmetler, kısırlığın önlenmesi ve uygun yöntemlerle tedavisi, düşüğün önlenmesi ve düşüğün sonuçlarına müdahale etme, üreme yolları enfeksiyonlarının tedavisi, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve diğer üreme sağlığı koşulları ve insan cinselliği, üreme sağlığı ve sorumlu ebeveynlik konusunda uygun şekilde bilgi, eğitim ve danışmanlık konularını içermelidir. Gerektiğinde aile planlaması hizmetleri için, hamilelik, doğum, düşük komplikasyonları, kısırlık, üreme yolları enfeksiyonları, meme kanseri, üreme sistemi kanserleri, HIV/AIDS dahil cinsel yolla bulaşan hastalıkların daha ayrıntılı teşhis ve tedavisi için sevk hizmetlerini de kapsamalıdır. Kadınların sunneti gibi uygulamaların engellenmesi, üreme sağlık bakım programlarını da içeren birinci basamak sağlık hizmetlerinin ayrılmaz bir parçası olmalıdır.

Bu hizmetlerin sunumundan birinci basamak hizmetleri verilen sağlık kuruluşlarında çalışan pratisyen ve uzman hekimler sorumludur. Özellikle halk sağlığı, kadın doğum, üroloji, dermatoloji, pediatri bölümlerinin hekimlerine çok iş düşmektedir (2).

Kaynaklar:

1. Vance, Carol. *Anthropology Rediscovered Sexuality. Social Science and Medicine*. 33 (8): 875-884, 1991
2. *Programme of Action adopted at the International Conference in Population Development*, kitapçığı. 49, Cairo, 5-13 September 1994
3. Akın A, Özvarış ŞB. *Adolesanların/Gençlerin Cinsel ve Üreme Sağlığını Etkileyen Faktörler Projesi (Özet Rapor)*. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı ve DSÖ, Ankara, 2004.
4. Panthaki, Dhun. *Education in Human Sexuality*. Mumbai: Family Planning Association of India, 1997.
5. Health Education Authority. *Sex Education, Values and Mortality*. Second. London: KPC Ltd., 1995
6. SIECUS: *Guidelines for Comprehensive Sexuality Education*. Second. New York: National Guidelines Task Force, Sex Information and Education Council of US, 1996.
7. IPPF Charter on Sexual and Reproductive Rights, Vision 2000, International Planned Parenthood Federation, 1996, Benson Production, UK.
8. *Adolescent and Adolescent Reproductive Health*. International Children's Centre, (Supported by UNFPA and Ministry of Health General Directorate of Maternal Child Health Family Planing), Meteksan A.Ş. pp. 1-7, Ankara 2003
9. Büyükgöz A. *Adolesanın Tanımı ve Fiziksel Gelişimi*. *Adolesan Sağlığı ve Gelişmesi Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı Genel Müdürlüğü*, s: 9-14, Ankara, 2001
10. *Cinsel Sağlık Bilgileri Eğitimi Öğretmen El Kitabı*. İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı, İstanbul, 2000
11. Gardiner, Mary J. Ve Harry W. Gardiner. *Çocuk ve Ergen Gelişimi*. Yayına Hazırlayan: Bekir Onur. İstanbul: İmge Kitapevi, 1998
12. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği, Ankara, Türkiye.
13. T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü. 2000 Genel Nüfus Sayımı Nüfusun Sosyal ve Ekonomik Nitelikleri. Devlet İstatistikleri Enstitüsü Matbaası. Yayın No: 2759, Ankara.

Ejakülasyon bozuklukları ve seksüel disfonksiyon

Prof. Dr. Bülent Semerci, Dr. Mehmet Umul
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Giriş

Erektile disfonksiyon tanı ve tedavisindeki güncel gelişmeler, hastaların ve ilk basamak hekimlerinin başta ejakülasyon bozuklukları olmak üzere diğer cinsel sorunlar hakkında dikkatini çekmiştir. Fertilite kaygısı genelde genç erkekleri ilgilendiren bir sorun olmakla birlikte, ejakülatuar sorunlar tüm yaş gruplarındaki erkekler için cinsel yaşamlarında önemli bir stres kaynağı olabilmektedir. MSAM-7 çalışması ile, 50-80 yaş arası 12815 erkeğin %46'sında ejakülatuar disfonksiyon (EjD) saptanmış, özellikle alt üriner sistem semptomları olanlarda yakınmaların şiddetinin arttığı tespit edilmiştir (1). En sık rastlanan EjD %30-40 ile prematüre ejakülasyon (PE) olmakla birlikte (2,3), gecikmiş ejakülasyon (GE) ve orgazmik bozukluklar da sık rastlanılan sorunlardır. GE, seksüel olarak aktif erkeklerin yaklaşık %4'ünü etkilemektedir (4). Mesane boynunun kapanma mekanizmasını bozabilen cerrahiler sonrası retrograd ejakülasyon (RE) sıklıkla görülmektedir. Bu oran TURP sonrası %70-75 düzeyinde iken mesane boynu insizyonu ile daha az oranda ortaya çıkmaktadır (5). Bu makale ile EjD'nin oluşumundaki olası mekanizmalar, nedenleri ve tedavisi hakkında yakın literatür desteğinde bir derleme oluşturmayı amaçladık.

Ejakülasyonun mekanizması

Ejakülasyon iki fazdan oluşmaktadır: seminal sıvının posterior üretraya sempatik sistem aracılığı ile emisyonu ve bunu takiben somatik uyarı ile ejakülatın eksternal üretral meadan dışarı atılması. Refleks ark glans penisteki Krause-Finger cisimciğinin uyanılması ile başlamaktadır. Ejakülasyon ile bu refleks ark sonlandırılır. Duysal uyarı, penisin dorsal siniri aracılığı ile hipogastrik pleksusa oradan da S4 düzeyinde omuriliğe ulaştırılır. Spinal kord boyunca ilerleyen uyarılar, görsel, işitsel ve kokusal uyarılar

ile birlikte hipotalamustaki paraventriküler nükleus ve ön beyindeki medial preoptik alanda koordine edilerek cinsel davranış paternlerini oluşturur. Hipotalamus düzeyindeki nöronal transmisyonun anlaşılması EjD'nin medikal tedavisinde önemli gelişmelerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Hayvan çalışmalarına dayanılarak dopaminin ejakülasyonu uyardığı (6), serotoninin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) ise inhibe ettiği (7) saptanmıştır. Bunun yanı sıra 5-HT reseptörlerinin bir çok alt tipi saptanmış, özellikle 5-HT1a ve 5-HT1c reseptör grupları arasındaki dengenin ejakülasyon üzerinde önemli etkileri olduğu görülmüştür (8,9). Ayrıca, nitrik oksit emisyon üzerinde negatif etkiler oluşturan bir nörotransmittördür (10).

Emisyonun sorumlu refleksin efferent kolu, torakal sempatik sinirlerden (T10-L2) köken alır ve hipogastrik sinirler aracılığıyla pelvik pleksusa ulaşır. Buradan pudendal sinir aracılığı ile uzanan lifler, epididim, vaz deferens, seminal vezikül ve prostatta ardışık kasılmalara ve mesane boynunun kapanmasına neden olmaktadır. Ardından pudendal sinirin spinal korddan köken alan somatik lifleri (S2-S4) aracılığı ile bulbospongios ve bulbokavernöz kaslarda ritmik kontraksiyonlar olur ve ejakulat distal üretradan dışarı atılır.

EjD tipleri ve nedenleri

Ejakülasyon mekanizmasında parsiyel ya da total kayıp oluşumunda birçok neden vardır. EjD, organik yada psikolojik bir nedene bağlı ortaya çıkabilir. Ayrıca, pek çok ilaç ejakülasyon mekanizmalarında bozukluk yapabilmektedir (Tablo-1). Ejakülasyon bozuklukları ana hatları ile şu şekilde sınıflandırılabilir:

-Erken/hızlı/prematüre ejakülasyon; ejakülasyonu, vaginal penetrasyon sonrası yeterli süre kontrol edememe/ engellememe

Tablo 1. EjD yapabilen ilaçlar ve ejakülasyon üzerine yan etkileri

İlaç	Yan etki
Karpamazepin	Orgazm bozukluğu/kaybı
Modifiye serotonerjik ilaçlar (antidepresanlar), klomipramin	Ejakülasyon inhibisyonu
Anti-adrenerjik ilaçlar, ganglion blokerleri (metildopa, guanetidin, monoaminooksidaz inhibitörleri)	Ejakülasyon inhibisyonu
Alfa blokerler (tamsulosin)	Retrograd /Anejakülasyon
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (paroksetin, sertralin, fluoksetin)	Ejakülasyon inhibisyonu
Antipsikotikler (tiyoridazin, klozapin, risperidon)	İnhibisyon/Anejakülasyon
Antiandrojenler (siproteron asetat, flutamid, goserelin)	Düşük ejakülat volümü
Tiyazid diüretikler	Retrograd ejakülasyon
Fenotiyazinler	Retrograd ejakülasyon
Opioidler (morfin) ve efedrine bağlı yoksunluk	Prematür ejakülasyon

- Engellenmiş/uzamış/gecikmiş ejakülasyon; seksüel aktivite sırasında cinsel doruğa ulaşmada gecikme
- Anejakülasyon; antegrad veya retrograd ejakülasyonun tamamen yokluğu
- Anorgazmi (primer/sekonder); orgazma ulaşamama
- Aspermi; genital trakt kasılmalarının olmamasına bağlı semenin yokluğu
- Retrograd ejakülasyon (RE); semenin mesane boynu yoluyla mesaneye kaçışı nedeniyle antegrad ejakülasyonun yokluğu
- Hemospermi
- Düşük ejakülat volümü
- Zevk almada yetersizlik (anhedoni)

PE

Aşırı heyecan veya anksiyete, ejakülasyonun hipotalamustaki santral merkezinin aşırı uyarılmasına neden olur. PE, vajinal penetrasyondan sonra 1 dakika içinde ejakülasyonun gerçekleşmesi yada cinsel ilişkilerin en az yarısında partner memnuniyetini sağlayacak süreden çok daha önce ejakülasyonun gerçekleşmesi olarak tanımlanabilir (11,12). PE, organik yada psikojenik kökenli olabilmesine karşın ejakülasyonun hipotalamik merkezinin aşırı uyarılması ile ortaya çıkmaktadır. PE ilk cinsel deneyimlerin kötü olması yada ejakülasyon öncesi hislerin algılanmasındaki sorunlar nedeniyle kazanılmış bir deneyim olarak kabul görmüş ve günümüze kadar geri-çekme veya ilişkiye ara verme gibi davranışsal modifikasyonlarla tedavi edilmeye çalışılmıştır (13,14). Penil ciltte aşırı hassasiyet (15) ve anksiyete gibi nedenler, hipotalamustaki ejakülasyon merkezinin aşırı uyarımı genelde santral kökenli nedenlerin en sık olanıdır. Bunların yanı sıra seminal plazmadaki

düşük magnezyum düzeyi (16), hipertiroidi (17) ve prostatit (18) de organik nedenler arasında sayılmaktadır. Strassberg ve ark., PE için farklı düzeydeki anksiyeteye bağlı görülen somatik aşırı hassasiyetin orgazmik sürece etkisini inceleyen bir psikososyal model önermişlerdir (19). Bunun yanında, Waldinger ve ark. ise PE'nin yaşamın herhangi bir döneminde kazanılmış bir davranış modeli olmadığını, erkeklerde intravaginal ejakülasyon zamanı ile ilgili normal biyolojik bir varyasyon olduğunu ileri sürmüşlerdir (20). PE günümüzde, psikososyal strese yol açabileceği düşünülen, primer nörobiyolojik bir fenomen olarak kabul edilmektedir (9). Bu iki faktör PE için güncel tedavi yaklaşımlarına yön vermektedir (Tablo-2). PE'nin farmakolojik tedavisinin temelinde 5-HT_{1c} reseptör stimülasyonu ve/veya 5-HT_{1a} inhibisyonu yer almaktadır. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile medikal tedavi oldukça başarılı gibi görünmekte ve paroksetin bu grup ilaçlar içinde ejakülasyonu en fazla geciktiren ajan olarak bildirilmektedir (21). Wise ve Watson tarafından, PE'nin penil hipersensitiviteye bağlı geliştiği hipotezine dayanarak ejakülasyonun latent periyodu üzerinde önemli bir etkisi olan bir cihaz, 'duyarsızlaştırıcı bir bant', geliştirilmiştir (22). Bu halkanın, günde 30 dakikalık periyotlarla, 6 hafta süreyle kullanımı önerilmiş ve penetrasyon sırasında kullanılmaması önerilmiştir. Gevşeme, pubokoksigeal kasın eğitimi, zihinsel ve davranışsal uyum stratejileri ve çiftlerin ejakülasyonu geciktirme yönünde birlikte çabalaması önerilen psikoseksüel tedavi stratejileridir (23). PE varlığında amaç, psikoseksüel becerileri kullanarak ejakülatuar kontrolü sağlayarak cinsel yakınlık, zevk ve memnuniyeti kazanmaktır. Gerekli hallerde medikal tedaviler gündeme gelebilir.

Tablo 2. Prematür ejakülasyon (PE) tedavileri

ilaç	Doz	Zamanlama	Yan etkiler
Sertralin	50-100 mg	İlişkiden 2-4 saat önce	Aşırı gecikme
Klomipramin	25 mg	İlişkiden 4-6 saat önce	Ağız kuruması, baş dönmesi, uyku hali, görme problemleri
Paroksetin	10-20 mg	Günlük	Terleme, esneme, baş dönmesi, yorgunluk, konstipasyon
Fluoksetin	10-20 mg	2-3 günde bir	Baş dönmesi, ishal, anksiyete
Sildenafil	25-100 mg	İlişkiden 60 dakika önce	Bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı
Lignocain	7.7 mg iki puff / %5 topikal	İlişkiden 10 dakika önce	Erkek ve partnerinde aşırı hissizlik
Diğer seçenekler -Duyarsızlaştırıcı bant -Glansa lokal anestezi krem sürülmesi -Sıkıştırma/ara verme/çift ejakülasyon teknikleri	Frenulum bant ile ovulur Topikal	6 hafta süreyle günde 5 dakika İlişkiden 3 saat önce	Lokal deri irritasyonu ve hassasiyet

GE

Ejakülatuar refleksin inhibisyonu, orgazmda muhtemel azalma yada kayıpla birlikte gecikmiş ejakülasyona (GE) yol açmaktadır. Katı dini kurallara bağlılık, karşı cinse duyulan istekte azlık ve psikoseksüel travmalar, GE için psikolojik nedenler olabilir. GE'si olan ve somatik neden saptanamayan erkeklerde, karşı cinse karşı isteksizlik oldukça yaygın olabilir (24). Davranışsal tedavinin amacı, ejakülasyonun latent periyodunda uzamaya yol açan uygunsuz davranış modellerinin tedavisidir. Tedavide vajen dışına ejakülasyon sıklığının azaltılması ve performansı etkileyebilecek anksiyetelerin giderilmesi gündeme gelebilir. Psikolojik değerlendirme, anneden ayrılamama ve bu nedenle diğer kadınlara bağlanmada güçlük, acı veren, ce-

zalandırıcı ve partneri üzerinde kontrolü elinde tutan kadınların varlığına ait korkular ve gebelik korkusu gibi durumları içermelidir. İlave tedaviler erkeği frenulum ve penis dokunulması ile ortaya çıkan zevk hissine odaklanabilmeye yönlendirmelidir. Kayganlaştırıcılarla uygulanan etkin masajlar ve basınçlı su ile yapılan uyarılar cinsel uyanmayı artırabilir. Partner yardımıyla vibratörler, köprüleme manevrası, perineal ve prostatik masaj uygulanarak ek uyarım sağlanabilir. Ejakülasyon yönünde bir his oluşması halinde partnerden bağımsız olarak, tek başına, intravajinal ejakülasyona izin verilmelidir. Seksüel aktivite öncesinde alkol alımı yasaklanmalıdır. Davranışsal tedavilerin yanı sıra medikal tedaviler de gündeme gelebilir (Tablo-3).

Tablo 3. Gecikmiş ejakülasyon (GE) tedavileri

ilaç	Doz	Zamanlama	Yan etkiler
Efedrin	15-60 mg	İlişkiden 60 dakika önce	Aşırı uyanıklık, anksiyete
Psödoefedrin	60-120 mg	İlişkiden 120-150 dakika önce	Aşırı uyanıklık, anksiyete
Desimipramin	25-50 mg	İlişkiden 30 dakika önce	Ağız kuruluğu
Yohimbin	20-45 mg	İlişkiden 60 dakika önce, aç karnına	Anksiyete, çarpıntı, baş dönmesi
Siproheptadin	4-12 mg	İlişkiden 90 dakika önce (SSRI kökenli ise)	Sedasyon, konsantrasyon bozukluğu
Diğer seçenekler -süper stimülasyon/ köprüleme tekniği -penisin ventral yüzeyine vibratör (prostat masajı)	100 Hz	İlişkiden 5-10 dakika önce	

Anejakülasyon

Anejakülasyon sıklıkla tanıtıcı bulgu olup altta yatan primer sorun iyi bir klinik öykü ve fizik muayene ile ayırt edilebilir. Anejakülasyon ile başvuran hastada orgazm sorgulanmalı, orgazm yokluğunda anorgazmi olarak sınıflanmalıdır. Orgazm sorunu olmayan hastalarda ise post-ejakülatuar idrarda sperm varlığına bakılmalıdır. İdrar örneğinde sperm varlığında retrograd ejakülasyon, yokluğunda ise aspermi düşünülmelidir.

Anorgazmi

Anorgazmi 3 farklı grupta sınıflanabilir: primer-komplet (hiçbir zaman orgazm olamama), primer-inkomplet (yaşamboyu cinsel aktivite sırasında zirveye ulaşmada çok gecikme) ve sekonder (normal orgazma sahip erkeklerin zamanla bunu kaybetmesi) (25). Özellikle gece emisyonlarının varlığında primer anorgazmi, sıklıkla sosyal, kültürel yada dini nedenlerle baskı altında büyüme gibi psikolojik nedenlere bağlıdır ve uyarılara normal seksüel yanıtta azalma eşlik eder. Sekonder anorgazminin etyolojisinde organik nedenler rol alabilir. Özellikle, multiple skleroz ve spinal kord travması gibi nörolojik hastalıklara bağlı olabilir (26). Bazen bu durum paroksetin gibi ilaçların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilir (27). Anorgazmi tedavisinde vibratör ve/veya medikal ajanlar kullanılır (28). Yohimbine, bir alfa-adrenerjik reseptör blokeridir ve anorgazmi tedavisinde kullanılmıştır. Bir çalışmada cinsel aktiviteden (mastürbasyon/cinsel ilişki) bir saat önce, 20-45 mg dozda kullanıldığında, hastaların %66'sında (29) orgazm ve ejakülasyonun gerçekleşmesini sağlamıştır (29). Serotonin geri alım inhibitörlerinin neden olduğu anorgazmia gibi seksüel disfonksiyonların tedavisinde amantadin, bupropion ve siproheptadin gibi ajanlar yararlıdır (30).

Aspermi

Aspermi, orgazm sonrası idrar örneğinde sperm görülmemesi ile teşhis edilir. Çoğu kez sempatik sinirlerdeki hasara bağlı organik nedenlerle ortaya çıkar. Germ hücre

reli tümörlerde yapılan retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, aorta-iliak cerrahi ve rektum eksizyonu sırasında hypogastrik sinir hasarına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Lomber sempatektomi ve diğer radikal pelvik cerrahiler sık rastlanılan iyatrojenik nedenlerdir. Diyabet, multipl skleroz, spinal kord hasarı gibi otonomik nöropatinin görüldüğü durumlarda epididim, vaz deferens, seminal veziküller ve prostatın nörojenik kontraksiyonlarındaki bozulmalara bağlı olarak aspermi ortaya çıkabilir. Tedavide fertilité korunmaya çalışılır. Ayrıca vibratör, elektro-ejakülatör tedavi gibi yöntemler kullanılabilir.

RE

Orgazmik fonksiyonları normal olan aspermik hastaların bir kısmında ejakülasyon sırasında mesane boyunun kapanmasındaki bir patolojiye bağlı olarak ejakülat mesaneye kaçır ve bu klinik durum retrograd ejakülasyon (RE) olarak tanımlanmaktadır. RE, ekstrofi, imperfore anüs gibi konjenital nedenlere bağlı olabileceği gibi daha sıklıkla TUR-P ve mesane boynu insizyonu gibi iyatrojenik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. TUR-P sonrası oran %80 iken mesane boynu insizyonundan sonra %35 oranında izlenmektedir (31). Bazı yayınlarda RE'nin laser prostatektomi sonrası TUR-P olanlara göre daha az görüldüğü belirtilmiştir (sırasıyla %6'ya karşın %81) (32). Ayrıca diyabetik otonom nöropati, pelvik ve anterior spinal cerrahi sırasında sempatik sinir hasarı ve bazı ilaçlar etyolojide yer alır (33). RE, BPH tedavisinde kullanılan ilaçlarla da (tamsulosin ile %30) (34) ortaya çıkabilmektedir.

RE tanısı orgazm sonrası incelenen idrar örneğinde spermatozoa ve fruktozun varlığı ile konulur ve TRUS ile açık mesane boynu görülerek doğrulanır.

Medikal tedavide mesane boyunun kapanmasını sağlamak amacıyla alfa-reseptörlerinin uyarılması hedeflenir. Adrenerjik ilaçlar veya trisiklik antidepresanlar tedavide temel ilaçlardır. RE tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo-4'de gösterilmiştir.

Dolu mesane ile orgazma ulaşmak yararlı değildir.

Tablo 4. Retrograd ejakülasyon (RE) tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Doz	Yan etki
Efedrin sülfat	Günde 4 kez 10-15 mg	Aşırı uyanıklık, anksiyete
Midodrin	Günde 3 kez 5 mg	Aşırı uyanıklık, anksiyete
Bromfeniramin maleat	Günde iki kez 8 mg	Anksiyete, çarpıntı, baş dönmesi
İmipramin	Günde 3 kez 25-75 mg	Ağız kuruluğu
Desimipramin	İki günde bir 50 mg	Ağız kuruluğu

Mesane boynu genişletici ajanların kullanımı çok az sayıda hastada yararlı olmaktadır.

Ağrılı ejakülasyon

Bu sık görülmeyen klinik durum psikolojik ve organik nedenlere (akut ve kronik prostatit gibi) bağlı ortaya çıkabilir. Prostatit öyküsü olan 163 hastada %69 oranında ejakülasyon öncesi yada sonrasında ağrı bildirilmiştir (35). Özellikle akut prostatit tedavi edilmelidir, ancak prostatite relaps oranları yüksektir. Ağrı ve hemospermiye yol açan ejakülatuar kanal obstrüksiyonları, inflamasyon ve taşlar endoskopik rezeksiyon ile tedavi edilebilir.

Düşük ejakülat volümü

Sıklıkla infertilite değerlendirmesinde ortaya çıkmaktadır. Özellikle <1 ml volüm araştırma gerektirir. Seminal sıvı oluşumu androjen bağımlıdır ve hipogonadal durum veya anti-androjen ilaçlar düşük semen volümüne, bazen de anejakülasyona neden olabilir. Üretral striktür, ejakülatuar kanal obstrüksiyonu, seminal veziküllerin konjenital anomalileri (vas deferens agenezisi gibi) ve diyabet veya cerrahiye sekonder kısmi nörolojik lezyonlar bu duruma neden olabilir.

Kaynaklar:

1. Rosen R, Altwein J, Boyle P. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 44: 637-649.
2. Frank E, Anderson C, Rubenstein D. Frequency of sexual dysfunction in 'normal couples'. *NEJM* 1978; 299: 111-115.
3. Schein M, Zyzanski SJ, Levine S, Medalie JH, Dickman RL, Alemagno SA. The frequency of sexual problems among family practice patients. *Fam Pract Res J* 1988; 7: 122-134.
4. Jannini EA, Simonelli C, Lenzi A. Sexological approach to ejaculatory dysfunction. *Int J Androl* 2002; 25: 317-323.
5. Dunsmuir WD, Emberton M, Neal DE. On behalf of the steering group of the National Prostatectomy Audit. There is a significant sexual dissatisfaction following TURP. *Br J Urol* 1996; 77: 161A.
6. Pehek EA, Thompson JT, Hull EM. The effects of intracranial administration of the dopamine agonist apomorphine on penile reflexes and seminal emission in the rat. *Brain Res* 1989; 500: 325-332.
7. Lorrain DS, Matuszewich L, Friedman RD, Hull EM. Extracellular serotonin in the lateral hypothalamic area is increased during the postejaculatory interval and impairs copulation in male rats. *J Neurosci* 1997; 17: 9361-9366.
8. Ahlenius S, Larsson K. Evidence for an involvement of 5-HT_{1B} receptors in the inhibition of male rat ejaculatory behaviour produced by 5-HTP. *Psychopharmacology* 1998; 137: 374-382.
9. Waldinger MD. Lifelong premature ejaculation: from authority-based evidence-based medicine. *BJU Int* 2004; 93: 201-7.
10. Tome AR, da Silva JC, Souza AA, Mattos JP, Vale MR, Rao VS. Possible involvement of nitric oxide in pilocarpine induced seminal emission in rats. *General Pharmacol* 1999; 33: 479-485.
11. Waldinger ND. Towards evidence-based drug treatment research on premature ejaculation: a critical evaluation of methodology. *Int J Impot Res* 2003; 15: 309-313.
12. Master VA, Turek P. Ejaculatory physiology and dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 363-375.
13. Masters W, Johnson V. *Human Sexual Inadequacy*. Boston: Little Brown, 1970, 143-147.

Hemospermi

Genelde benign nedenlerle oluşur. Genç hastalarda (<40 yaş), genitoüriner trakt enfeksiyonları bu duruma sık neden olur ve idrar kültürü, cinsel yolla bulaşan hastalıklar araştırılmalı, uygun antibiyoterapi yapılmalıdır (36). Yaşlı erkeklerde veya hemosperminin inatçı olması halinde TRUS ile kist, taş, dilatasyon, ejakülatuar kanal ve seminal vezikül polipleri veya prostat ca varlığı araştırılmalıdır. Hemospermi ile başvuranlarda prostat ca saptanma oranı %1-3'dür (36-38).

Sonuç

Ejakülasyon mekanizması organik ve psikojenik süreçlerin ortaya konması ile günümüzde net olarak anlaşılmıştır. EjD'nin psikoseksüel etkileri mevcut araçlarla net değerlendirilememekte ancak Erkek Seksüel Sağlık Anketi (Male Sexual Health Questionnaire, MSHQ) erkek ejakülatuar fonksiyonu hakkında detaylı bilgiler içermekte ve bu konu üzerine de eğilmektedir. Farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımlar ile EjD başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Bununla birlikte her iki yaklaşımı da birlikte kullanmak önemlidir.

14. Semans JH. Premature ejaculation: a new approach. *Southern Med J* 1956; 49: 353-357.
15. Zhong CX, Woo SC, Young DC. Penile sensitivity in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 1996; 156: 979-981.
16. Omu AE, Al-Baader AA, Dashti H, Oriowo MA. Magnesium in human semen: possible role in premature ejaculation. *Arch Androl* 2001; 46: 59-66.
17. Carani C, Zini D, Cavicchioli C, Grandi M, Della Casa L, Marrama P. Metabolic pathologies and sexual behaviours. *Sex Progr* 1984; 2: 83-84.
18. Screponi E, Carosa E, Di Stasi E, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001; 58: 198-202.
19. Strassberg DS, Mahoney JM, Schaagaard M, Hale VE. The role of anxiety in premature ejaculation: a psychophysiological model. *Arch Sex Behav* 1990; 19: 251-257.
20. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002; 168: 2359-2367.
21. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, Oliver B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* 2004; 16: 369-381.
22. Jan Wise ME, Watson JP. A new treatment for premature ejaculation: case series for a desensitizing band. *Sexual Relationship Ther* 2000; 15: 293-320.
23. Metz ME, Pryor JL. Premature ejaculation. A psychophysiological approach for assessment and management. *J Sex Marit Ther* 2000; 26: 293-320.
24. Rowland DL, Keeney C, Slob AK. Sexual response in men with inhibited or retarded ejaculation. *Int J Impot Res* 2004; 16: 270-274.
25. Brindley GS, Gillan P. Men and women who don't have orgasms. *J Psychiat* 1982; 140: 351-356.
26. Nijman JM, Koops HS, Oldhoff J, Kremer J, Jager S. Sexual function after bilateral retroperitoneal lymph node dissection for non-seminomatous testicular cancer. *Arch Androl* 1987; 18: 255-267.

27. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Ejaculation retarding properties of paroxetine in patients with primary premature ejaculation: a double-blind, randomised, dose-response study. *Br J Urol* 1997; 79: 592-595.
28. Beckerman H, Becher J, Lankhorst GJ. The effectiveness of vibratory stimulation in anejaculatory men with spinal cord injury. *Paraplegia* 1993; 31: 689-699.
29. Adeniyi AA, Andrews HO, Helal MA, Brindley GS, Pryor JP, Ralph DJ. Anejaculation: successful medical treatment. *BJU Int* 1999; 83 (Suppl. 4): 57.
30. McMahon CG, Abdo C, Incrocci L. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sexual Med* 2004; 1: 58-65.
31. Yeni E, Unal D, Verit A, Gulum M. Minimal transurethral prostatectomy plus bladder neck incision versus standard transurethral prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomised prospective study. *Urol Int* 2002; 69: 283-286.
32. Tuhkanen K, Heino A, Ala-Opas M. Contact laser prostatectomy compared to TURP in prostatic hyperplasia smaller than 40 ml. Six-month follow-up with complex urodynamic assessment. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33: 31-34.
33. Ludovskii SO, Segal AS, Puzin MN. Anejaculation: Its etiology and pathogenesis, classification and clinical aspects. *Urol Nefrol* 1995; 4: 38-43.
34. Narayan P, Lepor H. Long-term open label phase III multi-center study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 57: 466-470.
35. Luzzi G. Male genital pain disorders. *Sexual Relationship Ther* 2003; 18: 225-235.
36. Jones DJ. Haemospermia: a prospective study. *Br J Urol* 1991; 67: 88-90.
37. Fletcher MS, Herzberg Z, Pryor JP. The aetiology and investigation of haemospermia. *Br J Urol* 1981; 53: 669-671.
38. Weidner W, Jantos C, Schumacher F, Schiefer HG, Meyhofer W. Recurrent haemospermia—underlying urogenital anomalies and efficacy of imaging procedures. *Br J Urol* 1991; 67: 317-323.

Penis büyötmek için penil süspansuar ligamanının ayrılması: Endikasyonlar ve sonuçları

Li CY, Kayes O, Kell PD, Christopher N, Minhas S, Ralph DJ.

St. Peter's Andrology Centre and Institute of Urology, London, UK, European Urology 2006 Nisan 49 (4), 729-33

Penil suspansuar ligaman iki kısımdan oluşur ve sertleşmiş penisi dik tutarak, vajinal girişe yardımcı olur. Cerrahi olarak ayrılması ise penisin daha sarkık durmasına, dolayısı ile boyunun uzamış görünmesine neden olabilir. Bu ligamanın cerrahi olarak ayrılması işlemi, penis uzatma ameliyatları arasında en yaygın olarak uygulananıdır. Penis uzatma işlemi talep edenlerin çoğunun gerçekte normal ölçülerde penisi vardır ve bu duruma penil dismorfik hastalık denmektedir. Böyle hastaların zihinlerinde fiziksel görünüşlerinde bir bozukluk olduğu fikri vardır ve bu durum onları strese sokmaktadır. Bu çalışma, penil suspansuar ligaman ayırma işleminin sonuçlarını ve kısmen de penil dismorfik hastalık tedavisindeki rolünü değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmada, 1998-2005 yılları arasında penis uzatmak için penil suspansuar ligamanının ayrıldığı 42 hasta retrospektif olarak gözden geçirilmiştir. Ortalama hasta yaşı 39 olup en sık neden penil dismorfik hastalıktır (%27). Diğer sebepler ise Peyronie hastalığı (%17), konjenital mikropenis (%12), penis karsinomu (%5) ve travmadır (%2).

İlk başvuruda detaylı tıbbi ve cinsel öykü alınarak fizik muayene yapılmış, hastaların beklentileri sorgulanmış ve normal penis ölçüleri gösterilmiştir. Penil dismorfik hastalığı olanların en sık ifadesinin, başkalarının yanında anksiyete ve utanma duygusu olduğu tespit edilmiştir.

Cerrahi teknik olarak; Ligamana ulaşmak için suprapubik transvers veya ters V kesi kullanılmış. Penis gerilirken ligaman, pubik kemiğe yakın olacak şekilde orta hat yapışıklıklar tamamen serbestlenene kadar ayrılmıştır. Ligamanın ayrılmasıyla oluşan boşluğa silikon bir tampon(küçük bir testis protezi) yerleştirilmiş ve ligamanın tekrar pubise yapışma olasılığı engellenmiştir. Obez hastalarda ise ek olarak bir miktar suprapubik yağ dokusu çıkarılmıştır.

Ortalama izlem süresi 16 ay olup operasyon sonrası gevşek penis boyu ölçülerek, operasyon öncesi ile karşılaştırılmış ve hastalara sonuçtan tatmin olup olmadıkları sorulmuştur.

Suspansuar ligamanının ayrılması 1.3+/-0.9cm

($p<0.0005$) gibi anlamlı bir uzama sağlamıştır. Penis boyunu anlamlı olarak uzatan tek özel teknik ligamanın tekrar yapışmasını önleyen silikon tampon olmuştur (0.7+/-1.0cm, $p<0.05$). Tüm etyolojik gruplarda penis boyu uzamış ancak istatistiki anlamlılık penil dismorfik hastalık grubunda olmuştur (1.0+/-1.1cm, $p<0.005$). İşlem sonrası hastaların %35'i tatmin olduklarını ifade etmiş ancak en düşük tatmin olma oranının penil dismorfik hastalık grubunda olduğu saptanmıştır (%27). Yeniden ameliyat olmak isteyen 20 olgunun 17'sine tekrar cerrahi uygulanmış ancak sadece 2'si sonuçtan memnun kalmıştır. Bu şekilde toplam memnuniyet oranı %40'a çıkarılmıştır.

Yazarlar tarafından cerrahi tekniğin basit ve sık kullanılan bir yöntem olduğu ve komplikasyon oranlarının diğer serilerdeki gibi düşük olduğu vurgulanmış, basit olmasına rağmen diğer komplike tekniklerle aynı sonuçları verdiği ifade edilmiştir. Penisle pubik kemik arasına, hem tekrar yapışmayı hem de oluşabilecek kısılmayı engelleyen tampon konulması en iyi sonucu vermiş, diğer ek girişimler uzunluğu artırmada etkili olmamıştır. Düşük komplikasyon oranlarına ve penis boyundaki anlamlı uzamaya rağmen özellikle penil dismorfik hastalık grubundaki hastalarda yetersiz tatmin oranları, gruptaki hastaların beklentilerinin çok gerçekçi olmaması ile açıklanmıştır. Organik sebepli gruptaki hastalarda tatmin oranının daha yüksek bulunması bu hastaların normal ile anormal ayırımını daha doğru yapabildikleri ile açıklanmıştır.

Sonuç olarak penis büyütme işlemi için başvuran tüm hastalara psikiyatrik değerlendirme yapılmalı, penil dismorfik hastalığı olanlar cerrahiden caydırılmalı ancak mümkün olmadığında, hastaya cerrahiden elde edeceği sonuç gerçekçi bir biçimde anlatılmalıdır. Bu şekilde tatmin oranı artırılabilir.

Çeviri:

Dr. Ömer Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Yrd. Doç. Dr. İlker Akyol

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği

Cinsiyet değiştiren erkeklerden elde edilen korpus kavernozum dokularındaki $\alpha 1$ adrenoreseptör alttipleri

EL-Gamal OM, Sandhu DPS, Terry T, Eliot RA
BJU Int. 97:329-332,2006.

Korpus kavernosumda katekolaminlere düz kas kontraksiyon cevabı $\alpha 1$ adrenoreseptörler (AR) tarafından sağlanır. İntrakavernozal $\alpha 1$ blokör enjeksiyonu düz kas gevşemesini ve penil tūmesansı sağlar. Fenilefrin, metaraminol ve adrenalin gibi α agonistlerin intrakorporal enjeksiyonu düz kas kasılmasını arttırarak uzamış ereksiyon ve priapizm gibi durumlarda detūmesansı sağlar. AR'in 3 alt tipi mevcuttur: α -1a, α -1b ve α -1d. Korpus kavernozumda her 3 α -1 AR subtipinin de mRNA'ları tanımlanmasına karşın fonksiyon durumları bilinmemektedir. Çünkü, mRNA ekspresyon düzeyi her zaman fonksiyone reseptör protein ekspresyonu ile paralellik göstermez.

Bu çalışmada, farmakolojik ve fonksiyonel olarak insan korpus kavernozumundaki predominant α -1 AR subtipinin tespit edilmesi amaçlandı. Kavernoza dokü örnekleri cinsiyet değiştirme operasyonu geçiren 22 erkekten elde edildi (ortalama yaş 37.4). Hastalara cerrahi öncesi sekonder feminen karakterlerin gelişimine yardımcı olmak için 2-5 yıl süreyle östrojen tedavisi verilmişti. Cerrahi sonrası derin ven trombozu riskini azaltmak için cerrahiye 6 hafta kala östrojen tedavisi kesildi. Çıkarılan penil doku krebs' solusyonlu organ banyosunda gerilme direnci altına konuldu ve artan fenilefrin konsantrasyonlarına olan kontraksiyon cevapları ölçüldü. α -1a antagonisti WB 4101, α -1b antagonisti kloroetilkilonidin ve α -1d antagonisti BMY 7378 ile olan kontraktıl cevaba bakılarak ortalama gerilim ve EC50 değerleri saptandı. Elde edilen sonuçlar α -1a ve α -1d'nin korpus kavernozumda etkin olduğunu; α -1b'nin ise bir etkisinin bulunmadığı yönündedir. Bu sonuçlar Traish ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur.

İn vitro çalışmalarda kloroetilkilonidinin esas olarak α -1b'yi, daha az seviyede α -1d'yi inaktive ederken α -1a'yi ancak yüksek doz veya uzun enkübasyon sonrası inaktive ettiği gösterilmiştir. Mevcut ve gelecekteki çalışmalarda kloroetilkilonidin düşük konsantrasyonu α -1b AR'yi tanımlamak için kullanılabilecektir.

Tahminimiz insan korpus kavernosumunda asıl etkin olan AR'in α -1a, daha sonra α -1d olduğudur. Bu sonuçlar diğer türler için farklılıklar gösterir. Tavşanlarda α -1b, domuzlarda α -1a baskın AR tipidir. Goeple ve ark.nın çalışmasında, korpus kavernozumda sadece α -1a ve α -1b AR proteinlerinin eksprese edildiği, α -1a'nın predominant olduğu ve α -1d'nin sadece mRNA düzeyinde eksprese edildiği belirtilmiştir. Protez implantlı hastaların dokuları ile yapılan diğer radyoligand bağlama çalışmalarında da α -1a predominantlığı gösterilmiştir.

Bu çalışmadaki dokular cerrahiye 6 hafta kalana kadar uzun süreli östrojen terapisi gören erkek transseksüellerden elde edildi. Uzun dönem östrojen tedavisinin insan korpus kavernosumundaki AR üzerine olan etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Sıçan ve insan penisinin kavernal dokusunda östrojen reseptörleri bulunmuştur. Östrojen replasmanı düz kas α -2 AR'ini aktive ederek vazokonstriksiyonu arttırır. Aynı zamanda oksitosin bağımlı korpus kavernosum kontraksiyonunda da önem taşır. Tavşan modelinde kastrasyon α -1a AR ekspresyonunu azaltırken testosteron replasmanı ile bu durum düzelir. Uzun dönem östrojen replasmanı, çalışmada kullanılan dokuları tamamen normal kılmaya da cerrahiden 6 hafta kadar önce kesilmesi etkilerinin bir müddet geri dönmesine neden olmuş olabilir. Ayrıca, diyabet ve yaşlanmanın da kavernoza dokuda seks hormon reseptör down-regülasyonuna neden olduğu unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada, insan korpus kavernosumunda α -1a AR alt tipinin baskın olduğu gösterilmiştir. Bu sonucun erektil disfonksiyon ve priapizmin tedavisinde daha selektif agonist ve antagonistlerin geliştirilmesine yardımcı olacağına inanıyoruz.

Çeviri:

Op. Dr. Murat Çakan, Ar Gör Aykut Aykaç
SB Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Hastanesi,
2. Üroloji Kliniği

Erken boşalma ve kronik bakteriyel prostatiti olan erkeklerde antibiyotik tedavisi ejakülasyonu geciktirebilir

El-Nashaar AR and Shamloul R. Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. J Sex Med 2006; Published article online: 14-Mar-2006 doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00243

Prematür ejakülasyonun (PE) tedavisinde davranış tedavisi, trisiklik antidepresan ve SSRI gibi ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. PE etiyolojisinde sıklıkla psikolojik nedenler öne çıkarılırken, kronik prostatit gibi organik nedenler de rol alabilir. PE'li erkeklerin %56,5'inde prostat enflamasyonu ve %47,8'inde kronik bakteriyel prostatit (KBP) rapor edilmiştir. Bu çalışmada PE ve KBP (NIH Kategori II)'si olan olgularda antibiyotik tedavisinin ejakülasyonu geciktirici etkisi araştırılmıştır.

Olgular ve yöntem

Tümü sekonder PE'li 28-64 (ortalama $39,2 \pm 7,0$) yaşları arasında olan 145 evli olguda PE tanısı için kısa ejakülatuar latensi zamanı (IELT), kontrol kaybı ve hastada veya partnerinde fizyolojik sıkıntı kriterleri göz önüne alındı. Bir ay süresince IELT'i kaydeden olguların tümünde IELT 2 dakika veya daha az bulunmuştur. Olguların hiçbirinde majör psikiyatrik veya somatik bozukluk ile ED saptanmamıştır. Meares ve Stamey protokolüne göre olgulardan elde edilen spesmenler mikroskopik ve mikrobiyolojik olarak incelenmiştir. Prostat sekresyonunda 10 veya daha fazla lökosit görülmesiyle prostat enflamasyonu tanısı konulmuştur. Prostatik enfeksiyon, prostat sekresyonunda üretral idrar örneğinden 10 kat daha fazla koloni olmasıyla tanımlanmıştır. Kültürü negatif olguların tedavisinde prostata iyi geçen antibiyotikler verilmiştir. Antibiyotik tedavi süresi her olgu için bir ay olarak belirlenmiştir. IELT'ı 2 dakikanın üstünde olan olgulara "seks sırasında ejakülasyonunuzu iyi kontrol edebildiğinizi düşünüyor musunuz?" sorusu sorulmuş ve bu soruya evet diyenlerin prostatik enfeksiyon durumu ne olursa olsun tedaviye cevap verdiği kabul edilmiştir. Olgular en az 4 ay süre ile ayda bir kez olmak üzere izlenmiştir.

Bulgular

KBP tanısı konulan 94 (%64,8) olgunun çoğunda koagülaz negatif gram negatif bakteri üremiştir. KBP'li olguların içinden kontrol grubu olarak körlemesine 20 olgu seçilmiştir. Geri kalan 74 olgunun 53'üne kinolon, 16'sına doksisisiklin ve 5'ine sefalosporin tedavisi uygulanmıştır. Kontrol grubu ile tedavi verilen grup arasında demografik özellikler ve mikrobiyolojik kültür sonuçları açısından fark bulunmamıştır. Bir aylık antibiyotik tedavisinden sonra tüm olgularda steril kültürler elde edilmiştir.

Olguların 62 (%83,9)'si İELT değerlerinde artış ile ejakülasyon kontrolünün iyi olduğunu bildirmiş ve bu olguların tedaviye cevap verdiği düşünülmüş. Olguların 12 (%16,1)'sinde tedaviye yanıt alınamamış. Önceden SSRI tedavisi yetersiz kalan 6 olguda antibiyotik tedavisinden sonra iyileşme görülmüş. Prostat sekresyon kültürlerinde persistant enfeksiyon olan kontrol grubundaki olguların hiçbirinde ejakülasyonda gecikme ve kontrol sağlamada gelişme olmamış. Tedaviye cevap veren olguların 4 aylık izlemlerinde PE'de rekürrens ve prostatik kültürlerinde üreme olmamış.

Sonuç

Bu çalışmada PE ve KBP'si olan olgularda antibiyotiğin etkisi önemli ölçüde gösterilmiştir. Antibiyotiğin ejakülasyon süresi üzerine olan bu dramatik etkisinin düzeneği bilinmemektedir. Prostatit uzun yıllar semptomsuz kalabilir ve sadece PE ile kendini gösterebilir. Prostatik enflamasyon, ejakülatuar refleksi uyarak PE'ye katkıda bulunabilir. Antibiyotik enfeksiyonu, dolayısı ile enflamasyonu, gerileterek PE'yi önleyebilir.

Çeviri:

Dr. Abdullah Açıkgöz

OMÜTF Üroloji AD, Arş. Görevlisi

Erektile disfonksiyon için risk faktörü (sigara): Androloji önleme haftaları 2001-2002'den veriler

European Urology 48 (2005) 810-818

Edoardo Austoni, Vincenzo Mirone, Fabio Parazzini, Ciro Basile Fasolo, Paolo Turch, Edoardo S. Pescatori, Elena Ricci, Vincenzo Gentile

Erektile disfonksiyon (ED) erkeklerin ve çiftlerin hayat kalitesine ve iyilik haline negatif etki eder ve dünya çapında milyonlarca erkekte görülmektedir. Etiyolojisi çoğunlukla multifaktöriyeldir ve yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak düşünülür fakat eşlik eden hastalıklar, yaşam biçimi, medikal tedaviler gibi bazı faktörler, şiddetinin artmasına katkıda bulunmaktadır.

Yaşam biçimi alışkanlıkları arasında alkol tüketiminin, sigara içmenin ve fiziksel aktivitenin ED'la ilgili olduğu düşünülmektedir. ABD'de yapılan 19 çalışmadan toplanan 3819 deneği kapsayan bir meta-analiz, iktidarsız erkeklerin genel popülasyondaki erkeklere göre önemli derecede fiili sigara içenler olduklarını göstermiştir. Halen çalışmaların büyük bir çoğunluğu Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'yı kapsamaktadır. Bundan dolayı İtalya'da, Güney Avrupa'daki bir popülasyonda sigara içmeyle erektil disfonksiyon arasındaki ilişki hakkında daha fazla bilgi sunabilmek için ücretsiz androlojik danışmanlık verilen, erektil disfonksiyonlu 4081 erkek ile erektil disfonksiyonu olmayan 12643 erkeğin bilgileri analiz edilmiştir. Birkaç risk faktörü ile erektil disfonksiyon arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlayan gözleme dayalı çapraz bir çalışma yapılmıştır. Birinci (19-24 Kasım 2001) ve ikinci (21-26 Ekim 2002) androloji haftaları boyunca, her yaştan erkeğe İtalyan Androloji topluluğuna bağlı 234 tıp merkezinde ürolojik ve androlojik durumlarını ücretsiz test etme olanağının sağlandığı, reklam kampanyalarıyla duyurulmuştur. Hasta bilgileri iki bölümden oluşan basit bir anketle toplanmıştır. Bekleme odasında hasta tarafından doldurulan birinci bölüm; yaş, ağırlık, boy uzunluğu, medeni durum, eğitim durumu ve mesleki durum, yaşam biçimi ve alışkanlıkları, (sigara içme, alkol kullanma, ilaç kullanımı, fiziksel aktivite, cinsel ilişkilerin sıklığı) hakkındaki soruları içermektedir. Ziyaret sırasında doktor tarafından doldurulan ikinci bölüm ise fiziki inceleme bulgularının yanı sıra hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar

ve diğer hastalıkları irdeleyen sorulardan oluşmaktadır. Erkeklerin, ED'nun durumuna cinsel performansları hakkında sorular sorularak karar verilmiştir.

Merkezlerden 93'ü Kuzey İtalya'da, 75'i Orta İtalya'da ve 12'si de Güney İtalya'dadır. Yaşı 16'dan küçük olan ve demografik anketi doldurmayı reddedenler çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuçta, elenenlerden sonra kalan 16724 adet deneğe ait bilgiler analiz edilmiştir. 4081 (%24,4) hastada ED, 3554(%21,2) hastada prematür ejakülasyon, 1604 (%9,6) hastada ED'a eşlik eden prematür ejakülasyon saptanmıştır. ED'ü olan ve olmayan hasta gruplarının karakteristikleri karşılaştırılmıştır. ED'si olan erkekler olmayanlara göre daha yaşlı, daha az eğitilmiş bulunmuştur. Sıklıkla evli olanlarda ED gözlenmiştir. ED sıklığı 30 yaşın altında %7,4, 70 yaşın üstündeki erkeklerde %42,3 olarak bulunmuştur. BMI'si 30'un üstünde olan obez erkeklerde hafif bir risk artışı ortaya çıkmıştır (OR 1,2, %95 CI 1,1-1,4). Haftada en az iki saat fiziksel aktivitesi olan erkeklerde daha düşük ED riski saptanmıştır. Yaşla ilgili düzeltme yapıldıktan sonra ED riski, günde 10 ya da daha fazla sigara içenlerde ve sigarayı bırakanlarda önemli derecede daha yüksek bulunmuştur. Risk oranı sigara içme süresine bağlı olarak artmıştır. Eşlik eden diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve hiperkolesteremisi olanlarda ED riskinin arttığı gözlenmiştir.

Çalışma sonucunda ED için majör faktörün yaş olduğu tesbit edilmiştir. Fiziksel aktivite ve eğitimle bu riskin azaltılabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmada günde 10 sigaranın altında içenlerde, 10 adet üstünde içenler kadar ED riski olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte 10 adet üstünde sigara içip bırakanlarda, hiç sigara içmeyenlere oranla ED riskinin arttığı gözlenmiştir.

Çeviri:

Dr. Süleyman Yeşil

Gazi Üniversitesi Hastanesi Üroloji AD

Erektile disfonksiyonlu erkeklerde sildenafil sitratın alt üriner sistem semptomları üzerine etkisinin değerlendirilmesi

John P, Guhring P, Parker M, Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006; 3(4): 662-667

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS), mesanenin depolama ve boşaltma işlevlerindeki bozukluğa bağlıdır. Benign Prostat Hipertofisi (BPH) ile ilişkili AÜSS nin varlığı erektil disfonksiyon (ED) gelişmesi için bağımsız risk faktörüdür. Sildenafil sitrat erektojenik etkili ve oral olarak iyi tolere edilen fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enzim inhibitörüdür. PDE5 enzim inhibisyonu cGMP oluşumunu artırarak düz kas hücrelerinde relaksasyona yol açmaktadır. Anekdotik raporlar sildenafilin AÜSS üzerine yararlı etkisi olduğunu bildirmektedir.

Olgular ve Yöntem

Çalışmaya ED yakınmalı PDE5 inhibitörü kullanan erkekler alındı. IIEF skorunun 26'dan küçük ve IPSS skorunun 10'dan büyük olması çalışmaya alınma kriteri olarak belirlendi. Olgulara seksüel ilişki için düzenli olarak sildenafil kullanmaları söylendi. Üç aylık sildenafil kullanımından sonra olgulara tekrar IIEF ve IPSS formları doldurtuldu ve tedavi öncesi ve sonrası skorlar arasında karşılaştırma yapıldı. IIEF (ED alan) skoru 10'dan düşük ise şiddetli, 11-16 arasında ise orta şiddetli, 17-25 arasında ise hafif ED olduğu kabul edilirken, 26'nın üzerinde ise ED yok olarak belirlendi. IPSS skoru 0 ise semptom yok, 1-7 arasında ise hafif, 8-19 arasında ise orta derecede, 20'nin üzerinde ise şiddetli AÜSS olarak belirlendi.

Ortalama yaşı 62 ± 11 , ortalama ED süresi $3,2 \pm 1,8$ yıl olan 48 olgunun ED için risk faktörleri AÜSS yanında, diyabet (%16), hipertansiyon (%48) ve dislipidemi (%35) olarak belirlendi. Total IIEF skoru ortalaması 37 ± 22 iken, erektil işlev alanı için ortalama skor 15 ± 5 olarak bulundu. Erektile işlev alanına verilen yanıtlara göre olguların %31'inde şiddetli, %37,5'inde orta şiddette ve %31,5'inde hafif ED vardı.

Bulgular

Bu çalışmada sildenafil 100 mg günlük dozda kullanıldı ve haftalık kullanım sıklığı ortalama $2 \pm 0,6$ olarak bulundu.

Tedavi sonrası erektil fonksiyon alanı skorunda ortalama 7 ± 2 ($P=0,01$) ilerleme, libido skorunda da anlamlı ilerleme saptanırken, orgazm ve ilişki veya genel memnuniyette bir değişiklik yoktu. Tedavi sonunda hiçbir olguda şiddetli ED yoktu, %17 sinde orta şiddette, %42 sinde hafif şiddette ED vardı. Olguların %41 inde erektil işlevler normaldi.

IPSS skorunda ortalama $4,6 \pm 1,6$ ve yaşam kalitesi (QOL) skorunda ortalama $1,4 \pm 0,4$ puanlık ilerleme bulundu. Olguların %60 ında IPSS skorunda düzelme ve %35 inde en azından 4 puanlık bir yükselme görülürken, olguların %17 sinde IPSS skoru 7'nin üzerindeydi.

Düzelmiş IPSS derecesi ile başlangıç IPSS skorları ve ilk erektil fonksiyon alanı skoru ile yükselmiş erektil fonksiyon alanı skoru arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.

Sonuç

AÜSS ve ED erkeklerde sık görülen bir durumdur ve AÜSS, ED gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür. PDE5'in PDE4 ten sonra prostat bezinde en çok bulunan enzim olduğu ve transisyonel zonda yerleştiği bilinmektedir. Bu çalışmada sildenafil tedavisi alan erkeklerde IPSS ve IIEF skorlarında iyileşme görülmüştür. Sildenafil'in IPSS'de oluşturduğu değişikliklerin moleküler mekanizmaları ve AÜSS ile ED arasında fizyolojik ilişkinin belirlenmesi açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Dr. Abdullah Açıkgöz

OMÜTF Üroloji AD, Arş. Görevlisi

Erken boşalan erkeklerde sildenafil sitrat (Viagra)'ın etkinliği

McMahon CG, Stuckey BGA, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, Haughie S, Boolell M.
J Sex Med 2005; 2:368-375.

Erken boşalma en sık görülen erkek cinsel fonksiyon bozukluğudur. DSM-IV'a göre erken boşalma; kişinin istediği zamandan önce minimal cinsel uyarı ile oluşan kalıcı veya tekrarlayıcı ejakülasyondur. Prevalans, 18-59 yaş arası ABD'de %21, İngiltere'de %31'dir. Erken boşalmanın tedavisinde, "dur-başla/sık-gevşet" gibi diğer tedavi öncülerinden daha etkili olan SSRI ve topikal kremler kullanılır. SSRI'lar içinde Paroxetine'in tedavide daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber FDA'in onayladığı, erken boşalma için spesifik bir ilaç henüz yoktur.

Bu çalışmada erken boşalan erkeklerde sildenafil sitrat'ın ejakülasyon süresini uzatmakta, ejakülasyon kontrolünü sağlamakta ve ejakülasyon sonrası yeniden ereksiyon sağlayabilme süresini kısaltmadaki etkinliği araştırılmıştır.

Cinsel uyarı ile NO/cGMP yoluyla penil korporal düz kaslar gevşer, kan akımı artar, ereksiyon oluşur. NO, bir yandan korporal düz kasları gevşetip ereksiyona neden olurken diğer yandan vaz deferens, seminal vezikül, ejakulatuar kanal ve prostat duvarlarını çevreleyen düz kasların gevşemesine neden olduğu için ejakülasyonu inhibe edebilir. Bu düşünce ile yapılan çalışmada yaşları 18 ile 65 arasında değişen, erken boşalan 157 erkek çalışmaya alınmıştır. Çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü, 8 hafta süren, paralel grup çalışmasında 144 hasta ele alınmıştır (plasebo=71, sildenafil=73). Hastalara fleksibl doz (50-100 mg) sildenafil uygulanmıştır. Hastaların vajen içinde ne kadar süre ile boşalmadan kalabildikleri (IELT) ölçülmüş ve prematür ejakülasyon indeksi (IPE) anketine verilen yanıtlar değerlendirilmiştir. Bu ana çalışmaya başlamadan önce 17 hastalık bir alt grup ayrıca incelemeye alınmış; has-

talara 100 mg sildenafil verildikten 1 saat sonra vibrotaktil uyarı ile boşalma olmadan ne kadar süre geçtiği (VTS-ELT) ve ikinci ereksiyonu sağlama süresi ölçülmüştür. Bu çalışmaya yaşam boyu tüm cinsel ilişkilerinin %75'inden fazlasında, 2 dakika ya da daha az sürede boşalan erkekler alınmış; tedavi süresince tek partnerle haftada en az bir ilişki olması sağlanmıştır. Gerek IELT ve gerekse VTS-ELT, hastaların kendileri tarafından kronometre kullanılarak kaydedilmiştir. Veriler, bu bilgiler ve hastaların IPE anketine verdikleri yanıtlar doğrultusunda değerlendirilmiştir. 8 haftalık tedavi sonrasında, IELT sildenafil alan grupta 1.6 ± 6.08 dak., plasebo alan grupta 0.6 ± 2.07 dak. olarak bulunmuştur. Keza VTS-ELT, sildenafil alan grupta 2.9 ± 0.4 dak., plasebo alan grupta 2.4 ± 0.4 dak. olarak bulunmuştur. Ejakülasyon olmadan kalabilme süresinin sildenafil tedavisinde daha çok uzadığı görülmese rağmen, istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p < 0.05$). Bununla beraber sildenafil alan hastalar boşalma kontrollerinin arttığını, IPE anketine göre cinsel tatmin skorlarının iyileştiğini ve ejakülasyon sonrası yeniden ereksiyon sağlama sürelerinin kıaldığını (3.2 ± 0.7 - 6.4 ± 0.7 dak.) bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, IELT ve VTS-ELT konusunda anlamlı bir düzelme sağlamamasına rağmen sildenafil, erken boşalan erkeklerde ejakülasyon kontrolünü cinsel doyum düzeyini arttırmış ve ikinci ereksiyonu sağlama sürecini kıaltmıştır. Erken boşalmanın uygun tedavisi için daha çok araştırmaya gereksinim vardır.

Çeviri:

Op. Dr. Serdar Sönmez

Üroloji Uzmanı, Çorlu Devlet Hastanesi

İnmemiş testis ve tedavi yaşının spermatogenez üzerine olan etkileri

Prof. Dr. Alim Koşar
SDÜ Tıp Fakültesi Üroloji AD

İnmemiş testis, bugün erkek çocuklarda en sık gözlenen konjenital bozukluklardan biridir. Normal zamanda doğan çocuklarda %1-3 sıklıkta gözlenir. Tek taraflı kriptorşidizm çift taraflıdan daha yaygındır. İnmemiş testislerin yaklaşık %70-77'si genellikle ilk 3 ayda spontan olarak inerler ve 1 yaşa kadar bu oran sabit kalır. Kriptorşidizmin fertilité üzerine zararlı etkisi önemlidir. Bilateral inmemiş testisli hastalar tedavi olmazsa %89 azospermi gelişir. Medikal olarak tedavi olanların yalnız %32'sinde, cerrahi olarak tedavi olanların %46'sında azospermi gelişir (1). Yani, inmemiş testis azosperminin en sık sebebidir. Bilateral inmemiş testisli hastalarda tek taraflılara göre fertilité daha fazla etkilenir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bilateral inmemiş testisli hastalarda baba olma oranının belirgin azaldığı (%53), ancak tek taraflı inmemiş testisli olgularda bu durumun o kadar belirgin olmadığı (%75) gösterilmiştir (2).

Önceleri puberte öncesi dönemde testisin sessiz olduğu düşünülürdü. Yeni bulgular, hipotalamo-hipofizer ve testiküler aksisin maturasyonu ile beraber iki major spermatogenez basamağının prepubertel periyotta oluştuğunu göstermiştir (3,4). İlki hayatın 2-4. ayında fetal kök hücre topluluğu olan gonositlerin kaybolması ve adult kök hücre topluluğu olan Ad spermatogonyanın ortaya çıkması ve ikincisi 4-5 yaşında mayozun başladığı spermatogenez basamağı olan primer spermatositin görünmesidir. İlk durum serum FSH, LH ve testosteron düzeylerinde geçici bir dalgalanma ile sağlanır (5). Fetal kök hücresi olan gonositin adult kök hücreye dönüşmesi major bir dönüşümdür. Çünkü Ad spermatogonya tüm gelecekteki germ hücrelerin yenilendiği hücrelerdir. İnmemiş testislerde bu dönüşüm bozulmaktadır. 2-6 aylık inmemiş testisli erkeklerde bile gonositin Ad spermatogonyaya dönüşümünün defektif olduğu bulunmuştur (3).

İnmemiş testisli hastalarda her iki basamağın da defektif olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Tek taraflı kriptorşidizm nedeni ile opere olan 0-9 yaş arası 760 er-

kekte yapılan geniş bir histolojik çalışmada gonositlerin 1 yaşın altındaki hastaların inmemiş testislerinde kaybolmadığını ve Ad spermatogonyaların oluşmadığı gösterildi. Bu bulgular böyle hastalarda germ hücre maturasyonunun ilk basamağında bir defekt olduğunu gösterir (6). Primer spermatositler de inmemiş testiste yoktu ve 4-5 yaşında konturlateral testislerin yalnız %19'unda bulundu. Bu bulgu mayozun başlamasında da bir defekt olduğunu gösterir. Başka çalışmalar da inmiş konturlateral testiste benzer fakat daha az şiddetli değişiklikler olduğunu göstermiştir (7). Normal testiste de primer spermatosit oluşumunun bozuk olması, hipogonadotropik hipogonadizmin, tek taraflı inmemiş testisi bulunan erkeklerdeki artmış infertilité insidansının muhtemel nedeni olduğu teorisini desteklemektedir. Bir başka çalışmada tek ya da çift taraflı inmemiş testisli 1-12 aylık 159 infanttan alınan 270 testiküler biyopsi ile Ad spermatogonyanın insidansı ve gelişimi değerlendirildi ve aynı yaştaki kontrol grubu ile kıyaslandı (8). Ad spermatogonya sayısı kontrol grubunda 5 aydan sonra anlamlı arttı. Tek taraflı inmemiş testisli infantların skrotal testislerinde de Ad spermatogonyanın sayısında artış kaydedildi fakat bu artış kontrol grubundan belirgin olarak düşüktü. Tersine, inmemiş testiste Ad spermatogonya sayısında hiç artış gözlenmedi. Hayatın ilk 6 ayında inmemiş testislerde total germ hücre sayısı normal idi ancak sonra hızla azaldı (8). Böyle hastalarda infertilité germ hücrelerin Ad spermatogonyaya defektif dönüşümü neticesi gelişmektedir. Başarılı orşiopeksi sonrası fertilité yalnız cerrahi esnasında testiste Ad spermatogonya varsa başarılıdır. Bu bulguya paralel olarak bilateral inmemiş testislilerde cerrahideki germ hücre sayısı ve 15-20 yıl sonra erişkin dönemdeki sperm sayısı arasında korelasyon olduğu bulunmuştur (9). İnmemiş testislerde bulunan histopatolojik bozukluklar; azalmış Leydig hücre sayısı, Sertoli hücrelerinde dejenerasyon, gonositlerin yok oluşunda gecikme, erişkin spermatogonia Ad görülmesinde gecikme, primer spermatositlerin gelişimindeki bozulma, ve top-

lam germ hücre sayısındaki azalma şeklinde özetlenebilir (7-11).

Gonosit-Ad spermatogonya dönüşümü ve primer spermatosit gelişiminde testosteronun önemi, komplet androjen insensitiviteli çocukların testis biyopsisinde çalışıldı. İnmemiş testiste gözlenene benzer şekilde, bu sendroma sahip çocuklar spermatogenezin 2 postnatal basamağında defekte sahipti. Bu hastalığın, anlamlı olarak gonosit-Ad spermatogonya dönüşümünü ve spermatosit gelişimini etkilediği gösterildi (12). İnmemiş testisteki en erken postnatal histolojik bozukluk 1. aydan itibaren izlenen leydig hücre hipoplazisi ve/veya atrofisidir (13). Bu hayatın erken döneminde yetersiz gonodotropin sekresyonuna sebep olabilir ve sonuçta spermatogenezin ilk iki basamağında bozukluk oluşabilir. İnmemiş testisli hastaların bir kısmında postnatal 2-4. ayda olması gereken testosteron yükselmesinin olmadığı bildirilmiştir. Bu bulguya paralel olarak testisin perioperatif hormonal stimülasyonunun fertilitayı iyileştirebileceğini gösteren bulgular da mevcuttur. Bu muhtemelen germ hücre maturasyonunu stimüle ederek ve germ hücre sayısını artırarak gerçekleşir. Örneğin LH-RH analogu olan buserelinin preoperatif verilmesi 7 yaştan küçük erkeklerde inmemiş testisin germ hücre sayısını normal düzeye arttırmıştır. Fakat 7 yaştan büyüklerde bu etki gözlenmemiştir (14). Bundan başka LH-RH analoglarının postoperatif verilmesi postpubertel sperm sayısını arttırmaktadır (15). Bir başka çalışmada, 4 hafta LH-RH analogunun preoperatif intranasal sprey şeklinde uygulanmasının tek taraflı ya da iki taraflı inmemiş testisli prepubertel erkeklerde fertilita indeksini iyileştirdiği gösterilmiştir. Uzun süreli takip sonuçları yalnızca cerrahi tedavi uygulananlarla kıyaslanınca cerrahi ve buserelin alanların daha iyi spermiograma sahip olduğunu göstermiştir (15).

İnmemiş testisli hastaların testislerinde gözlenen fonksiyon bozukluğunu androjen yetmezliği dışında faktörlere de bağlamak mümkündür. Cerrahi işlem anatomik problemi düzeltebilir fakat her hastada normal testiküler gelişmeyi sağlamak için yeterli olmayabilir. Matür erkek tavşanlarda yapılan bir çalışmada inmemiş testisin potansiyel olarak düzeltilen spermatogenetik arreste neden olduğunu, fakat orşiopeksinin spermatogenezin tam olarak düzelmesine yetmediğini buldular (16). Bu çalışmada spermatogenezin bozulmasından cerrahi işlemin iyatrojenik etkilerinin de sorumlu olacağı ileri sürülmüştür. Çünkü

cerrahi işlem, kan dolaşımı, ya da testisin innervasyonu üzerine önemli iyatrojenik etkilere sahiptir. Ve normal spermatogenez için önemli olan adezyonsuz testis etrafındaki bir seröz kesenin yeniden oluşturulması mümkün değildir. Bunun dışında, özellikle tek taraflı inmemiş testislerde altta yatan patolojiyi sadece hormonal bozuklukla açıklamak doğru değildir. Çünkü tek taraflı inmemiş testislerin pek çoğunda gubernakulumun skrotum iç duvarı dışında farklı yerlere yapıştığı yani ektopik olduğu gösterilmiştir. Yani testisin inişinde hormonal bozukluktan çok anatomik bir engelin rol oynadığı bildirilmiştir (17). Yine infertilite kliniklerine başvuran hastaların çok azında tek taraflı inmemiş testis öyküsü vardır.

Erken tedavinin daha iyi fertilita ile ilişkili olduğunu doğrulayan açık bir bulgu yoktur. Fakat indirekt bulgular vardır. Daha erken yaşta orşiopeksiye maruz kalanlar daha geç orşiopeksiye maruz kalanlardan daha yüksek inhibin ve daha düşük FSH düzeylerine sahiptir (18). Cerrahi yaşı ile testosteron düzeyi arasında ters bir ilişki vardır. Germ hücrelerin azalması, yaşamın 6. ayı gibi erken bir yaşta başlar ve testisin pozisyonuna bağlı olarak artar. İnmemiş testisle kıyaslanınca inmemiş testisler için yaşla azalan germ hücre sayılarının bildirilmesi, erken orşiopeksi için en iyi desteği sağlar (8). Orşiopekside belirlenen germ hücre sayısı, sonraki fertilitenin yararlı bir indeksi olarak bulunmasına rağmen, bu konuda daha fazla bulguya ihtiyaç vardır. Orşiopeksi esnasında belirlenen germ hücre sayısının, bilateral inmemiş testisli grupta daha belirleyici olduğu bulunmuştur. 9. aya kadar germ hücre sayısının hem intraabdominal hem intrakanaliküler testisler için çok düşük düzeylere ulaşması bu yaştan önce cerrahi girişim için destek sağlar (19). İnmemiş testisi, skrotuma bu zamanda ya da önce getirmek, bu hastalarda fertilitayı koruma şansını arttırabilir (10). Bilateral inmemiş testislilerde cerrahi yaşı ile erişkin yaştaki sperm konsantrasyonu arasında ters ilişki vardır (20). Tek taraflı inmemiş testislilerde yapılan orşiopeksiden sonra, anlamlı postoperatif testiküler büyüme, 18 aydan önce cerrahiye maruz kalanlarda daha yaygın bulunmuştur (21). Deneysel kanıtlar da erken orşiopeksinin inmemiş testislerdeki histopatolojik değişiklikleri geri çevirebileceğini göstermiştir (22). Tüm bu bulgular 6-9 ay arasında orşiopeksi tavsiyesini desteklemektedir. Fakat hastalar altı aydan önce orşiopeksiye maruz kalsalar bile, bu hastaların üçte biri daha sonra anormal sperm oranına sahip olacaktır (1,23).

Sonuç olarak, gonositin Ad spermatogonyaya dönüşümü fertilité için hayati bir durumdur. İnmemiş testisli hastaların en azından belli bir kısmında, normalde 2-4. ayda oluşan adult kök hücre havuzu yetersizdir. Ya intrakanaliküler ya da intraabdominal olarak lokalize testisli kriptorşid erkekler 8-9. ayda kritik bir şekilde düşük spermatogenetik indekse sahiptir. Bu bulgu, cerrahi girişimin bu yaştan önce yapılmasının uygun olduğunu gösterir. Bu hastalardan özellikle yaşı küçük ve cerrahi işlem esnasında germ hücre sayısı düşük saptananlara, perioperatif LH-RH analogları verilmesi germ hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasını indükleyerek fertilité şansını arttırabilir. Fakat bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Prepubertel erkek çocuklarda androjen seviyesi 2-4

aylıkken ve 4-5 yaşında iken zirve yapar bunun dışında son derece düşüktür (11). Öte yandan testisin inişinde hormonal mekanizma tek başına rol almaz. Bunun en önemli göstergesi tek taraflı inmemiş testislerdir. İnmemiş testislerin pek çoğunda gubernakulumun skrotum iç duvarı dışında farklı yerlere yapıştığı yani ektopik olduğu gösterilmiştir. Yani testisin inişinde anatomik bir engelin rol oynadığı bildirilmiştir. Yani tek taraflı inmemiş testislerde hormonal bozuklukla açıklanamaz (2).

Tek taraflı inmemiş testiste fertilité potansiyelini arttırmak için rutin hormon tedavisi verilmesini haklı çıkaracak sayıda hastadan veri elde edilmiş değildir. İnfertilité kliniklerine başvuran hastaların çok azında tek taraflı inmemiş testis öyküsü vardır.

Kaynaklar:

1. Hadziselimovic F, Herzog B. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Hor. Res* 2001;55:6-10.
2. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, Coughlin MT. Paternity after cryptorchidism : lack of correlation with age at orchidopexy. *BJU* 1995; 75:704-707.
3. Hadziselimovic F, Thommen L, Girard J, Herzog B. The significance of postnatal gonadotropin surge for testicular development in normal and cryptorchid testes. *J Urol*. 1986; 136:274-6.
4. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, Coughlin MT, Bellinger MF, LaPorte RE. Paternity after bilateral cryptorchidism : *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151:260-3.
5. Forest MG, Sizonenko PC, Cathland AM, Bertrand J. Hypophyseogonadal junction in humans during the first year of life. *J Clin Invest*. 1974;53:819-28.
6. Huff DS, Fening DM, Canning DA, Carr MC, Zderic SA, Synder III HM. Abnormal germ cell development in cryptorchidism *Hor Res*. 2001;55:11-17.
7. Huff DS, Hadziselimovic F, Synder III HM, Blythe B, Duckett JW. Histologic maldevelopment of unilaterally in cryptorchid testes and their descended partners *Eur J Pediatr*. 1993;152:11-4.
8. Hadziselimovic F, Emmons LR and Buser MW. A diminished postnatal surge of Ad spermatogonia in cryptorchid infants is additional evidence for hypogonadotropic hypogonadism. *Swiss Med Wkly* 2004;134:381-4.
9. Hadziselimovic F, Hecker E, Herzog B. The value of testicular biopsy in cryptorchidism. *Urol Res*. 1984;12:171.
10. Wilkerson ML, Bartone FF, Fox L, Hadziselimovic F. Fertility potential:a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Hormon Res*. 2001;55:18-29.
11. Rune GM, Mayr J, Neugebauer H. Pattern of certoli cell degeneration in cryptorchid prepubertal testes. *Int J Androl*. 1992; 15:19-31.
12. Hadziselimovic F, Synder HM, Huff D. Impaired gonocyte transformation due to androgen receptor defect. *Pediatrics*. 1999;104:843-4.
13. Huff DS, Hadziselimovic F, Synder HM, Blythe B. Early postnatal testicular maldevelopment in cryptorchidism. *J Urol*. 1991;146:624-26.
14. Hadziselimovic F, Huff D, Duckett J. Treatment of criptorchidism with low doses of busserelin over a 6-months period. *Eur J Pediatr*. 1987; 14 (suppl 2):56-58.
15. Hadziselimovic F, Herzog B. Treatment with a luteinizing hormone releasing hormone analogue after successful orchidopexy markedly improves the chance of fertility later in life. *J Urol*. 1997;158 (suppl 342): 1193-5.
16. Zhang RD, Wen XH, Kong LS, Deng XZ, Pen B, Huang AP, Wan Y. A quantitative study of the effects of experimental unilateral cryptorchidism and subsequent orchiopexy on spermatogenesis in adult rabbit testis. *Reproduction* 2002;124:95-105.
17. Woong KH, Jank HK, Chang HH; Sang WH. Structural evidence against hormonal therapy for cryptorchid testis:abnormal gubernacular attachment.;*J Urol* 2004;171:2427-9.
18. Coughlin MT, Lee PA, Bellinger MF. Age at unilateral orchiopexy :effect of hormon levels and sperm count in adulthood. *J Urol*. 1999;162:986-88
19. Wilkerson ML, Bartone FF, Fox L. Fertility potential:a comparison intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Hormon Res*. 2001;55:18-20.
20. Engler DS, Hosli PO, Bannwart F. Early orchidopexy:prepubertal intratubular germ cell neoplasia and fertility outcome *Urology* 2000;56:144-148.
21. Nagar H and Haddad R. Impact of early orchiopexy on testicular growth. *BJU* 1997;80:334-335.
22. Lugg JA, Penson DF, Sadeghi F. Prevention of seminiferous tubular atrophy in a naturally cryptorchid rat model by early surgical intervention *J Androl* 1996;17:726-32.
23. David G, Bisson JP, Martin -Boyce A, Feneux D. Sperm charecteristics and fertility previously cryptorchid adults. In:Job JCL, editor. *Cryptorchidism, diagnosis and treatment*. Basel:Karger, Ped. Adolesc Endocr.1979;187-194.

Hipospadiasın psiko-seksüel fonksiyonlara etkisi

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

Hipospadias, erkek üretrasının embriyolojik gelişimini tamamlayamamasına denir. Bu konjenital anomali, penis-teki 3 anatomik farklılığı ifade eder. Bunlar;

1. Glans penisin ventralindeki üretral meatusun perine- den glansa kadar olan bir yerden anormal olarak açıl- ması,
2. Penisin ventrale doğru anormal eğilmesi (Kordi),
3. Penisin ventralindeki cildinin gelişme yetersizliği ve dorsalde "hood" şeklinde anormal cilt fazlalığıdır.

Bugün için kullanılan hipospadias anatomik sınıflaması Barcat tarafından 1973 yılında yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre hipospadiaslı olguların %50-70'inde anterior (glan- düler, subkoronal ve koronal) hipospadias vardır (1).

Cecil, hipospadiaslı hastaların işeme ve dölleme fonksi- yonlarını tam olarak sağlayamadığı durumlarda onarılma- sının gerekli olduğunu belirtmiştir (2). Ancak son yıllarda psiko-seksüel olumsuz etkilerinden dolayı tüm olgularda onarım önerilmektedir. Günümüze kadar tanımlanmış 250'den fazla operasyon tekniği vardır. Bu kadar çok ope- rasyon tekniğinin tarif edilmesinin nedeni, son yıllara kadar hipospadias ameliyat sonuçlarının çok başarılı olmamasın- dan kaynaklanmaktadır. Başarısızlıklara neden olabilecek bir çok faktörün varlığı bugün için saptanmıştır. Bu faktör- ler arasında operasyon için uygun yaş seçimi en önemlile- rinden birisidir. Bunun içinde ortak görüş genellikle okul öncesi dönemde yapılmasıdır. Onarım, Amerikan Çocuk Akademisi'nin 1975 yılında yayınladığı bildirisine göre 4- 5 yaşında, Lepore ve Kesler'in yaptıkları çalışmalarında ise 2-6 yaş arasında yapılmasının psikolojik gelişim için en uy- gun yaş olduğunu belirtmişlerdir (3,4). Çünkü ileri yaşlarda yapılan genital cerrahilerin sosyal ve psiko-seksüel gelişi- mi üstüne olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Son yıl- larda ise standart bir yaklaşım için yaş sınırı olarak 1 yaş öncesi yapılmasının gerekliliği savunulmaktadır (5).

Sosyal ve sağlık hizmetlerinin yaygın olarak yapılma- dığı ülkelerde ürogenital anomalileri tanımlama yaşı ge- cikmektedir. Ebeveynler veya doktorlar tarafından hipos-

padiaslı çocukların geç saptanması, bunlarda hem anatomi- k hem de psikolojik problemlere neden olabilecektir. Ayrıca, erişkin yaş grubunda yapılan hipospadias cerrahi- sinin başarı oranı düşük ve morbidite oranının pediatrik yaş grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (6).

Hipospadiasın psiko-seksüel yaşantıya etkisi nedir?

Yirmi yıl öncesine kadar hipospadias ameliyatlarında elde edilen sonuçlar çok başarılı değildi. Ayrıca, bunun sosyal ve psiko-seksüel bozukluklara neden olabileceği göz ardı edilmekteydi. Son yıllarda bu değerlendirmeler yapılmaya başlanmıştır. Ancak yapılan bu çalışmalarda hasta sayılarının az, değerlendirilme ve karşılaştırılma kri- terlerinde standardizasyon olmaması nedeniyle henüz tam bir fikir birliği yoktur.

Erişkin yaş grubundaki bir erkekte hipospadiasın bulun- ması veya onarım yapılacak olması ciddi emosyonel prob- leme neden olmaktadır. Berg ve Sandberg, hipospadiaslı çocuk veya erişkinlerde kendi cinsiyetine karşı bir güven azlığı veya karşı cins davranışların (feminan) gözlenebilece- ğini bildirmişlerdir (7,8). Ayrıca, bunlarda seksüel sapmala- ra neden olabileceği de ileri sürülmüştür. Fakat bugün hi- pospadias ile homoseksüellite arasında bir ilişkinin olduğu kesin olarak saptanmamıştır (9). Bu hastalardaki psiko-se- küel bozuklukların nedeni hipospadiasa bağlı fiziksel rahat- sızlık değil, deformitenin verdiği psikolojik bozukluktan kaynaklandığını Farkas yaptığı çalışmada göstermiştir (10). Özellikle gençlerde bu kaygı çok daha fazla olmaktadır. Bu kaygılar hipospadiaslı gençleri saldırgan, gergin bir kişiliğe sahip olmalarına neden olmaktadır. Ayrıca, hipospadiaslı gençler bu konuların konuşulmasında istekli değildirlir ve konuşulmasından da çok rahatsız olurlar.

Emosyonel sıkıntının temelinde penisteki deformite bulunmaktadır. Bu kaygılarından dolayı hastaların %40'ın- da sosyal davranışlarında bir farklılık olduğu gözlenmiştir (7). Bu hastalar genellikle umuma açık tuvaletleri kullan- mazlar veya sportif aktivite gibi bir grup içinde iç çamaşır-

larını değiştirmek zorunda olmaları onları çok tedirgin eder. Hipospadiaslı erişkinlerde ilk cinsel ilişkiye başlama dürtüsünün baskılandığı bildirilmektedir (11). Bu dürtünün baskılanmasında, penisteki deformitenin partner tarafından fark edilerek reddedilmesi veya bunun bir alay konusu olma korkusu vardır. Berg bir çalışmada ortalama ilk seksüel ilişki başlama yaşı 17.3 olan bir toplumda, hipospadiaslı gençlerde seksüel ilişki başlama yaşını 21 olarak belirtmiştir (11). Mareau hipospadiaslı olan ve olmayan gençlerin seksüel yaşantı ve davranışlarını karşılaştırdığı çalışmada ise bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını belirtmiştir (12). Benzer bir çalışma ile Avellan, mastürbasyon ve seksüel ilişkiye başlama yaşının hipospadiaslı olan veya olmayan gençler arasında farkın olmadığını saptamıştır (13).

Bu hastalardaki onarımın kozmetik açıdan penis ve glansın estetik olması çok önemlidir. Mureau, hipospadias onarımı sırasında yapılan sirkümsizyonun penisin görünümünde anormallik oluşturarak bu hastaların memnuniyetsizliğinde artışa neden olacağını ileri sürmüştür (12). Bu memnuniyetsizliğin nedeni olarak da penis boyunda kılma ve glansdaki deformitenin olduğu şeklinde açıklamıştır. Ancak, Schlossberger adolesan dönemde yapılmış bir sirkümsizyonun memnuniyetsizliğe neden olmayacağını vurgulamıştır (14). Bu hastalarda onarım öncesi peniste meydana gelecek değişiklikler anlatıldığında memnuniyetsizlik çok az veya hiç olmamaktadır. Aho ise hipospadias onarımı sırasında sirkümsizyon yapılanlar ile fimozis gibi başka nedenlere bağlı sirkümsizyon yapılmış olguları karşılaştırdığında, aralarında memnuniyet bakımından bir farkın olmadığını belirtmiştir (15). Bu hastaların normal anatomik lokalizasyonda meatusun olması veya ventraldeki açıklığın kapanması hastanın memnuniyeti üstünde etkili değildir. Hipospadiaslı erişkinlerde peniste estetik bir görüntünün elde edilmesinin, normal fonksiyonun kazanılmasından daha da önemli olduğunu Bracka'nın çalışmada gösterilmiştir (9). Mureau yaptığı bir çalışmada, hastaların kendilerine güveninin penisin estetik görüntüsüyle ilişkili olduğunu ve penisteki görünüm ile ilişkili olarak hastaların %24'ünde seksüel yaklaşmanın inhibe edildiğini ileri sürmüştür (12). Bracka, penisteki deformitelerin tek aşamalı girişimlerde daha fazla olduğunu ve bunun da hasta memnuniyetsizliğine yansıdığını belirtmiştir (16). Ayrıca, iki ve daha fazla aşamalı girişimlerde peniste estetik görünümün daha fazla olacağını ve hasta

memnuniyetini artıracaklarını vurgulamıştır. Diğer taraftan, bu hastaların da görünümle ilgili kaygılarından dolayı cerrahlarını başka girişimlere zorladıkları kesindir. Ancak, sonuçların değerlendirilmesinde hasta ve doktorlar arasında büyük farklılıklar vardır. Bu farklılık gruplara göre değerlendirme kriterlerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Hastalar için en önemli parametreler penisin görünümündeki anormallik ve penis boyutlarındaki kısıklardır. Bunların azaltılması veya kaldırılması için deneyimli ellerde gerekli olan tüm azami gayret gösterilmelidir. Böylece psikolojik ve seksüel problemler minimize edilmiş olacaktır.

Hipospadias veya hipospadias cerrahisinin penisin fiziksel gelişimini geciktirdiğine ait hiçbir kanıt yoktur. Ayrıca, hipospadias ve penis boyunda kısıklık arasında bir ilişkinin olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (17). Ancak, hipospadiaslı olgularda diğer bir kaygı nedeni penisin boyutlarındaki küçüklüktür. Özellikle, proksimal hipospadiaslı olgularda penis boyutlarından dolayı memnuniyetsizlikleri daha fazladır. Bu hastalar genellikle penis boyutlarının yetersiz olduğunu hissederler (18). Penis boyutlarının kısa olması bu hastalar için psikolojik problem oluştursa da seksüel ilişki sırasında bir problem oluşturmamaktadır. Günümüzde seksüel ilişki için ereksiyonda penis boyundaki sınırın 9 cm olduğu bilinmektedir (19).

Seksüel bir ilişki için penis boyutunun problem olabileceği durumlar, genellikle hipospadiasla beraber görülen penisin diğer konjenital anomalilerdir. Bunlar penoskrotal transpozisyon, ambigus genitalia ve penil kurvaturdur. Özellikle, penoskrotal transpozisyon ve ambigus genitalis son derece nadir görülen anomalilerdir. Bu hastalarda seksüel fonksiyonların sağlanması için penis anatomisinin cerrahi olarak düzeltilmesi gereklidir. Bunun için değişik yaklaşımlar tarif edilmiştir. Ancak, bu yaklaşımlar deneyimli ellerde bile birkaç aşamalı cerrahi girişim gerektirir ve komplikasyon oranları yüksektir (20,21). Sosyal yaşama etkisi ve seksüel performansın değerlendirildiği henüz geniş serili ve uzun dönem sonuçlarını gösteren çalışma yoktur.

Hipospadias ile en sık görülen anormali %18-35 oranında penil kurvaturdur. Penil kurvatur, prepusyal fibrosis veya üretral plate'deki anormal fibrotik mezenşimal dokuların olması veya bazen de kavernoza dokulardaki anormal gelişmeler nedeniyle penisin ventrale doğru eğikliğini ifade eder. Genellikle kordi, seksüel ilişkiyi engelleyecek veya kurvatur açısının 30°'nin üstünde olması şeklinde tanımlanmıştır. Kordili hipospadiaslarda kordiyeye neden

olan fibrotik dokuların ciddi olarak temizlenmesinin gerekliliği tartışılmaktadır. Bugün için daha yaygın olarak Nesbit veya Heineke-Mikulicz plikasyon teknikleri kullanılmaktadır. Bunların da başarısız olduğu durumlarda, daha invaziv greft ve flep teknikleri, total penil disassembly ve korporoplasti teknikleri uygulanabilir (3,21,22). Bu yaklaşımlar sırasında artifisyel ereksiyon mutlaka yapılmalıdır. Penil kurvaturun, hipospadias onarım ameliyatlarından sonra da oluşabileceği bildirilmiştir. Kordinin şiddetine göre değişmekle birlikte görülme sıklığını %50 olarak bildiren yayınlar vardır (22).

Hipospadias onarımı sonrası psiko-seksüel bozukluklara neden olabilecek diğer bir neden de anormal ejakülasyon olmasıdır. Kalitesiz bir ejakülasyonun olması bu hastalar için penis deformitesi kadar önemlidir. Bu durum, özellikle penoskrotal hipospadiaslılarda sık olarak görülebilir. Bu hastalarda uzun ve gevşek derilerden yapılmış neoüretra korpus spongiosum tarafından yeterince desteklenmediği durumlarda ejakülasyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Ayrıca, mega-üretra gibi neo-üretra kalibrasyonundaki düzensizlikler de ejakülasyon bozukluğuna neden olabilir (19).

Hipospadiasın fertilizasyon üstüne etkisinin araştırıldığı

çok az sayıda çalışma vardır. Bracka yaptığı bir çalışmada, oligospermiye neden olacak inmemiş testis, varikosel, testis travması ve torsiyonu, kromozom anomalisi ile hipospadiası olan ve/veya onarımı yapılmış hastalardaki oligospermi görülme oranının, hipospadiası olmadan bu patolojilerin bulunduğu olgulardaki orana benzer olduğunu saptamıştır (19).

Çocuk cerrahları arasında hipospadias onarımı için uygun yaşı 18 ay ile 3 yaş arasında olduğu belirtilmiştir. Ancak, yapılacak tedavinin seksüel kimliğin farkına varmadan bitirilmesinin uygun olacağı düşüncesi hakimdir (16). Ayrıca çocuklarda ebeveynlerine karşı güvensizlik ve kastrasyon duygusu nedeniyle, bu operasyonların erken dönemde yapılmasının gerekliliği Berg tarafından vurgulanmıştır (23). Bugün için operasyona başlama ve bitirme yaşı, tek veya çok aşamalı tekniklerin seçimi ve oluşacak komplikasyonların hipospadiaslı olguların sosyal ve psiko-seksüel yaşamlarına etkisinin olduğunu bilmekteyiz. Tüm bu çalışmalardan çıkartılan ortak sonuç, hipospadiaslı olguların uzun dönem sonuçlarına yansıyacak en önemli psiko-seksüel bozukluğun “deforme penis görünümünün” olması kaygısıdır. Bunun en aza indirilmesi deneyimli ellerde, uygun tedavi tekniklerinin seçilerek ve uygun zamanda yapılması ile sağlanacaktır.

Kaynaklar:

- Retik AB, Borer JG: Hypospadias. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds), *Campbell's Urology*, 8th edn, WB Saunders, Philadelphia, 2002, pp 2284-2331.
- Cecil AB: Surgery of hypospadias and epispadias in male. *J Urol* 1932; 27:507-537.
- Kelalis P, Bunge R, Barkin M: The timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to undescended testes and hypospadias. *Pediatrics* 1975; 56: 479-483.
- Lepore AG, Kesler RW: Behavior of children undergoing hypospadias repair. *J Urol* 1979; 122: 68-70.
- Hensle TW, Tennenbaum SY, Reiley EA, Pollard J: Hypospadias repair in adults: adventures and misadventures. *J Urol* 2001; 165: 77-79.
- Senkul T, Karademir K, Iseri C, Erden D, Baykal K, Adayener C: Hypospadias in adult. *Urol* 2002; 60: 1059-1062.
- Berg R, Berg G: Penile malformation, gender identity and sexual orientation. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 68: 154-166.
- Sandberg DE, Meyer-Bahlburg HF, Aranof GS, Sconzo JM, Hensle TW: Boys with hypospadias: a survey of behavioural difficulties. *J Padiatr Psychol* 1989; 14: 491-514.
- Bracka A: A long-term view of hypospadias. *Br J Plast Surg* 1989; 42: 251-255.
- Farkas LG, Hynie J: After effects of hypospadias repair in childhood. *Postgrad Med* 1970; 47: 103-105.
- Berg R, Svensson J, Astrom G: Social and sexual adjustment of men operated for hypospadias during childhood: a controlled study. *J Urol* 1981; 125: 313-317.
- Mureau MA, Slijper FM, van der Meulen JC, Verhulst FC, Slob AK: Psychosexual adjustment of men who underwent hypospadias repair: a norm-related study. *J Urol* 1995; 154: 1351-1355.
- Avellan L: The development of puberty, sexual debut and sexual function of hypospadias. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1976; 10: 29-44.
- Schlossberger NM, Turner RA, Irwin CE Jr: Early adolescent knowledge and attitudes about circumcision: methods and implications for research. *J Adolesc Health* 1992; 13: 293-297.
- Aho MO, Tammela OK, Somppi EM, Tammela TL: Sexual and social life of men operated in childhood for hypospadias and phimosis. A comparative study. *Eur Urol* 2000; 37: 95-100.
- Bracka A: Hypospadias repair: the two-stage alternative. *Br J Urol* 1995; 76: 31-41.
- Mureau MA, Slijper FM, Nijman RJ, Van der Meulen JC, Verhulst FC, Slob AK: Psychosexual adjustment of children and adolescents after different types of hypospadias surgery: a norm-related study. *J Urol* 1995; 154: 1902-1907.
- Eberle J, Ueberreiter S, Radmayr C, Janetschek G, Marberger H, Bartsch G: Posterior hypospadias: long-term followup after reconstructive surgery in the male direction. *J Urol* 1993; 150: 1474-1477.
- Bracka A: Sexuality after hypospadias repair. *BJU Int* 1999; 83 (Suppl 3): 29-33.
- Shima H, Ikoma F, Terakawa T, Satoh Y, Nagata H, Shimada K, Nagano S: Developmental anomalies associated with hypospadias. *J Urol* 1979; 122: 619-621.
- Barcat J: Current concept of treatment. In: *Plastic and reconstructive surgery of genital area*. Edited by CE Horton. Boston: Little-Brown, Boston, 1973; pp 249-63.
- Wu WH, Chuang JH, Ting YC, Lee SY, Hsieh CS: Developmental anomalies and disabilities associated with hypospadias. *J Urol* 2002; 168: 229-232.
- Berg G, Berg R: Castration complex. Evidence from men operated for hypospadias. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 68: 143-153.

Y-Kromozom mikrolelesyonu ve TESE

Dr. Mehmet Çetinkaya, Prof. Dr. Hamdi Özkara
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Y-kromozom mikrolelesyonu son zamanlarda erkek infertilitesine neden olan spermatogenetik yetmezliğin sebebi olarak bulunmuştur. Klinefelter sendromundan sonra, Y-kromozom mikrolelesyonları erkek infertilitesinin en yaygın ikinci sebebidir. Son on yılda, dünyanın her yerinde infertil hastalarda mikrolelesyonu tanımlayan birçok çalışma yapılmıştır ve delesyonların moleküler teşhisi, erkek infertilite grubunda rutin uygulanan önemli bir diagnostik test olmuştur (1-4).

Y-kromozomunun erkek-ölgül-bölge kısmı (male-specific region of the Y), Y kromozomunun %95'ini kapsar ve pseudotozomal bölgelerin yanındadır. Sentromerden başlayarak sırasıyla AZFa, AZFb, AZFc gibi alt gruplara ayrılır. Y-Kromozon mikro-delesyon insidansı hastaların seçim kriterlerine bağlı olarak infertil erkeklerde oldukça yaygındır. Azoospermik erkekler oligozoospermik erkeklerden daha yüksek mikrolelesyon insidansına sahiptir. İnfertil popülasyonda Y-kromozom mikrolelesyon insidansı %1 ile %55 arasında oldukça geniş bir yarımda dağılım göstermektedir (5,6). Çalışmalara dahil edilen hastaların dahil olma kriterleri, hastaların klinik tanımlanmaları, delesyonların hatalı tespit edilmesi, popülasyondaki varyasyonlar bu oranları etkileyebilmektedir. Üç Avrupa ülkesi (İtalya, Fransa, Danimarka) ve bir Avrupa dışı (İran) kaynaklı hasta popülasyonunda, benzer primerler kullanılarak ve infertilite kriterleri (idiyopatik ve non-idiyoptik) homojen tutularak yapılan araştırmada delesyon frekansı sadece %1.5 ile %10.8 arasında değişkenlik göstermiştir (5,6). Non-obstrüktif azoospermili erkeklerde %15-20 arasında bildirilmiştir (7). En yüksek delesyon oranı azoospermik hasta grubunda tespit edilmiştir. İdiyopatik şiddetli oligo ve azoospermik hasta grubu %10-18 arasında olmak üzere daha homojen bir delesyon frekansı göstermiştir. Ayrıca delesyon sıklığındaki değişkenliğin çalışılan popülasyonun etnik ve jeografik farklılıkları dışındaki özelliklerine de bağlı olduğu gösterilmiştir (8,9).

Üç AZF bölgesi delesyonları farklı sıklıklarda görülür.

Münster'deki Reproductive Medicine kuruluşuna göre (Y-kromozamlu 34 hastaya dayanarak) AZFc bölgesi delesyonu en büyük gruptur (tamamının %79'u), %9'luk AZFb, %6'luk AZFbc, %3'lük AZFa ve %3'lük AZFabc ile sıralanır.

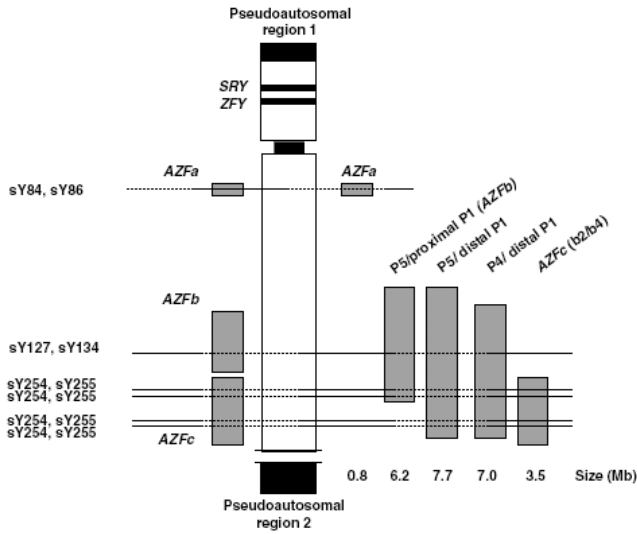
Normospermik erkeklerde yüksek oranlarda delesyon bildirilmediği için, Y mikrolelesyonları spermatogenetik yetmezlikte spesifiktir. Fertilite, Y delesyonları ile bağdaşabilir, çünkü düşük sperm sayılarında bile, kadının fertilitte durumuna bağlı olarak, fertilizasyon gerçekleşebilir. Y delesyonlarını, infertilite sebebinden çok oligo/azoospermisi nedeni olarak düşünmek daha uygundur (10).

AZFa, AZFb, AZFc bölgelerinin mikrolelesyonlarının teşhisinde en iyi seçim multiplex PCR reaksiyonları olmalıdır ve bu yöntem ile PCR primer setleri en az şunları kapsamalıdır: sY14 (SRY), ZFX/ZFY, sY84, sY86, sY127, sY134, sY254, sY255 (11). Bu primerlerin Y-kromozomundaki yeri şekil-1 de belirtilmiştir. Bu primer setin kullanımı klinikle ilişkili delesyonların ve AZF bölgelerindeki literatürde belirtilen delesyonların %95'ten çoğunun ortaya çıkarılmasını mümkün kılar ve rutin diagnostik testler için yeterlidir. Bu primer setlerin bütün laboratuvarlar tarafından kabul edilmesi güçlü bir şekilde tavsiye edilir.

AZFa bölgesinin tam delesyonu sertoli cell only (SCO) sendromu ve azoospermisi ile sonuçlanır ve bu kişilerde intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) için testiküler sperm elde etmenin gerçek imkansızlığını gösterir (1,12-15).

AZFb ve AZFbc'nin tam delesyonu, azoospermisiyle sonuçlanan spermatogenetik duraklama veya SCO ile karakterize olur ve AZFa bölgesinin tam delesyonuna benzer olarak, bu hastalarda TESE çalışmalarıyla hiç sperm bulunamadığı birçok raporda belirtilmiştir (12,15). AZFa'nın tam delesyonunda olduğu gibi AZFb ya da AZFbc'nin tam delesyonu, bu kişilerde sperm elde etmenin imkansızlığını gösterir ve bu hastalara ICSI önerilmemelidir.

AZFc bölgesindeki delesyonun çeşitli klinik ve histolojik fenotip ile ilişkili olduğunu gösteren yazılar vardır (16-18). Genel olarak AZFc delesyonu rezidüel spermatoge-



Şekil 1: Y-Kromozomunun ve güncel delesyon modellerinin şematik görünümü. Bu model Vogt ve arkadaşları tarafından (1996) önerilmiştir. AZFa, AZFb, AZFc olmak üzere üç alt bölgeye ayrılmıştır ve kromozomun solunda yer almaktadır. Repping ve ark. (2002)'nin modeli de kromozomun sağ tarafında yer almaktadır. STS (sequence-tagged sites) primerlerinin yerleri de yatay çizgisel olarak gösterilmiştir.

nesis (sperm bulunabileceği) ile bağdaşır. AZFc delesyonları azoo-spermi'li ya da şiddetli oligozoospermi'li erkeklerde bulunabilir ve nadir vakalarda erkek çocuklara da doğal olarak geçebilir (19). Azoospermik ve AZFc delesyonlu erkeklerde, TESE ile sperm elde etme şansı oldukça yüksektir ve bu kişilere ICSI uygulanabilir (20-28). Bu hastaların çocukları AZFc delesyonlu olacaktır.

Y-kromozomundaki mikro delesyonların teşhisi, hastaların azoospermi/ oligozoospermi nedeninin anlaşılmasına ve prognozun formüle edilmesine imkan verir. Hangi hastalarda Y-kromozomunun moleküler görüntülemesi yapılmalıdır? Günümüzde yapılan birçok çalışma göstermiştir ki, kural olarak azoospermili veya sperm konsantrasyonu <1 milyon ml olanlarda klinikle ilişkili delesyonlar tespit edilmiştir. Sperm konsantrasyonu 1-5 milyon ml arası olan infertil erkeklerde delesyonlar çok nadirdir (4,29). Hastalar SCO gibi testiküler histolojilerine göre seçildiğinde mikrodelesyon insidansı daha yüksek olmasına rağmen kesin se-

çim kriteri verilemez (13,29). Genel olarak, kromozomal bozukluğu, obstrüktif azoo-spermi ve hipogonadotropik hipo-gonadizmi olan hastalarda Y-kromozomunun moleküler analizi belirtilmemiştir ve olağan klinik parametreler (hormon seviyesi, testiküler hacim, varikosel, inmemiş testis, enfeksiyonlar gibi) tahmini bir değere sahip değildir (18,30-32). ICSI veya TESE/ICSI adayı olan azoospermi ya da şiddetli oligozoospermili hastalara delesyon analizi önerilmelidir çünkü AZFa, AZFb, AZFbc bölgesinin delesyonlarında TESE önerilmemelidir. Ayrıca AZFc delesyonları yardımcı üreme teknikleri ile erkek çocuğa geçmektedir (18,20,21,27). Sonuç olarak, delesyon teşhisinin prognostik bir değeri vardır ve tedavi seçeneklerini etkileyebilir. Bozuk spermatogenezli çocuk sahibi olma riski hakkında bilgi sağlamak için genetik danışmanlık zorunludur. Bununla birlikte fenotipi tam olarak tahmin edilemez bunun nedeni ise çocuğun ve babanın fertilitate potansiyeli ile üreme fonksiyonları üzerindeki çevresel faktörlerin etkisi ve farklı genetik geçmişidir. Baba delesyonlu ve azoospermi- li biri olmasına karşın TESE+ICSI sonucu olan oğlunda delesyon ve azoospermi görülmeyebilir (33).

Siffroi ve ark. yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada Y mikrolelesyonu olan erkeklerin spermalarının seks kromozom açısından nullizomik olduğunu göstermiştir (33). Bu sonuç 45,XO gibi Turner sendromu veya seks kromozom mozaizmi ile ilişkili diğer fenotipik anomalilerin gelişebileceği riskini göstermektedir. Seksüel ambigus ve/veya Turner stigmaları olan mozaik 46,XY/45XO taşıyıcısı olan hastalarda Y mikrolelesyon araştırması yüksek oranda (%33) AZFc delesyonlarını göstermiştir (34). Bu bulgu bazı Yq mikrolelesyonlarının genel olarak Y kromozom instabilitesini bozarak 45,XO hücre dizilerinin oluşması ile ilişkili olduğunu öngörmektedir. Bu nedenle seks kromozom mozaizmi olan embriyoların transferini engellemek için pre-implantasyon genetik tanı ile bu durumun ortaya konulması çiftlere önerilmelidir. Şiddetli erkek infertilitesi gibi nedenlerle ICSI uygulanarak elde edilen bebeklerde karyotip ve mikrolelesyon taraması yapılarak incelenmelidir.

Kaynaklar:

- Vogt P. H., Edelmann A., Kirsch S., Henegariu O., Hirschmann P., Kiesewetter F, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Human Molecular Genetics* 1996; 5: 933-943.
- Vogt P. H. Human chromosome deletions in Yq11, AZF candidate genes and male infertility: history and update. *Molecular Human Reproduction* 1998; 4: 739-744.
- Krausz C, & McElreavey K. Y chromosome and male infertility. *Frontiers in Bioscience* 1999; 4: E1-E8.
- Maurer B. & Simoni M. Y chromosome microdeletion screening in infertile men. *Journal of Endocrinological Investigation* 2000; 23: 664-670.
- van der Ven K, Montag M, Peschka B, Leygraaf J, Schwanitz G, Haidl G, Krebs D, van der Ven H. Combined cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening in males undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Mol Hum Reprod.* 1997 Aug;3(8): 699-704
- Foresta C, Ferlin A, Garolla A, Moro E, Pistorello M, Barbaux S, Rossato M. High frequency of well-defined Y-chromosome deletions in idiopathic Sertoli cell-only syndrome. *Hum Reprod.* 1998 Feb;13(2): 302-7.
- Tsujimura, Matsumiya K, Takao Y, Miyagawa Y, Koga M, Takeyama M, *Int J Androl.* 2004 Apr;27(2):76-81
- Krausz C, Quintana-Murci L, Barbaux S, Siffroi JP, Rouba H, Delafontaine D, Souleyreau-Therville N, Arvis G, Antoine JM, Erdei E, Taar JP, Tar A, Jeandidier E, Plessis G, Bourgeron T, Dadoune JP, Fellous M, McElreavey K. A high frequency of Y chromosome deletions in males with nonidiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Oct;84(10):3606-12
- Krausz C, McElreavey K. Y chromosome microdeletions in 'fertile' males. *Hum Reprod.* 2001 Jun;16(6):1306-7.
- Krausz C, Forti G, & McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *International Journal of Andrology* 2003;26: 70-75.
- Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. *International journal of andrology* 2004; 27: 240-249.
- Krausz C, Quintana-Murci L, & McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Human Reproduction* 2000;15: 1431-1434.
- Kamp C, Huellen K, Fernandes S, Sousa M, Schlegel P. N, Mielnik A, et al. High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome. *Molecular Human Reproduction* 2001;7: 987-994.
- Kleiman S. E, Bar-Shira Maymon B, Yogev L, Paz G, & Yavetz H. The prognostic role of the extent of Y microdeletion on spermatogenesis and maturity of Sertoli cells. *Human Reproduction* 2001;16: 399-402.
- Hopps C. V, Mielnik A, Goldstein M, Palermo G. D, Rosenwaks Z, & Schlegel P. N. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Human Reproduction* 2003;18: 1660-1665.
- Reijo R, Alagappan R. K, Patrizio P, & Page D. C. Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet* 1996;347: 1290-1293.
- Luetjens C. M, Gromoll J, Engelhardt M, Von Eckardstein S, Bergmann M, Nieschlag E, & Simoni M. Manifestation of Y-chromosomal deletions in the human testis: a morphometrical and immunohistochemical evaluation. *Human Reproduction* 2002;17: 2258-2266.
- Oates R. D, Silber S, Brown L. G, & Page D. C. Clinical characterization of 42 oligospermic or azospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. *Human Reproduction* 2002;17: 2813-2824.
- Kuhnert B, Gromoll J, Kostova E, Tschanner P, Luetjens C. M, Simoni M, & Nieschlag E. Natural transmission of an AZFc Y-chromosomal microdeletion from father to his sons. *Human Reproduction* 2004;19: 886-888.
- Kent-First M. G, Kol S, Muallem A, Ofir R, Manor D, Blazer S, First N, & Itskovitz-Eldor J. The incidence and possible relevance of Y-linked microdeletions in babies born after intracytoplasmic sperm injection and their infertile fathers. *Molecular Human Reproduction* 1996;2: 943-950.
- Mulhall J. P, Reijo R, Alagappan R, Brown L, Page D, Carson R, & Oates R. D. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 1997;12: 503-508.
- Jiang M. C, Lien Y. R, Chen S. U, Ko T. M, Ho H. N, & Yang Y. S. Transmission of de novo mutations of the deleted in azoospermia genes from a severely oligozoospermic male to a son via intracytoplasmic sperm injection. *Fertility & Sterility* 1999;71: 1029-1032.
- Kamischke A, Gromoll J, Simoni M, Behre H. M, & Nieschlag E. Transmission of a Y chromosomal deletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) and chromodomain (CDY1) genes from father to son through intracytoplasmic sperm injection: case report. *Human Reproduction* 1999;14: 2320- 2322.
- Kleiman S. E, Yogev L, Gamzu R, Hauser R, Botchan A, Paz G, Lessing J. B, Yaron, Y, & Yavetz H. Three-generation evaluation of Y-chromosome microdeletion. *Journal of Andrology* 1999;20: 394-398.
- Page D. C, Silber S, & Brown L. G. Men with infertility caused by AZFc deletion can produce sons by intracytoplasmic sperm injection, but are likely to transmit the deletion and infertility. *Human Reproduction* 1999;14: 1722-1726.
- Cram D. S, Ma K, Bhasin S, Arias J, Pandjaitan M, Chu B, et al. Y chromosome analysis of infertile men and their sons conceived through intracytoplasmic sperm injection: vertical transmission of deletions and rarity of de novo deletions. *Fertility and Sterility* 2000;74: 909-915.
- van Golde R. J, Wetzels A. M, de Graaf R, Tuerlings J. H, Braat, D. D, & Kremer J. A. Decreased fertilization rate and embryo quality after ICSI in oligozoospermic men with microdeletions in the azoospermia factor c region of the Y chromosome. *Human Reproduction* 2001;16: 289-292.
- Peterlin B, Kunj T, Sinkovec J, Gligorievska N, & Zorn B. Screening for Y chromosome microdeletions in 226 Slovenian subfertile men. *Human Reproduction* 2002;17: 17-24.
- Foresta C, Moro E, & Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocrine Reviews* 2001;22: 226-239.
- Maurer B, Gromoll J, Simoni M, & Nieschlag E. Prevalence of Y chromosome microdeletions in infertile men who consulted a tertiary care medical centre: the Münster experience. *Andrologia* 2001;33: 27-33.
- Frydelund-Larsen L, Krausz C, Leffers H, Andersson A. M, Carlsen E, Bangsboell S, McElreavey K, Skakkebaek N. E, & Rajpert-De Meyts E. Inhibin B: a marker for the functional state of the seminiferous epithelium in patients with azoospermia factor c microdeletions. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87: 5618-5624.
- Tomasi P. A, Oates R, Brown L, Delitala G, & Page D. C. The pituitary-testicular axis in Klinefelter's syndrome and in oligo-azoospermic patients with and without deletions of the Y chromosome long arm. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2003;59:214- 222.
- Siffroi J. P, Le Bourhis C, Krausz C, Barbaux S, Quintana-Murci L, Kanafani S, et al. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. *Human Reproduction* 2000;15: 2559-2562.
- Patsalis PC, Sismani C, Quintana-Murci L, Taleb-Bekkouché F, Krausz C, McElreavey K. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *Lancet.* 2002 Oct 19;360(9341):1222-4

Sperm dondurma: Yardımcı üreme tekniklerindeki uygulamalar

Uzm. Dr. Lütfi Tunç, Prof. Dr. İbrahim Bozkırlı
GÜTF Üroloji AD

Sperm hücreleri dondurularak canlı olarak uzun yıllar saklanabilir ve istenildiğinde çözülerek yardımcı üreme tekniklerinde kullanılabilir. Spermin dondurularak saklanmasına kriyoprezervasyon denir (1). Kriyoprezervasyon işlemindeki amaç çok düşük ısıda canlı bir hücre veya dokunun, minimum hasarla ve fonksiyon kaybı olmaksızın uzun süreli saklanmasıdır (2). Bu dondurma işleminin yapıldığı laboratuarlara Sperm Bankası adı verilir.

Sperm ve dondurucu hava sıcaklığı ile ilgili ilk gözlemlerin 1770 yıllarda yapıldığı bildirilmiştir. 1866 yılında ilk kez insan sperminin dondurularak saklanması fikri ortaya atılmıştır. 1940 yılında Londra’da Sir Alan Parker ve arkadaşları kümes hayvanı spermatozoa’sını dondurarak saklamak istemişler, fakat çok başarılı olamamışlardır. Araştırmacılar semen örneğini dondurmak için levüloz içine koyarlarken, tesadüfen gliserol, albümin ve sudan oluşan karışım içerisine koymuşlar ve semen örneğini dondurmaya başarmışlardır (1948). Dondurulmuş çözölmüş sperm kullanılarak elde edilen ilk gebelik 1953 yılında bildirilmiştir. 1960 yılında sperm dondurma ve saklamada sıvı nitrojen kullanılmaya başlanmıştır. 1961 yılında Audrey Smith yayınladığı makalede, boğa spermini gliserol kullanarak dondurduğunu ve donmuş bu spermin çözölüp kullanılması ile başarılı gebelik elde ettiğini bildirmesi ile bu konudaki çalışmalar hızlanmıştır. Bu konudaki çalışmaların ilk başlarda hayvanlarda yapılmış olmasının sebebi sağlıklı, verimli ve iyi cins hayvanların üretilmesi ve bunların nesillerinin devamlılığının sağlanmasıdır.

İlk hücre dondurma bankası 1972 yılında kurulmuştur. Bir yıldan fazla süredir saklanan sperm ile doğan ilk sağlıklı bebek 1973 yılında dünyaya gelmiştir. Tyler Tıp Merkezinde 20 yıldır saklanmakta olan sperm ile canlı bir bebek doğumu 1998 yılında sağlanmıştır.

Kriyoprezervasyondaki asıl amaç canlı türlerinin oosit ve spermlerinin dondurulabilmesi ve nadir rastlanan türlerin devamlılığının sağlanmasıdır.

Kriyoprezervasyonun Üroloji’deki kullanım amaçları sı-

ralanacak olur ise; sperm parametreleri normal olup, kemoterapi, radyoterapi veya spermatogenezi inhibe edecek ilaçların kullanım öncesinde ejakülattan sperm alınıp saklanması, testis veya prostat cerrahisi öncesinde ejakülattan sperm alınıp saklanması, obstrüktif azoospermiden şüphelenilen ve yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) kullanılması planlanan hastalarda öncesinde testisin histopatolojisi hakkında bilgi sahibi olunması, eşi hazırlanmamış olan nonobstrüktif azoospermik hastalarda testiküler sperm ekstraksiyon (TESE) ile bulunan spermlerin saklanması, donor sperm bankası amacıyla alınan örneğin saklanması, YÜT planlanan hastanın psikojenik faktörler gibi sebepler nedeniyle işlem günü örnek alınma problemi olabileceği düşünülüyorsa öncesinde örnek alınıp saklanması, azoospermik hastalarda başarılı veya başarısız bir işlem sonrasında istenen gebeliklerde cerrahi işlemi tekrarlamak için saklanan örneğin kullanılması ve prepubertal dönemde malignensi sebebiyle kemoterapi yada radyoterapi alınacaksa testisten örnek alınıp saklanmasıdır (3,4).

Kriyobiyolojinin temelindeki amaç hücre dondurulurken izotonik bir ortam olması, ısının azalmasına bağlı olarak su moleküllerinin sayısının azalması, ortamın ozmolaritesinin artması ve oluşan hipertonic ortamda hücrenin su kaybetmesi sonucu hücrede dehidrasyon olmasıdır.

Dehidrasyon hızı hücrenin canlılığının devamı için önemlidir. Dehidrasyon hızını belirleyen parametreler şunlardır: 1- Suya karşı plazma membran geçirgenliğinin yeterliliği (Lp), 2- Kriyoprotektanların tipi (PCPA), 3- Kriyoprotektanların aktivasyon enerjileridir (Ea)(2).

Memeli türlerinin sperm kriyoprezervasyonunda cevap bekleyen bir çok soru vardır. Hücre canlılığının devamı için soğutma ve ısıtma hızı ne olmalıdır? Kriyoprotektan tipi ve konsantrasyonu ne olmalıdır ve kriyoprotektan eklenme ve çıkarılma metodu ne olmalıdır?

Kriyobiyolojide soğutma hızı dondurma işlemi sırasında çok hızlı olursa hücre içindeki su dışarı çıkamaz ve intrasel-

lüler buzlanma olur ve hücre ölebilir. Dondurma işlemi çok yavaş olursa, zararsız hücre dışı buzlanma gerçekleşirken, ortamın ozmolalitesindeki artış ve hücrenin dehidrate olması hücre hasarına veya ölmesine sebep olabilir.

Buz oluşmaması sebebiyle düşük soğutma hızı tercih edilirken, bu yöntemin en büyük dezavantajı uzun süre yüksek ozmolarite ile karşı karşıya kalan hücrede membran lipoproteinlerinde denatürasyona yol açarak, sitoliz yapmasıdır(5). Merymann 1977 yılında, her hücrenin maksimum sıvı kaybetme kapasitesi olduğunu ve bu eşik değeri aşıldığında hücrenin canlılığını kaybedebileceğini "Minumum hücre teorisi" ile açıklamıştır (6).

Hızlı soğutmada enerji kaybı çok olur. Azalan enerji ile hücre suyunun yeteri kadar dışarı atılamaması sonucu hücre içinde çok fazla su kalır, bu da hücre içi buzlanmaya ve hücre ölümüne neden olur. Dolayısıyla optimal bir soğutma hızı kullanılmalıdır. İşleme alınacak hücrenin fiziki ve kimyasal özellikleri iyi bilinmelidir.

Kriyoprezervasyon teknikleri arasında en yaygın olarak kullanılan yöntem -30 dereceye kadar yavaş soğutma sonra hızlı olarak ısıyı -196 dereceye kadar düşürmektir. Kriyoprezervasyon sırasında kullanılan sitoprotektif ajanlar gliserol, dimetilsülfoksit, etilen glikol, methanol, propilen glikol ve 1,2 propandiol'dir (2,7). Sitoprotektanlar sudan daha yavaş olarak hücre membranından pasif olarak geçebilirler ve suyun yerini alırlar. Sitoprotektanlarla karşılaşan hücreden kimyasal dengenin devamlılığı için su çıkışı olur ve hücre büzülür. Dolayısıyla bu maddelerin eklenmesi ve çıkarılması esnasında ozmotik dengesizliğin oluşması kaçınılmazdır. Hücreler potansiyel olarak şişerek parçalanma tehlikesi altındadır. Sitoprotektanların eklenmesi hücredeki suyu azaltacağı için buz kristali oluşma şansını da azaltır. Sitoprotektanlar ancak yüksek dozlarda toksik etki gösterirler. Dimetilsülfoksit testiküler dokunun saklanması 1,2 propenediol ve gliserolden daha iyidir (8).

Sperm hücresinin dondurulmasında kullanılan bir diğer yöntem de vitrifikasyon (camlaşma) tekniğidir. Bu yöntemde viskozitenin artarak bir su bazlı çözeltinin sıvıdan katıya dönüşmesi sağlanır. Vitrifikasyon yavaş dehidratasyon ortamı yerine çok yüksek ozmolarite ortamının kullanıldığı çok hızlı dondurma yöntemidir. Çok hızlı dehidratasyon sonrası örnekler doğrudan sıvı azota yerleştirilir. Su kristalize olmaz ve buz oluşmaz. Bütün yapı vitreus haline dönüşür (9).

Vitrifikasyon ve klasik donma yöntemi (konvansiyonel

soğutma) karşılaştırıldığında vitrifikasyon sırasında, donmaya zıt olarak, çok daha yüksek başlangıç konsantrasyonunu gereklidir. Ancak daha sonra konsantrasyon artmaz çünkü donma söz konusu değildir. Her iki teknikte de en yüksek tolere edilebilen konsantrasyon aranır. Donmada tuz konsantrasyonunun azaltılması, vitrifikasyonda ise donma olmadan vitröz hale gelmesi amaçlanır.

Vitrifikasyonda gliserolden daha çok propan-1,2-diol veya butan-2,3-diol tercih edilir. Yapılan çalışmalarda konvansiyonel soğutma metodu ile vitrifikasyon karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiştir (10). Bazı çalışmalar vitrifikasyonun ucuz, kolay ve başarılı olduğuna dair sonuçlar ileri sürmüş olsalar da, bu konuda henüz netlik sağlanmamıştır (11,12).

Kryoprotektanların toksisitesi azdır. Kryoprotektanlar yüksek dozlarda tolere edilebilen, NaCl'den daha zararsız maddelerdir. Kryoprotektanlar oda sıcaklığı yerine sıklıkla 0 - 4C derecede eklenir. Bu sayede sıcaklığın kimyasal toksisiteye olan katkısından kurtulmuş olunur.

Spermin evresine spesifik kriyoprezervasyon yapılabilir. Spermatozoa testisten çıktıktan sonra plazma membran lipid ve proteinlerinde fiziksel ve kimyasal değişiklikler olur. Değişik maturasyon evresindeki spermatozoalar farklı kriyobiyojik özellikler gösterirler ve farklı dondurma-çözme yöntemi gerekir. Ejakülat sperminin dondurma ve çözme sensitivitesi epididimal sperm ve testiküler spermden daha yüksektir.

Kriyoprezervasyon sırasında sperm yaralanması olabilir. Sperm motilitesi azalabilir, sperm oosit füzyon kapasitesi azalabilir veya plazma membran lipid peroksidasyonuna bağlı olarak fertilizasyon azalabilir. Bunların sebebi serbest oksijen radikallerinin (hidrojen peroksit, vs) üretiminin artmasıdır (13). YÜT tekniklerinin uygulanması sırasında insan sperminin mekanik strese (pipetleme, karıştırma ve santrifüj) dayanıklı olması sebebiyle çok problem yaşanmaz. Kriyoprezervasyonda bakteriyel, viral ya da mantar enfeksiyonları görülebilir (14). Sperm dondurmanın sperm motilitesi ve canlılığı üzerine olumsuz etkisi olabilir. Bunu önlemek için bazı araştırmacılar kültür ortamına koruyucu olarak askorbik asit, katalaz, E vitamini, vs gibi antioksidanların eklenmesini önerirler (15).

Spermin dondurulması ve çözülmesi sırasında spermeler zenginleştirilmiş medium içerisine konulur ve dondurma sırasında dondurma solüsyonu damla damla eklenir. Sperm için küçük hacimli (0.5 ml) kaplar (straw), doku-

lar için ise tüpler (kriyovial) kullanılır. Çözme işleminde örnek oda ısısında 5 dakika bekletilir. Eşit hacimdeki yıkama solüsyonundan damla damla eklenerek karıştırılır. Santrifüjle süpernatant uzaklaştırılır ve kalan pellet dilüe edilerek kullanılır. Pentoksifilin adenozin ve fertilizasyon başlatıcı peptid, akrozom kaybını önler ve sperm motilitesi için gerekli olan hücre içi kalsiyum miktarını sabit tutar (7,16).

TESE ile alınan doku örneği 0.5 mL HEPES- buffered medium içerisine konulur. Modifiye Earle's dengeli tuz solüsyonu, %0.4 insan serum albümin ve sitoprotektan olarak da %15'lik gliserol eklenir. Planer Kryo10 II- I ekipman ile dondurma sağlanır. Sıvı azot tankına konulan örnek ilk 5 dakikada -30 dereceye kadar soğutulur, takiben 55 dakikada -150 dereceye kadar soğutulur.

TESE sonrası çözme işleminde mekanik veya enzimatik yöntem kullanılır. Enzimatik metotta 37 derecedeki su içerisinde 3-5 dakika bekletilir. 1 mL sperm hazırlama solüsyonunda, 2 saat %5'lik CO₂ ortamında, 37 derecede, 0.8 mg kollajenaz tip A1 ve 0.2 µg tripsin inhibitörü eklenerek inkübe edilir. Alınan örnek 0.2 µm Sartorius filtrelerinden süzülür. 2 saat gaz inkübatöründe bekletilir, 800g'de 10 dk. santrifüj edilir. Spermatozoalar 5 µL Ham's F-10 medium içerisine konulur. Mekanik metotta örnek 37 derecedeki su ile 3-5 dk yıkanır. Ham's F-10 medium ile iki kez yıkanır. İnsülin enjektör uçları ile disekte edilir. Ham's F-10 medium içerisinde 3-5 saat inkübe edilir. 2 mL'lik Ependorf tüpleri içerisine konulur ve 500g'de 1 dk. santrifüj edilir.

Taze ve dondurulmuş spermle yapılan intrauterin inseminasyonlar (IUI) arasında başarı araştırıldığında, tek

etkili faktörün kadının yaşı olduğu bulunmuştur (17). Taze ve dondurulmuş spermatozoa ile intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gebelik sonuçları karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır (18). Literatürde TESE ile alınan örneğin dondurulması ve çözülmesi ile yapılan ICSI başarısının taze spermden daha az olmasının sebebinin spermin dondurma işlemi ile ilgili olmadığı, spermin immatüritesi ile ilgili olduğu bildirilmiştir. 2004 yılı Avrupa Üroloji Kongresinde taze ve dondurulmuş sperm ile yapılan ICSI uygulamalarında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Dondurma- çözme işlemi sırasında spermatozoanın fertilizasyon kapasitesini azaltan boyun kırıkları görülebilir (19). Akrozomal ve plazma membranlarında şişme ve parçalanma olabilir (20). Taze ve dondurulmuş örnek kullanılması arasındaki fark kriyoprezervasyonda hücre hasarına yol açacak faktörlerin bilinip önlemlerin alınması ile ortadan kaldırılabılır. Güvenilir merkezlerin başarı şansları en az taze örneklerle çalışanlar kadardır.

Sonuç olarak kriyoprezervasyon işlemi sırasında normal fertilizasyonun sağlanması için spermatozoanın yapısal ve fonksiyonel durumunun bozulmamış olması gerekir. Etkif kriyoprezervasyonun gerçekleşmesi için buzsuz bir ortamın sağlanması ya da vitrifikasyon gerekmektedir. Hücrenin iyi dehidrasyonu, uygun kriyoprotektanının seçimi ve ortam ısısının kontrollü düşürülmesi gerekmektedir. İyi bir androloji laboratuvarı olan kliniklerde, ovülasyon indüksiyonu öncesinde nonobstrüktif azoospermik hastalara TESE yapılarak bulunan spermin dondurulup saklanması, eşlerin gereksiz yere tedavisini önleyecek bir yöntem gibi gözükmemektedir.

Kaynaklar:

1. Trounson AO: Cryopreservation. *Brit Med Bull* 1990; 147:427-433.
2. Wetzels AMM. Cryopreservation / Theory. In Bras M, Lens JW, Piederiet MH, Rijnders PM, Zeilmaker GH (eds). *Laboratory aspects of in vitro fertilization. The Netherlands, N. V. Organon*, 1996, s: 229-244.
3. McCoshen JA, Fernandes PA: Male infertility: the use and efficacy of frozen sperm. *Curr. Op. Obstet Gyn* 1990; 2: 850-856.
4. Rengi G, Somigliana E, Retselli L, Salvi R, Arnoldi M, Paffoni A. Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15 year cryopreservation program for male cancer patients. *Cancer* 2003; 97(7): 1624-1633.
5. Lovelock JE. Denaturation of lipid protein complexes as a cause of damage by freezing. *Proceedings of the Royal Society of the London, series B* 1957; 147:427-433.
6. Meryman HT, Williams RT, Douglas MSJ. Freezing injury from solution effects and its prevention by natura lor artificial cryoprotection. *Cryobiology* 1977; 14: 287-302.
7. Vicdan K, Işık AZ. Kriyoprezervasyon uygulamaları. *İn vitro fertilizasyon ve mikromanüplasyon uygulamalarında laboratuvar. Çağdaş Medikal Kitabevi, Ankara, 1.baskı, 1999 s:155-163.*
8. Keros V, Rosenlund B, Hultenby K, Aghajanova L, Levkov L, Hovatta O. Optimizing cryopreservation of human testicular tissue: comparison of protocols with glycerol, propanediol and dimethylsulphoxide as cryoprotectants. *Hum Reprod*. 2005 Jun; 20(6): 1676-87.
9. Trounson AO, Peura A, Kirby C. Ultrarapid freezing: a new lost cost and effective method of embryo cryopreservation. *Fertil Steril* 1987; 48: 843-849.
10. Barg PE, Feihtinger W. Ultrarapid freezing of Mouse and human embryos: a modified approach. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer* 1990; 6: 355-362.
11. Kuleshova LL, Lopata A. Vitrification can be more favorable than slow cooling. *Fertil Steril* 2002; 78: 449-454.
12. Yoon TK, Kim TJ, Park SE, Hong SW, KoJJ, Chung HM, Cha KY. Live births after vitrification of oocytes in a stimulated in vitro fertilization embryo transfer program. *Fertil Steril* 2003; 79(6): 1323-1329.
13. De Lamirande E, Jiang H, Zini A, Kodama H, Gagnon C. Reactive oxygen species and sperm physiology. *Rev Reprod* 1997; 2(1): 48-54.
14. Mungan AÇ. Sperm ve embriyo bankası. *Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi. Kadiğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Asçı R, Yaman MO, Usta MF, Kendirci M. Türk Androloji Derneği Yayını, Acar Matbaacılık, İstanbul, 2004 s: 365-377.*

15. Askari HA, Check JH, Peymer N, Bollendorf A. Effect of natural antioxidants tocopherol and ascorbic acids in maintenance of sperm activity during freez thaw process. *Arch Androl* 1994; 33:11-15.
16. Huang PT, Chen SU, Chao KH, Chen CD, Ho HN, Yang YS. Effects of fertilization promoting peptide, adenosine, and pentoxifylline on thawed human sperm. *Arch Androl* 2003; 49(2): 145-153.
17. Ferrara I, Balet R, Grudzinskas JG. Intrauterin insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. *Hum Reprod* 2002; 17(9): 2320-2324.
18. Kupker W, Al-Hasani S, Johannisson R, Sandmann J, Ludwig M, Jocham D, Diedrich K. The use of cryopreserved mature and immature testicular spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection: risks and limitations. *Semin Reprod Med*. 2002 Feb; 20(1): 25-35
19. Verheyen G, Nagy Z, Joris H, De Croo I, Tournaye H, Van Steirteghem A. Quality of frozen-thawed testicular sperm and its preclinical use for intracytoplasmic sperm injection into in vitro-matured germinal-vesicle stage oocytes. *Fertil Steril* 1997 Jan; 67(1): 74-80.
20. Nogueira D, Bourgain C, Verheyen G, Van Steirteghem AC. Light and electron microscopic analysis of human testicular spermatozoa and spermatids from frozen and thawed testicular biopsies. *Hum Reprod*. 1999 Aug; 14(8): 2041-9.

Deneyssel varikozel modelinin sıçan testisinde notch 1, 2, ve 3 ekspresyonları üzerine etkisi

Sahin Z, Bayram Z, Celik-Ozenci C, Akkoyunlu G, Seval Y, Erdogan T, Ustunel I, Baykara M, Demir R.
Fertil Steril. 2005 Jan; 83 (1): 86-94.

Notch sinyali, evrimsel olarak korunmuş bir mekanizma olup, Notch benzeri proteinler, *C.elegans*, deniz anaları ve insanları da içeren birçok vertebralılarda tanımlanmıştır. Bu sinyal mekanizmasının, hücre kaderini ve gelişimsel olayları kontrol ettiği düşünülmektedir. Notch ailesi reseptörleri, gelişimsel işlemler sırasında hücre kaderi üzerinde indüktif veya inhibitör etki gösterebilir. Birçok çalışma, Notch'un proliferasyon, farklılaşma ve apoptotik işlemleri regüle ettiğini vurgulamaktadır. Çalışılan tüm hayvan modellerinde, Notch reseptörlerinde meydana gelen bir mutasyon gelişimsel bir anormallik yaratmış, insanlarda ise patolojilere neden olmuştur.

Varikozel, venöz pampiniform pleksusun patolojik dilatasyonu olup genellikle sol tarafta meydana gelmektedir. Varikozelin neden olduğu major testiküler değişimler tanımlanmasına rağmen, varikozelin patofizyolojik mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Anormal sperm kalitesi ve haploid gametin fertilizasyon kabiliyetinin azalması varikozelin olumsuz etkileri arasında yer alırken, bu patolojinin hangi biyokimyasal mekanizma ile spermatogenezi ve dolayısıyla sperm disfonksiyonunu etkilediği bilinmemektedir.

Önceki çalışmalarda, *C. elegans* ve birçok vertebralılarda, Notch sinyal sisteminin germ hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını yönlendirdiği rapor edilmesine rağmen, varikozelin Notch ekspresyonuna etkisi ve bunun altında yatan sinyal mekanizması bilinmemektedir. Bu çalışmada, normal ve varikozel-indüklü sıçan testislerinde Notch 1, 2, 3 reseptör izoformlarının ekspresyonları immünohistokimyasal yöntemle araştırılmıştır.

Çalışmada 24 adet, erkek *Rattus norvegicus* türü sıçanlar kullanılmıştır. Kontrol grubunu, sham operasyonlu 18 haftalık yetişkin sıçanlar oluştururken (n:6); deney grubunu renal vende kısmi ligasyon yapılan 7 haftalık sıçanlar oluşturmuştur (n:18). Varikozel deney modelinin indüklenmesinden sonra, hayvanlar 9 (9V), 11 (11V) ve 13 (13V) haftalarda sakrifiye edilmiştir. Sham operasyonlu ve

deney grubu hayvanlarının testisleri rutin immünohistokimyasal protokol için hazırlanmıştır.

Rutin hematoksil-eozin boyaması ile "dejeneratif tübüller" tanımlanarak varikozel patolojisinde meydana gelen tübül dejenerasyonu belirlenmiştir; sham grubuna göre, varikozel 11 ve 13 haftalık gruplar anlamlı bir fark göstermiştir ($p<0.05$). İmmünohistokimyasal boyanma ise H-Score analizi ile değerlendirilmiştir.

Notch 1; sham grubunda yoğun olarak Leydig hücrelerinde ve uzamış spermatidlerde gözlenmiştir. Ayrıca, Sertoli hücreleri, spermatogonia ve spermatidlerde de değişik düzeyde immünopozitiviteye rastlanmıştır. Sham'e göre değerlendirildiğinde, 9V'de reaktivite değişmezken, 11V'de sadece Leydig hücrelerinde rastlanmıştır. 13V'de ise pozitiviteye rastlanmamıştır.

Sham grubunda Notch 2 reaktivitesi Leydig hücrelerinde Notch 1 ile benzerlik gösterirken, spermatositlerde ve spermatogonyada Notch 2 reaksiyonun şiddeti Notch 1'e göre artmıştır. Sham grubuna göre değerlendirildiğinde, 9V'de Leydig hücrelerinde gözlenen immünoreaktivite azalmış, 11V'de Leydig hücreleri de dahil olmak üzere immünoreaktivite şiddeti azalmaya devam etmiştir. 13V'de ise, Leydig hücreleri ve spermatogonyada immünopozitivite çok nadir gözlenirken, primer spermatositlerde hiç gözlenmemiştir.

Notch 3; sham grubu, 9V ve 11V'de Leydig hücrelerinde değişik yoğunluklarda gözlenirken, 13V'de hiçbir immünoreaktiviteye rastlanmamıştır.

C. elegans germ hücrelerinde, mitotik bölünmenin Notch sinyal sistemi ile indüklendiği rapor edilmiştir. Bu indüksiyonun yokluğunda, germ hücreleri mitotik siklustan çıkmakta ve mayozu girerek gametogenezi tamamlamaktadır. Bu sinyalin çok fazla eksprese olması ise ekto-pik germ hücre mitozuna neden olmaktadır. Bu nedenle Notch 1/Jagged 2 sinyal sisteminin, germ hücre farklılaşmasında birtakım rollere sahip olabileceği ve sperm akrozom reaksiyonunda yer alabileceği düşünülmektedir.

Sham grubu ile karşılaştırıldığında, Notch 1 immuno-reaktivitesi varikozel indüksiyonuyla azalmıştır. Sham operasyonlu grupta Notch 1'in uzamış spermatidlerde yoğun olarak eksprese olması, spermatogenetik işlemde Notch 1'in proliferasyondan çok spermatidlerin matürasyonunda rol aldığını gösterirken varikozel indüksiyonuyla bu reaktivitenin azalması ise sperm matürasyonunda aksamlara ve varikozel-indüklü infertilite nedenlerinden birisi olmaya yol açabilir. Bu yüzden bu makalenin sonuçları, Notch 1 sinyal sisteminin, erkek germ hücre farklılaşmasında ve spermiyogenezde kritik bir role sahip olduğunu düşündürmektedir.

Notch 2 ise genel olarak spermatogonyada ve primer spermatositlerde eksprese olurken spermelerde Notch 2 immünoreaktivitesine rastlanmamıştır. Notch 2 reseptörünün, sıçanlarda spermatogenetik hücrelerde hem proliferasyon hemde farklılaşmada rol aldığı öne sürülebilir. Notch 3 reaktivitesi ise çok zayıf gözlemlendiğinden testis

fonksiyonu ile ilgili bir role sahip olmadığı düşünülebilir.

Değişik türlerde, varikozel indüklü infertilitenin altında yatan mekanizma, açıklanmayı bekleyen bir konudur. Bu çalışma, Notch reseptörlerinin varikozel modelinde gösterildiği ilk çalışmadır. Testis dokusunda Notch 1 reseptörü, spermatidlerin matürasyonu ile ilişkili, Notch 2 reseptörü spermatogenetik hücrelerin proliferasyonu ve matürasyonu ile ilişkilidir. Notch 1 ve Notch 2 reseptörleri ile karşılaştırıldığında Notch 3 reaktivitesi Leydig hücreleri ile sınırlı kalmıştır. Varikozelde Notch 1 ve 2 ekspresyonlarının düşmesi bunların varikozel ilişkili infertilitede rol alabileceklerini düşündürmektedir.

Çeviri:

Arş. Gör. Zeliha Şahin

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD

Kaynaklar:

1. Hayashi T, Kageyama Y, Ishizaka K, Xia G, Kihara K, Oshima H. Requirement of Notch 1 and its ligand jagged 2 expressions for spermatogenesis in rat and human testes. *J Androl* 2001;22:999-1011.
2. Go MJ, Eastman DS, Artavanis-Tsakonas S. Cell proliferation control by Notch signaling in *Drosophila* development. *Development* 1998;125:2031-40.
3. Mitsiadis TA, Hirsinger E, Lendahl U, Goridis C. Delta-notch signaling in odontogenesis: correlation with cytodifferentiation and evidence for feedback regulation. *Dev Biol* 1998;204:420-31.
4. Shelly LL, Fuchs C, Miele L. Notch-1 inhibits apoptosis in murine erythroleukemia cells and is necessary for differentiation induced by hybrid polar compounds. *J Cell Biochem* 1999;73:164-75.
5. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996;383:707-10.
6. Naughton CK, Nangia AK, Agarwal A. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Hum Reprod Update* 2001;7:473-81.
7. Turner TT. The study of varicocele through the use of animal models. *Hum Reprod Update* 2001;7:78-84.
8. Austin J, Kimble J. Glp-1 is required in the germ line for regulation of the decision between mitosis and meiosis in *elegans*. *Cell* 1987;51:589-99.
9. Henderson ST, Gao D, Christensen S, Kimble J. Functional domains of LAG-2, a putative signaling ligand for LIN-12 and GLP-1 receptors in *Caenorhabditis elegans*. *Mol Biol Cell* 1997;8:1751-62.

Prolaktinoma tanı ve tedavisinde güncel yaklaşım

Doç. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Bu derleme büyük oranda Haziran 2005 tarihinde San Diego/Kalifornia'da 9. Uluslararası Hipofiz Kongresi'nde toplanan ve alanında uzman kişilerden oluşan Hipofiz Komitesi'nin aldığı kılavuz niteliğindeki kararların yayımlanmış olduğu makaleden (1) ve önemli literatür taramasından yararlanılarak yazılmıştır.

Tanım: Prolaktinomalar, değişik oranlarda prolaktin (PRL) hormonu salgılayan ve büyük çoğunluğu benign karakterde olan hipofiz adenomlarıdır. Çapı 10 mm.'den küçük olanlarına mikroadenom, 10 mm.'den büyük olanlarına ise makroadenom denilmektedir. Prolaktinomaların %90'ından fazlası küçük çaplı intrasellar tümörler olup, nadiren çapları artar. Tümör nadiren de olsa agresif bir hal alıp, çevresindeki yaşamsal öneme sahip yapılara bası yapabilmektedir. Tedaviye dirençli olan malign prolaktinomalar çok çok nadir görülmektedir. Prolaktinomaların nasıl geliştiği kesin olarak bilinmemekle birlikte, erken yaşlarda mutasyona uğrayan bir hipofizer kök hücrenin daha sonra uygun bir ortamda değişik uyaranlarla karşılaşması sonucu proliferasyona uğrayarak tümöre yol açtığı sanılmaktadır (1). Ayrıca familial formların da bildirilmiş olması, genetik komponentinin olabileceğine işaret etmektedir (2).

Endokrin özellikleri: Prolaktinomalar, PRL salgılayan laktotrop hücrelerden gelişir. Bu süreçte östrojen uyarıcı, dopamin ise inhibe edici rol almakta ve etkilerini hipotalamus-hipofiz arasında bulunan portal dolaşım yoluyla göstermektedirler. Östrojen, PRL salınımını uyarmasına rağmen, östrojen tedavisi alan hastalarda daha fazla prolaktinoma geliştiğine dair kanıt bulunmamaktadır. Hiperprolaktinemi ile birlikte akromegali varlığında büyük olasılıkla miks tümör (Büyüme hormonu ve PRL salgılayan) vardır ve bu durum çok iyi tanımlanmış bulunmaktadır. Nadiren PRL ile birlikte TSH veya ACTH salgılayan miks adenomlar da görülebilmektedir. Prolaktinoma, multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) sendromunun bir komponenti olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Ancak bu du-

rum o kadar çok nadirdir ki, her prolaktinoması olan hastada MEN-1 taramasına gereksinim olmadığı ve yalnızca bazal serum kalsiyum düzeyi bakılmasının yeterli olacağı bildirilmektedir (3,4).

Epidemiyoloji ve klinik belirtiler: Hipofiz adenomlarının yaklaşık %40'ı prolaktinomadır. Her yaşta görülebilmekte olup, 2 yaşından 80 yaşına kadar olgular bildirilmiştir. Prolaktinoma kadınlarda daha sık görülür ve doğurganlık yaşlarında pik yapar (1). Prolaktinomaların klinik belirtilerinin büyük çoğunluğu hiperprolaktinemi ile ilişkilidir. PRL hormonu primer olarak süt yapımını uyarmakta, sekonder olarak gonadal fonksiyonları etkilemektedir. PRL negatif feed-back yoluyla GnRH sekresyonunu inhibe ederek, hipofizden LH ve FSH salınımını ve dolayısıyla gonadal steroidogenezi azaltır. Ayrıca hiperprolaktineminin direkt olarak da gonadlar üzerinde de inhibe edici etki yaptığı bildirilmiştir. Bu gonadal etkiler sonucunda, erkeklerde erektil disfonksiyon, libido azalması ve infertilite gibi belirtiler ortaya çıkarken, premenapozal kadınlarda %90 oranında oligo/amenore, %80 oranında galaktore ve dolayısıyla infertilite görülür. Büyük tümörlerde, laktotrop hücre dışında hipofizer diğer hücrelerin harabiyeti ve hipotalamus-hipofiz sapının basısına bağlı olarak hipopitütarizm görülebilir. Ayrıca bu tümörler, optik kiazma ve diğer beyin bölümlerine bası sonucu değişik derecelerde görme bozuklukları, körlük, baş ağrısı, felç gibi belirtilere de yol açabilmektedir. Mikroadenomların çoğu premenapozal kadınlarda görülürken, makroadenomlar daha çok erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda görülür. Bu durumun, premenapozal kadınlarda galaktore, oligo/amenore gibi semptomların erken ortaya çıkmasından dolayı erken tanı konulmasından veya tümörün farklı biyolojik davranışından kaynaklanabileceği speküle edilmiştir, ancak kesin olarak aydınlatılamamıştır.

Prolaktinoma, çocuklarda nadir görülür ve çoğu makroadenomdur. Bu nedenle çocuklarda nörolojik semptomlar genellikle ön plandadır. Ancak puberte gecikmesi

olan çocuklar da mutlaka akılda tutulmalıdır. Kız çocuklarında primer amenorenin önemli bir nedenidir (1,5).

Hiperprolaktinemiye neden olan diğer durumlar: Kraniyofaringioma, diğer sellar ve parasellar kitleler, hipotalamusun granülatöz infiltrasyonları, kafa travması ve prolaktinoma dışı diğer hipofiz adenomları hipotalamus-tan dopamin salınımını azaltarak ya da hipofiz köküne baskı yaparak dopamin iletimini engelleyerek hiperprolaktinemiye yol açabilmektedir(6). Kronik böbrek ve karaciğer yetmezliğinde PRL klirensi azalarak hiperprolaktinemi gelişebilir. Primer hipotiroidizmde, hipotalamik TRH artışına bağlı orta derecede hiperprolaktinemi görülebilir. Ayrıca primer hipotiroidizmde tiotrop hücrelerdeki hiperplaziye bağlı olarak hipofiz glandı büyümekte ve bu durum prolaktinoma ile karışabilmektedir. Gebelikte serum PRL düzeyi yaklaşık 10 kat arttığından, kadınlarda gebelik testi mutlaka yapılmalıdır. Ayrıca, egzersiz, yemek, stres, göğüs duvarı stimülasyonu ve cinsel ilişki gibi durumlar da orta derecede hiperprolaktinemiye yol açtığından, ayırıcı tanıda bu durumların da göz önünde bulundurulması gerekir.

Diğer önemli bir konu, hastanın ilaç kullanıp kullanmadığının sorulmasıdır. Dopamin sekresyon ve salınımını inhibe eden ilaçların hemen hepsi hiperprolaktinemiye yol açmaktadır. Metoklopramid, fenotiazinler, butirofenonlar, domperidon, risperidon, serotonin geri alım inhibitörleri, sulpirid ve verapamil gibi birçok ilaç orta derecede hiperprolaktinemiye yol açtığından dolayı, ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (7,8).

Tanı: Tanı laboratuvar bulguları, klinik değerlendirme, dinamik testler ve hipofiz görüntüleme yöntemleri ile konulur.

Normal serum PRL düzeyi erkeklerde 20 µg/L, kadınlarda ise 25 µg/L.'nin altındadır. Prolaktinomalı hastalarda tümör çapı arttıkça PRL düzeyi de artar. Hafif-orta derecede PRL artışı genellikle prolaktinoma dışı nedenlere bağlı olmakla birlikte, nadiren mikroprolaktinomaya bağlı olabilmektedir. Ancak PRL düzeyi > 150 µg/L ise, mutlaka prolaktinoma olup olmadığı araştırılmalıdır. Makroprolaktinomalarda PRL düzeyi genellikle 250 µg/L.'nin üzerindedir ve bazı olgularda 1000 µg/L.'ye kadar çıkabilmektedir. Serum PRL düzeyine bir kez bakılması genellikle yeterli olmaktadır. İdeal olarak uyandıktan veya yemekten 1 saat sonra, stressiz bir ortamda kan örneğinin alınması uygundur. Hafif-orta derecede PRL artışı varsa ve buna rağmen

başka neden bulunamıyorsa, ikinci bir PRL düzeyi bakılmalıdır. İkinci örnek için 15-20 dakika ara ile 2-3 kan örneği alınıp karıştırılmalı ve bu örnekte PRL düzeyi çalışılmalıdır.

Serum PRL düzeyi yüksek çıktığında, olası diğer nedenleri dışlamak için karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, TSH düzeyi ve gebelik testi yapılmalıdır. Ayrıca hasta PRL düzeyini artırma olasılığı olan ilaç kullanıyorsa, ilaç kesildikten veya başkası ile değiştirildikten 72 saat sonra yeniden serum PRL düzeyi ölçülmelidir. Eğer ilaç kesilemiyor veya değiştirilemiyor ise sella MR çektirilmelidir. Tümör çok büyük ise, hipopitüitarizm olup olmadığını saptamak için diğer hormonal analizler yapılmalı ve IGF-I düzeyi bakılmalıdır.

Yalancı hiperprolaktinemisinin ayırıcı tanısı oldukça önemlidir. PRL hormonu ile IgG antikorunun oluşturduğu kompleks bileşiğe "makroprolaktin" denmektedir. Bu bileşik biyolojik olarak aktif değildir ve kandan temizlenmesi oldukça zordur. Serum PRL düzeyinin yaklaşık %20'sini oluşturur. Rutinde kullanılan analiz yöntemlerinin bir kısmı bu kompleksi ayırt edememektedir. Bunun için en pratik yöntem, polietilen glikol presipitasyon yöntemidir. PRL düzeyi ile ilgili ikinci bir handikap, büyük volümlü prolaktinomalarda üretilen çok yüksek miktardaki PRL hormonuna karşı antikor gelişmesi ve bazı analiz yöntemlerinde gerçek serum PRL düzeyinin yanlışlıkla düşük olarak ölçülmesidir. Bu sorunu aşmak için 1:100 oranında dilüsyon yapılmalı veya antikor yıkama yöntemleri kullanılmalıdır (1,7).

Dinamik testler: Geçmişte TRH, L-dopa, nomifensin, domperidon ve insülin-indükleyici hipoglisemi testleri gibi yöntemler uzman ellerde başarı ile kullanılmıştır. Ancak günümüzde radyolojik yöntemlerdeki önemli gelişmeler, prolaktinoma tanısında bu testlerin kullanımını oldukça sınırlamıştır (9).

Görüntüleme yöntemleri: Hiperprolaktinematik hastada olası diğer nedenler dışlandıktan sonra, yapılacak en önemli test gadoliniumlu hipofiz MR'ıdır. Bilgisayarlı tomografi özellikle mikroadenom tanısında MR kadar başarılı olmadığından dolayı, ancak MR kontrendikasyonu varlığında veya bulunan merkezde MR bulunmadığında başvurulacak bir yöntem olmalıdır. Normal popülasyonda mikroadenom insidansı %10'dur ve MR'da kitle saptanmaması, mikroadenomun bulunmadığının garantisi değildir. Makroadenom varlığında mutlaka görme alanı testi

de yapılmalıdır. Hipofiz MR'ında kitle saptanması, prolaktinoma tanısını garanti etmez. Hipofiz sapına bası yapan diğer kitleler de hiperprolaktinemiye neden olduğundan ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bilindiği gibi tümörlerde kesin tanı ancak patolojik inceleme ile konulabilmektedir. Ancak burada böyle bir olanak pratik olmadığından, tedaviden tanıya gidilmelidir. Böyle hastalara birkaç ay süreyle medikal tedavi uygulanıp, seri PRL ölçümleri yapılmalıdır. Dopamin agonistleri ile yapılacak olan tedavi ile üç değişik sonuçla karşılaşma olasılığı vardır: 1. Serum PRL düzeyi normal düzeylere çekilir ve tümör volümü %75 veya daha fazla azalırsa prolaktinoma tanısı kesinleşir, 2. PRL düzeyi normale iner, tümör volümünde değişiklik olmazsa veya minimal azalma olursa, prolaktinoma dışı hipofiz adenomu düşünülmelidir, 3. PRL düzeyi ve tümör volümünde değişiklik gözlenmez ise tedaviye dirençli prolaktinoma olası tanı olmalıdır (10).

Medikal tedavi: Mikroprolaktinomalarda tedavinin amacı, cinsel ve gonadal fonksiyonları normale getirmektir. Makroprolaktinomalarda bu amaçların dışında tümör volümünü küçültmek de hedef olmalıdır. Makroprolaktinomaların tümü ve mikroprolaktinomaların büyük çoğunluğu tedavi gerektirmektedir. Hafif semptomatik mikroprolaktinomalı hastalar tedavi edilmeden aktif bir şekilde izlem programına alınabilirler.

Hiperprolaktinemi ve prolaktinomaların primer tedavisi medikal olup, sıklıkla bromokriptin ve kabergolin gibi dopamin agonistleri kullanılmaktadır. Nadiren pergolid ve quinagolid gibi dopamin agonistleri de kullanılmaktadır. Tedaviye direnç veya ilaç intoleransı durumunda, bu ilaçlardan birinden diğerine geçilebilir. Büyük hasta sayılarını içeren karşılaştırmalı çalışmalarda, hasta uyumu, PRL sekresyonunu azaltma, gonadal fonksiyonları restore etme ve tümör volümünü azaltma gibi özellikleri bakımından kabergolinin, bromokriptinden üstün olduğu gösterilmiş bulunmaktadır (11-14). Ayrıca bromokriptine yanıt vermeyen hastalarda, kabergoline yanıt alınabileceği de bildirilmiştir (11). Ancak bromokriptinin daha ucuz olması, bir avantaj olarak kullanılabilir. Bromokriptinin 2.5 mg.lık tabletleri mevcut olup, tedaviye 0.625-1.25 mg/gün dozu ile başlanır, haftada bir günlük doz 1.25 mg artırılarak 2.5 mgx2-3 doz /gün dozuna ulaşılır. Bu doz titrasyonu ile sık görülen gastrointestinal şikayetler ve postural hipotansiyon gibi yan etkiler minime indirilebilmektedir. Kabergolinin 0.5 mg.lık tabletleri piyasada bulunmaktadır. Bu

ilaca 0.25-0.5 mg 1-2 kez/hafta dozuyla başlanır, aylık aralarla PRL düzeyi normale dönene kadar doz artırımı yapılır. Haftalık doz gereksinimi nadiren 3 mg.'ın üzerinde olmaktadır.

Mikroprolaktinomaların yaklaşık olarak %90-95'i progresif büyümediğinden, tedavideki amaç tümörün büyümesini önlemek olmayıp, gonadal fonksiyonların ve fertilitenin restorasyonu olmalıdır. Ancak uzun süren medikal tedavilerin sonucunda mikroprolaktinomaların çoğu küçülerek kaybolabilmektedir. Bazı olgularda PRL düzeyi normale dönmemesine rağmen, gonadal fonksiyonlar düzelebilmektedir. Bu olgularda biyolojik yanıtın ön plana çıktığı savunulmaktadır. Mikroprolaktinomaların yalnızca %5-10'u progresyon gösterdiğinden, hafif semptomatik olgularda tedavi yerine aktif izlem protokolü uygulanabilir (1,13,15).

Dopamin agonistleri ile yapılan tedavide, makroprolaktinomalı hastaların %80'inde %25'ten fazla tümör volümünde azalma ve hemen hastaların tümünde PRL düzeyi %50'den fazla düşmektedir. Tümör volümünde azalma genellikle 1-2 haftada başlamakla birlikte, bazen birkaç ay sonra başlayabilmektedir. Volümdeki azalma aylar hatta yıllar boyu devam edebilmektedir. Tümör volümü tedaviye başladıktan 2-3 ay sonra MR ile değerlendirilmeli ve aralık giderek uzatılmalıdır. Medikal tedavi, görme bozukluklarını da en az cerrahi tedavi kadar düzelttiğinden dolayı, görme bozukluğu olan hastalarda artık eskisi gibi mutlak cerrahi endikasyon yoktur. En az 2 yıl süre ile PRL düzeyi normal ve tümör volümü %50 oranında azalmış olarak devam eder ise, ilaç dozu azaltılabilir ve hatta ilaç kesilebilir. Ancak bu hastalarda tümörün tekrar büyüme olasılığı bulunduğundan, yakın izlem yapılmalıdır. Eğer prolaktinoma, bir ilaca dirençli ise, piyasada mevcut diğer tüm dopamin agonistleri maksimal dozlarına kadar denenmeli ve yine yanıt alınamıyor ise, ancak o zaman cerrahi tedavi veya radyoterapi alternatifine geçilmelidir (15).

Cerrahi tedavi: Prolaktinomalı hastaların yaklaşık %10'unda dopamin agonistlerine yanıt alınamamakta veya görme bozukluklarında düzelme olmamaktadır. Bu hastalara cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Nörolojik belirtilerle birlikte felç olması, kistik makroprolaktinoma olması ve dopamin agonistlerine intolerans olması diğer cerrahi endikasyonları oluşturmaktadır. Ayrıca çok deneyimli beyin cerrahları olan merkezlerde uzun süre uygulanacak

medikal tedavi ve cerrahi kür alternatifleri hasta ile tartışılabilir. Hipofiz cerrahisi genellikle trans-sfenoidal yolla uygulanmakta olup, tümör rekürrensi nadir değildir. En yüksek başarı, PRL düzeyi < 200 µg/L olan mikroadenomlu hastalarda olmaktadır (%75 başarı). Makroprolaktinomalarda cerrahi kür oranı düşük olup, PRL düzeyi normale inen hastaların bile %20'sinde rekürrens görülür (16).

Radyoterapi: Radyoterapi, panhipopituitarizm, optik sinir hasarı, nörolojik hasar ve sekonder beyin tümörü gelişimine neden olmak gibi ciddi yan etkileri bulunduğu için, prolaktinoma tedavisinde nadiren uygulanır. Dopamin agonistlerine yanıt alınamaması ve cerrahi tedavi ile kür sağlanamaması durumunda radyoterapi uygulanabilir. Ayrıca çok nadir görülen malign prolaktinoma tedavisinde de radyoterapi uygulanabilir (1).

Uzun dönem izlem: Dopamin agonistleri ile yapılan tedavi minimal bir yıl sürmelidir. Bazı hastalarda birkaç yıl tedavi kesilmesine rağmen, remisyonun devam etmesi, bu tedavinin kesilebileceği görüşünü gündeme getirmiştir. İlaç kesilmesinin başarılı olup olmayacağını öngören herhangi bir belirteç olmamasına rağmen, son dönemlerde yayımlanan çalışmalar, uzun dönem PRL düzeyi nor-

mal kalan ve MR'da tümörleri kaybolan hastalarda medikal tedavinin güvenle kesilebileceğini göstermektedir. Bu nedenle en az 3 yıl süre ile serum PRL düzeyi normal sınırlarda olan ve tümör volümleri önemli derecede azalan prolaktinomalı hastalarda, dopamin agonistinin dozu azaltılarak kesilmesi gerektiği önerilmektedir. Ancak ilaç kesildikten sonra, tümör rekürrensi açısından aktif izlem protokolünün uygulanması gerektiği de şiddetle vurgulanmaktadır (1,17,18).

Malign prolaktinoma: Bu tümörler çok çok nadir görüldüğünden ve tipik prezentasyonları olmadığından, klinisyen medikal tedaviye yanıt vermeyen, cerrahi tedaviden sonra nükseden, tümör volümü ile serum PRL düzeyi arasında uyumsuzluk olan, SSS içerisine invazyon gösteren veya SSS dışına metastaz yapan hipofiz kitlelerinde malign prolaktinoma açısından uyanık olmalıdır. Bu tümörlerin histopatolojik özellikleri kesin tanıya götürecek kadar spesifik olmadığından, tanı daha çok klinik özelliklere göre konulur. Bu tümörlerin cerrahi tedavi ve radyoterapiye yanıtları palyatif olup, kemoterapiye genellikle dirençlidirler. Genellikle öldürücü olan bu tümörlerin, hasta için en şanslı yönü, çok nadir görülmeleridir (1,17,18).

Kaynaklar:

1. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology*, 2006; 65: 265-273.
2. Sobrinho LG. Familial prolactinoma. *Clinical Endocrinology*, 1995; 43: 511.
3. Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinaemia: pathophysiology and management. *Treatments in Endocrinology*, 2003; 2: 23-32.
4. Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, Cougard P, Chambe B, Montvernay C, Calender A. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002; 87: 457-465.
5. Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suarez M, Sobrado P, Giaccio A. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2000; 13: 261-267.
6. Giustina A, Gola M, Doga M, Rosei EA. Clinical review 136: primary lymphoma of the pituitary: an emerging clinical entity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001; 86: 4567-4575.
7. Molitch ME. Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*, 2002; 5: 55-65.
8. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinaemia. *Mayo Clinic Proceedings*, 2005; 80: 1050-1057.
9. Sawers HA, Robb OJ, Walmsley D, Strachan FM, Shaw J, Bevan JS. An audit of the diagnostic usefulness of PRL and TSH responses to domperidone and high resolution magnetic resonance imaging of the pituitary in the evaluation of hyperprolactinaemia. *Clinical Endocrinology*, 1997; 46: 321-326.
10. Naidich MJ, Russell EJ. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1999; 28: 45-79.
11. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, Annunziato L, Lombardi G. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997; 82: 876-883.
12. Ferrari CL, Abs R, Bevan JS, Brabant G, Ciccarella E, Motta T, Mucci M, Muratori M, Musatti L, Verbessem G, Scanlon MF. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clinical Endocrinology*, 1997; 46: 409-413.
13. Verhelst J, Abs R, Maier D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P, Mahler C, Stevenaert A, Verlooy J, Raftopoulos C, Beckers A. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinaemia: a study in 455 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999; 84: 2518-2522.
14. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CL, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhoea. *Cabergoline Comparative Study Group. New England Journal of Medicine*, 1994; 331: 904-909.
15. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, Volpe R, Di Salle F, Cirillo S, Annunziato L, Lombardi G. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000; 85: 2247-2252.
16. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002; 87: 3180-3186.
17. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002; 87: 3578-3582.
18. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Sarno C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoural and non-tumoural hyperprolactinaemia. *New England Journal of Medicine*, 2003; 349: 2023-2033.

Türk Androloji Derneği gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji grubu aylık raporu Aralık/2006

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi

HER YİĞİDİN GÖNLÜNDE BİR GÜZEL YATARI!



İnsanın yaşamdaki temel görevi, genlerinin varlığını daha sağlıklı bir hale getirerek, sürdürmektir. Eğer genetik materyalini basitçe ikiye bölerek çoğaltsaydı, zararlı mutasyonların tamamı da tüm yavrularına geçecek, buradan da ileriki nesillere taşınacaktı. Örneğin bir mutasyonla gözlerini kaybetse,

ikiye bölündüğünde, diğer yansının da gözleri olmayacak ve bu böyle nesiller boyu devam edecekti. Neticede, görmeyen bir canlılar dünyası ile karşı karşıya kalacaktık. Hoş bir tablo değil.

İşte zararlı mutasyonları elimine edecek bir mekanizma, kendi genlerini bir başka bireyin genleri ile karıştırarak, ondaki faydalı genleri kazanmak, kendindeki sakat genleri ile atmak olmuştur. Buna crossing-over yaparak genlerin karşılıklı değiştirilmesi diyoruz. Tek gereksinim ise bir eş bulmaktır. Ama herhangi bir eş değil. Herhangi bir eş olsa, yine durum değişmeyecekti: ya eş de sağlıklı değilse, ya onda da örneğin sağırığa yol açan bir gen defkti varsa? Hem kör hem de sağır bir yavru kazandırmaktan ileri crossing-over bir işe yaramayacaktı. O halde, eş, ama sağlıklı bir eş olmalıydı. İşte, canlıların gelişiminde temel kural; sağlıklı bir eşleşme ile genlerini tazeleyerek, ileri nesillere aktarabilmektir. Pekiyi, bilinçli olarak sağlıklı genlere sahip eş seçimi yapabiliyor muyuz?

Doğa eş seçiminde esas görevi dişiye vermiştir. Yani, genellikle dişiler, erkek bireyler arasından eşini seçerler (1). Örneğin erkek tavuskuşları rengarenk kuyruklarını

açarak adeta “beni seç” diye haykırırlar. Sadece tavus kuşları değil, erkek aslanın yelesi veya erkek geyiğin boynuzu da dişiye cezp edecek süsler arasında sayılabilirler. Erkeğin böyle süsler geliştirmesinde en önemli etkenin, dişiye kendini beğendirmek telaşı olduğunu unutmamak gerekir. Çünkü erkek küçük ama çok sayıda sperm üretir, bu nedenle sperm yapımı için fazla bir yatırım yapması gerekmez, Oysa dişinin yumurtası görece olarak daha büyüktür ve enerjisini yumurtasını beslemek ve korumak için harcar, diğer bir ifadeyle kendini ispatlamak için diğer dişilerle savaştırmaz. Uzaktan bakarak erkeğini seçer. Erkek ise sperm yapımından arta kalan enerjisini kendini dişiye beğendirmek için harcar. Bunu yaparken de, savaşır, güç gösterisinde bulunur. Belki de erkek geyiğin boynuzu bu nedenle gelişmiştir.



GÜZELİ SEÇMEYE ÇALIŞMAMIZDA AMAÇ, ÜREMENİN BAŞARISINI ARTIRMAKTIR

Canlılar en iyi genetik materyali taşıyan eşi seçmeye çalışır. En iyi genetik materyal hangisindedir? Bunun yanıtı çok geniş olarak araştırılmıştır. Gramer ve Thornhill, eş seçiminde yüz simetrisinin en önemli çekici unsur olduğunu iddia ederler. Bu otörler, simetrinin, sağlıklı genlerin varlığı için önemli bir mar-kır olduğunu savunmaktadırlar (2).

Yüz simetrisiyle birlikte insanlarda çekiciliğin 4 temel kaynağı vardır: toplumun ortak fiziksel özelliklerine sahip olmak, gençlik, seksüel farklılık (erkeklerde erkeksi, kadınlarda kadınsı özellikler) ve bilateral simetri (3). Bu özellikler eşin kalitesi hakkında sinyaller verdiğinden dolayı, iyi eş seçimi kazanılmış bir avantajımız olmuştur. Çünkü bu özelliklere sahip bir birey sağlıklı bir gelişim geçirdiğini, streslere karşı dayanıklılık gösterdiğini ve hastalıklara karşı direncini artıran heterozigotik yapıya sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Karşı cinse verdiği mesaj ise; çocuğuna sağlıklı genler veririm, senin problemlili olan genlerini onarabilirim ve ona mükemmel bir baba olurum!.



Simetrinin en güzel yansıması yüz güzelliği olarak saptanmıştır. Yapılan çoğu çalışma, yüz çekiciliğinin vücudun genel sağlık durumuyla da yakın ilişki içinde bulunduğunu vurgulamaktadır (4). Güzел bir çehre beyindeki ödül merkezlerini faaliyete ge-

çirir, cinsel davranışları motive eder, aynı tür içinde seks yapılmasını uyarır ve pozitif kişilik özellikleri kazandırır. “Güzел olan iyidir” felsefesi boşuna değildir. Bu nedenledir ki, yüzyıllardan beri filozoflar, bilim adamları ve tüm insanlar yüzün neden çekici olduğu sorusuna bir açıklık getirmeye uğraşmışlardır. Güzellik tercihi kültürel ya da kalıtsal birikimlerden çok, biyolojik gerçeklere dayanır. Çünkü genelde kültürler farklı da olsa, güzellik standartları değişmemektedir. Ayrıca, henüz kültürel bir bilince erişmeden de güzellik bilinci edinilmektedir.



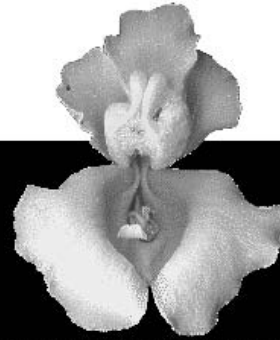
Yassısolucanlar (platyhelminths) bilateral simetri gösteren en ilkel hayvanlar olarak kabul edilirler. Orta hattın iki tarafında tam bir simetriye sahiptirler. Baş kısımlarında duyu ve motor sinirlerin kontrol merkezleri bulunur (20).

Morfometrik ölçümlerde, bilateral vücut simetrisindeki ufak değişikliklerin, sağlık durumuyla ters bir oran gösterdiği savunulmaktadır (5). Örneğin orman tavuklarında (black grouse) erkeğin ayak bileklerinde asimetri bulunuşu, onun grup içerisinde merkezi rol almasını önlemektedir (6). Atletler arasında da, kulak ve burun

delikleri ölçümleri arasında farklılık olanların, koşu performanslarının düştüğü, simetri ne kadar fazlaysa performanslarının da o kadar düzeldiği gözlemlenmiştir (7). İnsanlarda da, kadınların iyi genlere sahip koca bulma yetileri evrimsel bir kazanıdır. Bunu ortaya koyan bir çalışmada, fertil dönemdeki kadınlara değişik yapıdaki erkeklerin çamaşırları koklatılmış ve ilginç olarak, kokusunu çekici buldukları erkeklerin vücut simetrilerinin anlamlı derecede düzgün olduğu gözlemlenmiştir. Otörler, fenotipik ve genetik olarak sağlıklı erkeklerin vücut simetrilerinin de düzgün olduğunu, bunun da kadınlar için bir seçim kriteri oluşturduğunu önermektedirler. Neticede, daha simetrik

erkekleri seçmekle kadın, daha sağlıklı erkeği de seçmiş olur ve böylece çocuğuna da daha sağlıklı genler vermediği garantiler (8).

Erkek tavuskuşları (*Pavo cristatus*) kuyrukları ile dişilere kur yaparlar. Kuyruğun çekiciliği ise, tüyler üzerindeki mavi ve yeşil noktaların genişliği ile ilgilidir. Bunların genişliği ne kadar fazla ise, o erkekten doğan yavruların sağlığı ve hayatta kalım oranları da o kadar fazla olmaktadır. Dolayısıyla dişiler, bu özellikteki erkekleri seçme eğilimine kapılırlar, amaçları daha iyi genleri olan erkek ile çiftleşerek daha sağlıklı yavrular dünyaya getirebilmektir (9). Sadece görüntü değil, ses de kadınlar için erkeğinin seçiminde bir faktördür. Bir kadın için erkek ne kadar çekici ise o erkeğin vücut simetrisi de o kadar fazladır. Aksine, çekici bulmadıkları erkeklerin vücutlarının simetrisi bozulmaktadır (10). Ya dans? Gerçekten de, dans eden erkeklere bakıp bir seçim yapmaları istendiğinde kadınların vücut simetrisi fazla olan erkek dansçıları tercih ettikleri görülmekte (11). Buna karşı görüşler de vardır. Örneğin simetrilerini çekici buldukları erkeklerde yüzün yarısı kapatılıp deneklere gösterildiğinde, seçimlerinde bir değişiklik olmadığı fark edilmiş. Ancak burada yüzdeki genişlik ve erkeksi ifade gibi başka faktörler de etkili olmuş ola-



Bu konuda aslanağızı (*Antirrhinum majus*) bitkisi incelenmiş (14). Bu bitkide yaprakların simetrisinden sorumlu iki gen vardır: CYCLOIDEA (CYC) ve DICHOTOMA (DICH). Bu genlerin genişliğindeki değişikliklerin, çiçeğin yapraklarında asimetri gelişmesi ile uyumlu olduğu ortaya konmuş. Araştırmacılar, bu genlerin çiçeğin morfolojik gelişiminde rol oynadıklarını, bunun da pollunasyona, yani üremelerinde, önemli olduğunu düşünmektedirler. Gerçekten de, tüm hayvanlar bilateral simetri gösterirler. Hepsinde de iki tane kulak, iki tane göz, iki tane kol, vb. vardır. Çevremizde sadece 1 gözü olan kedi türüne ya da tek kanatlı kuş sürüsüne rastlamayız. Çünkü genler sağ ve sol taraf için aynı zamanda sinyaller gönderirler. Bu genlerde bir mutasyon ortaya çıksa, tek göz kalmaz, iki gözde kaybolur. Demek ki, bilateral simetri bir anda tüm organlar için ortaya çıktı. Bunun ortaya çıkması ise yaklaşık 500 milyon yıllık bir süreçtir. Yumuşakçalar, eklembacaklılar ve halkalı solucanlar ilk ortaya çıkan bilateral simetrik hayvanlara örnektir.

bilir (12). Oysa gelişimsel biyoloji bakımından incelediğimizde, morfolojik göstergelerin genetik sağlamlılık bakımından ne kadar önemli olduğu açıkça görülür. Çünkü morfolojinin belirlenmesi yine genler tarafından yapılır.

Acaba genler ile vücut şekillenmesi arasında gerçekten bir ilişki var mı? Aslında her hücre etrafına bir ekstrasellüler matriks salgılar. Bu matriks de ya doğrudan mekanik etkisiyle ya da diğer moleküller için sinyal oluşturarak morfolojiyi geliştirir (13). Örneğin böcek yumurtalarının dış yüzündeki kılıf bir korion tabakasıdır. Yapısı proteinlerden oluşmuş olup, içeriğine bağlı olarak böcekten böceğe

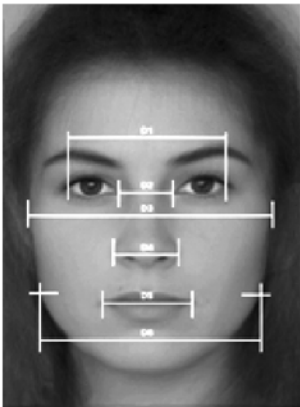


değişik şekiller oluşturur. Korionu oluşturan proteinler ise epitelyum tabakasının bir ürünüdür. Tavuğun yumurtasında olduğu gibi. Daha gelişmiş hayvanlar da ise, örneğin vertebrallarda, daha embriyo gelişiminde vücudun morfogenezi belirlenir. Embriyonun ilk günlerinde gastrulasyon adı verilen bir olayla, iç hücre kitlesi arasında bir

boşluk belirir. Dorsal yüzde ise nörolasyon adı verilen bir gelişim ile, ileride somitleri oluşturacak nöral yapı gelişir. Bu iki olay hem hücrelerin komşu hücreler ile olan mekanik teması hem de hücrenin kendi genetik emirleri doğ-

rultusunda erişkin vücut yapısını şekillendirmeye başlar. Bütün bu olaylar mükemmel bir simetri içerisinde gerçekleşir. Örneğin spinal kordun gelişimini ilk başlatan nöral plak oluşumu Pax3/prd, Nk-2.2, BMP2 ve BMP4 genleri ile olur. Eğer bu genler sağlıklı çalışıyorlarsa, embriyonun simetrik gelişimi ve sonuçta vücut simetrisi de düzgün gelişecektir. Mitoz sırasında kromozomların sayılarını ikiye katlamaları S fazında ortaya çıkar. S öncesinde ve sonrasında ise kısa bir bekleme süresi geçer: G1 ve G2. İşte bu fazlar arasındaki süre farklılıkları, hücrenin kendine has morfogenetik özelliğini belirler. Bunun işlemesi ise DNA'nın fosforilasyonu veya defosforilasyonu ile gerçekleşir. Fosforilasyonu ayarlayan gen aileleri ise kinaz'lar ve siklin'lerdir. Demek ki, daha hücre bölünmesi sırasında, genetik belirleyiciler dokunun, konumuz gereği simetrinin şekillenmesini sağlamaktadır. Şimdi rahatça söyleyebiliriz ki, vücut simetrisi doğrudan genetik yapı ile ilişkilidir.

Meyve sineği *Drosophila*'da vücudun simetrik gelişiminden sorumlu başlıca gen grubu homeobox genleridir (HOX genleri) (15). 5,6 ve 8. exonları antennopedia adlı geni eksprese ederler. 8. eksondaki DNA üzerindeki 180 nükleotitten oluşan bir dizesi (homeobox) de 60 aminoasitlik bir protein kodlar (homeo domain) Bu protein bir transkripsiyon faktörü şeklinde görev görerek, DNA'ya bağlanır ve o dokunun farklılaşmasını yönetir. İnsanda ise benzer genler 4 kromozom (2,7,12,17 numaralı) üzerinde bulunurlar ve aynı görevi gerçekleştirir; vücudun simetrisi.



Erkeğin (homo sapiens) neden güzeli tercih ettiği parazit teorisi ile izah edilmeye çalışılmıştır. Buna göre, erkek kadında simetrik bir yüz, kadın ise erkekte hem simetri hem de geniş, erkeksi bir ifade arar. Erkek ve kadın yüzlerinin bilgisayara yüklenerek biçimlendirildiği bir çalışmada deneklerden çekicilik, baskınlık, seksilik ve sağlamlılık bakımından derecelendirmeleri istenmiş. Sonuçta, çekici yüz seçiminde simetrinin önemli bir parametre olduğu ortaya çıkmış. Diğer yandan, güzel bulunan böyle yüzlerin gerçekte bakteri ve virüs gibi mikroparazitlere, nematod ve protozoa gibi makroparazitlere daha dirençli nesilleri dünyaya getirecek bireyler oldukları önerilmiştir. Doğada parazitlere dirençli eşler eş bulma mücaadelerinde daima avantajlıdırlar.

Çünkü sekonder seks karakterleri parazitlere dirençli olduklarını gösterir. Buna dayanarak da potansiyel adaylar arasında eş seçilirken, genetik olarak parazitlere dirençli olma özellikleriyle parazitlere dayanıklı yavru verebilecek, böylece yavrusuna daha iyi bakabilecek bireyler seçilir. Yani, parazit teorisi, eş seçiminde vücut güzelliği parazitlere dirençli olmanın bir göstergesi olarak algılanır (Grammer 1994).

O halde, dişiler en iyi geni seçerken, bazı fenotipik özellikleri değerlendirmekteler. Ama iyi gen seçimi neden bir avantaj sağlasın? Ya da, dişi iyi genleri seçmek için neden uğraşsın? Bunun altında yatan nedenlerden biri immün sistemin etkinliğini artırmaktır. Örneğin serçe türü kuşlarda yapılan çalışmalarda, dişinin sosyal eşi dışında seçtiği ikinci bir erkek ile ilişkiye girerek doğurduğu yavrularının hücrel immün reaksiyonlarının daha kuvvetli olduğu gösterilmiştir. Demek ki, eş seçimi yaparak daha sağlıklı immün sisteme sahip erkekler bulunabilmekte, bunlar da daha sağlıklı yavrunun dünyaya gelmesine yardımcı olmaktadır (16).

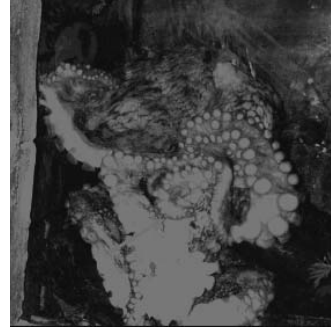
Benzer şekilde, MHC doku uygunluk antijenleri heterozigotik olan hayvanların, virüslere karşı dayanıklılığı %2 ile %19 arasında daha fazla olmaktadır (17). Bunun anlamı, değişik genlere sahip eşlerin çiftleşmesi, gen çeşitliliğini artırarak, enfeksiyonlara daha dirençli yavruların doğmasına neden olmaktadır. Benzer örnekleri insanda da verebiliriz. Üreme periyodundaki bayanlara çeşitli erkeklerle ait çamaşırlar koklatıldığında, kendi HLA tiplerinden farklı HLA tiplerine sahip erkekleri daha fazla tercih ettikleri görülmektedir. Yukarıda da belirttiği gibi, HLA'ların farklı olması, gen repertuarını genişleterek, çocuğa daha sağlıklı genlerin nakledilmesi mümkün olacaktır. İlginç olanı ise, gebe ya da doğum kontrol hapı kullanan kadınların, kendi HLA'larına benzer HLA'ya sahip erkekleri seçerek, doğacak çocuklarına bir akraba şefkati gösterecek erkekleri arıyor olmalarıdır. MHC/HLA vücudun immün yanıtında rol alan proteinlerdir. Eş seçimi immün sistemi güçlendirmeye yönelik bir avantaj sağlıyor olabilir. MHC'leri heterozigotik, yani farklı olan yavruların infectious hematopoietic necrosis virus (IHVN)'e karşı daha korunaklı oldukları görülmektedir (18). Değişik gen kombinasyonlarının gerçekleştirilebilmesi ise sadece crossing over, yani eşeyli üreme ile gerçekleşebilir. İyi ki eşeyli üreyoruz!

Diğer yandan, simetrik eş seçimi, popülasyonun sağlığını da artırır. Stres, asimetrik bireylerin toplum içinde azalmasına neden olarak, daha sağlıklı bireylerin çoğalmasına yol açar. Örneğin ölümcül dozda arsenik bulunan ortamda yaşayan hayvan popülasyonunda nesiller boyunca, asimetrik canlıların oranı anlamlı derecede düşer, sonuçta simetrik vücut morfolojisine sahip olanlar ayakta kalırlar. Çünkü stres ortamında canlılar daha simetrik olan eşlerle çiftleşerek ürediklerinden, dayanıksız olanlar (asimetrikler) ortamdaki elimine olmuşlardır (19).

Sonuç olarak, canlıların biyolojisinde güzeli seçmek, seçememiş olsa bile buna özenmek bir dürtüdür. Bunun altında yatan gereksinim ise üreyerek sağlıklı yavru dünyaya getirmektir. Aslında amaç sağlıklı yavru gibi görünmekle beraber, kendi genlerimizin sonsuza kadar devam etmesini sağlamak, üstüne üstlük sağlıklı kısımlarını onarmaktır. Her ne kadar son derece bencil bir davranış olsa da, yaşadığımız dünyanın renklenmesi hep bu dürtünün eseri olmuştur.

AHTAPOTLARIN HAZİN HAYAT HİKAYESİ

Yavru yapmak uğruna önce parça parça vücutlarını, sonra da hayatlarını feda eden örnek bir tür.



Dev Pasifik ahtapotlarının çiftleşmesi. Üstte olan erkek. Ok işareti, erkek ahtapotun kolunun dişinin manto boşluğuna girişini göstermektedir (22).

içerisine girer. Burada kopuk kolun dişiye nasıl bulunduğu, tam izah edilmiş değildir. Ama çok sayıda sinir lifi ve kas yapısı içerdiği gösterilmiştir (28).

İlginç olanı, ahtapotların hayatları boyunca sadece bir kez çiftleştikleridir (23). Dişi, sperm kesesini aylarca muhafaza edebilir. Ta ki yumurtlama zamanı gelsin. Yumurtaları olgunlaştıkça sperm kesesini deler ve yumurtalarını

fertilize etmesini sağlar. Fertilize olan yumurtalarını da yine bir kılıf ile korumaya alır (24). Çiftleşmeyi takiben birkaç hafta içerisinde erkek hayvan ölür. Dişi binlerce, yaklaşık 200.000, yumurta bırakır. Hemen



Erkek H. Lunulata türü ahtapotun kolunun, dişi ile birleşmesi (ok ile gösterilmiş) (27).

yumurtaları korumaya başlar ve 4-6 hafta gibi bir süre sonra o da ölür. Zaten tüm ömürleri 12-18 aydır. Geride sadece 200 canlı yavru bırakarak (25). Dişinin de kısa süre sonra ölmesi, canlıların yaşamında üremenin ne kadar önemli olduğunu gösterir. Gerçekten de, dişi ahtapot yumurtalarını beslemek için tüm kaynaklarını tüketir, yumurtladıktan sonra ise yemeyi keser ve açlığa başlar, neticede ölür. Çünkü bütün besin kaynaklarını binlerce yumurtaya paylaştırarak kendini feda etmiştir. İşte bu strate-

ji sayesinde 200 milyon yıldır denizlerde varlığını sürdürmüştür! Ahtapotlardaki bu olay da, üremenin bitmesi ile yaşamın da son bulduğu gerçeğini vurgular (26).

Duyuru: GUVSB raporlarında sizin de yazılarınızın yer almasını istiyorsanız, lütfen www.androloji.org.tr/guvsbgsitesi üzerinden iletişim yollarını kullanarak yazınız. Kendi derlemeleriniz olabileceği gibi, ilginç konularda kısa tercüme de gönderebilirsiniz.

Kaynaklar:

1. Campbell NA, Reece JB. *Biology*. Çeviri ed. Gündüz E, Demirsoy A, Türkan İ. s. 445. Palme yayıncılık, Ankara, 2006.
2. Grammer, K. und Thornhill, R. Human Facial Attractiveness and Sexual Selection: The Roles of Averageness and Symmetry. *Journal of Comparative Psychology*. 108; 233-242, 1994.
3. Bashour M. History and current concepts in the analysis of facial attractiveness. *Plast Reconstr Surg*. 118;741-56, 2006.
4. Rhodes G. The evolutionary psychology of facial beauty. *Annu Rev Psychol*. 57;199-226, 2006.
5. Trivers R, Manning JT, Thornhill R, Singh D, McGuire M. Jamaican Symmetry Project: long-term study of fluctuating asymmetry in rural Jamaican children. *Hum Biol*. 71;417-30, 1999.
6. Rintamaki PT, Alatalo RV, Houglund J, Lundberg A. Fluctuating asymmetry and copulation success in lekking black grouse *Anim Behav*. 54;265-9, 1997.
7. Manning JT, Pickup LJ. Symmetry and performance in middle distance runners. *Int J Sports Med*. 19;205-9, 1998.
8. Thornhill, R. & Gangestad, S. The scent of symmetry: A human sex pheromone that signals fitness? *Evol. Hum. Behav*. 20;175-201, 1999.
9. Petrie M. Improved growth and survival of offspring of peacocks with more elaborate trains. *Nature*. 371;598-599, 1994.
10. Hughes, S. M. , Harrison, M. A. & Gallup, G. G. The sound of symmetry: voice as a marker of developmental instability. *Evol. Hum. Behav*. 23, 173-180 (2002).
11. Brown WM, Cronk L, Grochow K, Jacobson A, C. Liu CK, Popovi Z, Trivers R. Dance reveals symmetry especially in young men. *Nature*. 438;1148-1150, 2005.
12. Scheib JE, Gangestad SW, Thornhill R. Facial attractiveness, symmetry and cues of good genes. *Proc Biol Sci*. 22;1913-7, 1999.
13. Wilkins AS. The evolution of developmental pathways. p. 393, Sinauer Associates Inc. MA, 2002.
14. Hileman LC, Kramer EM, Baum DA. Differential regulation of symmetry genes and the evolution of floral morphologies. *PNAS* October 28, 2003 vol. 100 12814-12819
15. Freeman S, Herron JC. *Evolutionary Analysis*. p. 701, Pearson Education, Inc. NJ, 2004.
16. Johnsen A, Andersen V, Sunding C, Lifjeld JT. Female bluethroats enhance offspring immunocompetence through extra-pair copulations. *Nature*. 406;296-299, 2000.
17. Penn DJ, Damjanovich K, Potts WK. MHC heterozygosity confers a selective advantage against multiple-strain infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*. 99;11260-11264, 2002.
18. Arkush KD, Giese AR, Mendonca HL, McBride AM, Marty GD, Hedrick PW. Resistance to three pathogens in the endangered winter-run chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*): effects of inbreeding and major histocompatibility complex genotypes. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*. 59;966-975, 2002.
19. Polak M, Opoka R, Cartwright IL. Response of fluctuating asymmetry to arsenic toxicity: support for the developmental selection hypothesis. *Environ Pollut*. 118;19-28, 2002.
20. <http://biodidac.bio.uottawa.ca/>
21. <http://www.weichtiere.at/Mollusks/Kopffuesser/octopus.html>
22. http://www.psat.wa.gov/Publications/03_proceedings/PAPERS/POSTER/p1_ander.pdf
23. <http://www.bbc.co.uk/dna/h2g2/A2818659>
24. <http://www.diver.com.ph/thaidiver/TD1-4/TD1-4theSecretLifeofOctopi.html>
25. <http://www.dive-pembrokeshire.com/marine.html>
26. <http://www.bbc.co.uk/dna/h2g2/A2818659>
27. <http://www.cephbase.utmb.edu/refdb/pdf/7420.pdf>
28. http://www.weichtiere.at/Mollusks/Kopffuesser/denkende_ame.html

ICSI ile kombine testiküler sperm ekstraksiyonunda vazektominin spermatogenezis ve fertilite oranlarına etkisi

C.M.McVicar, D.A.O'Neill, N.McClure, B.Clements, S.McCullough and S.E.M.Lewis
Human Reproduction Vol.20, No.10 pp. 2795–2800, 2005

Vazektomi geri dönüşümsüz bir kontrasepsiyon yöntemi olarak kabul edilmektedir. Başarılı bir cerrahi sonrası antisperm antikörler sperm fonksiyonlarını %50 azaltır. Vazektomi sonrası tekrar çocuk sahibi olmayı isteyen erkeklerde testis biopsisi, testiküler sperm aspirasyonu (TE-SA) veya perkütan epididimal sperm aspirasyonu vazektomi bozulmasının yerini almıştır. Bu çalışmanın amacı vazektominin sperm parametreleri ve testiküler histoloji üzerine etkilerini incelemektir.

Üç gruptan trucut iğne ile testiküler doku alındı : >5 yıl önce vazektomi geçirenler (Grup 1, n:24); kistik fibrozis, bilateral vas deferens agenezisi veya idiopatik nedenler gibi nedenlerle obstrüktif azospermisi olanlar (Grup 2, n:32); ve vazektomi sırasında biopsi alınan fertil olgular (Grup 3, n:39). Testiküler biopsiler sol spermatik kordun %0.5'lik bupivakainle lokal anestezisi sonrası alındı. Elde olunan doku örnekleri Biggers–Whitten–Whittingham (BWW) medyumunda saklandı. Sertoli hücre ve spermatid sayısı ve seminifer tübüllerin duvar kalınlığı kantitatif bir bilgisayar analizi ile tayin edildi. Embriyo kalitesini saptamak için bir kümülatif embriyo skoru kullanıldı. Bu çalışmaya sadece 40 yaşın altında, normal bir endokrin profile sahip, normal ovulatuvar siklusları olan kadın partnerler dahil edildi. Klinik gebelik oranları gebeliği teyit edilenlerde 6. haftada ultrasonik olarak fetal kalp seslerinin bulunması ile saptandı. İstatistiksel analiz Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney testi ile yapıldı.

Testiküler biopsiler ile ortalama 28.8 ± 2.67 mg doku elde edildi. Spermatogenetik seriye ait sayısı tedavi edilmiş grupta fertil gruba göre belirgin daha azdı ($p < 0.001$). >10 yıl önce vazektomi geçirenlerle fertil grup arasında sertoli hücre sayısı açısından anlamlı fark bulunamadı. Aksine erken safhadaki yuvarlak spermatid ($p < 0.05$) ve koyu matür spermatid sayıları >10 yıl önce vazektomi geçirenlerde belirgin azalmıştır ($p < 0.01$). Tunika propria kalınlığında >10 yıl önce vazektomi geçiren grupta fertil gruba göre belirgin artmıştır ($p < 0.001$). Patologlar tarafından karsinogenezis veya infeksiyon artışı bildirilmemiştir.

Sonuçlar vazektomi sonrası spermatogenezin azaldığını öne süren Dym ve arkadaşlarını desteklemektedir. Grup

1 ve grup 2'de birim alana düşen sertoli hücre sayısında azalma olmazken birim alandaki spermatid/sertoli hücresi oranı azalmıştır. Testiküler disfonksiyon endokrin bozulmanın bir sonucu olabilir. Mo ve ark. vazektomi sonrası FSH düzeylerindeki artışı gözlemlemiştir. Seminifer tübüllerde parakrin etkiler sonucu gelişen interstisyel fibrozis de spermatogenezisin bozulmasında etken olabilir. Bu çalışmada Gupta ve ark ile uyumlu olarak seminifer tübül duvarlarında belirgin bir kalınlaşma saptandı. Fibrozis inflamasyonun bir sonucu olabilir ve vazektomi sonrası Gine domuzlarında inflamatuvar reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu 1 yıl ve daha uzun süre önce vazektomi geçirenlerin serum ve/veya semenlerinde antisperm antikörleri saptanması ile desteklenmiştir. Oysa insan ve maymun testisinde bazal membranlarda antikör saptanmamıştır.

Spermatogenezis elektrolit ve transmembran gradientlerindeki bozulmalardan da etkilenebilir. Wang ve ark. vazektomi sonrası Na, K⁺ ve ATPase aktivitelerinde azalma, yanısıra cAMP ve ATP üretiminde azalmayı histolojik olarak göstermiştir. Vazektomili hastalarda serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif stresin sperm ürünleri üzerine etkisi son yıllarda gündeme gelmiştir. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanların üretimi denge halinde sürmektedir. Vazektomi sonrası bu dengenin bozulması ile oksidatif stres baskın hale gelebilir. Spermatogenezisin bozulmasında diğer olası mekanizma apoptoziste artış olabilir. Testiste apoptozis Fas/FasL yolu ve p53 düzenlenmesi ile başlatılabilir. Vazektomili ratlarda p53-Bax aktivitesinde artış saptanmıştır ve Bax/Bcl-2 oranında artış vazektomiden 8 hafta sonra belirgin hale gelmiştir.

Bu bulgularla yardımcı üreme tekniklerinin başarısının 10 yıl ve öncesinde vazektomi geçiren erkeklere ait spermelerin kullanımı ile tehlikeye atıldığı sonucuna varılabilir. Bu hasta grubunda fertilite tedavilerinin uygunluğunu ve etkinliğini değerlendirmek için çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Çeviri:

Dr. Mehmet Umul, Prof. Dr. Bülent Semerci
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Kriptoorsidizimli erkek çocuklarda testikuler biyopsi'yi takiben testikuler mikrolitiazis ve antisperm antikorları

Patel RP, Kolon TF, Huff DS, Carr MC: J. Urol, 2005 Nov; 174(5): 2008-2010

Bu çalışmada araştırmacılar inmemiş testisi olup orkiopoksi sırasında testis biyopsi yapılan çocuklardaki testiküler mikrolityazis ve antisperm antikor gelişiminin sıklığını incelemişlerdir. Kriptoorsidizmin 2 önemli sonucu subfertilite ihtimali ve testiküler malignite riski artımıdır. Kriptoorsid testis histolojisinin gelecekteki sperm analizi ve infertilite riskini tahmin etmede önemli olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise testis biyopsisinin semende antisperm antikorları oluşturarak infertilite ve testiküler kanser gelişme ihtimalini artırdığı belirtilmiştir. Bu çalışmada toplam 112 hasta incelenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 8.6 olarak belirlenmiştir. Bu hastalara tektaraflı ve çift taraflı kriptoorsidizm tanıları ile orkiopoksi ve bilateral testis biyopsi yapılmıştır. Hastalar ortalama 11 yıllık bir takip periyodundan sonra fizik muayene, bilateral skrotal ultrason (US) ve semen analizi ile incelenmiştir. 112 hastanın 57'sinin semen analizinde antisperm antikorları (ASA) incelenmiş ve bu inceleme için MarScreen denen sperm reaktif IgG'nin araştırıldığı partikül metodu kullanılmıştır. Bu metoddaki lam üzerinde serbest ve IgG partikül kompleksi taşıyan sperm sayısı, oranlanmıştır. Bağlanma oranı IgG partikülleri ile bağlanmış sperm sayısının, toplam

sperm sayısına oranlanması ile hesaplanmıştır. Sonuç olarak toplam bağlanma oranı elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlarda bu 57 hastanın hiçbirinde antisperm antikor oluşumuna dair herhangi bir bulgu saptanmamıştır. 112 hastanın 5'i unilateral, 3'ü bilateral olmak üzere 8 hastada skrotal US'da testiküler mikrolityazis saptanmıştır. Bilateral ve unilateral inmemiş testisi olan hastalarda mikrolityazis sıklığı açısından fark saptanmamıştır. Siyah hastalarda mikrolityazis sıklığı beyaz hastalara oranla daha sık olarak belirtilmiştir. Hastaların hiçbirinde tümöral oluşuma rastlanmamıştır. Hastalarda testis biyopsisine bağlı olarak hasar ve atrofi izlenmemiş. Sonuç olarak yazarlar bu çalışmada prepubertal testiküler biyopsinin testiküler mikrolityazis ve ASA gelişimine yol açmadığını, ayrıca biyopsiden sonraki erken dönemde herhangi bir testiküler hasar gelişmediğini ortaya koymuşlardır.

Çeviri:

Dr. Evren Süer, Dr Tarkan Soygür

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD,
Çocuk Ürolojisi BD**

Dopamin agonistleri ile tedavi edilen mikroprolaktinomali hastalarda, tedavi kesildikten sonra uzun süreli remisyon

Biswas M, Smith J, Jadon D, Rees DA, Evans M, Scanlon MF, Davies J S.
Clinical Endocrinology, 2005; 63:26-31

Prolaktin salgılayan tümörler, hipofizde sık görülen tümörler olup, kliniklerinde hiperprolaktinoma semptomları vardır ve genellikle mikroadenomlarla birlikte dirler. 1970'lerin başından beri bu hastalar dopamin agonistleri (DA) ile tedavi edilmektedirler. DA klinik iyileşmeye, hipofiz fonksiyonlarının düzelmesine ve olguların büyük bir bölümünde tümör boyutlarının küçülmesine neden olmaktadır. Bu sayede cerrahi girişim oranı azalmaktadır. Bromokriptin, ilk tanımlanan dopamin agonistidir. Daha sonra diğer DA tedaviye girmiştir. Bu ajanların hepsi etkili olmasına rağmen, günümüzde tartışılan konu bu ajanlarla tedavi süresidir. Tedavi süresi hakkında görüş birliği olmamasına rağmen, bu süre 1 ile 6 yıl arasında değişmektedir.

Bu çalışmaya 1989 ile 2002 yılları arasında mikroprolaktinoma nedeniyle en az iki yıl süre ile DA tedavisi almış olan 89 hasta (84 kadın, 5 erkek) katılmış ve bu hastalar tedavi kesildikten sonra en az 1 yıl izlenmişlerdir. Bu retrospektif çalışmada remisyon oranları ve tedavi stratejisinin güvenilirliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya daha önce cerrahi tedavi görmüş olgular, hormon replasmanı yapılan ve oral kontraseptif alan kadın hastalar, asemptomatik veya geçici semptom gösteren hastalar alınmamıştır. Hastalardan 22'si bromokriptin, 67'si kabergolin ile en az iki yıl süre ile (ortalama 3 yıl) tedavi edilmiş. Bütün olgularda tedavi kesilmeden önceki prolaktin düzeyleri normal olarak değerlendirilmiş, hiçbir olguda gonadal disfonksiyon izlenmemiş ve tedavi kesilmeden önce hiçbir olgunun radyolojik bulgularında ilerleme saptanmamıştır. Bütün olgular tedavi kesildikten sonra 3 veya 6 aylık periyotlarla takip edilmiş ve klinik bulgular ile prolaktin düzeyleri değerlendirilmiştir. Rekürrens, tedavi kesildikten sonraki herhangi bir zamanda semptomların ortaya çıkması olarak, remisyon ise tedavi kesildikten sonra minimum 12 aylık bir periyottaki hastaliksız dönem olarak tanımlanmıştır.

Başka çalışmalarda %7-44 arasında bildirilen remisyon oranları, bu çalışmada ortalama %36 olarak saptanmıştır.

Bu farkın diğer çalışmalarda makroadenomlar ile mikroadenomlara ait verilerin kombine edilmesinden, tedavi süresi ile izlem süresindeki farklılıklardan ve daha önceki cerrahi tedaviden veya radyoterapiden kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Ayrıca daha önceki çalışmalarda remisyon oranlarının düşük olmasının, tedavide yalnızca bromokriptin kullanımına bağlı olabileceği de ileri sürülmüştür. Remisyon oranlarını %70 olarak gösteren bir çalışmada 194 vakanın 89'nun çeşitli nedenlerden dolayı (gebelik, tümör büyüklüğünün değişmemesi, prolaktin düzeyinin normalden düşük çıkması gibi) çalışmadan çıkarılmasına bağlı olarak başarı oranının yüksek değerlendirildiği belirtilmiştir.

Bu çalışmada önceki çalışmaların aksine, hastaların izlemelerinde radyolojik değerlendirmeye gerek olmadığı, izlemde en önemli parametrenin prolaktin düzeyi olduğu belirtilmiştir. Çalışmada çeşitli faktörler (yaş, tedavi süresi, gebelik, kullanılan DA türü gibi) ile rekürrens arasındaki ilişki incelenmiş. Daha önceki çalışmalarda prolaktin bazal düzeyi ile relaps riski arasında ilişki saptanmamasına rağmen, bu çalışmada bazal prolaktin düzeyleri relaps riskinin artmasında en önemli faktör olarak belirlenmiştir. Önceki çalışmalarda tümör büyüklüğü ile relaps riski arasında herhangi bir ilişki olmadığı belirtilirken, bu çalışmada tümör büyüklüğü ile relaps olasılığı arasında bağlantı olabileceği belirtilmiştir.

Kullanılan DA türü ile remisyon oranları arasında herhangi bir bağlantı bulunmadığı, bromokriptin ve kabergolin kullanan hastalarda tedavideki başarı oranlarının benzer olduğu belirtilmiştir. DA ile yapılan kısa süreli tedavide sitostatik etki ile hem hücre organellerinin hem de prolaktin hücrelerinin volümünde geri dönüşümlü azalma görülmektedir. Aynı ajanlarla yapılan uzun süreli tedavilerde ise, nekroz, fibrozis ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi sitosidal etkilerin görülebileceği belirtilmiştir. Günümüzde DA üzerindeki tartışmaların yoğunlaştığı nokta, tedavi süresi ile ilgili olmaktadır. Değişik kaynaklarda, tedavi süresinin 1 ile 6 yıl arasında değişebileceği bildirilmiştir. Bu ça-

alışmada tedavi süresi ile remisyon süresi arasında ilişki saptanmadığı belirtilmiştir. DA kullanırken ve DA kesildikten sonra gebe kalan hastalarda remisyon süresi ile gebelik arasında herhangi bir bağlantı saptanmamış, gebelikte tümör büyüklüğünün arttığına yönelik herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Genel olarak DA alan hastalarda 3 ila 6 yıl (1-7 yıl) remisyon gözlenmekte ve bunların %84'ünde remisyon süresi 24 aylık bir süreyi aşmakta ve eğer relaps olacaksa, genellikle bromokriptin tedavisinin kesilmesinden sonraki ilk üç ay içerisinde olmaktadır. Ancak kabergolin gibi uzun etkili ajanlarla tedavi edilen hastalarda ilaç kesildikten sonra 12 ile 18 ay gibi uzun süreler sonra relaps geliştiği için, uzun etkili ajan alan hastalarda daha uzun süreli izlem gerekmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada mikroprolaktinomalı hasta-

larda en az 2 yıllık DA tedavisini takiben, DA'nın ani kesilmesinin, hastaların %30-40'ında uzun süreli remisyona yol açan güvenli bir tedavi yöntemi olduğu ortaya konmuş bulunmaktadır. Ayrıca yazarlar, bu tür bir yaklaşımın, hasta-doktor uyumunu kolaylaştırdığına, klinik pratikte kolay uygulanabildiğine ve maliyetinin de düşük olduğuna dikkat çekmiş bulunmaktadır. Bu çalışmanın diğer önemli bir vurgusu ise, ilaç kesildikten sonra remisyona giren hastalarda, bir yıl sonra bile relaps gelişebileceği ve remisyona giren hastaların da uzun süre izlenmeleri gerektiği konusudur.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Turgut Yapanoğlu, Doç. Dr. İsa Özbey
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Ejakülatta başlangıçta motil veya immotil spermi olan geçici azospermik hastalarda ICSI sonuçları

J Tal, G. Ziskind, Y. Paltieli, Z. Leibovitz, A. Fishman, G. Ohel, G. Paz, N. Levit, I. Calderon
Human Reproduction 20 (9), 2584-9, 2005

Azoospermi tanısı alan bazı hastaların ejakülatında nadiren sperm bulunabilmektedir. Bu duruma kimi yazarlar 'geçici azospermi' adını verirler.

Daha önce yapılan bir çalışmada Oligoastenoteratozoospermi (OAT)'li hastaların ejakülatının santrifüj edilmesi sonrası ICSI'de kullanılması ile sperm sayısı 1-5 milyon olan hastaların ICSI sonuçlarına yakın bir oranda başarı elde edilmiştir. Fakat şiddetli OAT hastaların ejakülatında genelde sadece immotil sperm bulunmaktadır. Immotil spermler canlı olmayabilir ve ICSI'de kullanılması fertilizasyon kaybı ile sonuçlanabilir. Maalesef spermin canlılığını ortaya koyacak ideal bir test bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı geçici azospermili hastalarda ICSI sonuçlarını ve yenidoğanlardaki olası konjenital malformasyonları araştırmaktır.

Geçici azospermili hastalar 42 aylık periyotta izlendi. Ejakülatında sadece immotil sperm bulunan hastalardan alınan örnek %30'luk serum albumini ile muamele edildi. Hala immotil ise canlılığı göstermek için Marques'de Oliviera'nın 2004'de tanımladığı mekanik dokunma yöntemi kullanıldı.

Çalışma grubu A. motil sperm B. Serum albumini ile motilite sağlanan spermler C. Motilitesi dokunma yöntemi ile gösterilenlerden oluşturuldu. D. Kontrol grubunda ise sperm sayısı 1-5 milyon olan hastalar dahil edildi. Çalışma grubu toplam 57, kontrol grubu ise 43 çiftten oluşturuldu.

ICSI uygulanacak hastalara uzun veya kısa downregulasyonlu kontrollü over stimülasyonu uygulandı. Fertilizasyon ICSI uygulamasından 16-20 saat sonra gelişmiş mikroskop ile farklı iki pronukleusun görülmesi ile kontrol edildi. Oosit toplanmasından 48 ya da 72 saat sonra uterusu transfer edilecek embryoların seçimi yapıldı.

Yaş, over stimülasyon süresi, endometrial kalınlık gruplar arasında benzer şekilde idi. Çalışma grubundaki hastalarda sperm analizi neticesinde ml de sadece 300-400 sperm bulundu. Sperm motilitesi hastaların %43,8'in-

de tembel, %26,4'ünde iyi olarak değerlendirilirken %29,8'inde sadece immotil sperm olduğu görüldü.

Sonuçlara bakıldığında fertilizasyon ve klivaj oranları B ve C gruplarına oranla A ve D gruplarında daha yüksek olarak görüldü. Fertilizasyon oranları sırasıyla %76,5 - %56,9 - %55,1 - %78,2 ve klivaj oranları ise %95,6 - %89,2 - %85,2 - %97,3 olarak gerçekleşti.

Yüksek kalitede embryoların (grade 1-2) oranı %44,8-48,2 arasında değişirken gruplar arası fark gözlenmedi. Yine klinik hamilelik ve canlı doğum sayısında anlamlı farklılık gözlenmedi. Klinik hamilelik için sırasıyla oranlar, 25,0 - 18,2 - 16,7 - 32,6 iken canlı doğum için 20,0 - 18,2 - 16,7 - 25,6 olarak gerçekleşti. A grubunda 4 biyokimyasal hamilelik (%10) gerçekleşirken D grubunda 2 hastada görüldü (%4,6). A grubunda doğan sekiz bebeğin beşi tek bebek iken üçü ikizdi. Birer tane ilk ve ikinci trimesterde düşük saptandı. D grubunda ise dünyaya gelen onbir bebekten yedisi tek iken dördü ikizdi. Sadece iki ilk trimester düşüğü gözlemlendi. Yöntem sonucu elde edilen yenidoğanların 9-42 aylık (ort 21 ay) izlemlerinde herhangi bir konjenital anomaliye rastlanmadı.

Multipl hamileliğin yüksek oranda görülmesi çiftlerin çoğunda ikiden fazla embryo transferine bağlanmıştır. Başlangıçta motil spermi olan veya ılımlı OAT'li hastalarda sadece immotil spermi olan hastalara oranla fertilizasyon ve klivaj oranları daha yüksektir. Klinik hamilelik ve canlı hamilelikte gruplar arasında anlamlı fark saptanmasına rağmen sadece immotil sperm varlığında bu oranlar düşmektedir.

Sonuç olarak motil spermi olan geçici azospermili infertil erkeklerde modern üreme teknikleri kullanılarak canlı hamilelik elde edilebilmektedir. Sadece immotil spermler için TESE hala en iyi seçenek olarak gözükmektedir.

Çeviri:

Dr. Kaan Akbay, Dr Necmettin Cıkılı
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Vazektomi başarısının belirlenmesi

Dhar NB, Bhatt A, Jones JS. Determining the success of vasectomy. BJU Int. 2006 Apr;97(4):773-6.

Vazektomi günümüzde kalıcı sterilizasyon yöntemlerinden en sık kullanılanıdır. Serilerde %1'in altında başarısızlık bildirilmiştir. Vazektomi sonrası, sırasıyla iki azoospermik semen analizi elde edilene kadar kontrasepsiyon önerilmektedir. Vazektomi sonrası semen örneğinde sperm görülmemesi işlemin başarısını göstermektedir. Araştırmacılar, vazektomi sonrası semen analizinde hareketsiz sperm varlığında, hastanın infertil olarak değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda, hasta uyumu, nadir hareketsiz sperm varlığının önemi, vazektomi başarısını belirlemede semen analiz sayısı ve zamanlaması değerlendirilmiştir.

Kasım 2000 ve Kasım 2004 tarihleri arasında, aynı cerrah (J.S.J) tarafından bisturisiz vazektomi uygulanan 436 hastanın kayıtları incelenmiştir. Hastalardan vazektomi öncesi, sonrası 2 ve 3. ayda semen örneği istenmiştir. Vazektomi lokal anestezi altında uygulandı. Keskin hemostat klempci cilde batırılarak, vas deferens ucu halka şeklindeki aletle 1-3 cm'lik kısmı serbestlenerek ciltten çıkarıldı, aralarında 1 cm kalacak şekilde iki adet titanyum klips yerleştirildi ve kesilerek uçları koterle yakıldı. Semen örnekleri evde toplanarak 12 saat içerisinde değerlendirildi. Semen analizleri, ışık mikroskopisinde, 200 büyütmede santrifüj edilmemiş örneklerden 40 saha incelenerek aynı cerrah tarafından değerlendirildi. Sonuçlar; azoospermik (sperm yok), RNMS (beşten az hareketsiz sperm), pozitif (beşten fazla hareketsiz yada hareketli sperm) olarak kategorize edildi. Bir ay içerisinde ardışık iki negatif semen analizi varlığında vazektominin başarılı olduğu bildirildi.

Vazektomi sonrası 2. ayda hastaların %75'inin (327) semen analizi incelendi. Bunların %75'i (244) azoospermik, %25'i (83) sperm içeriyordu. İlk inceleme sonrası azoospermik olan hastaların sadece %42'si ikinci örneklerini getirdiler. Üçüncü ayda hastaların %50'sinin (220) semen analizi yapıldı, %91'i (199) azoospermik, %9'u (21) sperm içeriyordu. Bu hastalardan 18'inde RNMS, 1'inde hareketli sperm vardı. İkinci ayda azoospermik 3 hastanın 3. aydaki analizlerinde RNMS izlendi ve hepsi 4. ve 5. aydaki analizlerde azoospermiktiler.

Vazektomiden sekiz hafta sonra semen analizinde

sperm bulunan 83 hastanın 80'inde RNMS, 3'ünde nadir hareketli sperm izlendi. Analizlerinde hareketli sperm izlenen 3 hastanın ikisi 6 ay sonunda azoospermikti ve 1'inin analizi 7 ayın sonunda hareketli sperm içeriyordu. RNMS bulunan 80 hastadan, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11. aylarda sırasıyla 65, 4, 3, 4, 2, 1, 1'i azoospermikti.

Hastaların %58'i sadece bir semen örneği verdiler ve tümü azoospermikti. Bu hastalarda başarısızlık oranı bir örnek verildiğinden hesaplanamadı.

436 hastanın eşlerinden 2'si ortalama 28 ay (6-51) takiplerinde gebelik bildirdiler. Hastalardan birinin semen analizi ilk defa gebelik bildiriminden (vazektomi sonrası 4. ay) sonra yapıldı ve bir hareketsiz sperm izlendi. Bir ay sonraki kontrolünde azoospermikti ve gebelik düşükle sonlandı. Diğer hastanın eşinin gebeliği vazektomi sonrası 1. yılda bildirildi. Hastanın 2., 3. ay semen analizleri azoospermikti. Eşi, başka partnerlerle ilişkisi olduğunu belirtti ve tekrarlanan semen analizinde steril olduğu doğrulandı.

Belirtildiği gibi bir hastada ilk semen analizinde nadir hareketli sperm izlenmiş olup, rekanalizasyon oluşarak, 3. ay analizinde sayısız hareketli sperm izlenmiştir. Hastaya tekrar vazektomi uygulanmış, 8. ve 12. haftadaki analizlerinde azoospermi izlenmiştir.

Ürolog RNMS bulgusunu azoospermi öncüsü olarak değerlendirirse 3. ay semen analizinin tekrarı kazanç sağlamamaktadır. Ürolog azoospermiyi başarı olarak değerlendirirse ilk test için 3 ay beklemelidir ve buda gereksiz test yapılmasını engeller. Sonuçta hastaların çoğu ameliyat sonrası kontrol protokollerine uymamışlardır. Vazektomi sonrası 3. ayda negatif semen analizi veya 2. ayda RNMS içeren analiz hastanın steril olduğunu göstermektedir. Sonuçlar semen analiz sayısını düşürecek ve hangi hastaların tekrar semen analizi yaptırması gerektiğini belirleyecektir. Vazektomi takibin basitleştirilmesi hastaların uyumunu arttıracaktır.

Çeviri:

Op. Dr. Mustafa Sofikerim, Op. Dr. Emre Huri
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD
Gölbasi Hasvak Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

Mycoplasma hominis insan sperm hücresine tutunmakta ve hücre içine yerleşmektedir

Diaz-Garcia FJ, Herrera-Mendoza AP, Giono-Cerezo S, Guerra-Infante FM
HumReprod. 2006; 21(6): 1591-1598

Genital mikoplazmaların (*Mycoplasma hominis* ve *Ureaplasma spp.*) erkekte infertiliteye neden olduğuna dair uzun süreden beri şüpheler olmasına karşın, bu bakterilerin patoloji gelişimindeki kesin rolleri halen tartışmalıdır. Sperm-mikoplazma etkileşimi ile ilgili yapılan in vitro çalışmalar daha çok sperm kalitesi (morfoloji, viabilite vb) üzerinde yoğunlaşmıştır. Bakterinin doğrudan sperm hücresine etkisi ile ilgili çalışma sayısı çok azdır.

Bu çalışmada, *Mycoplasma hominis* insan sperm hücresi etkileşiminde bakterinin hücreye tutunmasında kendine özgü bölgeye sahip olup olmadığı, bakterinin hücre içi dağılımı ile bu etkileşimin sperm viabilitesi ve morfolojisine etkisi araştırılmıştır.

Sağlıklı üç erkekten alınan ve subklinik klamidyaya ve mikoplazma infeksiyonlarının varlığı PCR yöntemi ile dışlanan semen örnekleri çalışmaya alındı. Canlı ve hareketli sperm hücresi süspansiyonu ile DiIC18 floresan maddesi ile işaretlenmiş canlı *Mycoplasma hominis* ECV99030142 suşuna ait mikoplazmalar inkübe edildi. Daha sonra belirli aralıklarla alınan test ve kontrol örnekleri lazer taramalı konfokal mikroskopta (laser scanning confocal microscopy=LSCM) hareket ve görünüm açısından incelendi. Konfokal mikroskopik analize paralel olarak sperm canlılığı eozin-Y boyası ile ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Konfokal mikroskopide mikoplazmaların sperm hücrelerinin baş, orta parça ve kuyruk kısımlarına tutundukları gözlemlendi. Hücreye tutunmanın infeksiyon dozu düşük olduğunda (15-30 MOI ünitesi) ve inkübasyonun birinci saatinde en yüksek olduğu görüldü. Etkileşim sıklığı değerlendirildiğinde, mikoplazmaların sperm hücresi başı ve orta parça ile kuyruk kısmına nazaran sırasıyla 2.5-4 kat ve 3-4.5 kat daha fazla etkileşime girdiği saptandı. *Mycoplasma hominis*'in sperm hücresi içindeki yerleşimi incelendiğinde, mikoplazmaların infekte olmuş sperm hücrelerinde baş ve orta parça sitoplazmasındaki tüm bölgelere yerleşebildikleri gözlemlendi. Sadece çok az sayıdaki (<%1) infekte sperm hücrelerinde morfolojik değişiklik iz-

lendi. Deney süresince, infekte ve sağlam sperm hücreleri arasında viabilite açısından bir farklılık gözlenmedi.

Deneyssel olarak infekte edilmiş insan sperm hücrelerine DiIC18 işaretlenmiş *Mycoplasma hominis*'in tutunmasının ve hücre içi yerleşiminin lazer taramalı konfokal mikroskopi ile gösterilmesine yönelik çalışmamızda, *Mycoplasma hominis*'in sperm hücresinin tüm bölgelerine tutunabilmekle birlikte bağlanma kinetiklerine göre bakterinin sperm hücresinin baş ve orta parçasına kuyruk bölgesine göre daha fazla ilgisinin olduğu gözlenmiştir. Çeşitli genital mikoplazmaların sperm hücresinde farklı bölgelere daha fazla affinite gösterdiği bildirilmektedir. Bu durum türler arasındaki metabolik ve patojenite farklılıklarından kaynaklanabilir. Hücre içine giren bakterinin tüm sitoplazmaya homojen olarak dağıldığı, baş ve orta parça sitoplazmasında dağılım açısından farklılık gözlenmediği belirlenmiştir. Hücre içi yerleşim bakterinin konak immün sisteminden kaçmasını ve konakta persistan infeksiyon oluşturmaya olanak tanımaktadır. Çalışmada ortaya konan bir diğer bulgu da infekte olmuş sperm hücrelerinde deney süresince viabilite kaybı ve önemli oranda morfolojik değişikliklerin gösterilememiş olmasıdır. Bu tür değişikliklerin ortaya çıkabilmesi için daha uzun süreye gereksinim duyulacağı söylenebilir.

Özetle, *Mycoplasma hominis*'in sperm hücresine tutunmasının ve hücre içine girmesinin 24 saatlik sürede sperm hücresi viabilitesi üzerinde bir etkisi gösterilememiştir. Bu süre zarfında morfolojik değişiklikler ise oldukça düşük oranda izlenmiştir. Bu bulgular, *Mycoplasma hominis*'in hücreye tutunma ve hücre içine girme aşamalarının infeksiyon sürecinin erken basamakları olduğuna işaret etmektedir. İnfeksiyonun sperm fizyolojisi ve üreme fonksiyonu üzerindeki uzun süreli etkilerinin ortaya konabilmesi için başka çalışmalara gereksinim vardır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman Kiremitçi

Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fak. Mikrobiyoloji AD

Bitkilerin ve hayvanların ortak paydaları: Üremek

Lewis R, Gaffin D, Hoefnagels M, Parker B. *Life*, p. 549, McGraw-Hill Co., NY, 2004



Yeryüzüne ait ekosistem içerisinde hemen hemen tüm yaşamlar fotosentez nedeniyle sonuçta bitkilere muhtaçtır. Diğer yandan hayvanlar ise, bir çiçekten diğerine polen taşıyarak

çoğu bitkinin varlığını sürdürmesini sağlarlar. Özellikle arılar önemli bir polen taşıyıcısıdır ve çoğu bitki türüne ait poleni depolarında saklarlar. Çiçekli bitkilerin çoğu üreyebilmek için sağlıklı polen taşıyıcı hayvanlara muhtaçtır. Avrupa balansı *Apis mellifera* çiğdem, yonca gibi bir çok çiçek açan bitki türünde polen taşıyıcılığı yapan bir hayvandır. Avrupalılar bu arıları 1621 yılında Amerika'da Virginia'ya yerleştirmişlerdir. Bu arılar bitkilerin nektarlarını, yani polen taşıyıcı hayvanları kendilerine çekmek için bitkilerin salgıladıkları tatlı maddeyi, özellikle çok sevdiklerinden yaşadıkları bölgenin çoğu bitkilerini büyük bir hırs-la ve iştahla ziyaret ederler ve bu sırada polenlerini de alarak diğer bitkilere taşırlar. Dolayısıyla, kısa sürede o bölgede eskiden beri yaşayan doğal bal arısı popülasyonunun yerine geçerek, bunların ortadan kalkmasına yol açmışlardır. Sonuç olarak, 1947 yılı itibarıyla yaklaşık 6 milyon koloni ile doruk seviyeye erişmişlerdir.

Çoğu adaptasyon şartları bal arılarının çoğalmalarına yardımcı olmuştur. Örneğin, gelişmiş duyu sensörleri ile çorak alanlardaki nadir çiçekleri bile diğer rakiplerinden daha kolay tespit edebilirler. Bal arıları, bozuk sahalarda bile her buldukları anjiosperm türüne hücum ederlerken, diğer arılar sadece belirli çiçek türleri bulmak için aranır. Diğer yandan, bal arıları aslında polen dağıtımında çok da etkin değildiler, çünkü böylesine geniş bir "tat" sevgisi, bunların çok sayıda çiçeğe gitmelerine ve neticede bir türden aldıkları polenleri farklı türlerdeki bitkilere taşımalarına yol açmaktadır. Yine de bal arıları, çiçek açan çoğu bitki popülasyonunun varlıklarını sürdürmelerinde bir gerek-

sinimdir. Bal arıları hem tahılların hem de çiçek açan vahşi bitki türlerinin üremelerinde önemlidir. Ancak ne yazık ki, bal arıları her geçen gün sayıca azalmaktalar. Kuzey Amerika'da tarımda böcek ilaçlarının geniş çapta kullanılması, 1972 yılında 1 milyondan fazla sayıda koloninin ortadan kalkmasına neden olmuştur.



Meksika ile Arizona sınırı arasında yaşayan *Cereus* kaktüsleri üzerinde yapılan bir çalışma, bu tür ilaçların arı yuvalarını tamamen temizlediğini açığa çıkarmıştır. İlaç kullanıldığı zaman izlenen bitkilerin sadece %27'si polen saçabilmekte ve yine sadece %5'i meyve verebilmekteyken, ilaç kullanılmadığı zaman polen verme oranı %60-100'e, meyve açma ise %75-100'e çıkmaktaydı.

Güve ve keneler de arılar için tehdit oluşturmalar. Daha büyük balmumu güve (*Galleria mellonella*) parazitleri arının kovanında tünel açarak içeri girer ve peteği, polenleri ve kozaları yerler. Tracheal keneler Florida'da ilk olarak 1984 yılında arı kolonileri içinde belirttiler ve hızla ülkeye yayılarak, kovanlardaki arıların yaklaşık yarısını öldürdüler. Bir diğer kene türü olan *Varroa* da benzer şekilde 1987 yılında Wisconsin'de yayılmaya başladı ve bal arısı kolonilerinin yarısının ortadan kalkmasına neden oldu. Nihayet 1980'lerde, Afrika arıları bölgeyi istila edince, diğer öldürücü kenelerin de bal arısı kovanlarına taşınmasına neden olmuşlardır.

Uzmanlar arı popülasyonundaki azalmanın beraberinde tahıl eldesini de etkileyeceği görüşündedirler. Arıların yaşaması için doğal bitki örtüsünün korunmasına dikkat çekmektedirler. Konunun önemini vurgular nitelikte bir örneği Staten adası üzerinde yaşananlar gözler önüne se-rebilir. Bu ada üzerine toprak atılarak zamanla verimsiz ve çorak bir duruma gelmişken, ekolojistler adanın belirli böl-

gelerinde doğal ağaç ve çalılık yetişmesini sağladılar. Gördüler ki, kısa süre içerisinde bal arıları ve diğer tip arılar geri geldiler ve yeni bitkilerin tohumlanmasını sağladılar. Ağaçlık alanlar arttıkça daha fazla arı da toplanarak, bitkilerin artması ve neticede bizlerin yaşamının daha sağ-

lıklı hale gelmesi mümkün olacaktır.

Çeviri:**Prof. Dr. Kaan Aydos****Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi**

İnfertil hastalarda protamin 2 prekürsörleri protamin 1/protamin 2 oranı, DNA bütünlüğü ve diğer sperm parametreleri

Torregrosa N, Dominguez-Fandos D, Camejo MI, Shirley CR., Meistrich ML, Ballesca JL, Oliva R.
Hum Reprod. 2006; 21(8): 2084-2089.

Protamin 1 (P1) ve protamin 2 (P2) insan erkek genomu paketleyen sperm nükleusunda en bol bulunan nükleer proteinlerdir. P2 bir prekürsör olarak sentezlenirken, P1 olgun protein olarak sentezlenir. İnsan sperm hücrelerindeki P2 içeriği P1 ile benzerdir ve artmış P1/P2 oranı nükleer immatüritenin kanıtı olarak değerlendirilmektedir. İnfertil hastalarda yapılan değişik çalışmalarda P2 protamin içeriğinde bir indirgenme bildirilmiştir. Bazı infertil hastalarda artmış P1/P2 oranı ile birlikte artmış pre-P2 düzeyleri de bildirilmiştir. İnfertil hastalarda ya da hayvan modellerinde protaminlerin ve diğer sperm parametrelerinin değişen düzeylerini ve pre-P2 varlığını tanımlayan çalışmaların yanı sıra tüm parametrelerin aynı hasta grubunda değerlendirildiği bir çalışmanın eksikliği hissedilmektedir. Bu nedenle, bu çalışmadaki amacımız bir grup infertil hastada bu parametrelerin hepsini değerlendirmek olmuştur.

Toplam 224 infertil hastada diğer sperm parametreleri ile birlikte P1/P2 oranı ve pre-P2 varlığı ilk kez prekürsör pre-P2 ye spesifik bir antikor kullanılarak ölçülmüştür. Ek olarak hastaların bir kısmında TUNEL ile sperm DNA bütünlüğü değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada, infertil hastaların ve kontrollerin spermelerinde pre-P2'yi ölçülmüş ve infertil bireylerde normal bireylerden oldukça yüksek düzeyde pre-P2 saptanmıştır. Bu değişken sperm hücrelerinde bulunan diğer proteinlerle, P1/P2 oranıyla ve farklı sperm ve seminal parametrelerle önemli ölçüde ilişki göstermektedir.

Pre-P2 varlığı ve P1/P2 oranı arasındaki ilişkinin kanıtları P2 prekürsörüne spesifik olmayan P2 antikorunu kullanarak belli sayıdaki örnekte daha önce bulunmuştur. Bu çalışmada, P2 molekülünün öncü dizisine karşılık gelen bir peptid kullanılarak oluşturulan bir antikor kullanılmıştır. Böylece, ilk kez, olgun P2 moleküllerinden kaynaklanan yanıltıcı veriler olmaksızın spesifik olarak yalnızca P2 prekürsörü taranmıştır. Pre-P2'nin normal olgun spermde varlığına ilişkin kanıtlar daha önce ratlarda bildirilmiştir.

Aynı zamanda, insanlarda pre-P2 ile uyumlu proteinlerin küçük miktarları doku spektrometrisi ile taranmıştır. Böylece, spesifik pre-P2 antikorunu kullanılarak taranan normal insan hücrelerinde bulunan pre-P2 nin önemli düzeyleri ile bu gözlemler uyumlu görünmektedir.

Hasta örneklerinde pre-P2 ve P1/P2 oranı arasında saptanan korelasyon pre-P2'nin eksik işlenmesinin olgun P2 düzeylerini düşürdüğü ve böylece artmış P1/P2 düzeyi ile sonuçlandığı hipotezi ile uyum göstermektedir. Pre-P2 ve diğer proteinlerin varlığı arasındaki ilişki, yüksek pre-P2'li örneklerde histondan-protamine dönüşümde genel bir hatanın varlığını işaret etmektedir. Bu hipotez pre-P2 düzeyleri ve sperm sayısı, normal morfoloji ve motilite arasındaki ters ilişki ile uyumlu olacaktır. TUNEL-pozitif spermatozoa aralığı diğer çalışmalarla uyumludur. TUNEL ve pre-P2'nin tüm değerlendirmesi önemli bir bağlantı gösterilmiştir. Yine de, analizler pre-P2/P2 değerleri <0.7'ye sınırlandırıldığında, bu değerler önemli ölçüde bağlantı gösterdi. Bu sonuca göre çok düşük pre-P2 düzeylerinin korunmuş DNA bütünlüğü ile ilişkili olabileceği ancak yüksek pre-P2 düzeylerinde DNA'nın, bazıları pre-P2 işlenmesi ile ilgili olan ve bazıları da olmayan çoklu faktörlerin saldırısına açık olduğu söylenebilir.

İnfertil hastalarda sperm hücrelerinde azalmış DNA bütünlüğünün kökenini açıklamada farklı bir çok hipotezin yer aldığı görülmüştür. Veriler, DNA bütünlüğü ve protamin işlenmesi arasında genel bir bağlantıyı desteklemeyip, tüm öngörülen hipotezlerle uyumlu olarak, farklı hastalarda daha düşük DNA bütünlüğü için çoklu, bağımsız sebepleri desteklemektedir. Bu çalışmada, infertil hastalar ve kontrol grubundaki spermelerinin farklı pre-P2 düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir. İnfertil hastalarda pre-P2 varlığı sperm sayısı, normal morfoloji ve hücre motilitesi ile negatif korelasyon gösterirken, P1/P2 oranı diğer proteinlerin varlığı, düşük pre-P2 düzeyi ve azalmış DNA bütünlüğü ile pozitif korelasyon göstermiştir. P2 prekürsörlerindeki farklılıkların immünohistokimyasal yöntemler,

TUNEL pozitifliği ve gradient yöntemiyle sınıflandırılan spermatozoa subtiplerinde olup olmadığını saptamak yeni çalışmaların konusu olacaktır. Ayrıca genetik değişikliklerin protaminlerde saptanıp saptanamayacağını ortaya koymak ilgi çekici olacaktır.

Çeviri:**Yrd. Doç. Dr. Beyhan Durak****Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD**

Testiküler germ hücre kanserli erkeklerde kemoterapi öncesi ve sonrası sperm bütünlüğü

J. R. Spermon, L. Ramos, A. M. M. Wetzels, C. G. J. Sweep, D. D. M. Braat, L. A. L. M. Kiemeny, J. A. Witjes
Human Reproduction; 21(7): 1781-1786, 2006

Sisplatin temelli kemoterapi rejimlerinin kullanıma girmesi ile testiküler germ hücreli tümörlerde kür oranları artmıştır. Gonadal disfonksiyon ise kemoterapinin en sık yan etkilerinden biridir. Testisin endokrin ve ekzokrin fonksiyonlarının her ikisi de kemoterapiden etkilenmektedir. Germinal epitel fonksiyonlarında bozulmanın göstergesi olarak tedavinin başlangıcında FSH düzeyleri artmaktadır. Farklılaşan spermatogonia, kemoterapinin sitotoksik etkilerine karşı en savunmasız hücre gibi görünmektedir. Leydig hücreleri sitotoksik hasara daha dirençli olsa da artmış LH düzeyleri endokrin fonksiyonlardaki bir bozulduğu göstermektedir.

Bu çalışmaya testis tümörü nedeniyle hemi-orşiektomi veya kemoterapi uygulanmış 22 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar bleomisin, etoposid ve sisplatin içeren kemoterapi almıştı. Hastalardan kemoterapinin hemen öncesi ve kemoterapiden 6 ay sonrasında semen ve kan örnekleri alındı. Semen örneklerinde konsantrasyon ve motilitite incelendi. Sadece vitalite testleri WHO kriterlerine göre yapıldı. Rutin semen analizlerinin yanısıra karyometrik imaj analizi (CKIA), kromatin kondensasyon tayini (CMA3 analizi) ve TUNEL testi ile DNA fragmentasyon analizi yapıldı. Testiküler fonksiyonlar serumda FSH, LH ve testosteron düzeylerinin tespiti ile değerlendirildi. Kemoterapinin semen analizi üzerine etkileri değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık sadece semen volümünde azalma ile görüldü. Sperm morfolojisinin değerlendirilmesinde farklı kriterler kullanıldığı için morfolojik değerlere istatistik analiz yapılmadı. CKIA, CMA3 ve TUNEL testi sonuçlarına göre kromatin kondensasyonu ve DNA-hasarlı hücre oranları kemoterapi sonrasında istatistiksel anlamlı olmayacak düzeyde artış gösterdi. FSH ve LH düzeylerinde kemoterapi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanırken testosteron düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Testosteron düzeyleri ile FSH ve LH düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

Bu çalışma ile sisplatin temelli kemoterapi rejimlerinin sperm sayımı ve morfolojik özellikler üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır. Fertil bireylere göre kromatin kondensasyonu ve sperm DNA hasarı ise anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Hastalardan yalnızca iki tanesinde kemoterapi sonrası azospermi gelişmiştir. Yakın literatüre göre spermatogeneziste parsiyel düzelme kemoterapinin tamamlanmasından 2 yıl sonra başlamakta ve sonrasında devam etmektedir. Spermatogenez yalnızca kemoterapi nedeniyle bozulmamaktadır. Literatürde, testis kanserli olguların kemoterapi öncesi %50-70'inin subfertil veya bozulmuş spermatogeneze sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da testis tümörü nedeniyle hemi-orşiektomi olan hastaların küçük bir kısmının normospermik olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular testiküler germ hücreli kanserlerin testiküler disgenезis sendromu olarak adlandırılan ve diğer erkek üreme anormalliklerini de içeren bir klinik tablonun parçası olabileceğini göstermektedir. Kemoterapi sonrası normal ve daha canlı olan germ hücreler spermatogenezisin restorasyonundan sorumludur.

Yazarlar bu makale ile literatüre yeni bir yaklaşım getirmese de konvansiyonel analizlerin yanı sıra karyometrik analizler ve TUNEL testini de kullanarak testis tümürlü hastalarda kemoterapinin spermatogonial seri hücrelerinde yaptığı nükleer etkileri de değerlendirmişlerdir. Bu analizler ile kemoterapinin anlamlı DNA hasarı yapmadığını göstermişlerdir. Testis tümörü nedeniyle uygulanacak cerrahi ya da medikal tedaviler öncesi hastalardan sperm elde edilmesi ve saklanması hastaların yaşam kalitesi açısından önemlidir. Ancak testis tümürlü hastalarda kemoterapi öncesinde dahi fertil kapasitenin normale göre daha az olduğu bilinmelidir.

Çeviri:

Dr. Mehmet Umul, Doç. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnfertil erkeklerde CFTR gen mutasyonlarının artmış frekansı

Schulz S, Jakubiczka S, Kropf S, Nickel I, Muschke P, Kleinstein J.
Fertil Steril. 2006 Jan;85(1):135-8.

Üreme tedavisi gören çiftlerin yaklaşık %30-40'ını erkek faktörü oluşturur. Bu erkekler temel olarak oligozoospermi, kriptozoospermi, astenozoospermi, teratozoospermi ve azoospermiyi içeren düşük sperm kalitesi ile gelmektedir.

Obstrüktif azoospermi kaynaklı infertilite kistik fibrozlu (CF) erkeklerin %95'inin fazlasında bildirilmiştir. Konjenital bilateral vas deferens agenezili (CBAVD) hastaların %60-70'inde CF'nin diğer klinik bulguların olmaksızın CFTR geninde mutasyon saptanmıştır. Yine de, CBAVD'si olmayan infertil erkeklerde CFTR mutasyonlarının frekansı ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Düşük sperm kalitesi sebebiyle infertil olan erkeklerde CFTR mutasyon oranının arttığını bildiren yayınlar bulunmaktadır. Cruger ve arkadaşları yalnız kriptozoospermili erkeklerde artmış CFTR mutasyon oranı saptamışlardır. Aksine, nonobstrüktif azoospermili ya da oligoastenozoospermili erkeklerde CFTR geni mutasyonlarında herhangi bir artış olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur. Bu nedenle, CBAVD olmayan infertil erkeklerle, ICSI öncesi CFTR gen mutasyon taramasının önerilmesinin gerekip gerekmediği tartışmalıdır. Bu çalışmada, düşük semen kalitesi olan 597 erkekte CFTR gen mutasyon frekansı değerlendirilmiştir.

ICSI öncesi 9 farklı CFTR mutasyonları için 597 infertil erkek taranmıştır. Hastaların 34'ünde (%5.70) CFTR heterozigot mutasyonları saptanmıştır. Mutasyon panelimizin heterozigotların %82'sini tanıdığı göz önüne alındığında, çalışılan popülasyonda CFTR heterozigot frekansının %6.94 olduğu kabul edilebilir. Bu çalışmanın yapıldığı popülasyonda CF frekansı 1:3300'dür. Bu %3.48'lik CFTR heterozigotluğuna tekabül etmektedir. Bu da, çalıştığımız infertil erkek grubunda CFTR heterozigotluk oranının genel popülasyondan 2 kat fazla olduğu anlamına gelmektedir

($p<0.0001$). Yine azoospermik olan 67 hasta çalışma dışı tutulduğunda, semen kalitesi düşük kalan 530 hastanın 27'sinde heterozigot mutasyon bulundu. Bu durum normal popülasyona göre 1.8 kat artmış CFTR heterozigotluğa karşılıktır ($p<0.001$).

CBAVD'nin en yüksek frekansa F508 del sahip olmak üzere, yüksek CFTR mutasyon frekansı ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. CFTR mutasyonlarının bu yüksek frekansı ICSI sonrası hastaların çocukları arasında artmış bir CF prevalansı ile sonuçlanabilir. CFTR mutasyonlarının taraması ICSI öncesi genetik danışması sırasında tüm hastalara tavsiye edilmelidir. Yine de, klinik CBAVD tanısı olmayan infertil erkeklerde CFTR mutasyonlarının frekansını belirleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

Bazı çalışmalar ikiden beş kata kadar artmış CFTR mutasyon oranı bildirirse de, diğerleri nonobstrüktif azoospermi ya da oligoastenozoospermili erkeklerde CFTR mutasyon frekansında herhangi bir artış saptamamışlardır. Böylece, bugüne dek, ICSI öncesi genetik danışması sırasında CBAVD'si olmayan infertil erkeklere CFTR mutasyon taramasının önerilmesi gerekip gerekmediği belirsiz kalmaktadır.

Sonuç olarak, çalışma popülasyonumuzda CFTR mutasyonlarının frekansı, bozulmuş sperm sayısı ile korelasyon göstermemiştir. CFTR mutasyonlarında heterozigot sıklığının artmış sıklığı ile, klinik olarak tanımlanmamış vas deferens bozukluğu ile ilişkili olabilir. ICSI'den önce hastaların genetik danışmasının olası CFTR mutasyon taramasını içermesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çeviri:

Öğr. Gör. Dr. Oğuz Çilingir

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik AD

Amerika Birleşik Devletleri'nde puberte yaşı ile ilgili tartışmalar ve pubertenin daha erken yaşlarda görülmesinin olası nedenleri

Arnold H. Slyper.

Clinical Endocrinology, 65; 1-8, 2006

Amerika Birleşik Devletleri'nde özellikle kız çocukları arasında pubertenin geçmişe göre daha erken yaşlarda başladığı sık tartışılan bir konu haline gelmiş bulunmaktadır. Bu makalede bu hipotezi doğrulamak için Amerika'nın değişik coğrafi bölgelerinde bulunan 17,000 kız çocuğu değerlendirmeye alınmış ve sonuçlar literatür eşliğinde tartışılmıştır. Ayrıca erkek çocuklar da değerlendirilmeye alınmış ve bunlarda da pubertenin erken başladığı saptanmıştır.

Kız çocukların değerlendirilmesinde Afrika kökenli olanlarda, beyazlara göre pubertenin daha erken başladığı ve geçmişteki çalışmalara göre her iki grupta da pubertenin 6 ay ile 1 yıl önce başladığı gözlenmiştir. Erkek çocuklarda ise pubertenin belirteci olan genital organ gelişiminin de erken başladığı saptanmıştır. Geçmişle karşılaştırma yapılırken, geçmişteki çalışmalar da irdelenmiş ve bu çalışmaların seçilmiş bölgelerde yapıldığı, olgu sayılarının yeterli olmadığı, dolayısıyla ülkenin bütününe yansımadığı ve bu çalışmalardaki yöntemlerin göreceli eksik olduğu konusunda eleştiriler yapılmıştır. Obez ve vücut kitle indeksi yüksek olan çocuklarda pubertenin normal popülasyona göre daha erken geliştiği belirtilmiştir. Afrika kökenli olanlarda insülin direncinin beyazlara oranla daha fazla olduğu ve bunlarda pubertenin daha erken başladığı belirtilmiştir. Erken pubertenin hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi ile ilgili olduğu, erken puberteye ulaşanlarda aynı yaş ve aynı vücut kitle indeksine sahip olanlara göre androjen ve insülin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmış, erken puberteye girenlerde trigliserit, total

kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL) düzeylerinin yüksek olduğu, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir. Polikistik over sendromunda da artmış GnRH cevabının bulunduğu ve bu hastalarda 17-hidroksiprogesteron ile androstenedion düzeylerinin yüksek olduğu ve bu hastalarda erken pubertenin görüldüğü belirtilmiştir.

Erken puberte olgularında artmış ACTH yanıtının bulunduğu ve bu hastalarda androjen düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. İdiyopatik puberte prekoksus İsrail kökenli hastalarda 17-hidroksipregnenolon düzeyinin ve 17-hidroksipregnenolon/17 hidroksiprogesteron düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, puberte yaşında çok küçük bir değişiklik olduğu, bunun da büyük oranda obezite ve artmış vücut kitle indeksi ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Erken pubertenin artmış insülin direnci ile birlikte olabileceği ve artmış insülin direncinin de yaşam tarzı ve beslenme şekli ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Puberte zamanı ile metabolik değişiklikler arasında bağlantı olduğu ve bunun doğrulanması için yeni çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmıştır. Erken pubertenin diğer ülkelerdeki durumunun bilinmediği, ancak Amerikan tarzı beslenme alışkanlıklarının dünyada yaygın olması nedeniyle puberteye erken giriş oranlarının diğer ülkelerde de artabileceği speküle edilmiştir.

Çeviri:

Yard. Doç.Dr. Turgut Yapanoğlu, Doç. Dr. İsa Özbey
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sertoli only sendromunda mikrodiseksiyon TESE sonuçlarını öngörmede; inhibin a, glial cell line-derived nötrofilik faktör ve stem cell faktör ekspresyonunun rolü

K. Fujita, A. Tsujimura, T. Takao, Y. Miyagawa, K. Matsumiya, M. Koga, M. Takeyama, H. Fujioka, K. Aozasa and A. Okuyama
Human Reproduction Vol. 20, No.8 pp 2289-2294,2005

Son yıllarda, Mikrodiseksiyon TESE (Testiküler Spem Ekstraksiyonu) yöntemi ile NOA'lı (Non-Obstrüktif Azospermi) hastalarda sperm elde etme oranı %43-65'lere kadar çıkmıştır. Sertoli cell only (SCO) sendromu; seminifer tübüllerin sadece sertoli hücreleri ile döşeli olma ve normal bir interstisyum varlığı durumudur. Ancak bu hastaların %22,5'inde fokal spermatogenez alanlarının olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle mikrodiseksiyon yöntemi ile bu hastalarda sperm elde edilebilir.

Sertoli hücreleri germ hücreleri ile direkt ilişki içindedir ve spermatogenezisi destekleme ve düzenlemede önemli rollere sahiptir. Bu nedenle, Sertoli hücrelerinden bazı faktörler salgılamaktadır. Bunlar: İnhibin B, glial hücre sırasından köken almış nörotrofik faktör (GDNF) ve kök hücre faktör (SCF). İnhibin B bir dimer yapısındadır ve inhibin a ile inhibin bB alt ünitleri vardır. İnhibin a, normal yetişkin testislerinin Leydig ve Sertoli hücrelerinde immunolokalize edilmiştir. Serum inhibin B seviyeleri spermatogenezise bağlı olarak değişir. GDNF farklılaşmamış spermatogoninin farklılaşmasını ve yaşamını kolaylaştırır. SCF, tip A spermatogoninin proliferasyonu ve farklılaşmasını kolaylaştırır. Sonuç olarak, bu faktörlerin ekspresyonu spermatogoninin durumuna bağlıdır. Yazarlar SCO'lu hastalarda testiküler sperm varlığı ile bu faktörlerin ekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır.

Testis biyopsi örnekleri ICSI yapılacak NOA'lı ve SCO'lu 52 hastadan elde edilmiştir. İnhibin, GDNF ve SCF immunohistokimyasal olarak çalışılmış ve histomorfometrik analizleri yapılmıştır. Sitoplazması kahverengi renk ile boyanmışlarsa pozitif olarak kabul edilmişler. İmmunohistokimyasal boyanma vizüel olarak değerlendirilmiş ve derecelendirilmiştir. Her kesit için inhibin a, GDNF ve SCF için boyanma 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında sperm elde etme ilişkisi istatistiksel olarak araştırılmıştır.

İnhibin a için yoğun boyanma Sertoli hücrelerinde tek tip idi ve Leydig hücrelerinde orta yada yoğun boyanma

saptandı. Tüm SCO spesmenlerinde yoğun boyanma ve GDNF içinde Sertoli hücrelerinde orta veya yoğun boyanma saptandı. Fakat boyanma tek tip değildi. Normal spermatogenezisi olan hücrelerde inhibin a için orta derecede boyanma saptanırken, GDNF ve SCF için boyanma saptanmadı.

Sperm elde etme oranları ile boyanma özellikleri karşılaştırıldığında; GDNF için boyanma olmayan grupta sperm elde etme oranı yüksekken, SCF için yoğun boyanma olan grupta sperm elde etme oranı daha yüksekti. Ancak her iki grupta fark anlamlı değildi. Ancak GDNF için boyanma olmayan ve beraberinde SCF için yoğun boyanma olan grupta sperm elde etme oranları anlamlı olarak yüksek idi ($p < 0,05$).

Sperm elde etme oranlarına bakılmaksızın Sertoli hücreleri inhibin a için yoğun olarak boyanmaktadır. SCO'lu testislerde yüksek FSH seviyeleri Sertoli hücrelerinde artmış inhibin a üretimini stimüle ediyor olabilir. Fakat az miktardaki germ hücresi inhibin bB ürettiğinden, a alt birimleri Sertoli hücrelerinde birikebilir.

GDNF, ekspresyonu insan testislerinde gösterilmemiştir. Bu çalışma ile normal insan testisinin GDNF için boyanmadığı gösterilmiştir. SCO Sertoli hücreleri GDNF için boyanmaktadır. GDNF ekspresyonunun bozulmuş regülasyonunun SCO'yu indüklemesi ile olmaktadır.

GDNF için boyanma olmayan ve SCF için yoğun boyanma olan grupta sperm elde etme oranları daha yüksek idi. GDNF için boyanma olmaması farklılaşmamış spermatogonia varlığını düşündürmektedir ve artmış SCF farklılaşmış spermatogoninin çoğalmasında ve spermatosit değişimini stimüle ediyor olabilir. Bu da sperm elde edilmesi ile sonuçlanır.

SCO'lu hastalarda sperm elde etme oranları %6,3-13 arasında olduğu için, birçok çift gereksiz ovaryan stimülasyon ve testiküler hasar ile karşı karşıyadır. Bu yüzden başarılı sperm elde etmeyi öngören faktörler araştırılmıştır. Bu çalışmada, GDNF için boyanma olmayan ve SCF için

yoğun boyanma olanlarda sperm elde etme oranları daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu sonuçlarla TESE’de başarısız olduğunda, ikinci TESE önerisi immünohistokimyasal sonuçlara göre yapılmalıdır.

Çeviri:**Dr. Hasan Soydan, Doç. Dr. Kenan Karademir****GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Servisi**

Ultrason rehberliğinde testis aspirasyon biyopsisinin emniyeti ve varikoselektomi sonuçlarını tahmin etmede verilerin etkinliği

Joel L. Marmar and Susan Benoff

Human Reproduction Vol.20, No.8 pp. 2279-2288, 2005

Varikoselin hangi mekanizma ile semen kalitesini etkilediği tam olarak bilinmemektedir. En çok kabul edilen görüş skrotal ısının artışıdır fakat varikoselektomi sonrası ısının düşmesine rağmen hastaların ancak %35-46'sı fertil olmaktadır. Bundan dolayı, varikozel tek başına infertilite sebebi değildir ve başka faktörlerle ilişkisi olabilir.

Yazarlar bunu göz önünde bulundurarak; varikozel cerrahisinin sonucunu öngörmek için çeşitli molekülleri araştırmışlardır. Araştırmada semen yerine testis dokusu kullanılmıştır. Testis dokusu elde etmek için kullanılan biyopsi yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Açık biyopsi sonrası 6 aya kadar uzayan hipoeoik lezyonlar gösterilirken, perkutan çoklu biyopsilerde kısa süreli ve %6' oranında lezyonlar saptamışlardır. Tek girişli perkutan biyopsilerden sonra intratestiküler lezyonlar görülmemiştir. Ultrasonografi kullanıldığında güvenilirlik artmış. Bundan dolayı yazarlar, biyopsi girişimlerini değiştirmişlerdir.

Bu çalışmanın ikinci amacı, varikozel cerrahisinin sonuçlarını öngörmek için; doku kadmiyum konsantrasyonunu, L-tipi voltaj-bağımlı kalsiyum kanalı [L-VDCC] m-RNA sekanslarındaki değişikliklerini testis biyopsilerinde incelemektir. Testislerdeki kadmiyum doku konsantrasyonunun yüksek seviyelerinde olduğundan aktin kaybı ve apoptozis artışıyla ilişkilidir. Kadmiyum, seminifer epitel hücrelerine alt ünite olan a1C'ye L-VDCC yoluyla girer. 7 ve/veya 8 aksonlarda(iyon seçimi ve voltaj bağımlı kanal inaktivasyon özelliğinden) delesyon ile L-VDCC yolundan a1C m-RNA artışı kadmiyum ve apoptozis ile uyumlu olduğundan dolayı seçildi.

Testis biyopsisi, varikozel onarımı esnasında 115 infertil hastadan alındı. Kontrol grubu olarak fertilitesi kanıtlanmış obstrüktif azospermisi olan 5 hasta alındı. Kontrol grubundaki hastalarda normal testis histolojisi vardı. Kadmiyum seviyeleri normal ve L-VDCC ampikonlarının tüm uzunluğuna eksprese edilmişti. Varikoselektomiye pozitif cevap olarak, sperm dansitesindeki %50'lik artış anlamlı olarak tanımlandı. Testiküler kadmiyum seviyeleri;

$\leq 0,453$ ng/mg kuru ağırlığı normal, $> 0,453$ ng/mg kuru ağırlığı anormal olarak kabul edildi. L-VDCC a1C m-RNA ekspresyonu moleküler olarak değerlendirildi. Apoptozis analizi daha önce tanımlandığı gibi yapıldı.

Sonuçlar değerlendirildiğinde; %40 hastanın varikoselektomiye normal cevap verdiği saptandı. Testiküler kadmiyum seviyelerine göre hastalar 3 gruba ayrıldı. Bunlar her 2 testiste de kadmiyum seviyeleri normal olmayanlar Grup I, bir testiste kadmiyum seviyesi normal olanlar Grup II, her iki testisin kadmiyum seviyesi normal olan Grup III'dür. Testiküler kadmiyum seviyeleri arttıkça, seminifer tübüllerdeki apoptozis oranı artmakta ve varikozel onarımı sonrası semen parametrelerindeki düzelme azalmaktadır. Her 3 grupta da kontrol grubuna göre daha yüksek oranda apoptozis vardı. Tek taraflı kadmiyum seviyelerinin tüm testise ait verileri öngörüp öngöremeyeceği değerlendirildiğinde; tek taraflı testis değerleri alınıp kadmiyum seviyeleri anormal olduğunda %33'ünde düzelme olacağı öngörülürken, iki taraflı testislerde kadmiyum seviyeleri anormal olduğunda %13,6'e düşmektedir. Benzer olarak, kadmiyum seviyeleri normal olan hastaların tek taraflı değerlendirme ile %70,5'inde düzelme olacağı öngörülürken, iki taraflı değerlendirmede bu oran %78,9'a çıkmaktadır. Bilateral kadmiyum seviyeleri tek taraflı kadmiyum seviyelerinden daha efektif idi (%82,9 doğruluk ile).

L-VDCC a1C m-RNA ekspresyonu sonuçları 3 gruba ayrıldı: Grup I hiçbir testiste tam uzunlukta amplicon olmayan, Grup II de bir testiste tam uzunlukta ampliconu olan ve Grup III, her iki testiste de tam uzunlukta ampliconu olanlar şeklinde ayrıldı. Varikoselektomi sonrası sperm dansitesindeki fraksiyon artışı Grup I de Grup II ve III göre anlamlı olarak az idi. Kadmiyum seviyelerinde olduğu gibi L-VDCC a1C analizlerinde de iki taraflı ölçüm tek taraflı ölçümden daha güçlüdür. (%90,5 doğruluk ile). Kadmiyum seviyelerinin değerlendirilmesinde üçte bir ve L-VDCC amplicon ekspresyonlu vakaların dörtte birinde uyumsuzluk vardır. Sonuç olarak tek testis biyopsisinden

elde edilen sonuçlar yetersizdir, çünkü her iki testis sperm üretimine katılmaktadır. Fakat yazarlar preoperatif öngörmede, kadmiyum ve L-VDCC'nin değerlendirilmesinin gerekli olduğunu düşünmektedirler.

Çeviri:**Dr. Hasan Soydan, Doç. Dr. Kenan Karademir****GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Servisi**

Vazektomi geri dönüşümü sırasında uygulanan sperm dondurma ve kriyoprezervasyon kostefektif değildir

Fertil Steril. 2006 Apr;85(4):961-964

Karen E. Boyle, MD, Anthony J Thomas, Jr., MD, Joel L. Marmar, MD, Steven Hirshberg, MD, Arnold M. Belker, MD, Jonathan P. Jarow, MD

A.B.D’de yılda yaklaşık 500.000 erkek vazektomi operasyonu geçirmektedir ve bu erkek sterilizasyonunun en yaygınlaşmış yöntemidir.

Vazektomize erkeklerin yaklaşık %5’inde daha sonra çocuk sahibi olma isteği oluşabileceği tahmin edilebilmektedir. Bu çiftlere evlat edinme, donör sperm inseminasyonu, vazektomi geri dönüşümü ve IVF ile kombine edilmiş sperm kazanma teknikleri önerilmekte ve çoğu çift her iki partnerle genetik bağlılık bulunduran bir neslin devamını arzuladığından genelde belirtilen son iki yöntem arasında seçim yapmaktadır.

Intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sık görülen erkeğe bağlı infertilite olgularına yaklaşımda yeni bir devrim oluşturmuştur. ICSI’nin gelişmesinden önce epididim kaynaklı spermiler ile gerçekleştirilen IVF’nin sonuçları oldukça yetersiz olmuştur ve hiçbir zaman testiküler spermiler kullanılamamıştır. ICSI ile gerçekleştirilen IVF tekniklerinin gelişmesinden sonra, bu teknik obstruktif azospermisi bulunan çiftler için vazektomi geri dönüşüm operasyonuna alternatif oluşturmuştur ve yapılan maliyet analiz çalışmaları göstermiştir ki, kadın infertilitesi gibi bazı ek sebeplerin bulunmaması durumunda vazektomi geri dönüşüm operasyonu diğer yöntemlere göre daha ekonomiktir.

Vazektomi geri dönüşümü sonrası patens (ejakülatta sperm bulunması) gelişme yüzdesi tekniğe göre %65 ile %90 arasında gelişmektedir, fakat doğal yolla gebe kalınma oranı obstruksiyon derecesi ve bayan partnerin yaşına bağlı olarak daha düşüktür.

Her vazektomi geri dönüşümünün patens ile sonlanması bazı klinisyenleri, çiftin başarısız vazektomi geri dönüşümü sonrası IVF tekniğinin uygulanmasını seçme ihtimaline karşı sperm dondurmaya yönlendirmektedir.

Kriyoprezervasyon yapılmış sperm ile uygulanan ICSI, en az taze spermle sağlananlar kadar başarılı olmasından dolayı spermin vazektomi geri dönüşümü sırasında dondurulması mantıklı görülmektedir, fakat bir yandan da çoğu vazektomi geri dönüşüm operasyonu başarılı olması ve operasyon sonrası ejakülatta bulunan spermilerin çiftin IVF istemesi durumunda kullanılabilmesi, sperm dondur-

manın kostefektivitesini tartışmalı kılmakta ve sperm dondurmanın sadece operasyondan hemen sonra azospermik kalan hastalarda yapılabilmesini gündeme getirmektedir.

Yapılan çalışmada farklı merkezlerde mikrocerrahi vazektomi geri dönüşüm operasyonu yapan doktorların kayıtları temel alınarak operasyon sırasında sperm dondurulmasının ve IVF yapılmasına karar verildiği zaman yapılan sperm kazanım metodlarının, uygulanan mikrocerrahinin tipi, süresi, anestezi, kriyoprezervasyon, bir merkezden diğerine sperm taşınması, spermin ortalama 3 yıl süreyle saklanması, enfeksiyon markerlarının bakılması gibi birçok parametre göz önünde bulundurularak maliyet hesapları yapıldı. Maliyet hesabı sonrası yapılan karşılaştırmada cerrahi teknik olarak vazovazostomi veya epididimovazostomi seçilmiş olmasından doğan değişken maliyet, algoritmanın farklı kolları karşılaştırıldığında sabit kaldıklarından hesaba dahil edilmedi. Bu prosedürlerin muayenelerinde lokal anestezi altında yapılmasının anesteziyoloji ve ameliyathane masraflarını belirgin derecede azalttığı görüldü ve çalışmanın sonucunda vazektomi geri dönüşümü sırasında kriyoprezervasyon yapılarak sperm saklanması, IVF yapılacağı sırada sperm elde etme yöntemleri ile karşılaştırıldığında kostefektif olmadığı görüldü.

Günümüzde birçok hasta operasyon sonrası ek bir cerrahi prosedürü tercih etmediğinden kostefektif olmasa da kriyoprezervasyon için gereken ek maliyeti üstlenme tercihindedir. Fakat geçmiş tecrübeler vazektomi geri dönüşümü sırasında sperm dondurmaya seçen birçok çiftin cerrahi tekniğin başarısı veya sonrası uygulanacak ek prosedürlerin maliyeti veya riskleri nedeniyle dondurulmuş sperm örneğini kullanmadığını göstermiştir. Bu yüzden çiftler sperm kriyoprezervasyon ve vazektomi geri dönüşümünün başarısız olması durumunda sperm elde edilme teknikleri ve IVF ‘in maliyeti konusunda yeterli olarak bilgilendirilmelidir.

Çeviri:

Dr. Tunç Ozan, Doç. Dr. İrfan Orhan
Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnfertil erkeklerde kistik fibrozis transmembran iletim regülatör gen mutasyonlarının artmış frekansı

Schulz S, Jakubiczka S, Kropf S, Nickel I, Muschke P, Kleinstein J.
Fertility and Sterility, 2006 January; Vol. 85, 135-138.

Fertilite tedavisi için takip edilen çiftlerin yaklaşık %30-40'ında erkek faktörü infertilite olduğu belirlenmiştir. Bu erkeklerde genel olarak azalmış sperm kalitesi ortaya konur ve bunlar; oligozoospermi, kriptozoospermi, astenospermi, teratozoospermi ve azoospermiyi içerir.

Obstrüktif azoospermik infertilite, kistik fibrozisli (KF) erkeklerin %95'den fazlasında bildirilmiştir. Konjenital olarak bilateral vas deferens aplazisi (KBAVD) olup, KF'nin diğer klinik semptomları olmayan hastaların %60-70'inde kistik fibrozis transmembran iletim regülatör geninde (KFTR) mutasyonlar olduğu kesin şekilde belirlenmiştir. Ancak, KBAVD'si olmayan infertil erkeklerde KFTR mutasyonlarının frekansı ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Dolayısıyla, KBAVD'si olmayan infertil erkeklere intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) öncesinde genetik danışmanlıkta, KFTR mutasyonlarının taranmasının önerilmesi kesin değildir. Bu çalışmada, kohort çalışmasının boyutlarını önemli oranda artırdık ve azalmış sperm kalitesi olan 597 erkekte, KFTR genindeki mutasyonların frekansını değerlendirdik.

Çalışma popülasyonu, 5 yılın üzerinde bir periyotta ICSI öncesi genetik danışmanlık uygulanan ve azalmış sperm kalitesi olan 597 erkekte oluşturulmuştur. Her hastadan detaylı anamnez alındı. Hastaların fizik muayeneleri gerçekleştirildi. Semen analizleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre alındı. Çalışma öncesinde tüm hastalardan bilgilendirilmiş onay formu alınmıştır. Genetik analizler, Y kromozomunun azoospermi faktör (AZF) bölgelerindeki mikrolelesyonlar ve 7. kromozom üzerindeki KFTR gen mutasyonları için yapılan konvansiyonel kromozom analizlerini ve DNA analizlerini içermektedir. Kromozom analizleri Q bandlama kullanılarak standart metodlarla gerçekleştirildi. İstatistiksel analizler windows için hazırlanmış software SAS kullanılarak gerçekleştirildi.

Heterozigot KFTR mutasyonları 597 hastanın 34 tanesinde (%5.70) gözlemlendi. Bu kohort çalışmamızda KFTR he-

terozigot frekansımız yaklaşık %6.94'tür. Bizim çalışmamızdaki infertil erkeklerde KFTR heterozigote sıklığı normal popülasyondan 2 kat daha fazladır. Oligozoospermili 13 hastanın 1'inde (%7.69), astenozoospermili 39 hastanın 5'inde (%12.82), oligoastenoteratozoospermili 138 hastanın 7'sinde (%5.07), oligoastenoteratozoospermili 282 hastanın 13'ünde (%4.60), kriptozoospermili 51 hastanın 1'inde (%1.96) ve azoospermili 67 hastanın 7'sinde (%10.44) KFTR mutasyonları izlenmiştir. 597 erkekte 14'ünde (%2.34) kromozom sapması bulunmuştur. 5 hastada AZF bölgesinde mikrolelesyonlar gösterilmiştir (%0.83). Bu 5 hastanın hiç birisinde ek bir KFTR mutasyonu saptanmamıştır.

KBAVD'nin yüksek sıklıkta KFTR mutasyonu ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bu yüksek KFTR mutasyon sıklığı, ICSI terapisi sonrasında çocuk sahibi olan hastalar arasında artmış bir KF prevalansına neden olabilir. ICSI öncesi genetik danışmanlık döneminde KBAVD'li tüm hastalara KFTR mutasyonlarının taranması önerilmelidir. Ancak, çelişkili sonuçlar da vardır. Dolayısıyla günümüzde, KBAVD'si olmayan erkeklerde ICSI öncesi genetik danışmanlık sürecinde KFTR mutasyonu taranmasının önerilip önerilmemesi belirsizliğini korumaktadır.

Çalışmamızda azoospermili 67 erkek mevcuttu. Bu vakaların 62'sine testiküler biopsi uygulandı. Bu hastaların 6'sında obstrüktif bir azoospermiyi düşündüren bilateral normospermatogenez gözlemlendi. 5 hastada testiküler biopsi uygulanmadı. Dolayısıyla 11 hastada KBAVD ekarte edilemedi. Bu 11 vakanın dahil edilmediği durumda, 586 hastanın 30'unda %6.24'lük sıklık oranı ile sonuçlanan bir heterozigot KFTR mutasyonu tespit edildi. Ayrıca azoospermili tüm vakaların dahil edilmediği durumda, 530 hastanın 27'sinde % 6.20'lik sıklık oranı ile sonuçlanan bir heterozigot KFTR mutasyonu tespit edildi. Kalan hastalarda normal popülasyona göre 1.8 kat artmış KFTR heterozigote göstermektedir.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda KFTR mutasyonları-

nın sıklığı azalmış sperm sayımı ile ilişkili değildi. KFTR mutasyonları için heterozigote artmış sıklığı henüz klinik olarak tanımlanmamış vas deferens hastalıkları ile ilişkili olabilir. Bundan dolayı sonuç olarak biz, ICSI terapisi öncesindeki hastaların genetik danışmanlığının, KFTR mutasyonu taranması olanağını içermesi gerektiğini düşünmek-

teyiz.

Çeviri:**Doç. Dr. İrfan Orhan, Dr. Fatih Fırdolaş****Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı**

Kardiyovasküler hastalıklar ve kadın cinsel işlev bozukluğu

¹Uz. Dr. Yeşim Hoşcan, ²Op. Dr. M. Burak Hoşcan, ³Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan,

¹Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi

²Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji AD, Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi,

³Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Genelde ileri yaşlarda sıkça görülen cinsel işlev bozukluğu, kalp-damar hastalığı olanlarda, hele birlikte hipertansiyon ve diyabetes mellitus gibi sorunlar da varsa, çok daha yüksek olasılıkla ortaya çıkmaktadır. Birlikte bulunan hastalığın olumsuz etkisini daha da artıran bu durum, yaşam kalitesini önemli ölçüde bozan bir etken olmaktadır. Erkek cinsel işlev bozukluğuyla ilgili bilgi birikiminin her geçen gün artmasına karşın kadın cinsel işlev bozukluğu ile ilgili çalışmalar hala oldukça azdır. Seksüel yönden iyi olma hali kadın sağlığının önemli bir yönüdür ve disfonksiyonu yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilir. Kadın cinsel işlev bozukluğu genel popülasyonda sık görülen bir problemdir (1). Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere ve İsveç'teki çalışmalar 18-59 yaş arasındaki kadınların yaklaşık %40'ında cinsel yaşamları ile ilgili belirgin şikayetlerin var olduğunu ortaya koymuştur (2).

Kadında cinsel aktivite döngüsü dört faza ayrılmıştır: cinsel istek (libido), uyarılma, orgazm ve doyum (3). Erkek cinsel aktivitesinin, ereksiyon, seminal emisyon ve ejakülasyondan oluşmasına karşın kadın cinsel yanıtı vajinal lubrikasyon, klitoris ereksiyonu ve orgazmı içerir (4). Klitoral konjesyonun önemi ve erkek ereksiyonuna benzerliği göz ardı edilmiş olsa da, kadınların pek çoğu en güçlü orgazmın ve orgazma ulaşmada en düşük çabanın klitoris üzeri ve yukarısının uyarılmasıyla ortaya çıktığını bildirmişlerdir (5). Ayrıca, kadın cinsel işlev bozukluğu tedavisinde tek FDA onaylı ajan EROS-CTD'dir. Bu küçük pille çalışan cihaz, klitoral kan akımını ve konjesyonu artırmak ve bunun sonucunda cinsel işlev bozukluğu olan kadınlarda uyarılmayı artırmak için tasarlanmıştır (6). Çalışmalar göstermektedir ki, aslında klitoral konjesyonun mekanizması penil ereksiyonunkinden ayırt edilememektedir (7) ve bundan dolayı kardiyovasküler hastalıklardan kötü bir şekilde etkilenmesi çok akla yatkın görünmektedir. Hem psikolojik (organik olmayan) hem de fizyolojik (organik)

etyolojileri olan kadın cinsel işlev bozukluğu 4 ana kategoriye ayrılmıştır: cinsel istek bozuklukları, cinsel uyarılma bozuklukları, orgazmik bozukluklar ve cinsel ağrı bozuklukları (3,8). Kadınlarda cinsel işlev bozukluğuyla ilgili genel şikayetler azalmış libido, vajinal kuruluk, disparoni, azalmış genital hassasiyet ve orgazma ulaşmada güçlük veya yetersizliği içermektedir (9). Erkeklerdeki gibi, kadın cinsel işlev bozukluğunun organik nedenleri yüksek tansiyon, sigara içme, şeker hastalığı veya hiperlipidemi gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden kaynaklanan damar hastalıkları veya nöropatileri içermektedir. DeneySEL aterosklerozun, klitoral kavernoza dokuda düz kas kaybı ve fibrozisi artıran kronik klitoral kavernoza iskemiyeye yol açabildiği gösterilmiştir (10). Yine tavşanlarda yapılan bir başka çalışmada deneysel oluşturulan aterosklerozun pelvik sinir uyarımı ile oluşturulan vajinal kan akımını ve duvar basıncını azalttığı gösterilmiştir (11). Bunlardan dolayı kardiyovasküler hastalığı olanlarda altta yatan bir kadın cinsel işlev bozukluğuna rastlamak olasıdır. Aynı şekilde, kadın cinsel işlev bozukluğu diabetiklerde de yaygındır. Bunların yarısından çoğunda orgazmik bozulma görülmektedir ve azalmış klitoral duyarlılık da sıkıdır (12,13), bu da yine kardiyovasküler hastalıkla olası bir bağlantıyı akla getirmektedir.

Kadın cinsel işlev bozukluğunun prevalansı menopoza takiben yaşla birlikte artar, bu artış dolaşan östrojen seviyelerindeki azalmayla koreledir (14). Hayvan çalışmaları östrojendeki azalmanın klitoral konjesyonu bozduğunu ortaya koymaktadır (15). Östrojen endojen nitrik oksit üretimini artırarak (16,17) veya potasyum kanallarını aktive ederek (18-21) vazodilatasyonu artırabilir, bu da vajinal lubrikasyonda olduğu kadar klitoral veya labial konjesyonda artışa yol açabilir. Postmenopozal kadınlarda, östrojen replasman tedavisi libidoyu artırmaksızın orgazm, lubrikasyon ve ağrı açısından cinsel fonksiyonlarda iyileş-

me sağlar (22). Kadın cinsel işlev bozukluğunda östrojenin kronik kullanımı ile ilgili bir uyarı ise, kardiyovasküler hastalığın primer ve sekonder önlenmesi için östrojenin kullanıldığı pek çok geniş çalışmada hiçbir faydasının olmadığı gösterilmiş olması ve bu tedavinin bazı kanser ve trombotik kardiyovasküler olayların riskini artırdığının bildirilmiş olmasıdır (23-27).

Psikolojik etkenler de kadın cinsel işlev bozukluğunda esas sebeplerden olarak kabul edilir. Diyabetik erkeklerde cinsel işlev bozukluğunun psikolojik ve fizyolojik nedenlerden kaynaklandığı bildirilirken diyabetik kadınlarda tamamıyla psikolojik sebeplere dayandığı bildirilmiştir (28), bu da libido kaybından kaynaklanmaktadır (12). Kardiyovasküler olay sonrası hastalarda belirgin bir yetersizlik olmasa bile kadın cinsel işlev bozukluğu artmıştır (29). Burada esas sebebin inme veya kalp krizinin tekrarlama korkusu gibi psikolojik faktörler olduğu gözükmemektedir (29-34). Depresyon diyabetik kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun önemli belirleyicilerinden biridir (35). Bazı çalışmalar diyabetiklerde kadın cinsel işlev bozukluğunun esas sebebinin psikolojik nedenler olabileceğini öne sürse de (36), kardiyovasküler hastalıkların özellikle menopoza takiben yaşla artan prevalansı (37), damarsal hastalıkların kadın cinsel işlev bozukluğu etyolojisinde önemli bir yer tuttuğuna dikkati çekmektedir (11,38). Hayvan çalışmaları diyabetik klitorisde kavernoza fibrozisi içeren yapısal değişiklikleri ortaya koymaktadır (39). Ayrıca, diyabetik kadınlarda sıklıkla azalmış klitoral duyarlılık ile vajinal kuruluk ve rahatsızlığa rastlanmaktadır (12). Hipertansif ratlarda yüksek tansiyonun arteriyel ve nöronal disfonksiyona yol açarak klitoral erektil mekanizmaları bozabileceği bildirilmiştir (40). İlginç olarak, cinsel işlev bozukluğu olan hipertansif kadınlar antihipertansif ajan olan klonidin aldığı anda orgazm şiddetinde subjektif bir artış bildirmişlerdir (41). Hipertansif ve diyabetik hastalarda sık rastlanılan endotelial disfonksiyon (42,43), klitoral kollajen içeriğini artırır (44) ve böylelikle kadın cinsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabilir.

Kadın cinsel işlev bozukluğu için potansiyel tedaviler, apomorfın 2-3 mg/gün kullanımı ile cinsel istek ve uyanmayı iyileştirmek için santral mekanizmaların tedavisi (45), fentolamin (46) ve prostaglandinlerle (47) genitalerde vazodilatasyona yol açmayı hedefleyen tedaviler ile östrojen replasmanı ve androjenlerle yapılan hormon tedavisini (48) içermektedir. Androjen tedavisi, kadın cinsel işlev bozukluğu için FDA'den onay almamış olsa da, libi-

doyu artırabilir (49) veya artmış vazodilatasyona yol açacak şekilde vajinada nitrik oksit sentez ve biyoaktivitesini artırabilir (50). Ancak, kronik androjen kullanımı, yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyelerini düşürerek ve vasküler reaktiviteyi bozarak kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir (51).

İnsan vajina ve klitorisinde fosfodiesteraz tip-5 ekspresyonu tanımlanmış olduğundan (52,53), nitrik oksit-fosfodiesteraz tip-5 aksı kadın cinsel işlev bozukluğu tedavisi için potansiyel bir hedef oluşturmaktadır. Topikal nitrogliserin kadınlarda dispareni için güvenilir bir tedavi olarak önerilmektedir (54). Bununla birlikte, kadın cinsel işlev bozukluğu tedavisinde fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin kullanımı tartışmalıdır. Sildenafil 50-100 mg cinsel uyarılma bozukluğu olan kadın hastalarda hem subjektif hem de fizyolojik faktörleri iyileştirir (55) ve antidepresan kullanımından kaynaklanan cinsel işlev bozukluğunu düzeltebilir (56). Sildenafil spinal kord hasarı olan kadınlarda etkili bulunmuş iken (57) multipl sklerozlu kadınlarda etkisiz olduğu (58) gösterilmiştir. Bu da nörojenik kadın cinsel işlev bozukluğundaki terapötik farklılığı ortaya koymaktadır. Ancak, etyolojide nöralden çok vasküler kaynaklı olan kardiyovasküler hastalığa bağlı kadın cinsel işlev bozukluğu için bu geçerli olmayacaktır.

Sildenafil, östrojen gibi, vajinal lubrikasyon ve klitoral hassasiyeti artırarak cinsel uyarıya fizyolojik yanıtı iyileştirir, ancak postmenopozal kadınlarda istek iyileşmemektedir (59). Sildenafilin kadınlardaki kardiyovasküler etkileri muhtemelen periferik vazodilatasyondan kaynaklanan artmış kalp hızı ve azalmış kan basıncını içermektedir (57). Kardiyovasküler hastalıkla ilişkili kadın cinsel işlev bozukluğunda sildenafilin etkinliği biyolojik olarak akla yatkındır çünkü hayvan modellerinde bu ajan penisteki aynı nörovasküler mekanizma ile klitoral fonksiyonu iyileştirmektedir (7,60,61).

Her kronik hastalıkta görülebileceği gibi kardiyovasküler hastalıklarda da cinsel işlevler üzerine fizyolojik mekanizmalar veya hastalıkla ilişkili psikolojik faktörler aracılığıyla doğrudan etki olabilir. Kadın cinsel işlev bozukluğu erkeklerdeki cinsel işlev bozukluğundan daha sık görülmektedir. Bu konunun son yıllarda ürologlar tarafından üstlenilmesi ve erkek cinsel işlev bozukluğunun temel model olarak alınmasıyla gerek anatomi ve fizyoloji gerekse tanı ve tedavi aşamalarında bir çok ilerlemeler kaydedilmiştir. Penil ereksiyon ve klitoral konjesyon aynı sub-

selüler mekanizmaları paylaşan nörovasküler fenomenlerdir. Kardiyovasküler hastalığı olan erkeklerdeki cinsel işlev bozuklukları oral ajanlarla etkili ve güvenilir şekilde düzeltilebilmektedir. Kardiyovasküler risk faktörleri kadınlarda

cinsel işlev bozukluğuna predispozisyon yaratsa da, kardiyovasküler hastalığı olan kadınların tedavisi için kanıta dayalı bir tedavi seçeneği mevcut değildir ve bu konuda pek çok iyi tasarlanmış çalışmaya olan ihtiyaç açıktır.

Kaynaklar:

1. Laumann EO, Paik A & Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *Journal of the American Medical Association* 1999; 281(6): 537-544.
2. Seagraves RT. Emerging therapies for female sexual dysfunction. *Expert Opin Emerg Drugs* 2003; 8: 515-22
3. Basson R, Berman J, Burnett A et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *Journal of Urology* 2000; 163(3): 888-893.
4. Argiolas A, Melis MR. The neurophysiology of the sexual cycle. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 20-2
5. Schober JM, Meyer-Bahlburg HF, Ransley PG. Self-assessment of genital anatomy, sexual sensitivity and function in women: implications for genitoplasty. *BJU Int* 2004; 94: 589-94
6. Billups KL, Berman L, Berman J, et al. A new non-pharmacological vacuum therapy for female sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 2001; 27: 435-41
7. Gragasin FS, Michelakis ED, Hogan A, et al. The neurovascular mechanism of clitoral erection: nitric oxide and cGMP-stimulated activation of BKCa channels. *FASEB J* 2004; 18:1382-91
8. Ragucci KR, Culhane NS. Treatment of female sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 546-55
9. Berman JR, Berman LA, Werbin TJ, et al. Female sexual dysfunction: anatomy, physiology, evaluation and treatment options. *Curr Opin Urol* 1999; 9: 563-8
10. Park K, Tarcan T, Goldstein I, et al. Atherosclerosis-induced chronic arterial insufficiency causes clitoral cavernosal fibrosis in the rabbit. *Int J Impot Res* 2000; 12: 111-6
11. Park K, Goldstein I, Andry C, et al. Vasculogenic female sexual dysfunction: The hemodynamic basis for vaginal engorgement insufficiency and clitoral erectile insufficiency. *Int J Impot Res* 1997;9:27-37
12. Erol B, Tefekli A, Ozbey I, et al. Sexual dysfunction in type II diabetic females: a comparative study. *J Sex Marital Ther* 2002; 28 Suppl. 1: 55-62
13. Erol B, Tefekli A, Sanli O, et al. Does sexual dysfunction correlate with deterioration of somatic sensory system in diabetic women? *Int J Impot Res* 2003; 15: 198-202
14. Berman JR, Berman LA, Werbin TJ, et al. Clinical evaluation of female sexual function: effects of age and estrogen status on subjective and physiologic sexual responses. *Int J Impot Res* 1999; 11 Suppl. 1: S31-8
15. Park K, Ahn K, Lee S, et al. Decreased circulating levels of estrogen alter vaginal and clitoral blood flow and structure in the rabbit. *Int J Impot Res* 2001; 13: 116-24
16. MacRitchie AN, Jun SS, Chen Z, et al. Estrogen upregulates endothelial nitric oxide synthase gene expression in fetal pulmonary artery endothelium. *Circ Res* 1997; 81: 355-62
17. Gragasin FS, Xu Y, Arenas IA, et al. Estrogen reduces angiotensin II-induced nitric oxide synthase and NAD(P)H oxidase expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 38-44
18. Rosenfeld CR, Roy T, Cox BE. Mechanisms modulating estrogen-induced uterine vasodilation. *Vascul Pharmacol* 2002; 38: 115-25
19. Holdiman AJ, Fergus DJ, England SK. 17beta-Estradiol upregulates distinct maxi-K channel transcripts in mouse uterus. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 192: 1-6
20. Node K, Kitakaze M, Kosaka H, et al. Roles of NO and Ca2+-activated K+ channels in coronary vasodilation induced by 17beta-estradiol in ischemic heart failure. *FASEB J* 1997; 11: 793-9
21. Valverde MA, Rojas P, Amigo J, et al. Acute activation of Maxi-K channels (hSlo) by estradiol binding to the beta subunit. *Science* 1999; 285: 1929-31
22. Gonzalez M, Viafara G, Caba F, et al. Sexual function, menopause and hormone replacement therapy (HRT). *Maturitas* 2004; 48: 411-20
23. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57
24. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13
25. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34
26. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33
27. Ylikorkala O. HRT as secondary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas* 2004; 47: 315-8
28. Enzlin P, Mathieu C, Van Den Bruel A, et al. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 409-14
29. Cheung RT. Sexual functioning in Chinese stroke patients with mild or no disability. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14: 122-8
30. Korpelainen JT, Nieminen P, Myllylä VV. Sexual functioning among stroke patients and their spouses. *Stroke* 1999; 30: 715-9
31. Kimura M, Murata Y, Shimoda K, et al. Sexual dysfunction following stroke. *Compr Psychiatry* 2001; 42: 217-22
32. Monga TN, Lawson JS, Inglis J. Sexual dysfunction in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67: 19-22
33. Marinkovic S, Badlani G. Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol* 2001; 165: 359-70
34. Choi-Kwon S, Kim JS. Poststroke emotional incontinence and decreased sexual activity. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 31-7
35. Enzlin P, Mathieu C, Van den Bruel A, et al. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: a controlled study. *Diabetes Care* 2002; 25: 672-7
36. Jackson G. Sexual dysfunction and diabetes. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 358-62
37. Tuomilehto J. Impact of age on cardiovascular risk: implications for cardiovascular disease management. *Atheroscler Suppl* 2004; 5: 9-17
38. Goldstein I, Berman JR. Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndromes. *Int J Impot Res* 1998; 10 Suppl. 2: S84-90
39. Park K, Ahn K, Chang JS, et al. Diabetes induced alteration of clitoral hemodynamics and structure in the rabbit. *J Urol* 2002; 168: 1269-72
40. Bechara AJ, Cao G, Casabe AR, et al. Morphological modifications in clitoris and vagina in spontaneously hypertensive rats. *Int J Impot Res* 2003; 15: 166-72
41. Hodge RH, Harward MP, West MS, et al. Sexual function of women taking antihypertensive agents: a comparative study. *J Gen Intern Med* 1991; 6: 290-4
42. Haas CA, Seftel AD, Razmjouei K, et al. Erectile dysfunction in aging: upregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Urology* 1998; 51: 516-22
43. Guay AT. Sexual dysfunction in the diabetic patient. *Int J Impot Res* 2001; 13 Suppl. 5: S47-50
44. Lin JS, Tsai YS, Lin YM, et al. Age-associated changes in collagen content and its subtypes within rat corpora cavernosa with computerized histomorphometric analysis. *Urology* 2001; 57:837-42
45. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, et al. Placebo-controlled study on efficacy and safety of daily apomorphine SL intake in premenopausal women affected by hypoactive sexual desire disorder and sexual arousal disorder. *Urology* 2004; 63: 955-9

46. Rubio-Aurioles E, Lopez M, Lipezker M, et al. Phentolamine mesylate in postmenopausal women with female sexual arousal disorder: a psychophysiological study. *J Sex Marital Ther* 2002; 28 Suppl. 1: 205-15
47. Padma-Nathan H, Brown C, Fendl J, et al. Efficacy and safety of topical alprostadil cream for the treatment of female sexual arousal disorder (FSAD): a double-blind, multicenter, randomized, and placebo-controlled clinical trial. *J Sex Marital Ther* 2003; 29: 329-44
48. Berman J, Shuker J, Goldstein I. Female sexual dysfunction. In: Carson C, Goldstein I, Kirby RS, editors. *Textbook of erectile dysfunction*. Vol xviii, 659. Oxford: ISIS Medical Media, 1999: 627-38
49. Shifren JL. The role of androgens in female sexual dysfunction. *Mayo Clin Proc* 2004 Apr; 79: S19-24
50. Traish AM, Kim N, Min K, et al. Role of androgens in female genital sexual arousal: receptor expression, structure, and function. *Fertil Steril* 2002; 77 Suppl. 4: 11-8
51. McCredie RJ, McCrohon JA, Turner L, et al. Vascular reactivity is impaired in genetic females taking high-dose androgens. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1331-5
52. D'Amati G, di Gioia CR, Bologna M, et al. Type 5 phosphodiesterase expression in the human vagina. *Urology* 2002; 60: 191-5
53. Park K, Moreland RB, Goldstein I, et al. Sildenafil inhibits phosphodiesterase type 5 in human clitoral corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249: 612-7
54. Walsh KE, Berman JR, Berman LA, et al. Safety and efficacy of topical nitroglycerin for treatment of vulvar pain in women with vulvodynia: a pilot study. *J Gend Specif Med* 2002; 5: 21-7
55. Berman JR, Berman LA, Lin H, et al. Effect of sildenafil on subjective and physiologic parameters of the female sexual response in women with sexual arousal disorder. *J Sex Marital Ther* 2001; 27: 411-20
56. Shen WW, Urosevich Z, Clayton DO. Sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction induced by selective serotonin reuptake inhibitors. *J Reprod Med* 1999; 44: 535-42
57. Sipski ML, Rosen RC, Alexander CJ, et al. Sildenafil effects on sexual and cardiovascular responses in women with spinal cord injury. *Urology* 2000; 55: 812-5
58. Dasgupta R, Wiseman OJ, Kanabar G, et al. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J Urol* 2004; 171: 1189-93
59. Kaplan SA, Reis RB, Kohn IJ, et al. Safety and efficacy of sildenafil in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Urology* 1999; 53: 481-6
60. Celtek S, Moncada S. Nitric oxide neurotransmission mediates the non-adrenergic non-cholinergic responses in the clitoral corpus cavernosum of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 1627-9
61. Min K, Kim NN, McAuley I, et al. Sildenafil augments pelvic nerve-mediated female genital sexual arousal in the anesthetized rabbit. *Int J Impot Res* 2000; 12 Suppl. 3: S32-9

Vajinal cerrahi sonrası kadın cinsel fonksiyon bozukluğu

¹Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan, ²Op. Dr. M. Burak Hoşcan

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, ²Başkent Üniversitesi Üroloji AD, Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu temel olarak istek, orgazm, uyarılma ve ağrı bozuklukları şeklinde sınıflandırılmakta ve kadınların %22-43'ü bu durumdan etkilenmektedir (1,2). Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu fiziksel, sosyal ve psikolojik boyutları olan multifaktöryel bir durumdur. Kaliteli bir cinsel yaşam için normal bir endokrin sistemin olması, genital organların sağlam bir innervasyonunun ve bu organlara gelen kan akımının yeterli olması gerekir. Pelvik ve vajinal cerrahilerden sonra tüm bu sistemler etkilenmekte ve cinsel fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Bu derlemede bizim amacımız vajinal cerrahi geçirmiş olan kadınların cinsel fonksiyon bakımından etkilenip etkilenmediğini çalışmalar eşliğinde değerlendirmektir.

Mesane ve uretranın vajinal kanala olan anatomik yakınlığı alt üriner sistem disfonksiyonu ile cinsel problemler arasında ilişki doğmasına neden olur. Sebepler ve etkiler iki yönlü olabilir. Cinsel aktivite üriner problemlere yol açabilir veya bunları artırabilirken üriner problemler de kadın cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açabilir (3). Kadın cinsel disfonksiyonunun klinik belirtileri azalmış vajinal lubrikasyon, ilişki sırasında ağrı ve rahatsızlık, azalmış uyarılma, orgazma ulaşmada güçlük ve hipoaktif cinsel disfonksiyon durumu olabilir.

Pelvik taban cerrahisi geçiren 66 kadına yapılan retrospektif bir analizde cerrahi öncesi hiç böyle bir şikayeti olmayan 10 hastada yeni başlayan disparoni şikayeti saptanmıştır (4). Ancak, cerrahi öncesi aynı şikayeti olan 23 hastanın 12'sinde cerrahi sonrasında disparoni ortadan kalkmıştır. Vakaların %29'unda azalmış libido, %38'inde azalmış lubrikasyon ve %18'inde de azalmış genital duyarlılık saptanmıştır. Genital uyarılma bozukluklarının kabul edilen bir etyolojisi kadın erektile dokularının denervasyonudur. Bu tür otonomik denervasyonlar pelvik cerrahi sırasında ortaya çıkabilir. Vajinal cerrahide de proksimal ve orta uretranın posterior diseksiyonu sırasında kavernoöz ve kontinans sinirlerini korumak için dikkatli olunmalıdır (5).

Weber ve ark. vajinal anatomi ve cinsel fonksiyon arasında, özellikle de disparoni ve vajinal kuruluk semptomları açısından, korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (6). Menopozal durum, östrojen kullanımı, introitus çapı ve vajinal uzunluk disparoni ve/veya vajinal kuruluk şikayeti olanlarda olmayanlara göre farklı bulunmamıştır. Premenopozal dönemdeki kadınlardan disparoni ve/veya vajinal kuruluk şikayeti olanlarda olmayanlara göre daha kötü cinsel fonksiyonu yansıtan global cinsel fonksiyon skorları belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Ancak, postmenopozal kadınlar arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Bu çalışmada vajinal kuruluk veya darlık şikayeti olan kadınların çoğunda daha geniş bir introitus çapı saptanmıştır. Postmenopozal kadınlarda östrojen replasmanının yapılmasının disparoni ile ilişkisi yoktur. Ancak, bu çalışmayla ilgili ciddi bir engel örnek seçimidir. Ayrıca, semptomlardan dolayı kaç kadının cinsel aktiviteyi durdurmuş olabileceğini ortaya koyacak longitudinal bir çalışmaya gerek vardır.

Cinsel disfonksiyon vajinal cerrahiden iyi veya kötü yönde etkilenebilir. Vajinal cerrahi sonrası gelişen cinsel disfonksiyonun sebepleri organik, emosyonel ve psikolojik olarak sınıflandırılabilir. Organik sebepler, anatomik, fizyolojik, vasküler, sinirsel ve hormonal faktörleri içerir. Klitoral ve vajinal vasküler yetmezlik sendromu azalmış pelvik ve genital kan akımına yol açarak vajinal düz kas fibrozisine neden olabilir. Bu da vajinal kuruluk ve disparoniye neden olabilir (7). Ayrıca, iliohipogastrik ve/veya pudental arteriyel yataktaki cerrahiden kaynaklanan herhangi bir değişim azalmış kan akımına ve bunun sonucunda cinsel şikayetlere yol açabilir. Emosyonel etyolojiyle kıyaslandığında cinsel disfonksiyonun psikolojik sebepleri, tüm yaşamsal stres kaynakları, geçmişteki cinsel yaşam, mental sağlık problemlerini (anksiyete, depresyon gibi) içerir.

Porter ve ark. tek başına posterior kolporafi veya diğer vajinal cerrahilerle birlikteliğinin cinsel fonksiyonu kötü

yönde etkilemediğini ve aslında yaşam kalitesi ve günlük yaşamın sosyal yönlerini belirgin olarak iyileştirdiğinden cinsel aktivitenin devamına yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir (8). Bu çalışmada cerrahi sonrası disparoni %73 hastada iyileşti veya tamamen düzeldi, %19 hastada kötüleşti ve %3 hastada da yeni olarak ortaya çıktı. Vajinal kuruluk, orgazm olabilme, cinsel istek, cinsel ilişki sıklığı veya cinsel memnuniyet açısından değişim saptanmamıştır. Yine bu çalışmada levator ani plikasyonu yapılmaksızın defekt-spesifik onarımın cinsel fonksiyonu iyileştirdiği vurgulanmaktadır.

1961'de Francis ve Jeffcoate introital daralmanın sonucu olarak vajinal cerrahiler sonrasında %50 oranında disparoni görüldüğünü bildirmişlerdir (9). Yucel ve ark, operasyon sonrasında disparoni oranını %9 olarak bildirmiş ve hastaların %24'ünde cinsel yaşamda iyileşme saptamışlardır (5). Bu çalışmada bu düşük disparoni oranı operasyondan 3 hafta sonra gibi kısa bir sürede cinsel ilişkiye başlamaya bağlanmıştır. Miklos ve ark, rektosel için levatoroplasti tekniği sonrasında 2 vakada postoperatif disparoni bildirmiştir (10). Arnold ve ark, vajinal darlık veya cinsel disfonksiyon insidansı açısından transvajinal ve transanal rektosel onarımı arasında fonksiyonel bir fark saptamadıklarını bildirmiştir (11).

Ön karın duvarı ve retropubik boşluktaki ana damarlar gerilimsiz vajinal tape (TVT) iğnelerinden yaklaşık 0,9-6,7 cm lateraldir. Yamaya maruz kalma disparoni ve vajinal kanamaya yol açabilir. Cinsel partnerde zaman zaman penil ağrı veya tahriş şikayetlerine yol açabilir. Eğer TVT iğnesi çok fazla laterale yönlendirilirse büyük damar hasarı ortaya çıkabilir. Maaita ve ark, TVT işleminden 6-36 ay sonrasında 67 kadında cinsel fonksiyon veya aktivitede anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (12). Öte yandan, Yeni ve ark, TVT işleminden 6 ay sonrasında Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksinde istatistiksel olarak anlamsız oranda bir düşme saptandığını bildirmiştir (13). Ancak, kontrollerle karşılaştırıldığında TVT operasyonunu takiben tüm hastalarda istek ve uyarılma dışındaki tüm skorlarda anlamlı azalma saptanmıştır. Tümü göz önüne alındığında cerrahi cinsel fonksiyonu olumsuz yönde etkilemiştir. Araştırmacılar, TVT'nin genital duyarlılık ve vajinal lubrikasyonu azalttığını ve bunun sonucunda da ağırlı cinsel ilişkiye neden olduğunu belirtmişlerdir. Pelvik organ prolapsusu ve/veya stres inkontinans cerrahisi sonrası cinsel fonksiyonu değerlendiren çok merkezli, prospektif bir ça-

lışmada Rogers ve ark, ortalama yaşı 47 olan 102 kadında preoperatif, cerrahiden 3 ve 6 ay sonrasında yaptıkları sorgulamalar sonucunda çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Buna göre kadınların %21'inde cinsel fonksiyon iyileşirken, %22'sinde kötüleşmiştir (14). Zayıf cinsel istek bildiren kadınların oranı %63'den %11'e, cinsel aktiviteyle uyarılma %83'den %4'e gerilemiş ve yoğunluk değişimise de orgazm sıklığı azalmıştır. Olumlu değişiklikler ise koital inkontinansa düzelme (%60'dan %25'e) ve disparoninin olmamasıdır. Çalışma popülasyonunun nisbeten genç yaşta olmasından dolayı postoperatif cinsel fonksiyon skorlarındaki düşme anlamlıdır.

Pek çok farklı sentetik slinglerin %1-12 oranında görülebilen vajinal erozyonu cinsel disfonksiyona mekanik olarak katkıda bulunabilir. Sıklıkla erkek partner penilvajinal penetrasyon sırasında ilk olarak tape'i hissederek. Kobashi ve Govier slingle oluşan vajinal erozyonun konservatif tedavisini bildirmiş ve yama üzerine spontan epitelizeasyon olana dek cinsel ilişki yaşağı getirilmesini önermişlerdir (15). Öte yandan, Sweat ve ark, polipropilen tape erozyonunun yamanın tamamının çıkarılmasıyla tedavi edilebileceğini öne sürmüştür (16).

Pek çok kadın histerektominin cinsel yaşam ve cazibelerini etkileyeceği endişesini taşımaktadır (17). Histerektominin cinsel durum üzerine olumlu etkileri yanında olumsuz etkileri de olduğu bildirilmiştir (18-23). Histerektomi lokal sinir desteğini ve pelvik organların anatomik ilişkilerini bozduğundan, bu organların fonksiyonunun olumsuz etkilenebileceği düşünülmüştür. Histerektomi tipine bağlı olarak cinsel yaşamın farklı ölçüde etkileneyeceği düşüncesi tekniklerin pelvik tabanın destekleyici yapılarını ve innervasyonunu farklı oranda etkileyeceği hipotezi ne dayanmaktadır. Histerektomi sırasında pelvik plexus 4 şekilde hasar görebilir: i) uterin arterlerin altından geçen plexusun ana dalları kardinal ligamentlerin ayrılması sırasında hasar görebilir (24), ii) vezikal innervasyonun esas kısmı mesanenin uterus ve serviksten künt diseksiyonu sırasında hasar görebilir (24), iii) paravajinal dokuların aşırı diseksiyonu vajinanın yan taraflarından geçen pelvik sinirleri hasara uğratabilir (25), iv) serviksin çıkarılması içerdiği plexus kısmının kaybıyla sonuçlanır (25). Üst vajinanın otonom ve somatik nöral hasarı lubrikasyon ve orgazmı etkileyebilir. Ancak Gutl ve ark, 2 yıllık postoperatif dönemde cinsel istek ve aktivitenin progresif olarak arttığını ve buna disparoni, vajinismus ve anorgazmide azalmanın

eşlik ettiğini bildirmişlerdir (26). Rhodes ve ark, preoperatif döneme göre cerrahi sonrasında artmış cinsel aktivite ve orgazm saptamışlardır (18). Kilkku ve ark, abdominal histerektomi ile kıyaslandığında supraservikal histerektominin cinsel fonksiyon üzerine sınırlı bir etkisi olabileceğini gözlemlemişlerdir (21). Berman, otonom pelvik sinirleri koruyan sinir koruyucu histerektominin mesane ve cinsel fonksiyonları koruyabileceğini bildirmiştir (27). Dragisic ve Milad histerektomi sonrası 75 hastada orgazm frekansı veya yoğunluğu ile cinsel istekte değişim olmadığını ortaya koymuşlardır (28). Cosson ve ark, histerektomi sonrası üriner ve sindirim problemleri ile cinsel ilişkinin kötüleşmesi gibi pek çok uzun dönem komplikasyonların cerrahi işleme bağlanamayacağını ileri sürmüşlerdir (29). Yazarlar takipteki ilk 4 yıl sırasında ortaya çıkan büyük komplikasyonlardan vajinal histerektominin sorumlu tutulamayacağını bildirmişlerdir. Strauss ve ark, histerektominin cinsel sonuçlarının cerrahi öncesi varolan fizyolojik durumlara daha çok dayalı olabileceğini öne sürmüştür (30).

Prolapsusun vajinal onarımı kısalmış ve daralmış fonksiyonu azalan bir vajinaya yol açabilir. Abdominal sakral colpopexi vajinal apeksi sakral promontoryuma tesbit eder ve vajinanın fizyolojik pozisyonuna dönmesini sağlar. Geomini ve ark, preoperatif kombine vajinal protrüzyon, cinsel disfonksiyon, üriner inkontinans ve defekasyon problemleri olan 27 hastanın sadece 10'unda (%37) semptomların ortadan kalktığını, ancak geliş şikayeti sadece vajinal protrüzyon olan hastalarda ise başarının 14 hastada 13 (%93) olduğunu bildirmiştir (31). Holley ve ark, sakrospinöz ligament fiksasyonunun eşlik eden defektlerin onarımına bağlı vajinal daralma olmadıkça dispareniye predispoze olmayacağını bildirmişlerdir (32). Paraiso ve ark, sakrospinöz ligament fiksasyonu yapılan 243 kadının yaklaşık %20'sinde cerrahi öncesi cinsel disfonksiyon olduğunu bildirmişlerdir (33). Cerrahi sonrası uzun dönem (74 ay) takipte cinsel fonksiyonun kötüleştiği ortaya konulmuştur (34). Bu konuda çelişkili veriler olduğundan geçerli sorgulamalarla yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Petrou ve ark., Martius flebin labium majusta belirgin kozmetik bozulmaya yol açmadığını ve cinsel durum üzerine çok az bir etkisi olduğunu ortaya koymuşlardır (35).

Martius flebi transvajinal fistül onarımları için de kullanılmaktadır. Elkins ve ark, fistül onarımını takiben Martius flebi kaldırılması sonrası dispareni insidansını %25 olarak bildirmişlerdir (36).

Şu ana kadar olan literatür bilgileri vajinal cerrahi sonrası vajinal uzunlukla cinsel fonksiyon arasında bir ilişki olduğunu desteklememektedir. Cinsel yönden aktif olan kadınlar vajinal cerrahiden etkilenmemektedir. Tüm cinsel fonksiyon ile kendi vücut görünümü, cinsel istek, orgazm sıklığı ve genel cinsel memnuniyet gibi bireysel parametreler arasındaki ayrıma dikkat etmek gerekir. Üriner inkontinans için sling cerrahisi genel cinsel fonksiyonu olumsuz biçimde etkilememektedir. Ancak cinsel fonksiyon skoru gibi bireysel parametreler değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin bu hastaların önemli bir oranı cinsel ilişki sırasında ağrı bildirmektedir. Aslında, bazı hastalarda koital inkontinansın tamamen ortadan kalkmasından dolayı genel cinsel fonksiyonda düzelme bildirilmektedir. Semptomatik vajinal daralma eşzamanlı posterior onarım yapılanlarda dahi nadirdir. Genel cinsel memnuniyet üriner inkontinans veya prolaps tedavisinden bağımsız gözükmemektedir. Vajinal cerrahinin farklı tipleri ve cinsel fonksiyonlar arasındaki karmaşık ilişkileri ortaya koyacak duruma özgü cinsel fonksiyon anketleri faydalı olacaktır. Bildirilen vajinal cerrahi verilerinde böyle ölçüm metodları rutin olarak kullanılmamıştır. Posterior kolporafi ve perineorafide vajinal darlığa bağlı dispareni görülmektedir. Pek çok klinisyen düşük dereceli posterior kompartman, pelvik organ prolapsusunda posterior kolpoperineorafinin gereksiz olabileceğini öne sürmektedir. Bazı verilerde levator ani plikasyonundan kaçınarak yapılan defekte özgü posterior kolporafinin cinsel fonksiyonu düzeltebileceğini ortaya koymaktadır. Vajinal cerrahi sonrası zarar verme korkusu da cinsel fonksiyonlar üzerine olumsuz yönde etki edebilmektedir. Çiftlere bu konuda eğitim verilmesiyle bu sorun aşılabılır. Postmenopozal kadınlarda cinsel fonksiyon ile vajinal kuruluk, dispareni arasındaki ilişki ve hormon replasman tedavisinin etkisi üzerine daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekteki prospektif uzun dönem çalışmalar yaşlanma, cinsel aktivitede değişiklikler ve östrojen kullanımı ile ilişkili postoperatif vajinal değişiklikler ve bunların cinsel disfonksiyon ve semptomlara etkisi üzerine yoğunlaşmalıdır.

Kaynaklar:

1. Laumann EO, Paik A & Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *Journal of the American Medical Association* 1999; 281(6): 537
2. Basson R, Berman J, Burnett A et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *Journal of Urology* 2000; 163(3): 888
3. Tunuguntla HS, Gousse AE. Female sexual dysfunction following vaginal surgery: a review. *J Urol*. 2006; Feb;175(2):439
4. Poad, D. and Arnold, E. P.: Sexual function after pelvic surgery in women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994, 34: 471
5. Yucel, S., de Souza, A., Jr. and Baskin, L. S.: Neuroanatomy of the human female lower urogenital tract. *J Urol* 2004; 172: 191
6. Weber, A. M., Walters, M. D., Schover, L. R. and Mitchinson, A.: Vaginal anatomy and sexual function. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 946
7. Hultgren, R., Sjogren, B., Soderberg, M., Takolander, R., Wahlberg, E., Wahlberg, M. et al: Sexual function in women suffering from aortoiliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17: 306
8. Porter, W. E., Steele, A., Walsh, P., Kohli, N. and Karram, M. M.: The anatomic and functional outcomes of defect-specific rectocele repairs. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1353
9. Francis, W. J. and Jeffcoate, T. N.: Dyspareunia following vaginal operations. *J Op Soc Am* 1961; 68: 1.
10. Miklos, J. R., Kohli, N. and Moore, R.: Levatorplasty release and reconstruction of rectovaginal septum using allogeneic dermal graft. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002;13: 44
11. Arnold, M. W., Stewart, W. R. and Aguilar, P. S.: Rectocele repair. Four years' experience. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 684
12. Maaita, M., Bhaumik, J. and Davies, A. E.: Sexual function after using tension-free vaginal tape for the surgical treatment of genuine stress incontinence. *BJU Int* 2002; 90: 540
13. Yeni, E., Unal, D., Verit, A., Kafali, H., Ciftci, H. and Gulum, M.: The effect of tension-free vaginal tape (TVT) procedure on sexual function in women with stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14: 390
14. Rogers, R., Kammerer-Doak, D., Darrow, A., Murray, K., Barber, M., Olsen, A. et al: Sexual function after surgery for stress urinary incontinence and/or pelvic organ prolapse: a multicenter prospective study. Presented at American Urogynecologic Society 2003 Scientific Meeting, Hollywood, Florida, September 11-13.
15. Kobashi, K. C. and Govier, F. E.: Management of vaginal erosion of polypropylene mesh slings. *J Urol* 2003; 169: 2242
16. Sweat, S. D., Itano, N. B., Clemens, J. Q., Bushman, W., Gruenenfelder, J., McGuire, E. J. et al: Polypropylene mesh tape for stress urinary incontinence: complications of urethral erosion and outlet obstruction. *J Urol* 2002; 168: 144
17. Sloan, D.: The emotional and psychosexual aspects of hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*, 131: 598, 1978
18. Rhodes, J. C., Kjerulff, K. H., Langenberg, P. W. and Guzinski, G. M.: Hysterectomy and sexual functioning. *JAMA* 1999; 282: 1934
19. Helstrom, L., Lundberg, P. O., Sorbom, D. and Backstrom, T.: Sexuality after hysterectomy: a factor analysis of women's sexual lives before and after subtotal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 357
20. Helstrom, L., Sorbom, D. and Backstrom, T.: Influence of partner relationship on sexuality after subtotal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 142
21. Kilkku, P., Gronroos, M., Hirvonen, T. and Rauramo, L.: Supravaginal uterine amputation vs. hysterectomy. Effects on libido and orgasm. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 147
22. Virtanen, H., Mäkinen, J., Tenho, T., Kiilholma, P., Pitkanen, Y. and Hirvonen, T.: Effects of abdominal hysterectomy on urinary and sexual symptoms. *Br J Urol* 1993; 72: 868
23. Polivy, J.: Psychological reactions to hysterectomy: a critical review. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 417
24. Smith, P. H. and Ballantyne, B.: The neuroanatomical basis for denervation of the urinary bladder following major pelvic surgery. *Br J Surg* 1968; 55: 929
25. Parys, B. T., Haylen, B. T., Hutton, J. L. and Parsons, K. F.: The effect of simple hysterectomy on vesicourethral function. *Br J Urol* 1989; 64: 594
26. Gutl, P., Greimel, E. R., Roth, R. and Winter, R.: Women's sexual behavior, body image and satisfaction with surgical outcomes after hysterectomy: a comparison of vaginal and abdominal surgery. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2002; 23: 51
27. Berman, J.: Etiology and management of female sexual dysfunction. Unpublished data
28. Dragisic, K. G. and Milad, M. P.: Sexual functioning and patient expectations of sexual functioning after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1416
29. Cosson, M., Rajabally, R., Querleu, D. and Crepin, G.: Long term complications of vaginal hysterectomy: a case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94: 239
30. Strauss, B., Jakel, I., Koch-Dorfler, M., Lehmann-Willenbrock, E., Giese, K. P. and Semm, K.: Psychiatric and sexual sequelae of hysterectomy—a comparison of different surgical methods. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; 56: 473
31. Geomini, P. M., Brolmann, H. A., van Binsbergen, N. J. And Mol, B. W.: Vaginal vault suspension by abdominal sacral colpopexy for prolapse: a follow up study of 40 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94: 234
32. Holley, R. L., Varner, R. E., Gleason, B. P., Apffel, L. A. And Scott, S.: Sexual function after sacrospinous ligament fixation for vaginal vault prolapse. *J Reprod Med* 1996; 41: 355
33. Paraiso, M. F., Ballard, L. A., Walters, M. D., Lee, J. C. And Mitchinson, A. R.: Pelvic support defects and visceral and sexual function in women treated with sacrospinous ligament suspension and pelvic reconstruction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1423
34. Webster, G. D., Guralnick, M. L. and Amundsen, C. L.: Use of the Martius labial fat pad as an adjunct in the management of urinary fistulae and urethral obstruction following antiincontinence procedures. *J Urol, suppl.* 2000; 163: 76, abstract 335
35. Petrou, S. P., Joyce, J. and Parra, R. O.: Martius flap harvest site patient self-perception. *J Urol* 2002; 167: 2098
36. Elkins, T. E., DeLancey, J. O. and McGuire, E. J.: The use of modified Martius graft as an adjunctive technique in vesicovaginal and rectovaginal fistula repair. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 727

İnsan klitorisinde cAMP ve cGMP-fosfodiesteraz izoenzim 3,4 ve 5 ekspresyonları: İmmünohistokiyasal ve moleküler biyoloji çalışması

Oelke M, Hedlund P, Albrecht K, Ellinghaus P, Stief CG, Jonas U, Andersson KE, Uckert S.
Urology 2006;67(5):1111-6.

Son 15 yılda siklik nükleotid fosfatazların (cNMP) özellikle de siklik guanozin monofosfatın (cGMP) penil ereksiyonun başlamasındaki rolleri ile ilgili sayısız çalışma yapılmasına rağmen kadınlarda sadece birkaç çalışma cNMP aracılı olayların kadın cinsel işlevinin kontrolündeki önemi araştırmıştır. Şu ana kadar kinetik özelliklerine (cAMP ve cGMP'ye olan ilgilerine), inhibitörlere olan duyarlılıklarına ve enzim aktivitelerinin allosterik olarak düzenlenmesine göre 11 tip fosfodiesteraz (PDE) izoenzimi tanımlanmıştır. Hücrel iletisi sistemindeki merkezi rollerinden dolayı PDE'lar önemli farmakolojik hedeflerdir ve genitouriner sistemin birçok organında mevcuttur. Bu çalışmada; immunohistokimyasal yöntemler ve reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılarak PDE'ların klitoris kontrolündeki etkinliği ile klitoristeki PDE3 (cAMP-PDE) ve PDE5 (cGMP-PDE) varlığı araştırılmıştır.

Postmortem 4-6. saatteki, cinsel işlev bozukluğuna bağlı bilinen bir hastalığı olmayan, kadın kadavralarının (ölüm yaşları 18 ile 42 arası) klitoris korpus kavernosumunun orta kesiminden proksimaline uzanan erektil dokulardan incelenen dokular alındı. Ayrıca cinsiyet değiştirme operasyonu uygulanan 5 erkek hastadan (ortalama yaş 40) ise penil insan korpus kavernosum (HCC) örnekleri alınarak karşılaştırma grubu oluşturuldu.

Alınan birçok sayıdaki örneğin incelenmesi ile klitoriste PDE4 ve 5 bulunduğu gözlemlendi. İmmünohistokimyasal boyama ile PDE5'in özellikle klitoris fibromusküler stromasında yoğun olduğu, PDE4'ün ise stroma dışında, ayrıca sinusoidlerin endotel sınırında ve klitoris korpus kavernosumunun subendotelial tabakasında görüldüğü izlendi. PDE4 varlığı ayrıca doku örnekleri arasındaki sinir liflerinde tespit edildi. Fibromusküler stromada bulunan PDE4 tiplerinin immunohistokimyasal olarak en sık görülen formu, cAMP hidrolizine selektif olarak yüksek ilgisi olan ve rolipram inhibisyonuna yüksek duyarlılığı olan PDE4A'ydı. PDE4B immunreaktivitesi ise gözlemlenmedi. PDE3 varlığını gösteren floresan izotiyosiyanat reaksiyonu sadece klitoris

epidermisinde gözlemlendi. Epidermiste diğer PDE izoenzimlerinin varlığı izlenmedi.

Klitoris PCR yöntemi ile incelenmesi sonucu, PDE1A kodlaması yapan mRNA ekspresyonunun PDE3, PDE4 ve PDE5'e spesifik PCR ürünlerinden daha fazla bulunduğu gözlemlendi. HCC'deki farklı PDE izoenzimlerini kodlayan mRNA bölümleri, PDE1A ve PDE11A hariç, klitoris dokusuna göre anlamlı olarak yüksekti. Örneğin; PDE4 ve PDE5'e spesifik mRNA ekspresyonları erkek erektil dokusunda sırasıyla 9 ve 50 kat fazla idi. PCR çalışmaları ile klitoral dokuda sadece PDE3'e özgü mRNA kodlaması tespit edildi.

cNMP düzeyinin dokuda artması (örn; PDE kullanımı ile), erkek cinsel işlev bozukluğunun tedavisinin yanı sıra idrar kaçırma, alt üriner sistem semptomları, mesane çıkım obstrüksiyonu ve kadın cinsel istek bozukluklarında da etkili olabilmektedir. PDE inhibitörlerinin kullanımı ile kadın genital düz kaslarında gevşeme ve sonuçta cinsel istek bozukluklarının düzeldiği belirtilmiştir.

Bu çalışmanın sonucunda cAMP-PDE ve cGMP-PDE komplekslerinin klitoristeki mevcudiyeti ve izoenzimlerin belirli histolojik yapılar ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Bu bulgular da siklik nükleotidlerin klitoris normal işlevinin kontrolünde rolü olduğunu göstermektedir. Ayrıca klitoriste varlığı gözlenen cGMP-PDE5 kompleksinin önceki çalışmalarda belirtilen ve kadınlarda cinsel istek mekanizmasında rol oynayarak klitoris fizyolojisini düzenleyen NO ve cGMP yolunda bir düzenleyici olduğunu göstermektedir. PCR çalışmaları sonucu, klitoriste diğer PDE izoenzimlerine göre sadece az bir oranda PDE5 enzimi için spesifik mRNA varlığı tespit edilmiştir. Penil korpus kavernoza munda diğer dokulara oranla artmış PDE5 varlığının erkeklerdeki erektil disfonksiyon farmakolojisinde PDE5 inhibitörlerinin etki mekanizmasını açıkladığı düşünüldüğünde, kadınlarda PDE5 inhibitörleri kullanımının erkeklerle göre daha az etkili olduğunun belirtilmesi olağan görünmektedir. Ancak bu konudaki klinik çalışmalardan elde

edilen tecrübeler yetersizdir. Klitoristeki düşük orandaki PDE5 varlığının, kadın cinsel işlev bozukluklarının tedavisinde PDE5 inhibitörlerinin başarısındaki olumsuz etkisinden sorumlu olduğu halen net olarak belirtilmemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre klitoriste intrasellüler sinyal iletiminde hangi izoenzimin, PDE4 veya PDE5, daha etkili olduğunu belirtmek zordur. cAMP-spesifik PDE4 kompleksinin sinüzoidal endotelial tabakalarda, erektil dokular da ve sinir liflerindeki yerleşimi klitoral işlevlerin kontrolünde cAMP bağımlı yolların etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu yüzden cGMP bağımlı yolların ve proteinlerin (Nitrik oksit sentetaz, guanil siklaz, PDE5) klitoris konjesyonunda ve tüm esansında etkili tek yol olduğu görüşü tekrar sorgulanmalıdır. İmmünohistokimyasal veya moleküler biyolojik çalışmaların sonuçları tartışılırken, bir PDE izoenzim türünün dokuda MERE oranda saptanması-

nın, fonksiyonel olarak da anlamlı olacağı sonucunu doğruladığı bilinmelidir.

İmmün reaksiyonlar PDE3'ün sadece epidermal tabakada saptanması PDE3'ün klitoris işlevlerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Bu çalışma, siklik nükleotidlerin ve PDE izoenzimlerinin cinsel uyarı sırasında oluşan klitoris işlevlerinde rol oynadığı hipotezini doğrulamaktadır. PDE izoenzimleri ile ilerde yapılacak diğer immünohistokimyasal çalışmalar, kadın cinsel işlev bozukluklarının farmakolojik tedavisinde PDE inhibitörlerinin etkinliği konusunda yol gösterecektir.

Çeviri:

Op. Dr. Turgay Akgül, Doç. Dr. Ali Ayyıldız
SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Üroloji Kliniği

Doğum şekline göre primiparlarda doğum sonrası yaşanan dispareni oranı

Buhling KJ, Schmidt S, Robinson JN, Klapp C, Siebert G, Dudenhouseen JW
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2005 (article in press).

Amaç: Bu çalışmanın amacı, doğum şeklinin cinsel fonksiyon üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Çalışma, Mayıs 1997 ve 1999 tarihlerinde ikisi Almanya ve biri Amerika'da olmak üzere üç farklı merkezde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm kadınlar Alman ve primipardır. Belirtilen tarihler içinde doğum yapmış tüm kadınlara, gebelik öncesi, gebelik süresince ve gebelik sonrasında cinsel davranışlar ve dispareniyle ilişkili 16 sorulu bir anket formu postalanmıştır. Toplam 1613 kadına anket formu gönderilmiş ancak 655 kadından cevap alınmıştır. Tüm kadınların doğum eyleminde deneyimli obstetrisyenler bulunmuştur. Erken (35. gebelik haftasından önce) ve ölü doğumlar çalışma dışı bırakılmıştır. 655 kadın dört alt gruba ayrılmıştır:

1. Perineal hasar olmadan spontan doğum yapanlar (n=119, %35)
2. Seksiyo sezeryan olanlar (İsteğe bağlı n=12, %15 isteğe bağlı olmayan n=50, %25)
3. Epizyotomi ya da perineal yırtığı olanlar (n= 326, %46)
4. Müdahaleli doğum yapanlar (n= 148, %52 vakum %77, forseps %23)

Çalışmanın yapıldığı hastanede müdahaleli doğumlar da epizyotomi kullanımı standart bir uygulamadır. Bu nedenle 3. ve 4. gruplardaki kadınların tümünde epizyotomi açılmasına karşın 4. grupta bebeğin başını çekme ve bundan kaynaklanan yırtıklar söz konusudur. Çalışma her ne kadar doğum sonrası dispareni oranını yansıtır olsa da bununla birlikte cinsel ilişkiden zevk alma kavramını da içermektedir.

Bulgular: Kadınların %47'si (298/636) doğum sonrası 8 hafta içinde cinsel ilişkiye yeniden başlamıştır. Cinsel ilişkiye başlama zamanı yönünden gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Doğum sonrası ilk cinsel ilişkide yaşanan ağrı derecesi, doğum şekline göre anlamlı farklılık göstermiştir. Tüm kadınların %69'u (436/633) doğum sonrası ilk cinsel ilişkide doğum şekline bağlı olarak değişen derecelerde ağrı yaşadıklarını bildirmişlerdir. Perineal hasarı olmayan ve seksiyon sezeryan olan kadınlar diğer iki gruba göre ilk cinsel ilişkide daha az ağrı yaşadıklarını açıklamışlardır. Müdahaleli doğum yapan kadınların (%10) perineal hasarı olmayan (%5,2) ya da seksiyon sezeryan olan (%4,3) kadınlara göre şiddetli ağrı yaşama oranı daha yüksektir. Altı aydan daha uzun süren dispareni oranları; perineal hasarı olmayanlarda %3,5, seksiyon sezeryan olanlarda %3,4, epizyotomi ya da perineal yırtığı olanlarda %11 ve müdahaleli doğum yapanlarda %14'dür. Tüm kadınların %92'si doğum sonrası üç ay içinde cinsel ilişkiden zevk aldıklarını açıklamışlardır. Gruplar arasında cinsel ilişkiden zevk alma yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Sonuç: Doğum sonrası cinsellik önemli ve çok üzerinde durulmamış bir problemdir. Çalışma sonuçlarımız antenatal eğitimlerde doğum şekliyle ilgili önerilerde bulunurken göz önünde bulundurulmalıdır.

Çeviri:

Araş. Gör. Dr. Gülay Yıldırım

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

Hipertansif kadınlarda cinsel işlev bozukluğu

Okeahialam BN, Obeka NC.

J Natl Med Assoc. 2006 Apr;98(4):638-40.

Hipertansiyonun ve onun tedavisinin cinsel işlev bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir. Ancak bu konu daha çok erkeklerde araştırılmıştır. Hipertansif kadınlarda cinsel işlev bozukluğu üzerine az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kadınlarda cinselliğin ifade edilmesi sosyal normlarla bağlantılıdır. Afrika'da kadınlar böyle bir işlev bozukluğu oluştuğunda bunu doktorlarıyla tartışmakta rahat değildirler. Kadın cinsel işlev bozukluğuyla ilgili araştırmalar daha çok gelişmiş ülkelerden rapor edilmiştir. Bu konuda Afrika'da yapılmış bölgesel bir çalışma dikkatimizi çekmemiştir. Bu nedenle Nijerya'lı Afrika'lılarda, hipertansif kadınlar arasında cinsel işlev bozukluğunu araştırmaya karar verdik.

Bu çalışmada, hipertansif erişkin Nijerya'lılarda serum ürik asit ve lipid profili üzerine yapılan daha geniş bir çalışmanın parçası olarak, hipertansif kadınların cinsel işlev durumları araştırıldı. Çalışma Kasım 2002 ve Ekim 2003 arasında Jos Üniversitesi eğitim hastanesinde, aynı hastanenin etik komitesinin onayı alınarak yapıldı. Çalışmada libido, ilişki esnasında ağrı veya rahatsızlık ve orgazm durumları sorgulandı. Yeni tanı konmuş ancak henüz tedavi başlanmamış hipertansif kadınlar 1.grubu, tiyazid tedavisi alan hipertansifler 2.grubu oluşturdu. Aynı yaş grubundaki sağlıklı normotansif kadınlar 3.grup (kontrol grubu) olarak seçildi. Diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, orak hücreli anemi, karaciğer hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı gibi komorbid hastalıklar her üç grupta da hariç tutuldu. Gruplardaki tüm hastalar yaşlarına göre eşleştirildi.

1.gruba 44 hasta, 2.gruba 29 hasta, kontrol grubuna da 43 hasta dahil edildi. Grup 1'de ortalama yaş 48 ± 12.8 yıl, Grup 2'de 46.4 ± 13.1 , kontrol grubunda 50.7 ± 10.8 idi.

1.gruptaki (henüz tedavi almayan hipertansifler) 44 hastanın altısında (%13.6) libidoda azalma, 2.gruptaki (tiyazid tedavisindeki hipertansifler) 29 hastanın dördünde (%13.8) libidoda azalma rapor edildi, bir hastada dispareni bildirildi. Kontrol grubunda ise 43 hastanın ikisinde (%4.7) libidoda azalma rapor edildi.Genel olarak cinsel işlev bozukluğu grup 1'de (%13.6), grup 2'de (%17.2), kontrol grubunda (%4.7) olarak saptandı. Gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, ancak bu sonuçlara bakarak grup 1 ve 2'deki hipertansif kadınların kontrol grubuna göre libidoda azalmaya eğilimli olduğu görülmektedir.

Kadınlardaki cinsel cevap siklusu erkektekine büyük oranda benzerdir. Bu nedenle antihipertansiflerin benzer yan etkilere yol açması beklenebilir. Uyarılma esnasında parasempatik sinyallere yanıt olarak pelvise ve göğüslere daha fazla kan akışı olur. Bu da erektil dokuda hacim artışı ve mukus sekresyonunda artışa neden olur ve vajeni penisin penetrasyonu için hazır hale getirir. Eğer küçük damarlar hipertansif ateroskleroz nedeniyle daralmışsa, biraz önce bahsedilen olaylar oluşmayacaktır. Diğer taraftan, hipertansiyon tedavisi sırasında kan basıncı hızlıca düşerse, pelvik damarlar yeterince dolamayacağı için benzer sonuç beklenecaktır. Hastalıklara eşlik eden stres ve engellenme gibi yan faktörler de çeşitli biyokimyasal değişikliklerle (yüksek katekolamin ve kortizol seviyeleri) kan basıncı kontrolünü zorlaştırdığı gibi cinsel işlev bozukluğunda artışa etki edebilmektedir.

Kadın hipertansiflerin, erkeklerde olduğu gibi cinsel işlev bozukluğundan muzdarip oldukları yönünde kuşaklarımız vardır.Ancak bu konu tam açıklığa kavuşmamıştır.Yapılan çalışmalar daha çok erkekler üzerindedir. Bizim çalışmamız, az sayıda hastayı kapsamına ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, tedavi alan veya almayan hipertansif kadınlarda, aynı yaş grubundaki kontrollerle karşılaştırıldığında, libido düşüklüğüne eğilimin daha fazla olduğu görüldü. Sadece bir hastada (tiyazid alan hipertansif grup) lubrikasyonda azalma nedeniyle dispareni bildirilmişti. Bu konuda daha geniş hasta serileri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Doktorların da hastalarıyla bu konuları tartışmaya uzak durmamaları gereklidir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ekinci, Op. Dr. M. Burak Hoşcan
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Alanya
Araştırma ve Uygulama Merkezi

Labial fotopletismografi: Kadında genital hemodinamik değişiklikleri değerlendirmek için yeni bir araç

Prause N, Cerny J and Janssen E. A labial photopletismograph: A new instrument for assessing genital hemodynamic changes in women. *J Sex Med* 2005;2:58-65

Vajinal fotopletismografi (VP) kadındaki genital cevapları ölçmek için günümüzde yaygın şekilde kullanılan ve geçerliliği kanıtlanmış bir değerlendirme aracıdır. Ancak artefakt oluşturmaması, vajinal adalelerin tonusu, vajinal sekret ve menstrüasyondan etkilenmesi gibi bir takım problemler kullanımını sınırlandırmaktadır. Labial termometre ve vajinal oksijen ölçüm probu gibi bu amaca yönelik diğer enstrümanların da benzer nedenlerle kullanımları sınırlıdır.

Bu çalışmada seksüel uyarılma döneminde oluşan genital kanlanma değişikliklerini ölçmek için geliştirilmiş 'labial fotopletismografi (LP)' adlı, labia minora üzerine yerleştirilen küçük plastik bir klips şeklindeki yeni bir enstrüman kullanılmış ve etkinliği vajinal fotopletismografi ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya yaş ortalaması 19.8 olan 15 gönüllü üniversite öğrencisi alınmış, bunların 10 tanesi çalışmayı tamamlamıştır. Deneklerde bazal ölçümleri takiben seksüel-duygusal, seksüel tehdit ve sadece tehdit içeren üç ayrı film sonrasında (toplam dört kez) ölçümler yapılmıştır. VP ve LP ölçümleri ile genital kanlanma değişiklikleri, kan basıncı ve kalp hızı gibi

kayıtlarla kardiyovasküler sistem değişiklikleri ve bazı ölçümler aracılığıyla da seksüel uyarılmanın subjektif ölçümleri yapılmıştır.

Çalışma sonunda hem vajinal hem de labial fotopletismografi seksüel uyarılma için oldukça özgül (bazal değerlere göre seksüel film izlemi sonrası yüksek, tehdit içeren filmlerin izlemi sonrası ise düşük) bulunmuştur. Öte yandan VP ve LP ölçümleri hem birbirleri ile hem de katılımcıların subjektif değerlendirme ölçeklerine verdikleri cevaplar karşılaştırıldıklarında güçlü şekilde korelasyon göstermişlerdir.

Labial fotopletismografide VP'ye kıyasla son derece az sayı ve düşük amplitüde artefakt belirlenmiş, katılımcılar tarafından LP çok daha kolay kabul edilebilir ve daha konforlu bulunmuştur. Bu özellikleri ile LP, kadında genital cevabın ölçülmesinde yeni ve gelecek için ümit vadeden bir enstrüman olarak dikkat çekmektedir.

Çeviri:

Doç. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Kalp hastalığı olan postmenopozal kadınlarda cinsel aktivite

Addis IB, Ireland CC, Vittinghoff E, Lin F, Stuenkel CA, Hulley S.
Obstet Gynecol. 2005 Jul;106(1):121-7

Kadın cinsel işlev bozukluğunun prevalans ve insidansı konusunda sınırlı bilgiler mevcuttur. Menopozal dönem azalmış bir cinsel aktiviteyle ilişkilidir. Bu dönemde iki sık görülen problem cinsel istekte azalma ve disparenonin başlamasıdır. Postmenopozal kadınlardaki cinsel işlev bozukluğunun bildirilen prevalansı %68 ile %87 arasında değişim göstermektedir ve genellikle östrojen ve testosteron düzeylerindeki azalmaya bağlanmaktadır. Yaşlı kadınlardaki cinsel işlev bozukluğunun diğer nedenleri arasında diyabet ve koroner arter hastalığı gibi kronik hastalıklar ile kötü vücut görüntüsü gibi psikolojik sebepler ve cinsel yönden yeterli bir partnerin eksikliği sayılabilir. Bu çalışmanın amacı kalp hastalığı olan postmenopozal kadınlarda cinsel aktivite ve işlev prevalansı ile eşlik eden faktörleri incelemektir.

Bu çalışmaya kalp ve östrojen/progestin replasman çalışmasındaki (HERS) tıbbi sonuçlar kısmından alınan cinsel aktivite ve cinsel problem ölçeğinin hastaların kendileri tarafından bildirilen bazal ölçümleri dahil edilmiştir. HERS çalışması, intakt uterusu ve koroner arter hastalığı olup yaş ortalamaları 67 olan 2763 postmenopozal kadının incelendiği bir çalışmadır. Cinsel aktivite ve işlev bozukluğunun eşlik eden bağımsız faktörlerini saptamak için çok değişkenli lineer ve lojistik regresyon analizlerini kullandık.

HERS'e dahil edilen kadınların yaklaşık %39'u cinsel olarak aktifti ve bunların %65'i, ilgi eksikliği, gevşeyeme, uyarılma veya orgazmda güçlük ve cinsel ilişkide rahatsızlığı içeren 5 cinsel problemten en az birinin varlığını bildirdi. Çok değişkenli analiz sonucunda cinsel yönden aktif olmayla bağımsız olarak ilişkili bulunan faktörler, da-

ha genç yaş, menopozdan beri geçen yılların daha az olması, evli olma, hastaca bildirilen sağlık açısından daha iyi olma hali, parite sayısının fazla olması, ılımlı alkol kullanımı, sigara içmeme, göğüste rahatsızlık hissinin olmaması ve depresyon halinin olmaması idi. Cinsel yönden aktif olan 1091 kadın arasında daha düşük cinsel problem skorları ise evlenmemiş olma, daha iyi eğitim almış olma, hastaca bildirilen sağlık açısından daha iyi olma hali ve daha yüksek vücut kitle indeksine sahip olma ile ilişkili idi.

Kalp hastalığı olan postmenopozal kadınların dahil edildiği bu kohort çalışmasında kalp hastalığı olan pek çok kadının 70'li yaşlarda cinsel aktivitede bulunmaya devam etmekte olduğunu saptadık. Bunların üçte ikisi cinsel ilişkide rahatsızlık ve diğer cinsel işlev problemlerinden yakınmaktadır. Bu oran daha genç popülasyonlarda bildirilenlerle benzerdir. Cinsel işlev bozukluğuna belirgin olarak eşlik eden faktörler ise; vücut kitle indeksinin 30'dan büyük olması, kötü genel sağlık durumu, depresyon ve evli olma idi. Sonuçlarımız, kadınların yaşamlarının bu önemli yönüne doktorların gerekli ilgiyi göstermesi ve bu hastaların karşılaşmış olabileceği can sıkıcı problemleri ortaya koymaya çalışmaları gerektiğini ortaya koymaktadır. Kalp hastalığı olan yaşlı postmenopozal kadınların karışık ihtiyaçlarını karşılayacak yeni tedavileri geliştirmeye yönelik daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çeviri:

Uz. Dr. Yeşim Hoşcan

**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,
Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi**

Ergen cinselliğinde "bebek sahibi olma" ciddiye alınır mı?

Adolescence, Spring, 2004 by Jeerrol E. Barnett, Cynthia S. Hurst.

Halk sağlığı çalışmalarının en büyük amaçlarından biri, adolesan dönemindeki gençlerin cinsel aktivitelerini ertelemek için onları ikna etmektir. ABD’de genç kızların %40’ının 20 yaşından önce, en az bir gebelik deneyimi yaşadığı (Kirby, 2001), cinsel yolla bulaşan hastalıklarla ilgili yaklaşık on iki milyon yeni vakanın %25’inin adolesanlarda ortaya çıktığı görülmüştür (Carter et al, 2000). Adolesan yaşta anne olanları, yoksulluk, okuldan uzaklaştırılma ihtimalinin artması, düşük doğum ağırlıklı bebek, kötü yaşam koşulları gibi pek çok sorun beklemektedir (Cart, 1999).

Literatür incelemeleri, tüm eğitim programlarının, üreme hakkında öğrencilerin bilgilerini artırdığını fakat adolesanların cinsel davranışlarını değiştirmede göstermektedir (Kirby, 1997, 2000; Kirby et al., 1994; Cart, 1999).

Cinsel eğitim merkezleri için yapılan politik tartışmalarda çok önemli bir konu gözden kaçmaktadır. Adolesanlar nasıl düşünür? Adolesanların nasıl düşündüğünü anlamak için kullanabileceğimiz “beyinsel gelişim teorisi” başlı başına hayatın farklı dönemlerindeki tecrübe ve değişimlerin birleşmesiyle kurulmaktadır (Inhelder ve Piaget, 1958). Cinsel eğitim programlarının çoğu adolesanların beyinsel gelişimini dikkate almamaktadır (Gordon, 1990).

Çocuklar ve adolesanlar, cinsel aktivite, gebelik ve çocuk yetiştirme konusunda yetişkinlerle aynı şekilde düşünmemektedir. Inhelder ve Piaget, (1958). Elkind (1981) adolesanları şöyle tanımlamaktadır: “Bencil, mantıklı düşündüğünü ve karar verdiğini varsaydığımız hayali dinleyicilerdir, adolesanlar gibi düşünüp, her şeyi adolesanların yaptığı gibi hayal ederler. Adolesanlar gebe kalacaklarına inanmamakta, gebe kalmaları durumunda ise karşılaşılabilecekleri olası sorunları düşünmemekte, normal adolesan yaşantılarına devam ederken, aynı zamanda mükemmel ebeveynler olabileceklerine inanmaktadırlar. (Henderson, 1980, Holden et al 1993). Adolesanların, yetişkinlerden çok farklı düşündüğünü gösteren bir başka durum da, gebe kaldıklarında bir çocuğun sorumluluğunu almak yerine,

ailelerine ve partnerlerine olayı anlatırken meydana gelebilecek olumsuz durumlar üzerine odaklanmalarıdır.

ABD’de bir okulda, çocuk bakımı tecrübesinin benzerini yaşatmak için yapılan bir çalışmada, öğrencilerden bir sepet yumurta veya bir çuval unu bebek gibi taşımaları istendi. Burada amaç, ebeveyn olabilmenin enerji ve zaman istediğini kanıtlamaktır. Daha sonra modern teknoloji ile bu metotlar daha da geliştirilerek, neredeyse gerçek bir çocuğun boyut, kilo ve görüntüsüne sahip, BTIO (baby think it over) olarak adlandırılan taklitleri yapıldı. Bu taklitler bir bebeğin ne sıklıkta ve nasıl ağladığını göstermenin yanı sıra, önceden tahmin edilemeyen her türlü mimik ve davranışını da yapıyordu ve adolesanlardan düğmeye basarak onlara bakması isteniyordu. Bir mikroişlemci içeren BTIO bebeğin ağlama uzunluğu ve sert bir şekilde kucaklanıp kucaklanmadığını kaydediyordu, onların değişik durumlarını yansıtacak şekilde ağlıyordu.

Adolesanların çocuk bakımına gerçekçi yaklaşımlarını sağlamak açısından BTIO çalışmasının yararlı etkileri olmaktadır. Diğer taraftan, BTIO pahalıdır (her bir bebek \$250 ile \$350) ve gençlerin davranışlarındaki etkisi henüz kesin bir şekilde kanıtlanamamıştır. Bu çalışmanın amacı, adolesanların bu aktiviteyi ciddiye alıp almadığını öğrenmek, BTIO’nın genişletilmiş cinsel eğitim konularına eklenmesiyle, adolesanların çocuk bakımına daha gerçekçi bakmalarını sağlamaktır.

YÖNTEM:

Katılımcılar:

Missouri eyaletinin kuzeybatısındaki kırsal kesimde bulunan 20 okuldaki, 277 sekizinci sınıf öğrencisi (148 kız, 129 erkek) ve 102 10. sınıf öğrencisi (71 kız ve 31 erkek) üzerinde bir anket çalışması yapılmıştır. Bu öğrenciler “Life’s Walk” cinsel eğitim programına katılmışlardır.. Program 15 gün sürelidir, BTIO okul haftası boyunca, 48 saatlik bir süre için kullanılmıştır. 10. sınıf öğrencileri için program 12 gün sürmüştür ve BTIO cumadan pazartesiye

kadar 72 saat kullanılmıştır. Öğrencilerin bir kısmı daha önce benzer eğitimler aldıkları için BTIO ve resmi cinsel eğitimle ilgili ikinci deneyimlerini yaşamaktaydı. Tüm öğrenciler bu eğitim programına katılmak için ailelerinden yazılı izin almıştı.

Yöntemin uygulanması:

Öğrencilere, simülörün kullanımı ve bebek bakımıyla ilgili kurallar açıklanmış ve bebek bakımıyla ilgili ilk eşyalar (çocuk bezi vb) temin edilmiştir. Daha sonra bebek bakımına yönelik araba oturaklarını ve bebek arabalarını bütçelendirme, gün içindeki bebek bakımı seçeneklerini araştırma, bebek maması ve bebek bezi gibi malzemeler için alışverişe çıkma gibi tüm gereksinimler öğrenciler tarafından karşılanmıştır.

Tüm ebeveynler BTIO aktivitelerinin amacı hakkında bilgilendirilmiş, çocuklarına verilen bu simülörlerin sorumluluğunu almamaları ve kendilerinin “bebek bakıcısı” olmamaları konusunda uyarılmıştır.

Materyal:

173 öğrenciden veri elde edildi, tüm öğrencilere program sonrasında, BTIO'ya nasıl tepki verdikleri, BTIO'nun gelecekle ilgili planlarına nasıl bir etkide bulunduğunu ve program boyunca gösterdikleri cinsel davranışlar ile ilgili bir anket uygulandı. Aynı zamanda BTIO'nun ihmal edilme sayısı, BTIO'ya sert davranılan süre ve BTIO'nun ağırladığı toplam süre gibi teknik yorumlar değerlendirildi.

SONUÇLAR

BTIO, Ebeveynlik ve Cinsellik Konusundaki Eğilimler:

Öğrencilerin %73'ü tek başına çocuk sorumluluğu al-

manın nasıl bir şey olduğunu anladıklarını ifade ederken, %76'sı çocuk yapmak için beklemek gerektiğine inandığını belirtmiştir. %70'i BTIO'nun, çocuk bakımının zevkli bir uğraş olmadığı, %65'i BTIO'nun kendilerine seksi erteleme gerekliliğini öğrettiği, bir çocuğun bakımının ne kadar zor olduğunu görmelerine yardımcı olduğu ve ebeveynliği ertelemeleri gerektiğinin önemini gösterdiğini açıklamışlardır.

Cinsiyet ve sınıfın bağımsız değişkenler olarak ve toplam skorun bağımlı değişken olarak kullanıldığı bir 2x2 çeşitlendirme analizi yürütülmüştür. Burada gözle görülür bir cinsiyet etkisi olduğu saptanmış, $F(1,376)=5.49$, $p=0.02$ ile kızlar erkeklerden daha yüksek bir puan, bunun yanı sıra 8. sınıf öğrencileri 10. sınıflardan daha yüksek bir puan almıştır $F(1,376)=4.54$, $p < 0.034$.

Cinsel Davranış:

Programın bitiminden bir ay sonra uygulanan BTIO anketinde öğrencilere sorulan ilk soru, BTIO deneyimleri süresince cinsel ilişkide bulunup bulunmadıklarıydı, %11'i cinsel ilişkide bulunduğunu belirtmiştir. Şaşırtıcı bir biçimde, cinsel ilişkiyi kızlar erkeklerden daha fazla yaşamıştır (%14'e, %7). Sekizinci sınıflar, onuncu sınıflardan daha az cinsel ilişkiye girmişlerdir (%5'e %28). Ancak BTIO deneyiminin gençler arasındaki cinsel ilişkiyi azaltmış olduğu görülmüştür (Brooks-Gunn & Furstenberg, 1989).

Çeviri:

¹Öğr.Gör. Asiye Kocatürk, ²Prof. Dr. Hediye Arslan

¹M.Ü. Zeynep Kamil Sağlık Yüksekokulu

²M.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu