

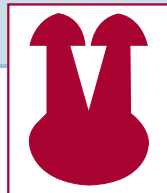
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Eylül 2007

Sayı 30



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 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. Hakan KILIÇARSLAN
Doç. Dr. Mustafa Faruk USTA

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı, Antalya

REKONSTRÜKTİF CERRAHİ

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

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli

PROSTAT VE CİNSELLİK

Prof. Dr. Ramazan AŞÇI
Prof. 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 BEYSER

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
Doç. Dr. Ayhan KARABULUT
Doç. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi 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
Prof. Dr. İrfan ORHAN

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

KADIN İNFERTİLİTESİ

Doç. Dr. Erkut ATTAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul

ENDOKRİNOLOJİ

Doç. Dr. İsa ÖZBEY

Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum

GENETİK

Prof. Dr. Nihan Erginel-Unaltuna

İstanbul Üniversitesi Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

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

Prof. Dr. Sevim BUZLU
Dr. Leyla KÜÇÜK

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, 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

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

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

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

Bakixanov.23 Azərbaycan Tibb Universiteti Bakı-370022, Azərbaycan
Azərbaycan Mərkəzi Klinik Həstəxanası Üroloji Kliniki, Azərbaycan
State Specialized Center Of Urology (Uzbekistan) Chief Of Andrology Department, Özbekistan
Lefkoşa Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Üroloji Kliniki – Cengiz Topel Devlet Hastanesi Üroloji Kliniki

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Prof. Dr. M. Murad BAŞAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

BİR PORTRÉ

Uzm. Dr. Memduh AYDIN

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniki, 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

Yıldırım Reklam ve Basım
Hiz. Ltd. Şti.

Mahmutbey Mh. Deve Kaldırım Cd. Gelincik Sk.,
Güven İş Merkezi No:6/2 Bağcılar - İstanbul
Tel : (0212) 445 02 45 pbx
Faks : (0212) 446 80 82

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.

TÜRK ÜROLOJİSİ İLERİYE Mİ GİDİYOR?

Yirmi yıl önce asistanlığıma yeni başladığımda ulusal kongrelerde konferansların çoğu yabancı ürologlar tarafından verilmekteydi. Yıllar geçtikçe Türk Ürolojisi, Dünya Ürolojisini yakaladı ancak ülkemizde bilgi üretme henüz Dünya düzeyine ulaşmadığından bu özelliklere sahip moleküler biyolojik düzeyde bilgi üreten ve geniş vaka serilerine sahip yabancı ürologlar konuşmacı olarak ülkemize davet edildi. Türk Androloji Derneği de düzenlediği kongrelerde bu genel eğilime uygun olarak ulusal konuşmacıların çoğunlukta olduğu toplantılar düzenledi.

Son yıllarda ülkemizde düzenlenen kongre – kurslarda aynı eğilimin (ulusal konuşmacıların çoğunlukta olduğu) devam etmesi Türk Ürolojisi için çok önemlidir. Çünkü güncel ürolojinin kılavuzlar ışığında uygulanması açısından ülkemizde her alanda yetişmiş birçok ürolog vardır. Bu ürologların kongre ve kurslarda konuşturulması onların onurlandırılması, aynı zamanda liyakatlerinin de teslim edilmesi anlamına gelecektir.

Saygılarımla

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

Bölüm Editörleri	II
Yazım Kuralları	IV
Başkandan Mesaj	V
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e	
Metabolik sendromda hipogonadizm Doç. Dr. Ali Atan, Dr. Yılmaz Aslan	185
Yaşlanan erkekte hipogonadizm ve erektil disfonksiyon Yard. Doç. Dr. Selçuk Güven, Prof. Dr. Yaşar Özgök	188
Gömük penis Doç. Dr. Tarkan Soygür, Dr. H. Cihan Demirel	192
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i	
Metabolik sendrom prevalansı ve ürolojik hastalarda erektil disfonksiyonla ilişkisi: Erektil disfonksiyonun metabolik temeli Çeviri: Dr. Ali Ömür Aydın, Dr. Yılmaz Aslan, Doç. Dr. Ali Atan	198
Penis protez cerrahisi sonrası penis uzunluğu değişimleri Çeviri: Dr. Mehmet Özserbetçi, Doç. Dr. Ayhan Karabulut	199
Erektil disfonksiyon tedavisinde potansiyel tedavi edici ajan olan Tetrahidrobiopterin'in (BH4) değerlendirilmesi Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Fikret Erdemir	200
TURP sonrası cinsel fonksiyon: Bağımsız prospektif çok merkezli değerlendirme sonuçları Çeviri: Dr. Bayram Çakar	201
Sıkıştırma halkası ejakülasyon süresini değiştirir mi? Çeviri: Dr. Kemal Öztürk	202
İngiltere'de erkekler arasında fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü tipinin değişimini belirleyen faktörler Çeviri: Dr. Ahmet Hacısalihoğlu, Prof. Dr. M. Murad Başar	203
Erektil disfonksiyonlu erkeklerde kronik tadalafil kullanımı ve endotel fonksiyonundaki düzelme arasındaki ilişki: Bir pilot çalışma Çeviri: Dr. Timuçin Şipal, Prof. Dr. M. Murad Başar	204
Hastalar ve partnerlerin her ikisinde tedavi başarısı ile ilişkili vardenafil tedavisi ile erektil fonksiyonda düzelme Çeviri: Prof. Dr. M. Murad Başar	206
Yaşlı toplumda sildenafil sitrat kullanımının etkinliğinin ve güvenilirliğinin analizi Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Levend Özkan, Prof. Dr. M. Melih Çulha	207
Konjenital penil kurvatür: Penis kısılmasını önlemek için dermal greftleme yöntemi Çeviri: Prof. Dr. Tahir Turan	208
Peyronie hastalığı cerrahisinde greft materyalleri Çeviri: Yard. Doç. Dr. Serkan Deveci	210
Alt üriner sistem semptomlu erkeklerde alfa bloker ve 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin cinsel sağlığa etkisi Çeviri: Dr. Aytan Kar, Prof. Dr. Ramazan Aşçı	212
İNFERTİLİTE	
D e r l e m e	
Başarılı testiküler sperm elde etmede belirleyici genetik faktörler Doç. Dr. Barış Altay, Dr. Mehmet Umul	213
Sperm hücrelerinde apoptoz Yrd. Doç. Dr. Elvan Ok, Yrd. Doç. Dr. Zehra Safi Öz	215
Testis torsiyonu patofizyolojisi ve tedavisinde yenilikler Yrd. Doç. Dr. Sadık Görür, Dr. Ali Helli1, Prof. Dr. İrfan Orhan	219
Distal ejakülatör kanalların radyolojik değerlendirilmesi Doç. Dr. Gülgün Engin	225

Prostatitte güncel tedaviler <i>Prof. Dr. Bilal Gümüş, Uzm. Dr. Oktay Üçer</i>	231
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI	234
KONGRE TAKVİMİ	235
Gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji varlığımızın temeli DNA'nın çoğalması <i>Prof. Dr. Kaan Aydos</i>	236
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i İnfertil oligozoospermik erkeklerde serum leptin ilişkisi <i>Çeviri: Dr. Emre Ulukaradağ, Prof. Dr. Ahmet Metin</i>	246
İnsülin bağımlı diyabetes mellitus: Erkek üreme fonksiyonlarını etkiler <i>Çeviri: Dr. Mehmet Umul, Doç. Dr. Barış Altay</i>	247
Testis kanserli hastalarda sperm dondurmada 20 yıllık deneyim: Kimin ihtiyacı var? <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Dr. Ömer Yılmaz</i>	248
İnhibin B primer obstrüktif azospermi düşünülen hastalarda mikrocerrahi ile epididimal sperm aspirasyonu yapılan hastalarda sonucu belirleyebilir mi? <i>Çeviri: Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan</i>	250
Erişkin kadavralar ve insan fetusları üzerinde testiküler venlerin uygulamalı anatomik çalışması <i>Çeviri: Dr. Gökhan Köse</i>	251
Obstrüktif olmayan azospermik olgularda varikoselektomi endikasyonu <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Bülent Şen, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener</i>	253
Oligoastenoteratozoospermik erkeklerde artmış sperm anaploidi riski için prediktif faktörler <i>Çeviri: Uzm. Kim. Gülşen Aktan</i>	254
Obstrüktif Azoospermi'de sperm elde etme <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Sadık Görür, Dr. Ali Helli</i>	256
BİR PORTRE <i>Doç. Dr. İsa Özbey</i>	260
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e Sağlık bakım sektöründe çalışan kadınlarda mesleki maruziyetin üreme sağlığı üzerine etkileri <i>Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün, Öğr. Gör. Selen Şen</i>	261
Cinsel öykü alınmasında bariyerlerin önemi <i>Öğr. Gör. Dr. Feride Yiğit</i>	264
Pelvik taban sağlığı ve kadın cinselliği <i>Prof. Dr. Hediye Arslan</i>	268
Evlilikteki cinsel sorunlar boşanma nedeni midir? <i>Serpil Abalı, Prof. Dr. Nuran Kömürcü</i>	270
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Vulvar vestibülit sendromu'nun tedavisinde hipnozun etkinliği: Ön araştırma <i>Çeviri: Doç. Dr. Ercan Yeni</i>	273
Testosteron, sıçan vajinasında kan akımını, androjen ve östrojen reseptörlerinin ekspresyonunu artırır <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan</i>	274
Stres tipi idrar kaçırma ameliyatı sonrası klitoral kan akımı değişikliği: TVT ve TOT işlemlerinin karşılaştırılması <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Dr. Abdullah Çirakoğlu</i>	275
Kadınlarda benign nedenlerle uygulanan sistektomi ve kontinan diversiyonları takiben seksüel fonsiyonlar ve seksüel aktivite: Bir klinik pilot çalışma ve literatür incelemesi <i>Çeviri: Doç. Dr. Ercan Yeni</i>	276

Metabolik sendromda hipogonadizm

Doç. Dr. Ali Atan, Dr. Yılmaz Aslan

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği

Metabolik sendrom (MS) halen Endokrinologlar ve Kardiyologlar tarafından çok tartışılan bir konudur. Kardiyologlar bu sendromu ayrı bir antite olarak kabul ederken, endokrinologlar ise metabolik sendromu oluşturduğu söylenen patolojileri ayrı ayrı değerlendirmekte ve böyle bir başlığı kabul etmemektedirler. Bu derlemenin amacı pek çok yönüyle hala tartışılan MS ile hipogonadizm arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu'nun yaptığı tanıma göre; metabolik sendrom, insülin direnci ile başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrin bozukluktur. Bu tablo farklı araştırmacılar tarafından değişik isimlerle (Metabolik sendrom, Sendrom X, Reaven sendromu, İnsüline direnç sendromu, Polimetabolik sendrom, Ölümcül dördü, Uygurluk sendromu) anılmaktadır (1,2).

Uluslararası literatürde metabolik sendromun farklı tanımları vardır. İlk olarak Dünya Sağlık Örgütü 1998 yılında metabolik sendrom tanımını yapmıştır. Daha sonra 1999 yılında Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu, 2001 yılında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Adult Tedavi Paneli, 2003 yılında Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği, 2005 yılında ise Uluslararası Diyabet Vakfı bu tanımları kendilerine göre tekrar düzenlemişlerdir. Son olarak 2005 yılında Amerikan Kalp Derneği ve Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü tarafından metabolik sendrom tanımı güncellenmiştir. Bu güncel tanıma göre aşağıdaki 5 parametreden en az 3'ünün olması metabolik sendrom tanısını düşündürür (2).

- a. Bel çapının 88 cm den fazla olması,
- b. Arteriyel kan basıncının 130/85 mmHg ve üzeri veya antihipertansif ilaç ihtiyacının olması,
- c. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin 0.9 mmol/lit altında (40 mg/dl) veya HDL azalmasına

yol açan ilaç tedavisi,

- d. Açlık trigliserid (TG) düzeyinin 1.7 mmol/lit ve üzeri (150 mg/dl) veya TG yüksekliği için ilaç ihtiyacı ve
- e. Açlık glukoz düzeyinin 5.6 mmol/lit ve üzeri (100 mg/dl) veya yüksek glukoz düzeyi için ilaç ihtiyacı.

Bu farklı tanımlardan dolayı net bir prevalans vermek zordur. Yeni bir çalışmada metabolik sendrom prevalansı 2 farklı tanım kullanıldığında %24.2 ve %27.9 olarak bulunmuştur (3). MS'un adlandırılması ve tanımındaki farklılıklara rağmen değişmeyen 4 önemli özelliği vardır (1).

- a) Santral obezite (bel çevresinde genişleme)
- b) Kan şekeri yüksekliği (insülin disregülasyonu)
- c) Kolesterol yüksekliği
- d) Açık veya sınırda hipertansiyon

Metabolik sendromun yukarıda ifade edilen tüm bileşenlerinin etiyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, enfeksiyöz veya çevresel faktör henüz tanımlanmamıştır (1,4). MS oluşumunda ön plana çıkan 2 önemli durum vardır. Bunlar obezite-insülin direnci ve endokrin faktörlerdir.

Abdominal obezite: İnsülin duyarlılığının önemli bir belirleyicisidir (5). Abdominal yağ doku lipolitik uyarınlara çok duyarlıdır ve obez kişilerde portal ve sistemik dolaşıma bol miktarda serbest yağ asidi salınımı meydana gelir. Bu durum hepatik ve periferik insülin duyarlılığını bozar (6). Bu bilgiler ışığında artmış glukoneogenez, bozulmuş periferik glukoz kullanımı, artmış lipoliz (serbest yağ asidi oluşumunu artırır) metabolik sendromda bulunan insülin direncinin temelidir (1). İnsülinin periferideki etkisinin yetersiz olması nedeniyle insülin düzeyinin artmasına insülin direnci denir. İnsülinin vücutta pek çok metabolik olay üzerine önemli etkileri vardır (1,7). Çok iyi bilindiği gibi insülin glukoz dengesini sağlamasının yanında lipid metabolizmasını kontrol eder, böbrekte sodyum geri emilimini aktive eden mekanizmalar yoluyla volümü ve kan basıncını düzenler, vasküler sistemde, endotel hücrelerin-

de ve perisitlerde büyümeyi stimüle eder, platelet agregasyonu ve fibrinolizis yoluyla yara iyileşmesini kolaylaştırır. Sonuç olarak, insülin regülasyonu bozulduğunda endotel fonksiyonu ve kan basıncının regülasyonu bozulur ve koagülasyona eğilim artar, ateroskleroz, kronik enflamasyon ve stabil olmayan plak oluşumu meydana gelir.

MS oluşumunda ön plana çıkan diğer durum endokrin faktörlerdir. Obezite ve/veya hiperglisemisi olan kişilerde glukokortikoid metabolizmasında hızlanma ve bunun sonucu olarak hafif hipogonadizm meydana gelmektedir (8,9). Yine insülin direncine bağlı reaktif olarak meydana gelen hiperinsülinemi ve tip 2 diyabet, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve androjen azlığına yol açmaktadır (10-12). Total testosteron, serbest testosteron ve SHBG düzey düşüklüğü ile MS arasında çok yakın bir ilişki saptanmıştır. Bu nedenle bazı yazarlar hipogonadizmin MS'un klasik komponentlerinden biri olarak kabul edilmesi gerektiğini bildirmektedirler (1,4). Ancak mevcut bilgilerimiz ile metabolik sendrom mu hipogonadizme yol açmaktadır yoksa hipogonadizm mi metabolik sendroma neden olmaktadır tam olarak bilmiyoruz:

1. MS hipogonadizme yol açmaktadır: Obezite MS'un ana karakteristiğidir. Morbid obez ve buna bağlı insülin direnci olan kişilerde testosteron azlığı ve östradiol yüksekliği iyi bilinmektedir (9,13,14).

Kilo verildiğinde testosteronun arttığı ve östradiolün düştüğü de gösterilmiştir. Obezite varlığında testosteron azalmasının nedenleri (15,16).

- a) Adipoz dokuda bol miktarda bulunan aromataz enzimi nedeniyle testosteron östradiola dönüştürülür.
- b) Obezite glukokortikoid metabolizmasını hızlandırır ve bu durum hipotalamus-hipofiz-adrenal aksta disregülasyon meydana gelmesine neden olur.

İnsülin direnci metabolik sendromun diğer önemli komponentidir. Metabolik sendromda insülin direncine bağlı ortaya çıkan reaktif hiperinsülinemi SHBG düzeyini azaltır ve sonuçta hipogonadizm meydana gelir (10,11).

2. Hipogonadizm MS'a yol açmaktadır: Testosteron glukoz, lipid, kan basıncı ve vücut kompozisyonu üzerinde çok etkilidir. Hipogonadal erkekler sıklıkla obezdirler (17,18). Testosteron düzeyi normal kişilerde mezenkimal pluripotent kök hücreleri adale hücresi yönünde farklılaşmalarını tamamlamaktadırlar. Testosteron düzeyi azaldığında bu kök hücreleri adipoz dokuya farklılaşmaktadırlar (19). Testosteron azlığı ayrıca insülin direncini de arttırmaktadır.

Hem deneysel çalışmalarda hem de epidemiyolojik çalışmalarda testosteron azlığı ile belirgin insülin direnci geliştiği ve testosteron verildiğinde ise bu durumun düzeldiği gösterilmiştir (20-23). Aynı sonuçlar girişimsel çalışmalarda da saptanmıştır. Androjen ablasyonu yapılan prostat kanserli erkeklerde obezite gelişmiş ve insülin duyarlılığı azalmıştır (24). Androjen replasmanı yapılmış erkeklerde ise obezite, TG düzeyi, kolesterol düzeyi, açlık kan şekeri ve kan basıncı azalmaktadır (25,26).

Bazı yeni çalışmalarda hipoandrojeneminin, insülin direncinin, metabolik sendromun ve tip 2 diyabetin öncüsü olduğu bildirilmektedir. On bir yıllık prospektif bir çalışmada düşük androjen düzeyi olan erkeklerde ileri dönemde metabolik sendrom ve tip 2 diyabet geliştiği gösterilmiştir (22). Yeni bir retrospektif çalışmada da androjen azlığı semptom, bulgu ve biyokimyasal kanıtları olan erkeklerde 15 yıllık takip sonrasında metabolik sendrom gelişme riskinin arttığı bildirilmektedir (23).

Yaşlanmaya bağlı olarak hem testosteron düzeyinde ve androjen reseptör sayısı ve fonksiyonlarında azalma olur (3.dekattan sonra %1-2/yıl) hem de insülin duyarlılığında azalma ile birlikte glukoz tolerans bozukluğu ve yağ dokusunda artma olur (27). Bu nedenle bazı kişilerde hipogonadizm ve metabolik sendrom beraber ortaya çıkan bir durumdur. Bu özel duruma "Hipoandrojen-metabolik sendrom (HAM)" isminin verilmesinin uygun olacağı belirtilmektedir (28).

Bu nedenle MS tablosuyla gelen kişilerde ilk değerlendirme kriterleri içerisine testosteron düzeyinin ölçümünün de dahil edilmesi önerilmektedir (1,28).

SONUÇ

1. MS (obezite ve insülin direnci) ile testosteron düzeyi arasında kesinlikle bir ilişki vardır.
2. Ancak hangisi neden hangisi sonuçtur, bunu her hasta için kesin olarak söyleyemiyoruz.
 - o Obezite ve İnsülin direnci ⇒ Testosteron azlığı
 - o Testosteron azlığı ⇒ MS
3. Bazı olgularda MS ve hipogonadizm beraber ortaya çıkmaktadır. Buna HAM adı verilmektedir.
4. MS ile başvuran kişilerde testosteron düzeyi ölçümü de yapılmalıdır.
5. Orta yaşta hipogonadizimli erkekler uygun olarak androjen replasman tedavisi alırlar ise metabolik sendrom gelişmesi önlenebilir.

Kaynaklar:

1. Makhida N, Shah J, Yan G, Fisch H, Shabsigh R. Hypogonadism and metabolic syndrome: Implications for testosterone therapy. *J Urol*. 2005 Sep; 174(3): 827-834.
2. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation*. 2005 Oct;112 (17): 2735-2752.
3. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003 May; 26(3): 575-581.
4. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Salonen R, Rauramaa R, Salonen JT. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population based study. *Eur J Endocrinol* 2003 Dec;149(6): 601-608.
5. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes*. 1996 May;45(5): 633-638.
6. Svedberg J, Bjorntorp P, Smith U, Lonnorth. Free fatty acid inhibition of insulin binding, degradation and action in isolated rat hepatocytes. *Diabetes*. 1990 May;39(5): 570-574.
7. Ferrannini E. Metabolic syndrome: a solution in search of a problem. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb; 92 (2):396-398.
8. Walker BR. Steroid metabolism in metabolic syndrome X. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar;15(1):111-122.
9. Rask E, Olsson T, Soderberg S, Andrew R, Livingstone DE, Johnson O, Walker BR. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar;86(3):1418-1421.
10. Hautanen A. Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Jun;24 Suppl 2:64-70.
11. Gascon F, Valle M, Martos R, Ruz FJ, Rios R, Montilla P, Canete R. Sex hormone-binding globulin as a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance in obese children. *Eur J Endocrinol*. 2000 Jul;143(1):85-89.
12. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Sep;67(3):460-464.
13. Tchernof A, Labrie F, Belanger A, Despres JP. Obesity and metabolic complications: contribution of dehydroepiandrosterone and other steroid hormones. *J Endocrinol*. 1996 Sep;150 Suppl:155-164.
14. Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostrom L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism*. 1990 Sep;39(9):897-901.
15. Leenen R, van der Kooy K, Seidell JC, Deurenberg P, Koppeschaar HP. Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Jun;78(6):1515-1520.
16. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes Res*. 2003 Jun;11(6):689-694.
17. Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Despres JP, Bouchard C. Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: the HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar;85(3):1026-1031.
18. Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Apr;24(4):485-491.
19. Singh R, Artaza JN, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Bhasin S. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology*. 2003 Nov;144(11): 5081-5088.
20. Holmang A, Bjorntorp P. The effects of cortisol on insulin sensitivity in muscle. *Acta Physiol Scand*. 1992 Apr;144(4):425-431.
21. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2618-2623.
22. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1036-1041.
23. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;91(3):843-850.
24. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1305-1308.
25. Marin P, Holmang S, Gustafsson C, Jonsson L, Kvist H, Elander A, Eldh J, Sjostrom L, Holm G, Bjorntorp P. Obese men. Androgen treatment of abdominally obese men. 1993 Jul;1(4):245-251.
26. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun;154(6):899-906.
27. Nieschlag E, Zitsmann M. Testosterone and the Metabolic Syndrome in Men: Current Knowledge. *J Reproduction Med Endocrinol*. 2006; 3(6):382-386.
28. Gould DC, Kirby RS, Amoroso P. Hypoandrogen-metabolic syndrome: a potentially common and underdiagnosed condition in men. *Int J Clin Pract*. 2007 Feb;61(2):341-344.

Yaşlanan erkekte hipogonadizm ve erektil disfonksiyon

Yard. Doç. Dr. Selçuk Güven¹, Prof. Dr. Yaşar Özgök²

¹Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji AD, ²Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji AD

GİRİŞ

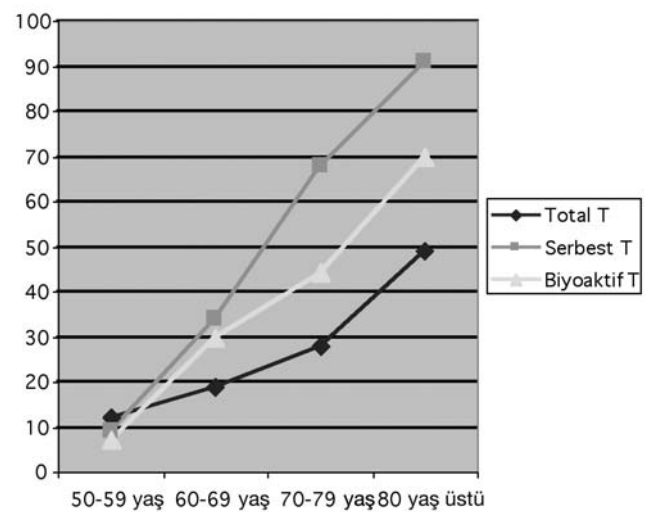
Yaşlanmayla testosteron düzeyleri azalırken seks hormon bağlayan globulin (SHBG) düzeyleri artar. Yaşam kalitesini ve birçok organ sistemini etkileyen bu klinik ve biyokimyasal sendrom geç başlayan hipogonadizm olarak adlandırılır.

Testosteron mizaç, bilişsel fonksiyonlar, canlılık, kemik bütünlüğü, kas ve yağ doku kompozisyonu gibi bir dizi vücut fonksiyonları için önemlidir. Vücut kompozisyonu ve metabolizmadaki bu değişiklikler osteoporotik fraktürler ve kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlar (1). Testosteron yetersizliği ile birlikte bulunan en önemli semptomlardan biri cinsel fonksiyon bozukluğudur (2). Geç başlayan hipogonadizmde cinsel fonksiyon bozukluğu; libido azalması, ereksiyon kalitesinin zayıflaması, ejakülasyon ve orgazm bozuklukları, spontan ereksiyonlarda azalma, cinsel aktivite ve sıklığında azalmalarla birlikte (3).

Geç başlayan hipogonadizm ve erektil disfonksiyon (ED) yaygınlığı

Yaşa bakmaksızın hipogonadizm tanımı tüm erkekler için aynıdır. Ancak genç erkeklerdekine göre yaşlı erkeklerde hipogonadizm daha hafiftir ve tanı koymak daha zordur. Yaşlanmayla gelişen androjen yetersizliğinde testosteron düzeyi genellikle normalin hafif altında ve diğer hastalıklarla birlikte (4). Sağlıklı yaşlı erkeklerle karşılaştırılınca ek hastalıkları olan erkeklerde yaşlanmayla hipogonadizm gelişmesi daha sıktır (4). Konuyla ilgili birçok cross-sectional ve longitudinal çalışma yayınlanmıştır (5-12). 40-49 yaş arası %8, 50-59 yaş arası %12, 60-69 yaş arası %19, 70-79 yaş arası %28 ve 80 yaşın üzerinde %49 erkekte testosteron düzeyi 325 ng/dl'nin altındadır. Hormon düzeyindeki bu azalma hızlı bir düşüşten çok yaşla birlikte tedricen gelişmektedir. Ancak Massachusetts erkek yaşlanma çalışması

bilgileri kullanılarak, 3. dekattan itibaren total testosteron düzeyinde yıllık %1.6'lık bir azalma olduğu söylenebilir (13). Total testosterondaki azalmaya ek olarak serbest testosteronda daha dramatik (14,15), biyoaktif testosteronda ise hafif bir düşme olur (16,28). Diğer yandan serbest testosteron'daki yaşlanma ile başlayan azalma 40-49 yaş arası erkeklerde total testosterondaki düşüşten daha azken, dramatik olarak ilerleyen yaşlarda bu düşüş hızlanır. Serbest testosterondaki düşme 50-59 yaş arası erkeklerde %9, 60-69 yaş arasında %34, 70-79 yaş arasında %68 ve 80 yaş üstündekilerde %91'dir (Grafik 1) (15). Sırasıyla bu yaş aralıklarında biyoaktif testosterondaki azalma (570 ng/dl) %7, %30, %44, %70'dir (16). Biyoaktif testosteron'daki bu azalma olasılıkla yaşlanan erkekte seks hormon bağlayan globulindeki artıştan kaynaklanır (11). Bu sonuçlar göstermektedir ki sadece total testosteron tayini ile hipogonadal erkeklerin % 25'i atlanabilir ve biyoaktif testosteron tayini konuyla daha ilgilidir (16). Genellikle testosteron düzeyindeki azalma sekonder hipogonadizm sonucunda gelişir.



Grafik 1: Sırasıyla 5. 6. 7. ve 8. dekatlarda total testosteron, serbest testosteron ve biyoaktif testosteron seviyelerindeki azalma yüzdeleri. Serbest testosterondaki düşme ilerleyen dekatlarda total testosterona göre daha çok ivme kazanır (T: Testosteron) (15)

Testosteron eksikliği sıklıkla ED ile birliktedir- yapılan geniş ölçekli çalışmalarda ED'li erkeklerin %18.7'sinde testosteron düzeyi düşüktür (280 ng/dl) (17). Serbest testosteron tip II diyabetli hastaların %33'ünde düşüktür (total testosteron baz alınır bu oran %43.7'dir) (18). Tip II diyabetteki testosteron azalması glikemik kontrol, hastalığın süresi ve komplikasyonların varlığından bağımsızdır. Testosteron düşüklüğü ile birçok durum arasında buna benzer bir ilişki vardır. Kronik hastalıkların hipotalamo-hipofizer fonksiyonları baskılayıcı etkisi ile sekonder hipogonadizm gelişebilir. Birçok hastalıkla düşük testosteron düzeyleri arasında ilişki bulunmasına rağmen, bu konuda yapılmış en geniş longitudinal çalışma yaşla birlikte testosterondeki azalmanın kronik hastalıklardan bağımsız olduğunu ileri sürer (13). Sadece kanserin testosteron düzeyine anlamlı etkisi gösterilirken, tip II diyabet ve koroner arter hastalığı gibi diğer hastalıkların etkisi gösterilememiştir (15). Testosterondaki azalma gibi ED de yaşlanmayla artar (40 yaşında %5 iken, 70 yaşında %15) (19) ve bazı hastalıklar da benzer şekilde cinsel fonksiyon bozukluğu ile birliktedir.

Erektile fizyolojide androjenlerin rolü

Ereksiyon fizyopatolojisini anlamak için birçok hayvan modeli kullanılmıştır. Sıçan ve tavşanda ereksiyon androjen bağımlı olduğu için en çok tercih edilen hayvanlardır (20). Medikal kastrasyon yapılmış tavşanlardaki testosteron düzeyi, geç başlayan hipogonadizmdesine benzerdir. Medikal veya cerrahi kastrasyonla androjen deprivasyonu yapılan hayvanlarda;

- 1) Penil hemodinami
- 2) Erektile fonksiyon
- 3) Genital dokular etkilenir.

Korpus kavernozumdaki trabeküler düz kasların azalması, bağ dokunun ve adipoz dokunun artması, penil atrofiye yol açar adipoz dokudaki birikim dikkat çekicidir (21). Yine androjen deprivasyonu ile kavernoza ve sponjioza dokularda apoptozis indüklenir bu apoptozis testosteron tedavisi ile geri döndürülebilir (22). Bunların yanında kastrasyonda myelinli ve myelinsiz aksonların küçüldüğü, dorsal sinir yapısının ve pro-erektile postgangliyonik parasempatik nöronların da etkilendiği gösterilmiştir (23,24). ED ile testosteron yetersizliği arasında belirgin bir beraberlik bulunmasına rağmen, bu iki durumun birbirle-

rinden bağımsız olduğu bilinmelidir. Biri diğerinin her zaman kaçınılmaz sonucu değildir. Farklı çalışmalarda ED'li hastaların %2.1 ile %21'inde düşük testosteron düzeyi olduğu bildirilmiştir (25-28). Buna rağmen hastaların bir kısmında düşük testosteron ile ED arasında kesin bir ilişki bulunur. Testosteronun erektile fizyolojiye olan etkilerini göstermek için kullanılan temel model Traish ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir bu çalışmada kastre edilmiş Yeni Zelanda beyaz tavşanları ile kastre edilmemiş kontrollerde erektile fonksiyon kavernoza sinirinin testosteron varlığı ve yokluğunda uyarılması ve intrakavernoza basıncın (IKB) ölçülmesi ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda pelvik uyarı, flask durumdaki 20 mmHg'lık basıncı 90 mmHg'ya yükseltmiş, kastrasyon grubunda ise bu yükselme sistemik kan basıncını etkilemeksizin azalmıştır (yaklaşık 30 mmHg). Hayvanlar 7 gün (14 mg/gün) testosteron tedavisi alınca pelvik uyarı sonrası IKB cevabı düzelmiştir. Testosteronun etkisinin estradiyole aromatisasyonu sonucu gelişebileceği olasılığı aynı çalışma estradiyolle yapılarak (14 mg/gün 7 gün) ekarte edilmiştir (29). Aynı hayvan modeliyle yapılan başka bir çalışmada cerrahi veya kimyasal olarak kastre edilen hayvanlarda fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörü IKB cevabını düzeltememiştir (30). Bu çalışma PDE-5 inhibitörlerinin hipogonadizmdede ED'yi yalnız başlarına restore edemeyeceklerini ve PDE 5 inhibitörlerinin etkilerini gösterebilmeleri için belirli düzeyde testosteronu ihtiyaçları olduğunu ileri sürer. Kastre edilmiş ratlarda, testosteron ve dihidrotestosteronun (DHT) ereksiyondaki rolleri göreceli olarak değerlendirilince; erektile cevabın testosteron (finasterid verilmeden) ve DHT (finasteridli veya finasteridsiz) varlığında sağlandığı ancak testosteronla birlikte finasterid verilince sağlanmadığı gösterilmiştir (31). Bu yüzden hayvanlarda erektile fonksiyonun restorasyonunda DHT'un aktif androjen olduğu düşünülmektedir. Aynı çalışmada IKB ölçümleri ile penil sitozolik nitrik oksit sentaz (NOS) aktiviteleri birbirleri ile ilişkilidir. NOS düzeyi ile IKB'nin ilişkili olması testosteron ve DHT'un etkilerine kısmen de olsa NOS ve endotelial aktivitenin aracılık ettiğini gösterir (26). Sonraki çalışmalar da bu sonuçları doğrulamış ve testosteronun genomik safhada etki ederek NOS enzimini kodlayan gen ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (4,32). Kavernoza arterlerdeki düz kaslar ve trabeküler kasların gevşemesindeki major aracı guanilat siklazı aktive ederek sıklıkla guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerini arttıran nitrik oksittir.

cGMP düzeyi, cGMP'nin üretimi ve fosfodiesterazlarla yıkımı arasındaki dinamik dengeyi yansıtır. Testosteron cGMP düzeylerinin dengelenmesi noktasında önemli rol oynar. Hem cGMP üretimi hem de yıkımı testosterondan etkilenir (20). Ne var ki testosteron nitrik-okside bağımlı olmadan da etki edebilir. L-nitro-L-arginin metil ester (L-NAME) NOS inhibitörüdür. Kastre sıçanlara L-NAME verilince pelvik uyarı sonrası IKB neredeyse sıfır düzeyindedir, aynı sıçanlara L-NAME varlığında testosteron verilmesi pelvik uyarı sonrası kısmen IKB'yi düzeltir (33). Bu testosteronla nitrik oksit olmaksızın guanilat siklaz yolunun aktive edilebileceği veya diğer mekanizmaları da içerebileceğini akla getirir (4,33).

Androjenler ile transkripsiyon; testosteron gibi androjen ligandlarının androjen reseptörüne bağlanması ile bu kompleksin hedef dokulardaki spesifik genlerin androjen duyarlı elemanlarının ko-aktivatörler ve ko-represörlerle etkileşmesi sonucu gelişir (34). Androjen reseptörü ko-aktivatörler, ko-represörler ve transkripsiyon faktörlerindeki yaşa bağlı değişikliklerle ilgili henüz araştırma yoktur. Androjen reseptörünün birinci aksonundaki trinükleotid sitozin-adenin-guanin (CAG) tekrarı kişiler arasında oldukça değişkendir ve farklı transkripsiyonal aktivitelerle birliktedir. Daha kısa CAG tekrarı daha yüksek transkripsiyon aktivitesi ve olasılıkla daha büyük androjen etkisi gösterir (35). Androjen reseptöründeki CAG tekrarının yaşlanmayla birlikte gelişen testosteron düzeylerindeki azalmayla ilgisi olabilir (36). Kısa CAG tekrarlı androjen reseptörleri olanlarda BPH ve prostat kanseri gelişme riski ve şiddeti daha yüksek olabilir (37,38).

Özetle testosteronun erektile fonksiyona etkisi başlangıçta testosteronun DHT'a dönüşümüne bağlıdır. DHT'nun etkileri endotel bağımlı mekanizmalarla ortaya çıkar. Endotelial bağımlı mekanizmalar dışında endotelial bağımlı olmayan mekanizmalar da testosteronun ereksiyonu sağlamasından sorumludur.

Testosteron yetersizliğinin saptanması

Endojen testosteron konsantrasyonunun normal aralığı 12-35 nmol/l'dir. Serumda testosteron, seks hormon bağlayan globulin (SHBG) ve daha az affinite ile albumine bağlıdır. Albumine bağlı fraksiyon daha kolay ayrıldığı için

biyoaktif olduğu kabul edilir. Sistemik olarak kullanılabilir (biyoaktif) testosteron düzeyleri 3. dekattan itibaren her yıl %1 oranında azalarak 6. dekatta subfizyolojik (%35-50) seviyelere geriler. Bu azalma GnRH-LH-testosteron ekseninde bozulmaya ve ED'ye neden olur (20).

Hipogonadizm tanısı ayrıntılı fizik muayene ve biyokimyasal çalışma sonrası konur. Total testosteron ve SHBG tayini için serum örneği sabah saat 07:00 ile 11:00 arasında alınır. Tanı koymak için en güvenilir parametreler total testosteron ve serbest testosteron düzeyleridir. Serbest testosteron düzeyi; total testosteron ve SHBG düzeyleri ile hesaplanabilir veya diyaliz metodu ile ölçülebilir. Tükürükten serbest testosteron tayininin güvenilir olduğu bildirilmektedir, ancak ölçme yöntemi henüz standardize edilmemiş ve referans aralıkları birçok hastanede belirlenmemiştir. Serum testosteron düzeylerinin de normal aralığı konusunda henüz net bir eşik değeri yoktur. Normal testosteron aralığı etnik veya kişisel farklılıklar gösterebilir. Androjenik etki androjen reseptörünün 1. aksonundaki trinükleotid CAG polimorfizmine göre değişir. Trinükleotid sayısı arttıkça etki zayıflar. Testosteron normal düzeyin altında ise 2. kez test edilmeli bu arada LH ve PRL de bakılmalıdır (39).

SONUÇ

Geç başlayan hipogonadizm, yaşlanmayla azalan testosteron düzeyleri sonucu gelişen, yaşam kalitesi ve birçok organ sistemini etkileyen klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Androjenler erkek üreme sistemini birçok mekanizma aracılığı ile düzenlerler. Testosterondaki azalma gibi erektile disfonksiyon (ED) da yaşlanmayla artar. Testosteron düzeylerindeki azalma periferik (endotel bağımlı ve bağımsız) ve santral mekanizmalarla ED'ye yol açar. Bu etki için gerekli eşik testosteron düzeyi, androjen reseptörlerinin kişisel varyasyonlar göstermesi nedeniyle tartışmalıdır. Ayrıca androjen reseptörü ko-aktivatör ve ko-represörleri ile transkripsiyon faktörlerinin yaşlanmayla nasıl değiştikleri henüz bilinmemektedir. Yaşa bağlı serum testosteron düzeylerindeki düşme ve androjen reseptörü üzerinden gelişen androjen etkisindeki değişikliklerin tam olarak anlaşılması bu patolojinin tedavisine de ışık tutacaktır.

Kaynaklar:

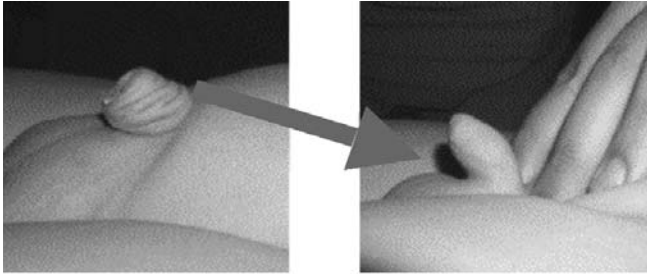
1. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men.; *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 86(2): 724-731.
2. Morales A, Lunenfeld B. Androgen replacement therapy in aging men with secondary hypogonadism. *Aging Male* 2001; 4:151-162.
3. Matsumoto AM. Andropause: Clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M76-M99.
4. Guay AT. Testosterone and erectile physiology *The Aging Male*. 2006; 9(4): 201-206
5. Hagi M, Tanaka S, Nishi Y, Yanase T, Takayanagi R, Hasegawa Y, Sasamoto S, Nawata H. Sertoli cell function declines earlier than Leydig cell function in aging Japanese men. *Maturitas* 1994;18:143-153.
6. Kaufman JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11:289-309.
7. Wishart JM, Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BE. Effect of age on bone density and bone turnover in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:141-146.
8. Tibblin G, Adlerberth A, Lindstedt G, Björntorp P. The pituitary-gonadal axis and health in elderly men: A study of men born in 1913. *Diabetes* 1996;45:1605-1609.
9. Ferrini RL, Barrett-Connor E. Sex hormones and age: A cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol* 1998;147:750-754.
10. Gray A, Berlin JA, McKinlay JB, Longcope C. An examination of research design effects on the association of testosterone and male aging: Results of a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1991;44:671-684.
11. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, 3rd, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, Vellas B, Baumgartner RN, Garry PJ. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997;46:410-413.
12. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, Glynn NW, Gutai JP, Kuller LH. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. *Am J Epidemiol* 1997;146: 609-617.
13. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1016-1025.
14. Wu AH, Whittemore AS, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, West DW, Hankin J, Teh CZ, Dreon DM, Paffenbarger RS, Jr. Serum androgens and sex hormonebinding globulins in relation to lifestyle factors in older African-American, white, and Asian men in the United States and Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4: 735-741.
15. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-731.
16. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, Perry HM III. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49:1239-1242.
17. Martin ME, Benassayag C, Amiel C, Canton P, Nunez EA. Alterations in the concentrations and binding properties of sex steroid binding protein and corticosteroid-binding globulin in HIV_ patients. *J Endocrinol Invest* 1992;15:597-603.
18. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5462-5468.
19. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
20. Saad F, Grahl SA, Aversa A, Yassin AA, Kadioglu A, Moncada I, Eardley I. Effects of testosterone on erectile function: implications for the therapy of erectile dysfunction. *BJU Int* 2007;99:988-992.
21. Traish AM, Toselli P, Jeong SJ, Kim NN. Adipocyte accumulation in penile corpus cavernosum of the orchietomized rabbit: a potential mechanism for veno-occlusive dysfunction in androgen deficiency. *J Androl* 2005; 26: 242-248.
22. Podlasek CA, Meroz CL, Korolis H, Tang Y, McKenna KE, McVary KT. Sonic hedgehog, the penis and erectile dysfunction: a review of sonic hedgehog signaling in the penis. *Curr Pharm Des* 2005;11:4011-4027.
23. Giuliano F, Rampin O, Schirar A, Jardin A, Rousseau JP. Autonomic control of penile erection: modulation by testosterone in the rat. *J Neuroendocrinol* 1993;5:677-683.
24. Rogers RS, Graziottin TM, Lin CS, Kan YW, Lue TF. 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.
25. Korenman SG, Morley JE, Mooradian AD, Davis SS, Kaiser FE, Silver AJ, Viosca SP, Garza D. Secondary hypogonadism in older men: Its relation to impotence. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:963-969.
26. Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997;158:1764-1767.
27. Nehra A. Treatment of endocrinologic male sexual dysfunction. *Mayo Clin Proc* 2000;75(Suppl.):S40-S45.
28. Shabsigh R. Hypogonadism and erectile dysfunction: The role for testosterone therapy. *Int J Impot Res* 2003;15(Suppl.4):S9-S13.
29. Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology* 1999; 140:1861-1868.
30. Traish AM, Munarriz R, O'Connell L, Choi S, Kim SW, Kim NN, Huang YH, Goldstein I. Effects of medical or surgical castration on erectile function in an animal model. *J Androl* 2003;24:381-387.
31. Lugg JA, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxidemediated penile erection in the rat. *Endocrinology* 1995;136: 1495-1501.
32. Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. *BJU Int* 1999;83:327-333.
33. Reilly CM, Lewis RW, Stopper VS, Mills TM. Androgenic maintenance of the rat erectile response via a non-nitric-oxide-dependent pathway. *J Androl* 1997;18: 588-594.
34. Lamb DJ, Weigel NL, Marcelli M. Androgen receptors and their biology. *Vitam Horm* 2001;62:199-230.
35. Beilin J, Ball EM, Favaloro JM, Zajac JD. Effect of the androgen receptor CAG repeat polymorphism on transcriptional activity: specificity in prostate and non-prostate cell lines. *J Mol Endocrinol* 2000;25:85-96.
36. Krithivas K, Yurgalevitch SM, Mohr BA, et al. Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with the age-related decline in serum androgen levels in men. *J Endocrinol* 1999;162:137-142.
37. Giovannucci E, Platz EA, Stampfer MJ, et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;53:121-125.
38. Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer Res* 1997;57:1194-1198.
39. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males ISA, ISSAM, and EAU recommendations European Association of Urology 2006.

Gömük penis

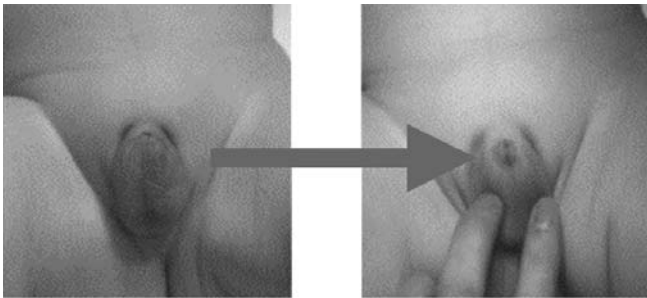
Doç. Dr. Tarkan Soygür¹, Dr. H. Cihan Demirel²

¹AÜTF Üroloji AD Pediatrik Üroloji BD, ²AÜTF Üroloji AD

Gömük penis kavramını tanımlamadan önce gömük penis ve mikropenis ayrımını iyi yapmak gerekir. Suprapubik bölgeye bastırıldığında penis cildi proksimale kayıp penis gövdesi açığa çıkıyorsa buna gömük penis (Resim 1a-b), eğer penis aynı şekilde küçük kalıyor ve boyu yaşa göre olması gereken standart sapmaların altında bulunuyorsa buna mikropenis (Resim 2a ve b) denir.



Resim 1a-b: Gömük penis



Resim 2a-b: Mikropenis

Gömük penis kavramı son iki onyılıda daha çok önem kazanmıştır. Çocuklar aileleri tarafından doktora penisinde bir problem olduğu düşünülerek getirilir. İlk düşünceler bu durumun bebeklerdeki obeziteye, çocukların iriliğine veya kötü yapılmış sünnete bağlı olabileceği ve çocukların yaşı ilerledikçe düzeleceği yönündeydi. Sonradan yapılan çalışmalar durumun bu kadar basit olmadığını ve problemin fasiyalar arasındaki yetersiz bağlanmadan kaynaklandığını göstermiştir (1). Yani asıl sorun kötü fiksasyon ve fibrostromal gelişimdir. Bu durum özellikle yeni-

doğan döneminde yapılan sünnetlerden sonra gözlenmektedir. Bu da ailelerin tatmin olmamalarına ve doktor doktor gezmelerine neden olabilir. Gömük penis uzun süre düzeltilmediğinde, ilerleyen dönemlerde cinsel kimlik tanımlamasında kargaşaya ve özgüvende azalmaya neden olabilir. Bu nedenle basit gibi görünen bu sorunun düzeltilmesi özellikle çocukların ileriki hayatlarında psikolojik ve cinsel gelişiminde önemli yer tutar.

Gömük penis kavramını tam olarak anlayıp, onarımı doğru yapabilmek için penis anatomisini oldukça iyi bilmek gerekir (1).

PENİS ANATOMİSİ

Penis ve penis derisinin vücuttaki diğer organlara fazla benzemeyen bir yapısı vardır.

Penis yüzeyden derine doğru şu şekilde sınıflandırılabilir (2):

- | | | |
|----------------------|---|--------------------|
| • Deri | } | Yüzeyel (deri-zar) |
| • Yüzeyel fasiya | | |
| • Derin fasiya | | |
| • Fundiform ligaman | } | Destek yapılar |
| • Suspansuar ligaman | | |

Penis derisinin, vücut derisine göre çok farklı bir yapısı vardır. Penis derisi ince, kılsız, elastiktir ve birçok katına kadar büyüeyebilen bir organla birlikte genişleyip tekrar eski haline dönebilmektedir. Deri normalde silindirik ve penis shaftının etrafında, dorsal ve ventralde eşit olarak dağılmıştır. Deri oldukça incedir ve üstte epitel altta dermis bulunur, penisin derin kısımlarıyla ilgisi yoktur ve yağ dokusu bulunmaz (3).

Yüzeyel fasiya “tunica dartos” olarak da bilinir ve ön abdominal duvardaki Scarpa fasiyasının ve perinedeki

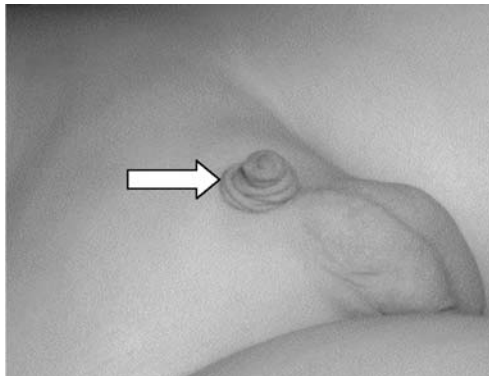
Colles fasiyasının skrotumda devamı olan Tunika Dartos'un penisteki devamıdır. Bu tabaka tek bir kattan oluşan alt abdominal duvarın süperfisyel fasiyasından farklıdır. Derin fasiya (Buck fasiyası) daha kalındır korpus kavernozum, korpus spongiosum ve dorsal nörovasküler demeti sıkıca sarmaktadır.

Gömük penisin patofizyolojisini belirlemede kilit nokta "penil cildin doğal mobilitesi"dir. Deriye bu hareket kabiliyetini süperfisyel ve derin (Buck fasiyası) fasiyalar arasındaki fasiya aralığı vermektedir. Tunika Dartos ve Buck fasiyası arasındaki ince zar tabakaya "tela subfascialis" denir. Gömük penisin; tunika dartos ya da spermatik fasiyanın Buck fasiyasına (özellikle proksimal ve mid-penil mesafede) yetersiz bağlanması sonucu olduğu kabul edilmektedir (4).

Penisin dorsumunu destekleyen iki önemli ligaman vardır;

- 1. Süperfisyel fundiform ligaman:** Scarpa fasiyasının (pubisin üzerindeki anterior abdominal duvarın derin subkutan fasiyası) kalınlaşmasıyla oluşur, dorsuma ve penis köküne fibröz bantlar şeklinde uzanır ve penisin Tunika Dartosunun devamıdır.
- 2. Suspansuar ligaman:** Daha derinde bulunur ve fundiform ligamandan daha kısadır. Eksternal derin fasiyadan köken alan, linea albanın inferior kısmına, simfizis pubise ve arkuat pubik ligamana penisin dorsumunda tutunan güçlü, fibröz, üçgen şeklinde bir ligamandır ve Buck fasiyası ile birleşmektedir.

Penisin normal görüntüsü için karın duvarı ve penis cildi bileşkesi (Penil Anulus) oldukça önemlidir (Resim 3). Penil anulusun skarpaya süperiordan tutunmasının yetersizliği ve dartosa doğru inferiordan uzanması sonucu gömük penis meydana gelir. Anulusun serbestçe hareket etmesi cildin distale hareket etmesine izin verir (Resim 4).



Resim 3: Penil annulus (ok) ve fasiyalar arasındaki bağların zayıflığına bağlı gömük penis oluşumu.



Resim 4: Penil anulusa bastırıldığında penis normal boyuna gelir.

FİZİK MUAYENE

Gömük penis değerlendirilmesi için gelen hastalar sünnet olmuş olsalar bile tipik olarak sünnetsiz gibi görülürler (Resim 5). Suprapubik anulus fazla olan şaft derisi nedeniyle toplanmış bir halde görülür ve parmakla bastırmak suretiyle penil cilt şaft boyunca proksimale kaydırılarak gömüklüğün nedeni anlaşılır. Anulusun mobilizasyonu ile yeterli penis derisinin varlığı ve penoskrotal anulusun fiks olup olmadığı anlaşılabilir.



Resim 5: Sünnet olmuş bir yenidoğanda gömük penis görüntüsü

GÖMÜK PENİS SINIFLANDIRMASI

Gömük penis için farklı sınıflandırmalar yapılmıştır.

Crawford:

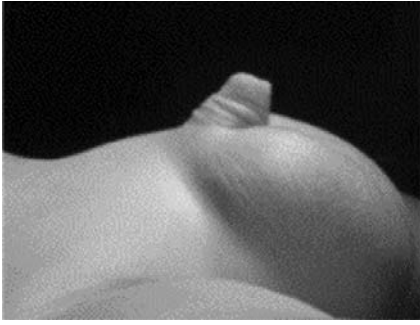
- Concealed (Gizli) Penis
- Gömük Penis
- Penoskrotal ağ (Web)

Maizels:

- Gömük penis (Resim 6)
- Tuzaklanmış (entrapte) penis (Resim 7)
- Ağ penis (Resim 8)
- Mikropenis

Casale ve ark.:

- Konjenital
- İatrojenik
- Kompleks (aşırı obezite)



Resim 6: Gömük penis



Resim 7: Entrapte penis



Resim 8: Web penis

TEDAVİ ENDİKASYONLARI

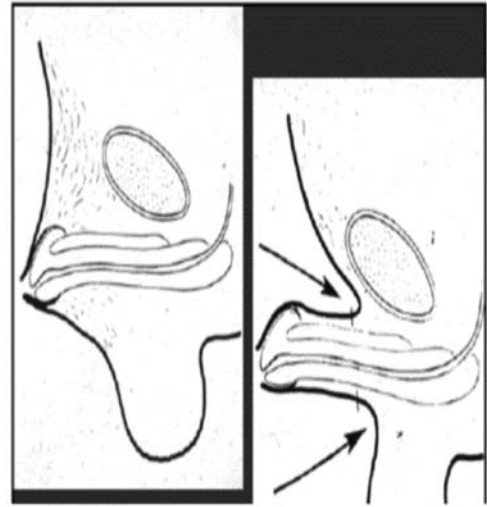
Gömük penis düzeltilmesi için birçok endikasyon sıralanabilir. Bunların başlıcaları; sık geçirilen idrar yolu enfeksiyonları, balanit, ciddi deri yapışıklıkları, idrar akım bozuklukları (işerken farklı yönlerde idrar sıçraması), işeme sırasında penisin tutulmaması, kozmetik sebepler ve buna bağlı meydana gelen psikososyal baskıdır. Basit deri yapışıklıkları çok düzeltme gerektirmeden spontan lizisle düzelebilir veya steroidli kremler kullanılarak zaman içinde lizise uğratarak düzeltilirler. Deri köprüleri ve bantlar zaman zaman kordi deformitesine neden olsalar da gömük penis onarımı için çok nadir endikasyon teşkil ederler.

Uzun süredir var olan veya düzeltilemeyen gömüklük

çocuğun cinsiyet tanımlamasında karmaşaya ve özgüveninde azalmaya neden olabilir, bunun sonucunda da kişilik bozuklukları olan, sosyal olarak geri çekilmiş bireyler yetişebilir (5).

CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi tedavide amaç; Buck fasiyası, Dartos fasiyası ve penisi kaplayan deri arasındaki normal ilişkinin yeniden sağlanmasıdır (Şekil 1).



Şekil 1: Cerrahi tedavinin şematik gösterimi

Glans penise bir askı sütürü koyularak penis askıya alınır. Sirkumsizyon hattından bir kesi yapılır. Şaft derisi ventralde median raphe boyunca penoskrotal bileşkeye kadar insize edilir, dorsalde de penopubik bileşkeye kadar soyulmak suretiyle penis deglove edilmiş olur. Penis dorsalde yatırılarak anterior skrotumun dartos fasiyası açığa çıkarılmış olur. Ardından dartos korporal cisimden ve proksimalde üretral bulbusa kadar üretradan ayrılır. Dartosun Buck fasiyasına daha proksimalden dikilmesi ventralde uzamış görünüm sağlayacaktır.

Dorsalde simfizis pubise kadar uzatılan diseksiyon nedeniyle penis derisinin altında ve simfizisin süperfisiyalinde skarpa fasiyası belirlenir ve inferiora çekilir. Bu fasiya 4/0 naylon sütürle iki yandan (saat 10 ve 2 hizaları) atılan tespit sütürleri ile veya ortadan (saat 12) atılan tek bir tespit sütürü ile dorsal Buck fasiyasına tespit edilir (penil anulusun proksimal tespiti). Eğer iki yandan tespit etme yöntemi seçildi ise dorsal sinirler her iki yandan geçtiğinden bu sinirleri zedelememeye çok özen göstermek gerekir.

Rekonstrüksiyon sonrası penisin çıkık hal almasında

penil annulusun proksimal tespitlenmesi önemli rol oynar. Ventral derinin yakınlaştırılması ve median raphenin rekonstrüksiyonu için penis tekrar dorsale yatırılır. Median raphenin rekonstrüksiyonu emilebilen sütürlerle tek tek dikilerek yapılır, ardından distaldeki cilt kenarları sirkumsizyon hattında mukozaya yine emilebilen sütürlerle tek tek dikilir ve rekonstrüksiyon tamamlanmış olur. Tüm bu işlemler sonucunda penis çıkık hal almış olur (1,6,7,8).

SONUÇLAR

Casimir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 3 yıllık gözden geçirme sonucunda; 67 hastaya bu teknik uygulanmıştır. Bu gruptaki hastalardan 43 olgu daha önce sünnet olmuş gömük penisli, 15 olgu ilk kez başvurmuş, 3 olguda fazla sünnete bağlı içe çekik (retrussif) penis gelişmiş, 4 olguda sünnet sonrası skara bağlı penil tuzaklanma (entrapman) meydana gelmiş ve 2 olguda ise (obeziteye bağlı) önemli pubik yağ birikimi sonucu penis gömülmüştür. Bu çalışmada özellikle fazla sünnete bağlı gelişen içe çekik (retrussif) penisli olgulara (3 hasta) ve obeziteye bağlı olarak gelişen gömük penisli çocuklara (2 hasta) penis ve ilişkili deri büyümesini sağlamak amacıyla %2'lik testosteron propionat lokal olarak uygulanmış ve bu çocuklar tedaviden fayda görmüşlerdir, ayrıca hiçbir yan etki de rapor edilmemiştir.

Analjezi sağlanması amacıyla tüm vakalarda kaudal veya dorsal penil blokla birlikte genel anestezi uygulanmış. Operasyon sonrası alta gazlı bez ve üste Coban bandaj sarılması suretiyle çift kat pansuman yapılmıştır. Tüm pansumanlar postoperatif 3. veya 4. günde çıkarılmıştır. Postoperatif antibiyotik tedavisi verilmemiş ve hastalara tolere edebildikleri kadar aktivite için izin verilmiştir.

Tüm hastalar 4 gün yakından izlenmiş ve yaklaşık 90 gün sonra tekrar değerlendirilmişler. Sonuç olarak tüm hastalarda çıkık fallus sağlanmış ve aşık penis büyümesi elde edilmiş (9).

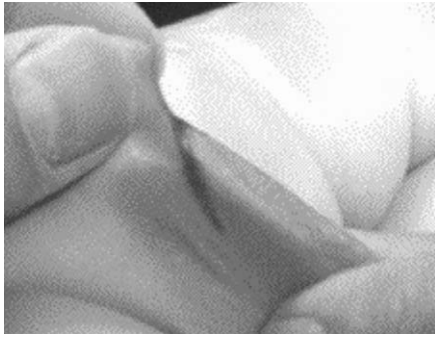
Frenkl ve arkadaşları tarafından bildirilen diğer bir teknik ise daha basit bir temele dayanmaktadır. Bu teknikte de penis glanstan bir askı sütürü ile asıldıktan sonra subkoronal sirkumferensiyal alana 1/100.000'lik epinefrinli %1'lik lidokain uygulanır. Ardından çepeçevre subkoronal insizyon yapılır. Buck fasiyası diseksiyon düzlemi olarak kullanılarak penopubik ve penoskrotal bileşkeye kadar penis deglove edilir. Penis shaftının tabanından subkutan de-

ri Buck fasiyasına 3, 6, 9 hizalarından 5/0 veya 6/0 PDS sütürlerle tespit edilir. Ardından deri koronal kenara kadar çekilir ve eğer fazla deri varsa, özellikle sekonder vakalarda, az bir miktar deri çıkarılır, primer vakalarda sünnet gerçekleştirilir. Sirkumsizyon hattı emilebilen sütürlerle tek tek onararak kapatılır. Tespitin ardından, eğer varsa deri bozukluğu, sıklıkla ventralde penopubik bileşkededir. Bu vakalara Byars flepleri ile dorsalden ventrale deri transpozisyonu yapmak gerekebilir (10).

Bu grubun bildirdiği çalışmada en az 1 yıllık takipleri olan 190 hasta opere edilmiştir. On hasta herhangi bir sebepten takip dışı kalmıştır. Geri kalan 180 hasta 1-7 yaş arasında olup ortalama takip süreleri 3,4 yıldır. Hastalar 3 gruba ayrılmıştır. İlk grupta 60 hasta incelenmiş, bu hastalara gömük penis onarımı ve primer sirkumsizyon yapılmış, 6 hastada aynı seansta hipospadias 13 hastada da aynı seansta penoskrotal ağ (webbing) düzeltilmiştir. İkinci grupta 116 hastaya gömük penis onarımı ile birlikte sirkumsizyon düzeltilmesi yapılmıştır. Üçüncü gruptaki 4 hastaya ise gömük penis onarımı ile aynı seansta liposuction yapılmıştır. Tüm gruplarda rekürrens oranları sırasıyla %15, %10, %25 olarak bildirilmiştir. Hastaların %5'inde (9 hasta) mea stenozu, ventral ödem, sütür izleri, tekrar dikiş gerektiren kanama ve perioperatif yara yeri enfeksiyonu gelişimi gibi komplikasyonlar meydana gelmiştir. İkinci gruptaki 4 hastada gömük penis düzeltilmesi için suspansuar ligaman serbestleştirilmiştir. Bu hastalarda hiç komplikasyon gelişmemiştir. 3. gruptaki 1 hastada ventral penis shaft derisinin etrafında operasyondan 6 hafta sonra düzeltme gerektiren lenfödem geliştiği bildirilmiştir.

Bu grubun uyguladığı teknikle sadece %2,7 hastaya tekrar onarım gerektiğinden tekniğin başarı oranının yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir. Ayrıca henüz sistematik olarak tanımlanmış olmasa da bu tekniğin uygulandığı hastaların ebeveynlerinde tatmin düzeyinin oldukça fazla olduğu bildirilmiş (11,12).

Penoskrotal ağ ile birlikte olan gömük penisin cerrahi tedavisi biraz daha farklıdır. Zaontz ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmalar sonuçlarına göre önceden sünnet olmuş ya da olmamış penoskrotal ağ ile birlikte görülen gömük penisli hastalar tedavi edilmiştir. Sünnet, skrotoplasti ve doku transferleri uygulanmıştır. Otörün belirttiğine göre ağ olan fallusların hepsine skrotoplasti yapılmasına gerek yoktur. Eğer penis düz duruyorsa ve ventral shaft iyi görülüyorsa Frenkl ve arkadaşlarının tekniği uygulanabilir



Resim 9:



Resim 10:

fakat ventralde yapışıklık (tethering) varsa, öncelikle skrotoplasti ile ventral shaft onarımı yapmak gerekir (13).

Cerrahi teknik ilk olarak prepisyumun retraksiyonunu ve prepisyumun iç kısmına dairesel bir insizyonu içerir. Daha sonra prepisyum redükte edilir ve bir allis klemp ile yukarı doğru çekilir. Aynı zamanda başka bir allis klemp ile skrotum orta hatta alttan prepisyum ile 90 derecelik bir açı yapacak şekilde çekilir (Resim 9). Bu sayede penoskrotal ağ tam olarak ortaya konur ve gerçek penil shaft çizgisi penisin her 2 tarafından çizilen çizgiler ile “ters V” şeklinde belirlenmiş olur (Resim 10). Ters V’ nin tepesinden yukarı prepisyuma doğru bir işaret çizgisi çizilir. Tüm işaret çizgilerinden insizyon yapılır ve skrotum normal anatomik pozisyonuna kadar üretraya yakın olacak şekilde diseke edilir. Bu arada insizyon subkutan dokunun iç kısımlarına kadar derinleştirilir ve çevredeki doku bantları da diseke edilmiş olur. Sonraki basamakta penis shaftı üzerindeki tamamen dorsale lokalize edilmiş deri, penopubik bileşkeye kadar olan tüm fasiyal bantlar diseke edilinceye dek-, proksimalde Buck fasiyasının hemen üzerine gelinceye kadar mobilize edilir. Bu sayede fallusun en çok oranda ortaya çıkması sağlanır. Penopubik açının yağ dokusu veya (Redman tarafından belirtildiği gibi) parsiyel penoskrotal transpozisyona bağlı olarak tam olarak ayırt edilemediği durumlarda Buck fasiyasına, süperfisiyal olarak saat 12 hiza-



Resim 11:



Resim 12:

sında karşılıklı gelen dermisi birleştirecek şekilde, 4/0 PDS ile bir sütür konulur. Dorsal deri daha sonra orta hatta insize edilir ve absorbable sütürler ile birleştirilerek sağlama alınır (Resim 11). Bu sütürlerin üzerine Byars flepleri çevrilir ve shaft ventrali derinin orta hatta transpoze edilmesi ile tekrar oluşturulur (Resim 12). 4/0 monocryl ile skrotumun derinine, üretranın hemen dışına bir sütür konur böylece dartos fasyası yeni oluşturulmuş penoskrotal bileşkenin her iki tarafında sağlamlaştırılmış olur. 4/0 monocryl devamlı sütür ile median raphe'nin altında subkutan tabaka yaklaştırılır. Orta hat cilt 5/0 monocryl devamlı horizontal mattress sütür ile kapatılır. Kalan fazla deri parçası belirlenir, çıkarılır ve 5/0 kromik katgut ile devamlı ve tek tek sütürlerin kombinasyonu ile kapatılır. Fallusa skrotumdakine benzer şekilde pansuman yapılarak işleme son verilir.

Bu grubun 6 yıllık verisinde penoskrotal ağ ile birlikte gömük penisi olan 158 erkeğe cerrahi tedavi uygulanmış-

tır. Hastalar 1 aydan 3 yıla kadar (ortalama 6 ay) takip edilmişlerdir. Yaşları 5 ay ile 11 yaş arasında (ortalama 7 ay) değişmektedir. 17 hastaya sünnet düzeltmesi gerekmiş, 5 hastada fimozis, 20 hastada farklı derecelerde distal hipospadias, 2 hastada hipospadias olmaksızın kordi, 3 hastada da ağır tuzaklanmış (entrapte) penis gelişimi gözlemlenmiştir.

153 hastada mükemmel sonuç (ailelerin kozmetik sonuçtan tatmin olması) elde edilirken, 5 çocukta gömük penis devam etmiştir. Fakat bu 5 çocuğun fallusları manuel olarak veya ereksiyonla kolaylıkla dışarı çıkabilir hale gelmiştir. Beş hastanın 3'ü obez, 1'i tuzaklanmış (entrapte) penisli ve 1'i de önceden sünnet edilmiş ve shaft derisi

problemi olan çocuklardır. Bu hastaların takiplerinin devam ettiği belirtilmiştir.

Gömük penis olgularının tedavisinde farklı teknikler kullanılsa da tüm bu çalışmaların sonucunda görülmektedir ki; hangi cerrahi teknik kullanılırsa kullanılsın hastaların ve ebeveynlerin tatmin düzeyi oldukça yüksek ve tekrarlama oranı son derece düşüktür (14).

Yazının başında da belirtildiği gibi gömük penis son 20 yılda daha da önem kazanıp adından daha çok söz ettiren bir kavram haline gelmiştir.

Gömük penisli çocukların ileride sağlıklı cinsel ve psikolojik gelişimlerinin sağlanması için, gereken olgularda, erken dönemde uygun tedaviler yapılmalıdır.

Kaynaklar:

1. Redman: The Anatomy of the Concealed Penis Dialogues in Pediatric Urology, Dec.2006, 28 (2) p:2
2. Hinnman, F. Jr: Penis and Male Urethra. Chap. 16 In Atlas of Urological Anatomy, WB. Saunders Co, Philadelphia: 1993, p 431
3. Gray H: The Urogenital system(male genital organs). In Clemente CD(ed); Grays Anatomy, ed 30(American), Lea Et Febigea Philadelphia 1985,b 1556
4. Cromie WJ, Ritchey ML, Smith RC, Zogaja GP, Anatomical alignment for the correction of buried penis J Urol 160; 1482-1484, 1998
5. Casale AJ, Beck SD, Cain MP, Adams MC, Rink RC, Concealed penis in childhood: a Spectrum of etiology and treatment. J Urol 163, 165-168, 1999
6. Redman, J.E: A technique for the connection of penoscrotal fusion. J Urol, 133: 432, 1985
7. Redman, J.F: Buried penis: A congenital syndrome of a short penile shaft and a paucity of penile shaft skin. J Urol,173:1714,2005
8. Maizels M, Zaontz M, Donot'an J, Bushnick P, Firlit C. Surgical correction of the buried penis: description of a classification system and a technique to correct this disorder, J Urol 136: 268-271, 1986
9. Casimir F. Firlit, Daniel Hirhlji, Penile Concealment A Successful Approach to Correction, Dec.2006, 28 (2) p:4
10. Tara L. Frenkl, Anthony A. Caldamone, A Simplifred Technique for Buried Penis Repair Dec.2006, 28 (2) p:6
11. S Frenkl TL, Agarwal S, and Caldamone A. Results of a simplified technique for buried penis repair. J Urol 2004, 171:826-828.
12. Crawford BS, Buried penis. Br J Plast Surg 1977, 30: 649.
13. Maizels M, Zaontz M, Donovan J, et al. Surgical correction of the buried penis; Description of a classification system and a technique to correct the disorder. J Urol 1986,136:268.
14. Mark R. Zaontz, Surgical Management of the Concealed Penis with a Penoscrotal Web, Dec.2006, 28 (2) p:8

Metabolik sendrom prevalansı ve ürolojik hastalarda erektil disfonksiyonla ilişkisi: Erektil disfonksiyonun metabolik temeli

Bal K, Oder M, Sahin AS, Karataş CT, Demir O, Can E, Gümüş BH, Ozer K, Sahin O, Esen AA.
Urology;69:356-360, 2007

Metabolik sendrom (MS) metabolik risk faktörlerinin bireyde bir araya gelmesidir. MS'in tanımı 2001'de National Cholesterol Education Program (NCEP) 3. Erişkin Tedavi Paneli'nde yapıldı. Abdominal obezite (bel çevresi >102 cm), kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg (veya antihipertansif kullanımı), tokluk kan şekeri (TKŞ) ≥ 110 mg/dl, trigliserid (TG) ≥ 150 mg/dl, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) < 40 mg/dl altında olması faktörlerinden üçünün varlığı MS kabul edildi.

Çalışmaya dört merkezden, son altı ayda düzenli cinsel ilişkisi olan, 40-70 yaş arası, 393 erkek hasta alındı. Hastaların tıbbi geçmişi, sistemik hastalıkları, devamlı kullandıkları ilaçlar ve sigara öyküsü sorgulandı. Cinsel ilişkiye girmeye engel anatomik, psikolojik veya sosyal durumları olan hastalar çalışmaya alınmadı. Vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m^2 ve bel/kalça oranının 0,9'dan fazla olması obezite olarak kabul edildi. Erektil fonksiyon, Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi (IIEF)'nin erektil fonksiyon alanı (IIEF-EF) ile değerlendirildi.

Hastaların 157'sinde (%39,9) MS vardı. MS'li 124 (%79) hastada ve MS'i olmayan 146 (%61,9) hastada IIEF skoruna göre erektil disfonksiyon (ED) saptandı. Yaş gruplarına göre karşılaştırmada 40-49 yaş grubunda MS ve ED arasında anlamlı ilişki bulundu. ED şiddeti, MS'i olanlarda daha yüksekti. Yaş, TKŞ, bel çevresi, hipertansiyon ED için anlamlı risk faktörleri olarak bulundu. Ortalama VKİ ve bel/kalça oranlarına göre obez olan ve olmayan hastalar arasında, ED sıklığı ve IIEF skorları farklı değildi. Abdominal obezitesi olan hastaların IIEF skoru obezitesi olmayanlardan belirgin olarak daha düşüktü. Bu grupta TG ve HDL seviyeleri arasında da belirgin fark saptandı. Bel çevresi, serum HDL ve TG seviyeleri ED için belirgin risk oluşturuyordu. HDL ve TG'i normal, bel çevresi artmış hastalarda

göreceli ED riski 1.94 kat, bel çevresi artışına HDL veya TG artışından biri eşlik ederse risk 2.97 kat, her üçü de yüksekse risk 3.38 kat bulundu.

İki soru karşımıza çıkıyor; ED'nin sık karşılaşıldığı yaş grubunda bu sendromun sıklığı artıyor mu ve sendromun bileşenleri ED için ayrı risk oluşturuyor mu? Bundan dolayı, ED'nin özel bir metabolik temeli mi var ve teşhis edilirse değiştirilebilir mi?

Öncelikle, 40-70 yaş arası üroloji hastalarında MS %40 oranında görülmekte. Bizim çalışmamızda da ED insidansı, MS olan hastalarda olmayanlara göre belirgin olarak yüksek bulundu (%72'ye karşılık %62). Yaş gruplarına baktığımızda MS sadece 40-49 yaş grubunda ED için belirgin risk faktörüydü. Bunun sebebinin ileri yaştan zaten ED için kuvvetli bir risk faktörü olması olabilir. Çalışmamızda VKİ ile IIEF-EF skorları arasında korelasyon bulunmadı ve VKİ, ED için belirgin bir risk faktörü olarak tespit edilmedi. Popülasyonun zayıf olması nedeniyle ED ile VKİ arasında bir ilişki bulamamış olabiliriz.

MS ile ED arasında kuvvetli bir ilişki vardır. MS komponentlerinden olan TKŞ seviyesi, kan basıncı, bel çevresi, artmış yaş ED için belirgin risk faktörleridir. Abdominal obezite ile birlikte değişik düzeylerde TG ve HDL seviyelerinde artmış ED riskinin olması lipid metabolizmasını ilgilendiren ED'nin özel metabolik bir temeli olabileceğini gösteriyor. ED'ye neden olan metabolik değişikliklerin tanımlanması ve düzenlenmesi, sık karşılaşılan bu problemi önleyebilir.

Çeviri:

Dr. Ali Ömür Aydın, Dr. Yılmaz Aslan, Doç. Dr. Ali Atan
Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği

Penis protez cerrahisi sonrası penis uzunluğu değişimleri

Serkan Deveci, David Martin, Marilyn Parker, John P Mulhall
Eur Urol 51; 1128-31: 2007

Medikal tedaviye cevapsız erektil işlev bozukluğu olan hastalarda penis protezi implantasyon cerrahisi iyi tanımlanmış bir tedavi yöntemidir. Hasta memnuniyeti birçok etmene bağlıdır ve penis uzunluğundan da etkilenebilir. Penis protezi ameliyatlarının penis uzunluğunu arttırdığı yönünde yanlış bir düşünce mevcut olduğu gibi bazı klinisyenler de penisi kısaltabileceğine inanmaktadır. Bu çalışma bu cihazların penis uzunluğu üzerine olan etkilerini araştırmak üzere tasarlanmıştır.

Penis protezi cerrahisi ilk defa yapılmış hastalarda gerilmiş penis uzunluğu ölçüldü. Bu ölçümler implantasyon öncesi ve sonrası 1. ve 6. aylarda yapıldı. Hastalara preoperatif ve postoperatif 6. aylarda uluslararası erektil işlev indeksi (IIEF) ve yine 6. ayda erektil disfonksiyon tedavisi sonrası memnuniyeti anketi (EDITS) verildi. Preoperatif ve postoperatif IIEF ve EDITS skorları penis uzunluğunda azalmadan şikayet eden ve etmeyen hastalarda kıyaslandı.

Çalışmaya 56 hasta katıldı. Bunların %50'si diyabetik, %28,5'i ise eski radikal prostatektomi ameliyatlısı hastalardı. Protezlerin %78'i üç parçalı (alfa1, Mentor) ve %22'si iki parçalıydı (Ambicor, Amerikan Medikal Servisi). Preoperatif ve postoperatif penis boyu ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. 56 hastanın 40'ı (%72) penis uzunluğunda azalma olduğunu belirtti, 10'u (%19) değişiklik olmadığını, 6'sı (%9) az miktarda artma olduğunu bildirdi. Subjektif penis uzunluğu kaybı radikal prostatektomi geçirmiş hastalarda daha sık bulundu (%32). Subjektif olarak penis uzunluğu kaybı olduğunu söyleyen ve söylemeyen hastalar arasında IIEF-EF skoru bakımından fark yokken hasta tatminini ölçen EDITS ve IIEF- tatmin skorlarında anlamlı düşüklükler olduğu tespit edildi.

Birçok erkek penis uzunluğunu erkekliğin bir ölçüsü olarak görmektedir. Erektil işlev bozukluğu tedavisinde

penil protez ameliyatları hala altın standarttır. Bu çalışmada gerilmiş penis uzunluğu üzerine penis protezinin hiçbir negatif etkisi olmadığı gösterilmiştir. Hastaların bir kısmında (%71), özellikle geçirilmiş radikal prostatektomi öyküsü olanlarda subjektif bir penis boyu kısalma şikayeti saptanmış olup bu hastalarda aynı zamanda tatmin skorlarının da düşük olduğu bulunmuştur. Yazarlar subjektif penis boyu kısalması şikayeti olan hastaların IIEF-EF skorlarının normal, tatmin skorlarının ise düşük bulunmasını tam olarak açıklayamamaktadırlar.

Eski yayınlanmış çalışmalara göre partner memnuniyeti protez ameliyatlarından sonra %90 oranında artmıştır. Bu çalışmada partner memnuniyetinin ele alınmamış olması bir eksiklik olarak karşımızda durmaktadır.

Radikal prostatektomi sonrası ortaya çıkan erektil işlev bozukluğu tedavisinde kavernöz sinir yaralanmalarına yönelik sinir replasman stratejilerine ve kronik fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri kullanımının avantajlarına rağmen penil protez cerrahisi hala en çok tercih edilen tedavi metodudur. Radikal prostatektomi hikayesi olan penil implantasyon ameliyatı yapılmış hastalarda subjektif uzunluk kaybı daha fazla görülmektedir. Önceki çalışmalara göre radikal prostatektomili hastaların %40-70'inde penis uzunluğu azalmaktadır.

Sonuç olarak yazarlar penis protezinin penis uzunluğu üzerine negatif bir etkisinin olmadığını, tedavi sonrası memnuniyet skorlarının da subjektif penis uzunluğu kaybına bağlı olmadığını gösterdiklerini belirtmektedirler. Hasta ve partner eğitiminin implantasyon sonrası gerçekçi olmayan beklentileri azaltabileceğini söylemektedirler.

Çeviri:

**Dr. Mehmet Özserbetçi, Doç. Dr. Ayhan Karabulut
SB. Ankara EA Hastanesi Üroloji Kliniği**

Erektile disfonksiyon tedavisinde potansiyel tedavi edici ajan olan Tetrahidrobiyopterin'in (BH4) değerlendirilmesi

Sommer F, Klotz T, Steintitz D, Bloch W.
Asian J Androl 2006;8:159-167

Ateroskleroz ve vasküler risk faktörlerinin erektil disfonksiyon (ED) ile olan güçlü ilişkileri potansiyel vasküler patofizyolojik mekanizmaların araştırılmasına yol açmaktadır. Penis ereksiyon, korpus kavernozumdaki düz kaslar tarafından kontrol edilen mekanizma ile arteriyel akımın artması ve venöz dönüşün engellenmesi ile olmaktadır. Nitrik oksit (NO) korpus kavernozumlardaki sinirler ile düz kas ve endotelden salınan ve ereksiyon fizyolojisinde rol oynayan en önemli maddedir. Endotelial NO (eNOS) korpus kavernozum dokusundaki NO'nin ana kaynağıdır. NO sentaz koenzimi olan BH4 ise eNOS bağımlı NO salınımındaki en önemli faktördür. BH4 disfonksiyonu ya da azlığı eNOS disfonksiyonuna yol açmaktadır. Bu da NO aracılı oksijen radikallerinin salınımına yol açmaktadır. Burada NO ile serbest oksijen radikallerinin reaksiyonu ile NO seviyeleri azalır ve peroksinitrit oluşur. Çalışmalar, oksidatif stresin ED etiyolojisinde yer aldığını göstermektedir. Burada süperoksit anyonu ile NO reaksiyonunun korpus kavernozum relaksasyonunu bozduğu ve vaskülopatiyeye yol açtığı belirtilmektedir. NO'nin kullanılabilir kısmının sentezindeki azalma ya da reaktif oksijen radikallerinin (ROS) artmasına bağlı olarak NO'nin azalması vasküler hastalıklarda endotelial disfonksiyonun en önemli nedenidir. Deneysel çalışmalar BH4 verilmesinin oksidatif stresi azalttığını, NO seviyelerini ise arttırdığını göstermiştir. Bu nedenle BH4'ün vasküler kaynaklı ED tedavisinde potansiyel etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmanın amacı sistemik verilen BH4'ün penis rijiditeye olan etkilerini değerlendirmektir.

Penis cerrahi operasyon geçiren toplam 21 hastadan korpus kavernozum örnekleri hastalar bilgilendirilerek alındı. Bu hastaların 7 tanesinde ED varken ED yakınması olmayan 14 hasta da kontrol grubu olarak seçildi. Alınan dokular uygun laboratuvar koşullarında saklanarak immunohistokimyasal olarak incelendi. Bundan başka ED sorunu olan ve penis cerrahi operasyon geçirmeyen 18 erkek hastaya 200-500 mg BH4 oral olarak verilip penis rijidite

değerlendirildi. Penis cerrahi sırasında korpus kavernozum örneği alınan hastalar içerisinde ED'si olan grupta oksidatif hasarı gösteren 8-izoprostan, ED'si olmayan olgulara göre anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı. Bu bulgu, ED'li hastalarda oksidatif stresin önemli olduğunu göstermektedir. Bundan başka toplam 18 hastaya uygulanan BH4'ün penis rijiditeyi kontrol grubuna göre anlamlı olmak üzere arttırdığı görüldü.

Bozulmuş BH4 metabolizması süperoksit anyonunun artmasına NO yapımının ise azalmasına neden olur. Bu nedenle BH4 azalması, NO ile toksik ROS arasındaki dengenin bozulmasına yol açacaktır. ROS ile NO reaksiyonunun artması NO seviyesinin azalmasına yol açar. Bu reaksiyon sonucunda oluşan ürünlerden bir tanesi peroksinitrit olup vasküler düz kas hücrelerine kontraktileti yapmaktadır. Süperoksitin aşırı yapımı ve NO'nin eksikliği ED oluşumunda temeldir. Her ikisi de erken dönemde vasküler düz kas relaksasyonunu bozar ve kronik dönemde de ED yaparlar. Deneysel hayvan modellerinde diyabetik ve yüksek kolesterol seviyelerine sahip ratlarda BH4 verilmesi ile süperoksitin azaltılarak, eNOS'un ise katalitik etkisinin düzenlenerek endotelial disfonksiyonun azaltıldığı bildirilmektedir.

Oksijen radikallerinin üretimi ve peroksinitrit seviyeleri insan dokularında 8-izoprostan ve nitrotirozin gibi ürünlere bakılarak değerlendirilebilir. Bu çalışmada, immunohistokimyasal incelemeler özellikle ED hastalarında oksijen radikallerinin yüksek olduğunu göstermiştir. ED tedavisindeki stratejiler kavernozaal rejenerasyonun düzeltilmesi ile restorasyonunu içermektedir. Bu çalışma, BH4 tedavisinin plaseboya göre anlamlı olmak üzere penis rijiditeyi sağladığını göstermiştir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

TURP sonrası cinsel fonksiyon: Bağımsız prospektif çok merkezli değerlendirme sonuçları

Muntener M, Aellig S, Kuettel R, Gehrlach C, Sulser T, Strebel RT.
Eur Urol 52(2), 510-5,2007

Aramızdan erken ayrılan Dr. Bayram ÇAKAR'ın anısına

Mesane çıkım obstrüksiyonunun cerrahi tedavisinin cinsel işlev üzerindeki etkisi belirsiz ve elimizdeki kanıtlar da tartışmaya açıktır. Prostatın transüretral rezeksiyonu (TURP) retrograd ejakulasyona neden olur ama erektil işlev üzerindeki etkisi tartışmaya açıktır. Bu çalışmada TURP'un ereksiyon ve ejakulasyon işlevleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bilgi toplama ve analiz işlemleri gerçekleştiren VO, İsviçre'de halkı korumaya yönelik bağımsız bir enstitüdür. VO'nun amaçlarından biri de devlet hastanelerindeki TURP'un kalitesini ölçmektir. Ocak 2000 ile Ocak 2005 yılları arasında, İsviçre'deki 11 hastane, VO'yu, TURP yapılan hastalar hakkında bilgilendirmiştir. VO, cinsel işlev alanını (DAN-PSSsex) içeren Prostat Semptom Skoru (DAN-PSS) anketini hastalara ameliyattan önce ve 4 ay sonra göndermiştir. DAN-PSS 3 seksüel belirtinin ciddiyetini ve verdiği rahatsızlığı derecelendirir. 1014 hastadan elde edilen anket verilerine göre hastaların ortalama yaşı 69'dur. Hasta özellikleri, TURP'dan önce ve sonraki alt üriner sistem semptomları (AÜSS) değişiklikleri ve komplikasyonlar Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

DAN-PSS sex anketleri TURP ameliyatından önce 988 hasta ve ameliyattan sonra 642 hasta tarafından doldurulmuştur. Ameliyat öncesi anket dolduranların 722'si (%73,1) cinsel olarak aktif olduklarını belirttiler. Artan yaşla birlikte cinsel aktivite azalmıştır. Ameliyat sonrası anket dolduranların 474'ü (%73,8) hala cinsel olarak aktif olduklarını belirttiler.

TURP'dan önce seksüel olarak aktif olan 579 hastanın, %37. 5'i hiçbir bozukluk olmadan normal ereksiyon yaşa-

dıklarını, %58.7'si çok az bir miktarda azalan ereksiyonu, %3.8'i ise hiç ereksiyon yaşamadığını belirtti. TURP'dan sonra, seksüel olarak aktif olan 405 erkeğin %40.4'ü normal ereksiyon yaşadığını, %53.6'sı ereksiyonda çok az bir düşüş yaşadığını, %6.3'ü ise hiç ereksiyon yaşamadığını belirtti. Buna ilişkin değerler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. DAN-PSSsex ve ortalama skorlar

	TURP Öncesi	TURP Sonrası	p
Eretil İşlev	0.88	0.96	0.14
Ölçülen Eretil İşlev Skoru	1.66	1.47	0.11
Ejakulasyon İşlevi	1.07	2.28	<0.00
Ölçülen Ejakulasyon İşlev Skoru	1.27	2.34	<0.00
Ejakulasyonda Rahatsızlık	0.24	0.18	0.09
Ölçülen Ejakulasyon İşlev Rahatsızlığı Skoru	0.37	0.29	0.10

Bireysel değerlendirmeye dayanan bu araştırmaya göre TURP'un, cinsel aktivite üzerinde negatif etkisi yoktur ve BPH'a bağlı olan AÜSS'u belirgin olarak hafifletir. Ayrıca, TURP sonrası erkeklerin %81'inde erektil işlev değişmeden kalmış ya da iyileşmiştir. Sonuç olarak, TURP'un ereksiyon kalitesi üzerinde negatif etkisi yoktur. Ejakulasyon işlev kaybı önemlidir ve kayda değer bir rahatsızlık olarak görülür. Fakat TURP yapılan 4 hastadan 3'ü cinsel olarak hala aktiftirler ve cerrahinin bu oran üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

Çeviri:

Dr. Bayram Çakar

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sıkıştırma halkası ejakülasyon süresini değiştirir mi?

Seyed Reza Hosseini. Department of Urology, Tehran University of Medical Sciences, Iran
BJU Int 100(3), 619-20, 2007

Prematur ejakülasyon (PE) birçok ülkede prevalansı yüksek (%21) bir cinsel işlev bozukluğudur. Prevalans yüksekliğine karşın tanımında, nedeninde ve tedavisinde bir görüş birliği yoktur. En yaygın tanıma göre PE, hastanın çok az veya hiç kontrol edemediği, hastayı ve partnerini rahatsız eden veya strese sokan, hastanın isteğinden önce olan, penetrasyon öncesinde, sırasında veya sonrası minimal uyarı ile tekrarlayıcı ısrarlı ejakülasyondur. Waldinger ve arkadaşları 1 dakikanın altındaki intravajinal ejakülasyon süresini kesin PE, 1-1,5 dakika arasındaki intravajinal ejakülasyon süresini ise olası PE olarak tanımlamışlardır. Vakum aletleri erektil disfonksiyonun tedavisinde oral tedaviden fayda görmeyen veya kullanamayan hastalarda başarılı olmuştur. Bu çalışmada vakum cihazının bir parçası olan sıkıştırma halkasının intravajinal ejakülasyon süresini uzatıp uzaltmadığı araştırılmıştır.

Eylül 2003 ve Ekim 2006 tarihleri arasında PE'la başvuran intravajinal ejakülasyon süresi 1 dakikanın altında 42 hasta araştırmaya alındı. İntravajinal ejakülasyon süresi vajinal intromisyon ve intravajinal ejakülasyon arasında kronometre ile kadın partner tarafından ölçüldü. Belli bir süre boyunca hastalar ve partnerlerine süreyi ölçme yöntemi öğretildi. Çalışma dışında kalma kriterleri ejakülasyon üzerine yan etkisi olan ilaçları kullanma, penil anomaliler, cerahi, LUTS (prostatit dahil), psikolojik rahatsızlıklar ve erektil disfonksiyon olarak belirlendi. Tam ereksiyon sağlandıktan sonra penis köküne sıkıştırma halkası (ErecAid; Osbon Medical System, Augusta, GA, USA) yerleştirildi. Doku hasarını önlemek için hastalara halkayı 30 dakikadan daha kısa süreyle uygulamaları önerildi. Hastalar ejakülasyon süresindeki değişikliklere göre takip edildi. Hastalar

tedavi başarısızlığı olasılığına karşı bilgilendirildi, yazılı onayları alındı ve etik komitesi çalışmaya onay verdi.

42 hastanın 36'sı ortalama 4 hafta takip süresinde değerlendirildi. Ortalama yaş 24 (20-33) yılı, ortalama intravajinal ejakülasyon süresi tedaviden önce 42 (33-54) saniye ve dört haftalık halka tedavisinden sonra 46 (31-55) saniye olarak saptandı. İstatistiksel olarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,1$). Belirgin komplikasyon gözlenmedi.

PE, halen tam tanımlanmamış olmasına ve birtakım hasta ve hekim kaynaklı önyargıların etkisiyle gözden kaçmasına rağmen prevalansı en yüksek cinsel işlev bozukluğudur. PE kısalmış ejakülasyon süresi ile ilgili seksüel hikaye, ejakülasyon üzerine kontrol zayıflığı, cinsel ilişkide doyum eksikliği ve bu durum hakkında endişe olarak tanımlanabilir.

Tedavide psikoseksüel öneriler ve santral ve lokal etkili ejakülasyonun psikonörolojik kontrolüne yönelik ilaçlar kullanılmaktadır. Majör trankilizanlar (örneğin SSRI sınıfı antidepressanlar) ejakülasyonu geciktirir. Topikal lokal anestezikler örneğin lidokain ve/veya prilokainli krem, jel ve sprey formları ejakülasyonu geciktirir. Dinsmore ve arkadaşları 2007 yılında lidokain ve prilokain karışımının intravajinal ejakülasyon süresinde plasebaya göre anlamlı artış sağladığını göstermiştir. PE tedavisinde sıkıştırma halkası tekniği ilktir ve intravajinal ejakülasyon süresinde uzama sağlamadığı gösterilmiştir.

Çeviri:

Dr. Kemal Öztürk

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İngiltere'de erkekler arasında fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü tipinin değişimini belirleyen faktörler

Kell PD, Hvidsten K, Morant SV, Harnett JP, Bridge S
BJU Int 99; 860-863, 2007

Erektile disfonksiyonlu (ED) erkeklerin çoğunda oral fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5i) ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. Sildenafil kullanıma sunulan ilk PDE5i'dir. Daha sonra vardenafil ve tadalafil kullanıma sunulmuştur. Doktorlar, bu ajanlar arasındaki etkinlik ve güvenlik karşılaştırmaları ile ilgilenmektedirler ve çalışmalar hastaların bu üç PDE5i'ünden birini tercihlerini incelemektedir. AU-A'nın "2005 yılı ED Kılavuz Güncelleme" panelinde, PDE5i'lerinin etkinlik ve tolerebilirlikleri konusundaki karşılaştırmaların kesinlik kazanmadığı belirtilmiştir.

Bu çalışmada, İngiltere'de reçete edilen ilk PDE5i türü ile daha sonra devam edilen PDE5i türünün hangisi olduğu ve hastanın ilacı değiştirmesinde hangi faktörlerin etkili olduğu incelenmiştir.

ED nedeniyle her üç PDE5i'den herhangi birisi başlanılan hastaların verileri retrospektif olarak Mayıs 2003 ile Ağustos 2004 tarihleri arasında incelendi. İlaç başlanan tüm bireylerin daha sonraki reçeteleri de mümkün olduğunca takip edildi ve ilaç değişimleri not edildi.

Çalışmaya 18 yaşından büyük ve en az altı aylık reçeteleri temin edilebilen hastalar dahil edildi. Başlangıçta hangi PDE5i'nin kullanıldığı kaydedildi ve daha sonra ilaç değişimi yapılan hastaların sayısı belirlendi.

Lojistik regresyon analizi kullanılarak ilaç değişimi üzerine yaş, ilaç tipi, ilaç dozu, eşlik eden medikal problemler (hipertansiyon, dislipidemi, DM, depresyon) gibi parametrelerin etkisi değerlendirildi.

ED nedeni ile herhangi bir PDE5i kullanan 2703 hastanın verileri toplandı. Değerlendirilen hastaların çoğuna ilk başlanılan PDE5i sildenafil olmuş (n=1974) ve genelde bu ilaç ile tedaviye devam edilmiştir. Tüm hastalardan yalnızca %3.4'ü diğer bir PDE5i'ne geçmişlerdi. Çalışmadaki veriler incelendiğinde sildenafil başlanan hastalarda diğer

ilaçlara değişimin daha az olduğu, vardenafil veya tadalafil başlanan hastalarda ise diğer PDE5i'lerine değişimin daha fazla olduğu gözlemlendi.

İlaç değişimine neden olan faktörler incelendiğinde, ilk kullanılan PDE5i seçiminin ilaç değişim nedeni olduğu gözlemlendi. Başlangıç tedavisinin tadalafil ya da vardenafil olduğu hastalarda ilaç değişimi, sildenafil başlanan hastalardan 4 kat fazla idi. Yaş veya eşlik eden ko-morbid durumların ilaç değişiminde etkili olmadığı gözlemlendi.

İlaç değişimi ya da kullanımının terk edilmesi sıklıkla, tekrarlayan doktor vizitleri ve ilaçların çöpe atılmasına bağlı olarak, sağlık kaynaklarının ve ilaç fiyatının yüksekliği ile birliktedir. Bu çalışmada, ilaç fiyatlarının ilaç değişimine etkisi olmadığı sonucu izlenmiş olsa da, maliyet birçok ilaç için değişimin en önemli nedenidir. Başarısızlık ilaç değişimine neden olan bir diğer faktördür. Ancak, pek çok ED'li hasta ilk seçilen tedavi ile başarılı olunmaması durumunda ilaç değişimi yerine doz ayarlanması yapılarak başarı sağlayabilmektedir.

Bu çalışmanın kısıtlayıcı yönü bir PDE5i'den diğerine geçimin nedeninin tam olarak ortaya konulamamasıdır. Diğer bir olumsuz tarafı ise, çalışmanın tadalafil (2002) ve vardenafil'in (2003) İngiltere'de piyasaya çıkışından hemen sonra yapılmış olmasıdır. Bu durum da ilaç tercihinin etkileyebilmektedir. Bu ilaçlar piyasada yeterli güce sahip olduğunda yeni bir çalışma yapılması daha uygun olacaktır.

Sonuç olarak sildenafil ile başlanan ED tedavisi en az PDE5i değişim oranına sahiptir.

Çeviri:

Dr. Ahmet Hacısalihoğlu, Prof. Dr. M. Murad Başar
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erektile disfonksiyonlu erkeklerde kronik tadalafil kullanımı ve endotel fonksiyonundaki düzelme arasındaki ilişki: Bir pilot çalışma

Aversa A., Bruzich R, Pili M., Rosano G, Spera G
Int J Impot Res 19; 200-207, 2007.

Vasküler endotel fonksiyonlarındaki bozulmanın ateroskleroz gelişmesindeki ilk basamak olduğu bilinmektedir. Kardiyovasküler risk faktörü ve vasküler hastalığı olanlarda erektile disfonksiyon (ED) sık olarak izlenmektedir ve bu hastalarda cinsel uyarılara karşı penil vasküler yanıtta bir azalma ile endotelial disfonksiyon önemli bir anomalidir. Son dönemlerde, ACE inhibitörleri ile uzun süreli anti-hipertansif tedavinin vasküler yapının regresyonunu önlediği ve ortalama arteriyel basıncı azalttığı belirtilmiştir. Bir başka çalışmada ise kısa süreli anti-hipertansif tedavi ile birlikte lipid düşürücü statin grubu ilaçların birlikte kullanımının penil vasküler yapı üzerine düzelme sağladığı gösterilmiştir. ED dikkate alınmaksızın artmış kardiyovasküler risk faktörlü erkeklerde tadalafil tedavisi kesilmesinden 15 gün sonrasında dahi damar duvarlarında belirgin etki ve devam eden yeniden düzenlenme ortaya konulmuştur.

Bu çalışmada, ED nedeni ne olursa olsun düzenli tadalafil kullanan hastalarda endotelial ve arteriyle fonksiyonlardaki iyileşmenin lüzum halinde (on-demand=OD) tadalafil kullanımının devamlı kullanıma göre etkili olup olmadığı ve bu fonksiyon düzelmesinin endotel fonksiyon belirteci olarak gösterilip gösterilmeyeceği amaçlanmıştır.

Bu çalışma randomize, karşılaştırmalı, açık uçlu olarak planlandı. Bu çalışmada daha önce herhangi bir fosfodiesteraz inhibitörüne yanıt veren ED'li hastalarda 4 hafta süreyle 20 mg OD ve gün aşırı tadalafil verilerek kavernoöz endotel üzerindeki etkileri incelendi. Medikal anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri ve EKG başlangıçta yapıldı. Tedavi kriterlerine uyanlar rasgele iki tedavi şekline birine alındı. Etkinlik her tedavi dönemi sonunda ve tedavi bitiminden sonraki 15 günde endotelial fonksiyon belirteçleri izlenerek ölçüldü. Yan etkiler tedavi süresince, 1-2 haftalık wash out periyodunda ve tedavi sonrası dönemde değerlendirildi. İlk dönem 4 haftalık değerlendirme periyodu idi. Daha sonra 4 haftalık OD veya gün aşırı tadalafil 20 mg uygulanan tedavi dönemi gelmekteydi. İki

haftalık bekleme dönemi sonrası 4 haftalık ikinci tedavi dönemi başladı. Hastalara herhangi bir diyet ya da alkol kısıtlanması yapılmadı. OD kullanım ayda maksimum 8 dozla cinsel aktivite öncesi uygulandı. Gün aşırı kullanımda ise 20 mg tadalafil cinsel aktivite dikkate alınmadan uygulandı.

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri, hafif/orta ve şiddetli ED'ni olan ve bu problemi en az 3 ay süre devam eden hastalar dahil edildi. Hastalara başlangıç değerlendirilmesinde SI-EDY anketi uygulandı. Çalışmadan çıkarılma kriterleri nitrat kullanımı, kanser kemoterapisi alanlar, anti-androjen kullananlar, semptomatik konjestif kalp yetmezliği olanlar, hiper-homosistinemisi olanlar, karnitin, omega-3 ve arginin gibi endotel bağımlı vazorelaksasyon yapan ajanlar kullananlar olarak belirlendi. Daha önceden başka bir PDE-5 inhibitörü kullananlar, statin, anti-hipertansif kullananlar, hipoglisemik ajan kullananlar çalışmadan çıkartılmadı. Kavernoöz arter reaktivitesinin değerlendirilmesi: Hastalara tedavi başlangıcı, her bir tedavi periyodu bitimi ve tedaviden 2 hafta sonra olmak üzere toplam 6 ölçüm yapıldı. Her ölçümde Virag ve ark.'nın modifiye ettiği şekilde kavernoöz arter FMD'si ölçüldü. Aynı zamanda C-reaktif protein (CRP), endotelin-1 (ET-1), Vasküler hücre adezyon molekül (VCAM) ve Hücre içi hücre adezyon molekülü (ICAM) seviyeleri ölçüldü. Kavernoöz arter FMD ölçümünde intima-media kalınlığı (IMK) dikkate alındı. IMK 0,9'un altında ise normal, 0,9-1,2 arasında ise artmış kalınlık, 1,3'ün üzerinde ise plak olarak değerlendirildi.

Çalışmaya 20 hasta alındı. En sık görülen yan etkiler dispepsi, baş ağrısı, sırt ağrısı ve miyalji idi. Priapizm olgusu ile karşılaşmadı. Organik ve psikolojik ED hastalarının hiçbirinde endotelial fonksiyon açısından bir fark yoktu.

Hiperemik kavernoöz arter çapları gün aşırı kullananlarda 4 hafta sonunda anlamlı düzeyde artarken, OD kullananlarda artış izlenmedi. Flask konumda kavernoöz arter

akımının gün aşırı kullananlarda arttığı görüldü. Fakat aylık başarılı cinsel ilişki sayısında her iki grupta arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

Yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakan olmadı. İnsülin seviyesinin gün aşırı kullananlarda arttığı görüldü. CRP, ICAM, VCAM ve ET-1 düzeylerinde gün aşırı kullananlarda artış saptandı. Bu bulgular tedavi kesildikten sonraki 2 hafta devam etti. Karotid arter çapı gün aşırı kullananlarda artarken, OD kullananlarda değişmedi. SIEDY sorgulaması ile sabah ereksiyonları gün aşırı kullananlarda artarken, OD kullananlarda değişmedi. Tedavi kesildikten iki hafta sonra da bu bulgular devam etti.

PDE5 inhibitörü tadalafilin kronik kullanımı farklı etiyolojili ED'li hastalarda endotelial fonksiyonu iyileştirmektedir. Elde edilen sonuçlar 5-10 mg günlük dozun iyi tolere edildiğini ve ED'nin düzeldiğini ortaya koymaktadır. Diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi gibi komorbiditesi olan ED'li hastalarda tadalafil diğer yöntemlere göre ek vasküler etkilere sahiptir. Ayrıca, sabah ereksiyonlarındaki düzelmenin OD kullanan hastalara oranla, son organ oksijenasyonunda artış ve erektil fonksiyonun rehabilitasyonunda düzelme sağladığı ortaya konulmuştur.

Çeviri:
Dr. Timuçin Şipal, Prof. Dr. M. Murad Başar
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Hastalar ve partnerlerin her ikisinde tedavi başarısı ile ilişkili vardenafil tedavisi ile erektil fonksiyonda düzelme

Ralph D., Eardley I., Kell P., Dean J., Hackett G., Collins O., Edwards D.
BJU Int 100; 130–3, 2007.

Eretil disfonksiyon (ED) hastanın yaşam kalitesi (QoL) üzerine önemli etkileri olan bir durumdur. ED'nin QoL üzerine etkisi genç erkeklerde ve komorbiditesi olanlarda daha yüksektir.

ED'nin klinik araştırmaları ve tedavisi erkek cinsel fonksiyonu üzerine yoğunlaşma eğilimindedir. Fakat ED'nin erkeğin QoL'si yanı sıra partnerin QoL'si ve cinsel iyilik hissi üzerine de etkisi vardır. ED'li erkeklerin kadın partnerlerinde cinsel fonksiyon bozukluğu partnerlerinde ED olmayan kadınlardan daha fazladır.

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5i) ED tedavisinde ilk seçenektir. Vardenafil hızlı etki başlangıçlı, uzun süreli etkili ve selektif bir PDE5i'dür.

Bu çalışmada, ED'li erkekler ile partnerlerinde vardenafil tedavisinin erektil fonksiyon ve tedavi başarısı (QoL üzerine olan etkisi) üzerine olan etkisi değerlendirildi.

Çalışma randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli ve ilişki öncesi vardenafil (5, 10 ve 20 mg) kullanımı ile düzenlenmiş bir çalışmadır. Değerlendirme aşağıdaki kriterlere göre hastaların 12 alt grupta sınıflandırılması ile yapıldı: Yaş (65 altı ve üzeri olanlar); Epidemiyolojik Çalışmalara Merkezi Kısa Depresyon Skoru (CES-D) (16 altı ve üzeri olanlar), ED tipi (organik, psikojenik, mikst olanlar); ED süresi (3 yıl altı ve üzeri olanlar); Uluslar arası Eretil Fonksiyon (IIEF) skoruna göre sırası ile 0–10, 11–16 ve 17–25 olmak üzere ED ciddiyeti (hafif, orta ve ciddi olanlar).

Başlangıçta hastalara randomize vardenafil ve plasebo tedavileri başlandı. İlk 4 hafta boyunca vardenafil 10 mg uygulandı. Sonraki 8 hafta boyunca hastaların vardenafil doz titrasyonu yapıldı. Daha sonraki 14 hafta boyunca ise tercih ettikleri dozda tedavileri yapıldı. Hastalar 4, 8, 12, 18 ve 26. haftalarda kontrole çağrıldılar. Kontroller sırasında IIEF, Eretil Disfonksiyonun Yaşam Kalitesine Etkisi (ED-EQoL), Eretil Disfonksiyon Tedavi Başarısı Envanteri (EDITS), CES-D, Genel Etkinlik Sorgulaması (GEQ) ve Genel Değerlendirme Sorgulaması (GAQ) ve Seksüel İlişki Profili 2 (SEP2) ve SEP3 sorgulamaları yapıldı.

Çalışmaya 682 hasta dahil edilmiş, ancak bunların

392'si çalışmayı tamamlamışlardır. Ortalama tedavi süresi vardenafil kullanan hastalarda 157.4, plasebo kullananlarda ise 102.7 gün olarak hesaplanmıştır. On sekizinci haftada yapılan değerlendirmede IIEF-EF skoru vardenafil kullanan hastalarda 12.70 artış gösterirken, plasebo kullananlarda 1.69 artış gösterdi. Bu iki artış değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Vardenafil ile plasebo sonuçları 18 ve 26. haftada karşılaştırıldığında IIEF, EDITS ve CES-D skorları arasında anlamlı fark vardı. Hastaların IIEF-EF skoru ile EDITS skoru; hastaların EF ve partnerlerinin EDITS skoru ve hasta ve partnerlerinin EDITS skorları arasında 18. ve 26. haftalarda anlamlı lineer korelasyon izlendi. Tüm EDITS skorlarındaki iyileşmeye ilave olarak vardenafil ile tedavi edilen hastaların partnerlerinde cinsel olarak arzulanır olma durumunda iyileşme duygusu artış gösterdi. Bu soruya 26. haftada verilen olumlu yanıt oranları vardenafil grubunda %67.8 iken, plasebo grubunda %39.5 idi. Her iki grubun tedavi öncesi ED-EQoL skorları arasında fark yoktu.

Vardenafil grubunda %56.9 ve plasebo grubunda %35.3 olarak bildirilen yan etkilerin çoğu hafif-orta olup, vardenafil grubunda %2 ve plasebo grubunda %6.7 oranında ciddi yan etki izlenmiştir. Tedavi ile ilişkili yan etki insidansı vardenafil grubunda %36 ve plasebo grubunda %12.7 olarak saptanmıştır. Vardenafil kullananlarda en sık yan etki baş ağrısı ve kızamık idi. Anormal EKG bulgusu vardenafil kullananlarda %11.8 ve plasebo kullananlarda %11.2 idi. Yan etkilere bağlı olarak tedaviyi terk eden hasta sayısı vardenafil kullananlarda 5 (%1.1), plasebo kullananlarda 2 (%1.3) idi. Ciddi yan etki ise vardenafil grubunda %2.2 ve plasebo grubunda %3.3 olarak izlendi.

Bu çalışmada, tercih edilen vardenafil dozu ile 18. ve 26. haftalarda erektil fonksiyonda plasebo ile karşılaştırıldığında hem hastalarda hem de partnerlerinde belirgin düzelme sağlandığı gösterilmiştir.

Çeviri:

Prof. Dr. M. Murad Başar

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Yaşlı toplumda sildenafil sitrat kullanımının etkinliğinin ve güvenilirliğinin analizi

Müller A, Smith L, Parker M, Mulhall JP
BJU Int. 2007 Jul;100(1):117-21

Eretil işlev bozukluğu (ED), erkekleri en sık etkileyen kronik hastalıklardan birisidir ve yaşlanmayla birlikte prevalansı artmaktadır.

Yapılan tüm epidemiyolojik çalışmalar yaşlanma ile ED prevalansı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Gözlemlere göre 60 yaşından sonra ED oranı diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi komorbiditelerden bağımsız olarak artış göstermektedir.

1998 yılında kullanıma girdiğinden beri fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5İ) ED hastalarında ilk basamak tedavi olarak kabul görmüştür. Bu çalışma sildenafilin yaşlı hasta grubunda etkinliğinin ve güvenilirliğinin tanımlanması amacıyla yapılmıştır.

Altmış yaş üzerinde sildenafil kullanan hastaların yaş, ED süresi, takip süresi, komorbidite faktörleri ve alt üriner sistem semptomlarını (AÜSS) içeren veritabanı oluşturuldu. Hastalar yaşlarına göre 3 gruba ayrıldılar (60-69 [grup 1], 70-79 [grup 2], ≥ 80 [grup 3]).

Sildenafilin etkinliği Uluslararası Eretil İşlev İndeksi (II-EF) ile değerlendirildi. Güvenilirlik araştırması olarak hastalara her kontrolde herhangi bir istenmeyen etki olup olmadığı soruldu. Üç grup arasındaki farkların değerlendirilmesinde ANOVA kullanıldı.

167 hastanın verileri toplandı (ortalama yaş 72, SD:9). Tüm gruplarda ortalama vasküler komorbidite sayısı 2 idi ve gruplar arasında eşit olarak dağılmaktaydı. Hastaların %46'sında AÜSS mevcuttu ve yaşla birlikte AÜSS varlığı anlamlı olarak artmaktaydı

Birinci grupta sildenafille olumlu cevap açısından diğer 2 gruba göre belirgin fark saptandı ($p<0.05$). Sildenafil kullanımıyla tüm gruplarda eretil işlev (EF) skorunda artış görüldü. EF skorunda ortalama fark tüm gruplar ele alındığında 5,7 idi ve en yüksek fark grup 1'de gözlemlendi ($p<0.01$). Sildenafil kullanımıyla 1. grupta %46, 2. grupta %42, 3. grupta ise %36 hastanın EF skoru normal kabul

edilen seviyeye indi.

Hastaların %18'inde baş ağrısı, %8'inde ateş basması ve dispepsi, %5'inde nazal konjesyon ve %2'sinde görme bozukluğu görüldü. İstenmeyen etkiler açısından gruplar arasında fark yoktu. Hastaların 3'ü (%1,8) çalışma sırasında tedaviyi bıraktı.

Plasebo kontrollü çalışmalarda sildenafilin diyabetik, iskemik kalp hastalığı olan ve antihipertansif kullanan hastalarda uzun süreli kullanımda etkili ve iyi tolere edilebilen bir ajan olduğu rapor edilmiştir. Çalışmanın sonuçları da bulguları desteklemektedir. Altmış yaş üzeri erkeklerde tedaviye genel yanıt oranı %54 olmakla birlikte yaşın artmasıyla (özellikle 80 yaş üzerinde) yanıt oranı belirgin olarak düşmektedir. Eretil işlev skorlarındaki düzelme açısından da yaş grupları arasında belirgin fark mevcuttur.

Sildenafil ile yapılan çalışmalarda bildirilen istenmeyen etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Çok merkezli, plasebo kontrollü ve esnek dozlu bir çalışmada sildenafil grubunda doza bağımlı yan etki oranı %60 iken ilginç şekilde plasebo grubunda da %41 olarak bulunmuştur. Beş adet çift kör, plasebo kontrollü çalışmanın meta analizinde diyabet hastalığı olan ve olmayan 65 yaş üstü hasta grubunda sildenafil ile plasebo arasında ereksiyon açısından belirgin fark görüldüğü rapor edilmiştir. Tüm bu veriler çalışmanın sonuçlarıyla uyum içindedir. Yaşın artması ile istenmeyen etki profilinde veya dağılımında değişiklik gözlenmemiştir.

Yaşlı toplumda ED tedavisinde PDE5 inhibitörleri birinci seçenek olarak kullanılmalıdır. Sildenafil, ED bulunan yaşlı hastalarda, minimal istenmeyen etki profili ile güvenli ve etkili olarak kullanılabilir.

Çeviri:

Yrd. Doç Dr. Levend Özkan, Prof. Dr. M. Melih Çulha
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Konjenital penil kurvatur: Penis kısalmasını önlemek için dermal greftleme yöntemi

Simonato A, Gregori A, Ambrosi C, Ruggiero G, Traverso P, Carmignani G.
European Urology 51(5):1420-7, 2007

Nesbit ameliyatı veya tunika albuginea plikasyonu, konjenital penil kurvatur (KPK) olgularında en çok kullanılan cerrahi yöntemdir ve özellikle kurvatur ve/veya rotasyonun fazla olduğu olgularda penis boyutunda kıalmaya neden olmaktadır. KPK olgularındaki penis uzunluğu genellikle ortalamanın üzerinde olmakla birlikte peniste oluşacak kısalma hastalar tarafından çoğu kez iyi tolere edilmektedir. Doğumsal veya kazanılmış penis eğriliklerinin düzeltilmesinde penisin kısa tarafının çeşitli otolog veya sentetik malzemeler ile greftlenerek uzatılması gibi muhtelif rekonstrüksiyon teknikleri önerilmiştir. Peyronie olgularında penisin kısalmasını önlemek amacı ile uygulanan greftleme yöntemleri sonrasında greftin büzülmesi ve venöz fonksiyon bozukluğu gelişmesi gibi nedenlerden dolayı kötü anatomik ve fonksiyonel sonuçlar görülebilen, KPK için uygulanan greftleme yöntemleri sonrasındaki erektil fonksiyonlar ile ilgili bilgilerimiz henüz tam değildir. Bu çalışmada penisteki kısalma riskinden dolayı basit plikasyon yöntemlerini reddeden ve Nesbit yöntemi ile birlikte dermal greftleme uygulanan genç KPK olgularındaki sonuçlar sunulmaktadır.

Çalışmaya 1995-2004 yılları arasında KPK nedeni ile opere edilen ve ortalama yaşları 26.6 (19-36) olan 15 olgu alınmıştır. Olguların 9'unda penis uzunluğu normalin altında (<12cm), 2 olguda normal (12-13 cm) ve 4 olguda ise normalin üzerinde (>13 cm) idi. Altı olguda basit sol yana eğrilik, 3 olguda basit sağ yana eğrilik, 4 olguda aşağı ve sol yana eğrilik, 1 olguda aşağı ve sağ yana eğrilik ve 1 olguda da basit aşağıya doğru eğrilik mevcut idi. Aşağıya doğru eğrilik olan olgularda klasik cerrahi tekniğe ek olarak ayrıca ürotrolizis de uygulandı. Diseksiyonu takiben tunika albuginea üzerine 1 veya 2 adet yatay kesi yapılarak inguinal bölgeden alınan greft uygulandı ve greftleme ile eğrilik tam olarak düzelmediğinde ek olarak Nesbit plikasyonu yapıldı. Operasyon sonrası hastalar 3, 6 ve 12 inci aylarda rezidüel kurvatur, penis boyutları ve

erektil fonksiyon açısından değerlendirildi. Ayrıca, ulaşılabilen tüm olgular 2006 Ekim ayında yine aynı parametreler ile kontrol edildiler.

Bir olguya 1 greft (%6.6), 4 olguya ise 2 adet greft (%26.6) yerleştirildi. Yedi olguda (%46.6) 1 adet greft ile birlikte tunika plikasyonu ve 3 olguda ise (%20) 2 adet greft ile birlikte plikasyon uygulandı. Ortalama operasyon süresi 130 dakika olup (100-150) 5 olguda ayrıca ürotrolizis yapıldı. Ameliyattan sonraki 3'üncü ayda olguların tümünde, 6'ıncı ayda 7 (%46.6) ve 12'inci ayda ise 1 olguda (%6.6) minimal rezidüel kurvatur saptandı. Ölçülen penis uzunluğu 4 olguda aynı kalırken (%26.67) 11 olguda artış gösterdi (%73.33). Erektil fonksiyonun değerlendirilmesinde kullandığımız IIEF-5 skorlamasının henüz bilinmediği 2000 yılı öncesinde opere edilen 6 hasta operasyon sonrası normal erektil fonksiyon tariflerken, IIEF-5 ile incelenen 9 olguda operasyondan 12 ay sonraki ortalama skor 22.77 (20-24) olup pre-operatif skor ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur (p=0.69).

Toplam 15 olgudan 8 tanesine 2006 Ekim ayında tekrar ulaşılabildi. Ölçülen penis uzunluğu 3 olguda (%37.5) aynı iken 5 olguda (%62.5) artmış idi. Hiçbir olguda penis kısalması saptanmadı. Ekim 2006'daki ortalama IIEF-5 skoru 23 (22-24) idi ve 7 olgu operasyon öncesi de IIEF ile değerlendirilmişti. Bu 7 olgunun operasyon öncesi ile operasyon sonrası geç dönem skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.68).

KPK olgularında tedavinin amacı eğriliği ortadan kaldırarak doğal bir ereksiyon sağlamaya çalışmaktır. Bu amaçla tek başına Nesbit ve modifikasyonları kullanılmakla birlikte, penis boyutlarında kısalma ve rezidüel kurvatur gibi komplikasyonlar %10- 64 oranlarında bildirilmiştir. Günümüzde özellikle Peyronie olgularında ven greftleri başarı ile kullanılmakta ve bu şekilde penis kısalması minime indirilmektedir. Dermal greftler elastikiyetleri açısından tunika albuginea'ya benzer bir doku yapısı göstermekte

ve istenen boyutta elde edilerek kolayca hazırlanıp uygulanabilmektedir.

Çalışmamızda, hiçbir olguda penis boyutlarında azalma nedeni ile rahatsızlık oluşmamış olması ve erken dönemde önemli bir komplikasyon görülmemesi göz önüne alındığında, dermal greftin seçilmiş olgularda KPK tedavisi için uygun bir materyal olduğunu söylemek mümkündür. Ereksiyon fizyolojisi ve venöz blokaj açısından bakıldığında doku elastikiyeti ve uyumu nedeni ile dermal

greftlerin ereksiyon kalitesini etkilemeyeceğini düşünmekteyiz. Özellikle penis boyutlarındaki kısıalma riskini kabul etmeyen seçilmiş KPK olgularında dermal greftleme, tek başına veya Nesbit yöntemi ile kombine edilerek başarı ile kullanılabilir.

Çeviri:

Prof. Dr. Tahir Turan

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Peyronie hastalığı cerrahisinde greft materyalleri

Geniş Kapsamlı Derleme

Kadioğlu ve ark. J Sex Med 2007; 4: 581-595

Bu derlemede, Peyronie cerrahisinde kullanılan greft materyalleri tüm yönleriyle özetlenmektedir. Bu amaçla Eylül 2006'ya değin tüm MEDLINE taranmıştır. Önceki çalışmaların ışığında materyaller 3 kategoriye ayrılarak incelenmiştir. 1- Otolog greft materyalleri 2- Ekstrasellüler matriks dokuları (ESM) 3- Sentetik materyaller

1- Otolog greft materyalleri

Bu başlık altında dermis, tunika vajinalis, safen ven, tunika albuginea, fasya lata, rektus kılıfı ve bukkal mukoza incelenmiştir. Yazarların bu seçeneklere ait değerlendirmeleri özetle şu şekildedir;

Dermal greft yüksek oranda erektil disfonksiyona (ED) yol açması nedeni ile popülaritesini yitirmiştir. Tunika vajinalis, ventral insizyonla dorsal plaklara ulaşmanın zorluğu ve greft kontraktürü riski nedeni ile uygun bir materyal değildir. Fasya lata kolay ve istenildiği kadar elde edilebilen bir dokudur ancak kolaylıkla endotelizasyona yol açabilmektedir. Rektus kılıfı dorsal lamina ile tunika albuginea'ya en çok benzeyen dokudur. İskemiye uğrama şansı düşüktür. Bukkal mukoza ile son derece başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Ancak ağız içinde his kaybı ve daralmaya yol açma gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. Tunika albuginea, eksize edilen proksimal korpusta daralmaya yol açtığından sadece küçük korporal defektlerde kullanılmalıdır. Nesbit prosedürü ile birlikte kombine kullanımında ise karşı tarafa kullanılacak materyal her zaman yeterli olmamaktadır.

Otolog materyaller arasında en sık ve uzun süreli deneyim safen vene aittir. Yüksek kompliyans oranına sahiptir. Endotelinden salınan nitrik oksitin antikoagülan özelliği greft altında hematoma oluşumunu önlemekte ve erektil fonksiyona katkı sağlayabilmektedir. Plak insizyonu ve safen ven grefti kullanımı tekniği ile çok başarılı sonuçlar alınmıştır. Ven grefti kullanımı ile veno-oklüzif tip ED oluşumu konusu; pre-operatif durum, komorbiditeler, nöro-

vasküler düğümün diseksiyonu ve hasta beklentileri gibi çok sayıda faktöre bağımlı olduğundan kesin bir yargıya varmak mümkün değildir. Lokal fibrozis yaratmaları ve kavernoöz dokuda fokal kayba yol açmamaları nedeni ile en avantajlı greft olarak gözükmektedir. Derlemeyi yapan yazarlar bu nedenle safen veni en uygun otolog materyal olarak tanımlamaktadırlar.

2- Ekstrasellüler Matriks Dokuları

Günümüze değin sadece perikardiyum ve incebarsak submukozası (İBS) ile ilgili uygun klinik deneyim bulunmaktadır. Kadaverik perikardın geniş greft kullanıldığı zaman yüksek oranda ED'a yol açtığı bildirilmektedir. Bu tip defektler için fasya lata ve İBS uygun alternatifler olabilir. İşlemin maliyeti göz önünde tutulması gereken bir diğer faktördür.

3- Sentetik Materyaller

Sentetik materyaller içerisinde polyester (Dakron) ve politetrafloroetilen (PTFE), tunika yerine kullanılmıştır. Enflemasyon, fibrozis, greft kontraktürü ve allerjik reaksiyon gibi dezavantajları bulunmaktadır. Yüksek oranda ED'a yol açmaları nedeniyle protez cerrahisinde remodelling dışında bu materyallerin kullanımı önerilmemektedir.

Protez Cerrahisi için Greft Materyalleri

Kompliyanslarının yüksek olmaları nedeni ile rektus fasyası ve İBS uygun greftler olarak önerilmektedir. Rektus fasyası, greft kontraktürüne yol açmamakta ve ek bir insizyon gerektirmemektedir. İBS'nin ise anti-mikrobiyal etkisi de bulunmaktadır. Safen ven grefti araya giren protez nedeni ile korporadan beslenemeyeceğinden, greft kontraktürüne yol açabileceği endişesi nedeniyle önerilmemektedir.

Sonuç

Yazarlar otolog materyallerden safen ven ve ESM do-

kularından perikadiyum kullanımı ile elde edilen sonuçların tatminkar olduğunu bildirmektedirler. En uygun greft materyali tespiti için ise materyallerin histolojik ve mekanik özelliklerini inceleyen yeni araştırmalarla ve bu çalışmaların uzun dönem sonuçlarının karşılaştırılması ile mümkün

olacağı savunulmaktadır.

Çeviri:**Yard. Doç. Dr. Serkan Deveci****Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

Alt üriner sistem semptomlu erkeklerde alfa bloker ve 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin cinsel sağlığa etkisi

Barqawi AB, Myers JB, O'Donnell C, Crawford ED.
BJU Int 2007; 100:853-857

Erektile disfonksiyon (ED), 40 yaş üstü erkeklerin yarısında çeşitli derecelerde görülen ve yaşam kalitesini önemli oranda etkileyen bir hastalıktır. İleri yaş, kalp hastalıkları, hipertansiyon, diyabet ve alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ED için önemli risk faktörleridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 8 milyon erkek AÜSS nedeniyle hekimlere başvurmaktadır. AÜSS ile ED arasındaki ilişkinin patofizyolojik temelleri araştırılmaktadır. Bu çalışma ABD'de Prostat Kanseri Eğitimi Kurulu'na kayıtlı yaşları, sigara kullanımı, iskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, geçirilmiş kalp krizleri kayıtlı 7974 erkek olguda yapılmıştır.

Kafkas, Amerikan, İspanyol, yerli ya da diğer ırklardan oluşan olgular üç gruba ayrılmış ve grupların AÜSS'leri Amerikan Üroloji Derneği-Prostat Semptom Skoru (AUA-SS) ve erektil işlevleri erkeklerde cinsel sağlık anketi (SHIM) skorları ile ölçülerek karşılaştırılmıştır. AÜSS nedeniyle tamsulosin alanlar 1. grubu (234 olgu), diğer α -blokerleri ve/veya 5 alfa redüktaz inhibitörü (5ARI) alanlar 2. grubu (291 olgu) oluştururken, AÜSS olmayan ve bunun için medikal tedavi almayan olgular 3. grubu (7449 olgu) oluşturmuştur.

Olguların ortalama yaşı 60 yıl ve gruplar arasında belirgin fark yokmuş. Grupların ortalama AUA-SS'leri sırasıyla 13, 12.1 ve 6.9 bulunurken, SHIM skorları 11.7, 12.7 ve 15.9 olarak hesaplanmıştır. Grup 1 ve grup 2 karşıla-

tırıldığında tamsulosin ve diğer alfa blokerler AUA-SS'da benzer düzelme sağlamıştır. Buna karşın tamsulosinin diğer alfa blokerlere ve 5 alfa redüktaz enzim inhibitörlerine göre SHIM skorunu önemli oranda artırdığı bulunmuştur ($p < 0.01$). AÜSS'leri daha şiddetli olan erkeklerde tamsulosinin SHIM skorunda oluşturduğu düzelme daha anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak alfa blokerler, hem AÜSS'leri hem de AÜSS ile birlikte olan cinsel bozuklukları düzeltebilir. Alfa bloker kullanımı ile cinsel işlevdeki düzelme arasında direkt nedensel ilişkinin açıklanması için randomize, çapraz geçişli klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Çevirenlerin notu: Bu çalışmada tamsulosin alan bir grup AÜSS'li olgunun cinsel işlevindeki düzelme, doksazosin, terazosin ve alfuzosin ile 5ARI'den birini alan başka bir grup AÜSS'li olgunun cinsel işlevindeki düzelme ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada kullanılan yöntem ve karşılaştırmaların sonuçlarının kanıta dayalı veriler olarak kullanılması sınırlıdır. Aynı grup ilaçların etkinliği randomize, çapraz geçişli, prospektif klinik çalışmaların sonuçları ile değerlendirilmelidir.

Çeviri:

Dr. Aytan Kar, Prof. Dr. Ramazan Aşçı
OMÜTF Üroloji AD

Başarılı testiküler sperm elde etmede belirleyici genetik faktörler

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

Spermatogenezde bozuklukların etiopatogenezi olguların yaklaşık yarısında tam olarak bilinmemekte ve idiopatik infertilite olarak tanımlanmaktadır. Spermatogenez ile ilişkili binlerce gen ilişkilendirilmiş, ancak çok küçük bir kısmı tanımlanmış ve infertil erkeklerde ortaya konmuştur. Spermatogenezle ilişkili olabilecek genlere ait mutasyonları inceleyen çalışmaların sayısındaki artışa bağlı olarak erkek infertilitesine genetik yatkınlık oluşturabilecek faktörlere olan ilgi artmaktadır. Tüm çabalara rağmen sadece bir kaç polimorfizm tanımlanabilmiştir. Bu temel olarak erkek infertilitesinin multifaktöriyel doğasına ve pek çok çalışmanın dizaynının yetersiz olmasına bağlıdır. En umut verici gen polimorfizmleri spermatogenezin endokrin kontrolünü sağlayan genler ve Y kromozomu ile ilişkili genler ile "gr/gr" delesyonlarıdır. Polimorfizmler genelde eşlik eden faktör olarak tanımlanmaktadır. Testiküler fonksiyon ve fertilité üzerine etkiler olasılıkla genetik zemin ve/veya çevresel faktörlerin etkisiyle düzenlenmektedir. Erkek infertilitesi pek çok genetik nedenle ilişkilidir. Açıklanamayan oligozospermi ve azospermisi olan infertil erkeklerde sayısal ve yapısal kromozom anomalileri saptanmıştır. Karyotip anormallikleri non-obstrüktif azospermide (NOA) %12'ye varan oranda saptanmakta ve baskın rol oynamaktadır. Y kromozomu mikrolelesyonları ise NOA'lı infertil erkeklerin %10-15'inde ve oligozospermisi olanların %5-10'unda tanımlanmıştır.

Testis belirleyici faktör geni Y kromozomu kısa kolunun proksimalinde yer alan ve SRY olarak adlandırılan bir gen tarafından kodlanmaktadır ve spermatogenez için Y kromozomu üzerinde ilave genlere gereksinim vardır. Bu genler Y kromozomu uzun kolunun distal kısmında yer almakta ve azospermik faktör (AZF) olarak adlandırılmaktadır (1). AZF bölgesinin proksimalinden distaline doğru AZFa, AZFb, AZFd ve AZFc bölgeleri yer almaktadır. Delesyon en sık AZFc bölgesinde olmakta (yaklaşık %60), ardından AZFb delesyonları ve AZFb+c veya AZFa+b+c

(%35) gelmekte ve AZFa bölgesi delesyonları çok nadir olarak görülmektedir (%5) (2). AZFc için en sık görülen delesyon klasik AZFc delesyonu olarak adlandırılmakta, AZFb ve AZFc'nin kısmi delesyonları ise "gr/gr" olarak tanımlanmaktadır. Bu delesyon tipi ana AZFc aday geninin (DAZ) iki kopyasını içerecek şekilde, AZFc geninin yarısını ortadan kaldırmaktadır. b2/b3 olarak adlandırılan başka bir delesyon AZFc geninin benzer bir kısmını ortadan kaldırmakta ve bunların infertilite üzerine etkisi bulunmamaktadır (3).

Her AZF bölgesinin spermatogenez sürecinde farklı bir rolü vardır. AZFa delesyonları germ hücrelerinin tam olarak yokluğu ve Sertoli hücrelerinin varlığı ile karakterizedir (Sertoli-cell only sendromu). AZFb delesyonları germ hücrelerinin pakiten safhasında gelişimsel duraklaması ve AZFc delesyonları ise germ hücrelerinin spermatid aşamasında maturasyon duraklaması ve bazen hipospermatogenez ile ilişkilidir. AZFa-b delesyonları ile yetersiz spermatogenez sıklıkla bildirilmektedir (4). AZFd bölgesi, AZFb ve AZFc arasında yer alır ve SY153 bu lokalizasyonla ilgili bildirilen en sık delesyondur. AZFd delesyonu olan hastalarda sıklıkla ılımlı düzeyde oligozospermi ve/veya teratozpermisi ile birlikte infertilite sorunları izlenmektedir. Bununla birlikte bazen testiküler sperm olduğu/olmadığı azospermisi ile de ilişkili olabilmektedir (5). Y kromozomu mikrolelesyonları sitogenetik, klinik veya semen analizi bulguları ile öngörülememektedir. Ciddi oligozospermisi veya azospermisi olan hastalarda PCR ile Y kromozomunun değerlendirilmesi zorunludur.

AZF delesyonlarının klinik önemi gereksiz diğer medikal veya cerrahi tedavilerden kaçınmayı sağlamasıdır (ör: varikosel tedavisi). AZFa ve AZFb delesyonları testiküler sperm eldesi açısından negatif prognostik değer taşımakla birlikte AZFc ve parsiyel AZFb delesyonu olan hastalarda %50 oranında testiküler sperm eldesi şansı vardır. Sonuç olarak AZF delesyonları olan oligozospermik hastalar-

da sperm dansitesinin belirgin şekilde azalma riski vardır, bu yüzden TESE yerine sperm kriyoprezervasyonu fertilité için non-invaziv bir tercih olacaktır.

Klinefelter sendromu (KF) en sık rastlanan seks kromozom anomalisidir. Erkek fenotipinde %0.07 oranında saptanmaktadır. Bununla birlikte azospermik erkeklerde %11 oranında tanı konulmaktadır. Çoğu olguda genotipik anormallik 47,XXY olmakla birlikte KF'li %10 oranında hasta 47XXY ve 46XY mozaiktir (6). Genel düşünce mozaik olmayan KF'li erkeklerin steril olduğu şeklindedir. Bununla birlikte, mozaik olmayan KF'li hastaların testislerinde küçük spermatogenez odağı olabilmektedir ve non-mozaik 47 XXY'li hastada ilk gebelik 1997'de bildirilmiştir (7). Non-mozaik KF'li azospermik hastaların %50-70'inde testiküler sperm bulunabilmektedir. Hasta yaşı, testis volümü, FSH, FSH/LH oranı, testosteron düzeyi testiküler sperm varlığı için klinik olarak anlamlı göstergeler değildir. En iyi gösterge faktör testiküler histolojide sperm saptanmasıdır. Non-mozaik KF'li hastalarda testiküler histolojide geniş alanlarda Leydig hücreleri ve sklerotik tübüller ile çok küçük alanlarda spermatogenez izlenmektedir (8). KF'li hastalarda TESE için doğru zaman açısından bir tartışma vardır. Damanin ve Seo yaptıkları çalışmalarda, TESE erken yaşlarda planlandığı takdirde daha genç hastalarda başarılı sonuçlar alındığını, çünkü pubertenin başlangıcın-

dan sonra testislerin küçüldüğünü ve sertleştiğini belirtmişlerdir (9-10). Diğer taraftan, Schiff ve ark. yaştan gösterge bir faktör olmadığını, uzun dönem testosteron tedavisinin ise hipotalamo-hipofizer aksı baskılayarak TESE sonuçlarının başarısını azaltabileceğini belirtmişlerdir. Bu hastalarda spermatogenezin geri dönüş sürecinin beklenmesi yararlı olabilir (11). Anormal testosteron/östrojen oranına sahip hastalarda, aromataz inhibisyonu spermatogenezin restorasyonunda iyi bir alternatif olabilmektedir (12). Non-mozaik KF'li hastalarda taze ya da dondurulmuş spermle elde edilen ICSI sonuçları karşılaştırılabilir olmasına karşın, dondurma-çözünme sonrası azalmış sperm sayısı başarıyı azaltabilir. Ayrıca genç hastalar ilerleyen yaşla spermatogenezde ilerleyici bozulma nedeniyle sperm dondurulması için teşvik edilmelidir.

Vaz deferenslerin konjenital yokluğu (CBAVD) infertile erkeklerde %1 oranında saptanmakta ve genetik analizler CBAVD'nin kistik fibrosis ile sıkı bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Genellikle CBAVD'li hastalarda sperm üretiminin normal olduğu ve beraberinde obstrüktif azospermi olduğu kabul edilse de TESE ile normal spermatogenez saptanabilmektedir. Bazı olgularda, CBAVD'li olgularda varikosel veya AZF delesyonu gibi genetik durumlara bağlı olarak testiküler azospermi riski olduğu akılda tutulmalıdır (13).

Kaynaklar:

1. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the non-fluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum. Genet.* 34:119-124, 1976.
2. Krausz C. Y chromosome and male infertility. *Andrologia* 37: 219-223, 2005.
3. Repping S, van Daalen SK, Korver CM, Brown LG, Marszałek JD, Gianotten J, Oates RD, Silber S, van der Veen F, Page DC, Rozen S. A family of human Y chromosome has dispersed throughout northern Eurasia despite 1ç8-Mb deletion in the azospermic factor c region. *Genomics* 83: 1046-1052, 2004.
4. Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Molecular screening for Yq microdeletion in men with idiopathic oligozoospermia and azospermia. *J. Biosci.* 28(2): 163-168, 2003.
5. Kent-First M, Muallem A, Schultz J, Pryor J, Roberts K, Nolten W, Meisner L, Chandley A, Gouchy A, Jorgensen L, Havighurst T, Grosch J. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y chromosome microdeletion detection. *Mol. Reprod. Dev.* 53: 27-41, 1999.
6. Brugh VM, Maduro MR, Lamb DJ. Genetic disorders and infertility. *Urol Clin N Am* 30: 143-152, 2003.
7. Palermo GD, Schlegel PN, Colombero LT, Zaninovic N, Moy F, Rosenwaks Z. Aggressive sperm immobilization prior to intracytoplasmic sperm injection with immature spermatozoa improves fertilization and pregnancy rates. *Hum Reprod* 11: 1023-1029, 1996.
8. Vernaev V, Staessen C, Verheyen G, van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients? *Hum Reprod* 19(5): 1135-1139, 2004.
9. Damani MN, Mittal R, Oates RD. Testicular tissue extraction in a young male with 47,XXY Klinefelter's syndrome: potential strategy for preservation of fertility. *Fertil Steril* 76: 1054-1056, 2001.
10. Seo JT, Park YS, Lee JS. Successful testicular sperm extraction in Korean Klinefelter syndrome. *Urology* 64: 1208-1211, 2004.
11. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel P. Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 6263- 6267, 2005.
12. Raman JD, Schlegel P. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 167: 624-629, 2002.
13. Meng MV, Black LD, Cha I, Ljung BM, Pera RAR, Turek PJ. Impaired spermatogenesis in men with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod* 16(3): 529-533, 2001.

Sperm hücrelerinde apoptoz

Yrd. Doç. Dr. Elvan Ok¹, Yrd. Doç. Dr. Zehra Safi Öz²

Zonguldak Karaelmas Ünv. Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD¹, Tıbbi Biyoloji AD²

Apoptoz ve nekroz, hücre ölümünün iki formudur. Nekroz, fizyolojik olmayan etkiler sonucu gelişen ve yangıya neden olan hücre ölümüdür. Apoptoz ise çevre dokularda yangı olmaksızın tek hücreyi etkileyen fizyolojik olarak programlanmış hücre ölümüdür (1-3). Apoptotik hücrelerde plazma membranları sağlamken, nekrotik hücrelerde plazma membranları bütünlüğünü kaybeder (2,4). Apoptoz ultrastrüktürel olarak bir dizi morfolojik ve biyokimyasal değişikliklerle karakterizedir. Apoptotik hücrelerde kromatin yoğunlaşması ile çekirdek ve sitoplazma membranlarının kaynaşması söz konusudur. Bu sürecin sonunda çekirdek fragmantasyona uğrar ve tüm hücre fragmanları apoptotik cisimlere dönüşür (6).

Rutin semen analizi erkek infertilitesinin klinik açıdan değerlendirilmesine yardımcı olan noninvaziv bir testtir (7-9). Semen analizinde volüm, renk, viskozite, pH, konsantrasyon, hareket ve morfoloji değerlendirmesi yapılmaktadır (7). İnfertilite nedenlerinin yaklaşık yarıdan fazlasının erkek kaynaklı olduğunun saptanmasından sonra yeni yöntemlerin geliştirilmesi, sperm fonksiyonları hakkında bilgilerin artırılması gereğini doğurmuş ve erkek infertilitesinde klinik tanının önemi daha da artmıştır (10). Dolayısıyla sperm apoptozu konusu da gündeme gelmiştir. Sperm apoptozu ve sperm DNA'sında hasar ise erkek infertilitesinin potansiyel ve kullanışlı belirleyicileri olarak kabul edilir. Apoptoz ile ortaya çıkan, germ hücre kaybı spermatogenez sırasında oluşan dominant bir süreçtir ve p53, p21, kaspaz, bc1-2 ve Fas düzeylerince değişik yollarla ayarlanır (6,11-15). Spermiyogram sonuçları normal olan örneklerde Fas ekspresyonlu sperm sayısı düşük, fakat anormal parametrelili örneklerde yüksek bulunmuştur (2,16).

İlk olarak 1993 yılında Gorczyca ve arkadaşları, anormal sperm hücrelerinde somatik hücrelerin apoptozu için karakteristik olan DNA zincir kırıklıklarını ve DNA in-situ denatürasyonunda sensitivite artışını göstermişlerdir. Bu

yazarlar, somatik hücrelerde DNA hasarına yol açan endojen endonükleaz aktivitesinin, reproduktif havuzdan hasarlı germ hücrelerinin elenmesinden sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir (17,18).

Germ hücreleri üzerinde hafiften orta dereceye kadar olan genotoksik ve sitotoksik etkiler apoptozu indüklemektedir. Somatik hücrelerden farklı olarak ejakülat sperminin apoptozu uğrama kapasitesi tam olarak bilinmemektedir (2,16,19).

Erkek infertilitesi apoptotik belirteçli spermin artan düzeyi ile pozitif ilişkili görülmektedir (2,20). İmmatür sperm varlığının ejakülat sperminde artan apoptotik belirteç düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (2,21). Apoptozun hasarlanmamış DNA'lı sperm hücrelerinin seçimini garantileyen bir mekanizma olduğu düşünülse de apoptozla elenemeyen hasarlı sperm bir ovumu döleyebilmektedir (22,23).

Son çalışmalar, apoptozun normal spermatogenez sırasında germ hücre ölümünün mekanizmasının altında yatan nedenlerden biri olup insanları da kapsayan pek çok memeli türünde spermatogenezisi düzenleyen önemli mekanizmalardan biri olduğunu göstermektedir (12,13,17,24). Apoptoz yoğun olarak testiste spermatogoniumlarda, spermatositlerde ve spermatidlerde incelenmiş ve pek çok apoptotik faktör tanımlanmıştır. Ancak ejakülat sperminde apoptoz üzerine yapılan araştırmalar tartışmalıdır (17,25-33).

Bu derlemede embriyonik gelişim sırasında ve sonrasında gelişen normal bir olay olan apoptoz konusu fazla detaylarına inilmeden incelenecek ve sperm apoptozu genel olarak değerlendirilecektir.

APOPTOZ NASIL GERÇEKLEŞİR?

Apoptoz, iki yolla gerçekleşebilir. Birinci yolda (ekstrensek yol) tümör nekrozis faktör reseptör ailesinin üye-

leri olan reseptörler görev alır. Apoptoz, hücre ölüm reseptörleri olarak bilinen Fas ve tümör nekroz faktörün (TNFR-1) ilgili ligandları (FasL ve TRAIL) ile etkileşime girmesi sonucu indüklenir. Bu hücre yüzey reseptörleri membranda bulunur ve TNFR ailesinin üyesidirler. Fas ve TNFR-1, ligandlarıyla bağlandıklarında ölüm uyarısı alınmış olduğundan bir seri protein: protein interaksiyonlarından geçerler. Öncelikle kendilerine doğal olarak bağlı bulunan ve ölüm bölgeleri adı verilen TRADD ("TNFR-1 associated death domain") ve FADD ("Fas associated death domain") ile ilişkiye girerler. Bu ölüm bölgeleri ise prokaspaz 8'i aktiveştirerek kaspazların kaskad tarzında aktivasyonlarını başlatır. Diğer yolda (intrinsek yol) ise mitokondri görev alır. DNA hasarı, radyasyon gibi stres koşullarında mitokondriden sitokrom c salınır. Sitokrom c, kaspazlar için muhtemel bir aktivatördür. Daha sonra devreye efektör kaspazların da girmesiyle apoptoz başlar (1,34,35,36).

APOPTOZU BELİRLEME YÖNTEMLERİ

Apoptozun değerlendirilmesinde şekilsel özelliklere bakılması en güvenilir yöntemlerden biridir. Ancak değişikliklerin tek tek hücrelerde görülmesi ve saatler içinde gelişmesi nedenleri ile kolay olamamaktadır (37). Genellikle çalışmaların güvenilirliğini arttırmak için farklı yöntemlerin birkaçının birden kullanılması önerilmektedir. Apoptotik hücrelerdeki morfolojik değişiklikleri saptamak için ışık mikroskobu, elektron mikroskobu, flow sitometri yöntemleri kullanılmaktadır. Ayrıca çeşitli sitoplazmik değişikliklerin saptanması, membran değişikliklerinin belirlenmesi, apoptoz esnasında ve/veya apoptozun kontrolünde görevli çeşitli proteinlerin düzeylerinin ölçülmesi de apoptozu saptamak için kullanılan yollardır (38). Apoptozu belirlemede en sık kullanılan yöntemler DNA'daki değişikliklere dayalı olan "DNA agaroz jel elektroforezi ve TUNEL" (terminal deoxytransferase mediated bio-dUTP nick end labelling) dir (37,38). DNA internükleozomal bölgelerden yaklaşık 180- 200 baz çifti veya bunun katları boyutunda DNA parçaları oluşturacak şekilde parçalanır. Bu nedenle DNA, agaroz jel elektroforezinde merdiven örneği gösterir (39). TUNEL yönteminde DNA ipliğinde ortaya çıkan kırıkların in situ işaretlenmesi enzimatik olarak gerçekleşmektedir. Terminal deoksinnükleotidil transferaza (TdT) ek olarak DNA polimeraz, in situ olarak DNA ip-

liği kırıklarında işaretlenmiş nükleotidlerin birleştirilmesi için kullanılan bir metoddur. TdT kullanılarak yapılan son reaksiyon ISEL (in situ end labelling) ya da TUNEL (TdT-mediated dUTP nick end labelling) olarak tanımlanır (39).

Son dönemde kullanılan en önemli işaretleme yöntemlerinden biri de Annexin-V boyamasıdır. Bu boya hücre duvarının normalde iç yüzeyinde olan ancak apoptotik cisimlerde dış yüzeyde yer alan fosfatidil serinin varlığını göstermek için kullanılmaktadır (38).

Sperm apoptozunu saptamak amacıyla yapılan çalışmalara baktığımızda da çoğunlukla yukarıda belirtilen yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir. Pek çok çalışmada somatik hücrelerdeki apoptotik DNA fragmentasyonu TUNEL yöntemi ile gösterilmiş olsa da bu yöntemin matür ejakülat spermini değerlendirmede uygun olup olmadığı henüz kanıtlanmamıştır (17,40,41). TUNEL ve elektron mikroskobu kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda DNA fragmentasyonunun ejakülat spermindeki apoptoz benzeri fenomenle ilişkili olmadığı ve olasılıkla DNA paketlenme zamanına denk düşen süreçte defektif sperm matürasyonunun bir işareti olabileceği savunulmaktadır (17,42). TUNEL yöntemi ile yapılan diğer bazı çalışmalarda infertil erkeklerin ejakülat spermlerinde yüksek oranda DNA fragmentasyonu saptanmıştır (17,43,44). Fragmente DNA içeren sperm yüzdesinin IVF'de (in vitro fertilizasyon) ve ICSI'de (intrasisitoplazmik sperm enjeksiyonu) fertilizasyon oranlarıyla negatif ilişki gösterdiği saptanmıştır (17,22,45). Ayrıca yapılan başka çalışmalarda da endojen DNA çentikleri olan ejakülat sperm yüzdesi azalan fertilité ile ilişkili bulunmuştur (17,46-49).

Plazma membranı dışında fosfatidilserin maruziyetine yol açan fosfolipid asimetrisinin kaybının test edilen tüm insan hücrelerinde erken apoptoz belirtisi olduğu gösterilmiştir. Antikoagülan Annexin V, tercihen fosfatidilserin gibi negatif yüklü fosfolipidlere bağlanmaktadır (49-51). Floresansın Annexin V'ye bağlanmasıyla Annexin V, flow sitometri ile apoptotik hücreleri tanımlamak için belirteç olarak kullanılabilir. Apoptoz sırasında hücreler, plazma membranının PI'yı (propidium iodide) serbestleştirme yeteneğini yitirmeden önce Annexin V' ye bağlanır. Annexin V ve PI kombinasyonu ile boyanan hücrelerde canlı, apoptotik ve nekrotik sperm populasyonlarını aynı anda ayırmak mümkündür. Bu yöntem enzim aktivasyonu içermemekte ve önceden hücrelerin fiksasyonunu da gerektirmemektedir. TUNEL yönteminden farklı olarak bu

değerlendirme canlı spermleri değerlendirmeye olanak tanımaktadır.

Glander ve Schaller'in, 1999 yılında yaptıkları çalışmada ejakülattaki apoptotik sperm yüzdesi ile motilite arasında pozitif bir ilişki, Oosterhuis ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmada ise apoptotik sperm ile hem sperm motilitesi hem de konsantrasyonu arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (17,52,53). Bu farklı sonuçların farklı yöntem kullanımından, farklı hasta popülasyonundan veya daha büyük olasılıkla çalışmalardan birinin semen ile yapılmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (17,53).

Ayrıca Perticarari ve ark.nın 2006 yılında yayınladıkları bir çalışmada Syto 16 ve 7-amino-actinomycin-D (7-AAD) kombinasyonu ile uygulanan multiparametrik flow sitometrinin sperm apoptozunu değerlendirmede oldukça duyarlı bir yöntem olduğu savunulmaktadır (54).

Lökosit ve erkek üreme sistemi arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılmış bir çalışmada da aralarında potansiyel etkileşim olduğu gösterilmiştir (55). Ancak semende lökosit varlığı tam olarak anlaşılamamıştır. Sperm apoptozu ile seminal lökosit arasındaki ilişkiye yönelik Ricci ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı çalışmada lökosit: sperm oranı ile normal ve anormal semende apoptotik indeks arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Bu çalışmada apoptoz ile seminal lökositler arasındaki ilişki modifiye flow sitometri yöntemi ile değerlendirilmiştir (17).

SPERM APOPTOZU VE KRİPTORŞİDİZM

"İnmemiş testis" anlamına gelen Kriptorşidizm, yeni-doğan erkeklerde en yaygın görülen konjenital anomali olup infertilite ve testiküler kanser oluşumunda en önemli risk faktörlerinden biridir. Kriptorşidizmde azalan fertilitenin patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Kriptorşidik testislerdeki germ hücre sayısı postnatal yaşamın ilk yıllarında normal sınırlardadır. 1-2 yaşlarında ise germ hücre sayısı düşmeye başlar. Yaklaşık 2 yaşında tübül başına düşen germ hücre sayısı en düşük seviyeye ulaşır. Azalan fertilitenin germ hücre sayısındaki azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çünkü çok düşük total germ hücre sayısına sahip olan kriptorşidik hastaların yetişkin yaşta spermiyogram sonuçlarının kötü olduğu saptanmıştır. Kriptorşidik prepubertal erkeklerde germ hücre kaybı oldukça önemlidir. Bu kayba neden olan etkenin ne olduğu aydınlatılamamış olmasına rağmen rat testislerindeki germ hücre ölümü'nün DNA'nın internükleozomal fragmentasyonu ile karakterize olan apoptoz aracılığıyla gerçekleştiği ve dahası testislerdeki apoptozun hormonal olarak androjenler ve gonodotropinlerle düzenlendiği belirtilmiştir. Bu konuya ilişkin olarak Dunkel ve arkadaşları çalışmalarında kriptorşidizmin hCG (human chorionic gonadotropin) ile tedavisinde apoptotik germ hücre ölümünde artış olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bu tedavi biçiminin uygulamadan önce dikkatle gözden geçirilmesi gerektiği de yine aynı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Courtens ve Ploen ise laktatin in vivo koşullarda kriptorşidik rat testislerinde germ hücre kaybını baskıladığını ve spermatogenezi düzenlediğini, Erkkila ve arkadaşları ise laktatin insan testislerinde germ hücre apoptozunu baskıladığını belirtmişlerdir (56,57).

Yukarıda da bildirildiği gibi infertilite ve testiküler kanser oluşumunda en önemli risk faktörü olan kriptorşidizmde önemli rolü olan sperm apoptoz mekanizmasının aydınlatılmasının gerek konjenital anomalinin tedavisinde yeni açılımlar sağlayacağı, gerekse bu nedenle görülen infertilite ve testiküler kanser vakalarının azalmasına yardımcı olacağı düşüncesindeyiz. Ayrıca ejakülattaki spermi apoptozuna ilişkin daha detaylı çalışmaların yapılmasının bu konunun aydınlatılmasına yardımcı olacağı kanısındayız.

Kaynaklar:

1. Ulukaya E. Hücre siklusu ve apoptozis. Editörler. Engin K ve Özyardımcı N. *Akciğer Kanseri, Tanı ve Tedavide Temel İlkeler ve Uygulamalar*. Bursa, Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti, 2001. (<http://biyokimya.uludag.edu.tr/CellCycleApoptosis.pdf>)
2. Zuying C, Russ H, Alexander M, Trbovich Jan L et al. Shifren. The relationship between human sperm characteristics and sperm apoptosis: A pilot Study. *Journal of Andrology* 2006 ; 27(1).
3. Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 1980; 68: 251 -306.
4. Vermes I, Haanen C, Steffens-Nakken H, Reutelingsperger CA. Novel assay for apoptosis: Flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labeled Annexin V. *J Immunol Methods* 1995; 184: 39 -51.
5. Williams GT, Smith CA. Molecular regulation of apoptosis: genetic control on cell death. *Cell* 1993; 74: 777 -779.
6. Anzar M, He L, Buhr MM, Kroetsch TG, Pauls KP. Sperm apoptosis in fresh and cryopreserved bull semen detected by flow cytometry and its relationship with fertility. *Biol Reprod* 2002; 66: 354 -360.

7. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 4th ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1999.
8. Keel B, Webster BW. Handbook of the laboratory diagnosis and treatment of infertility. Boca Raton, Fla: CRC Press, 1990 : 4.
9. Roosen-Runge EC. Germinal-cell loss in normal metazoan spermatogenesis. *J Reprod Fertil* 1973; 35: 339 -348.
10. Allan DJ, Harman BV, Kerr JFR. Cell death in spermatogenesis. In: Porter CS, ed. *Perspective on Mammalian Cell Death*. Oxford, Oxford University Press, 1987: 229 -258.
11. Lee J, Richburg JH, Younkin SC, Boekelheide K. The Fas system is a key regulator of germ cell apoptosis in the testis. *Endocrinology* 1997; 138: 2081 -2088.
12. Sinha AP, Swerdloff RS. Hormonal and genetic control of germ cell apoptosis in the testis. *Rev Reprod* 1999; 4: 38 -47.
13. Print CG, Loveland KL. Germ cell suicide: new insights into apoptosis during spermatogenesis. *Bioessays* 2000; 22: 423 -430.
14. Martincic DS, Klun IV, Zorn B, Vrtovec HM. Germ cell apoptosis in the human testis. *Pflugers Arch* 2001; 442 :159 -160.
15. Said TM, Paasch U, Glander HJ, Agarwal A. Role of caspases in male infertility. *Hum Reprod* 2004; 10: 39 -51.
16. Sakkas D, Mariethoz E, St. John JC. Abnormal sperm parameters in humans are indicative of an abortive apoptotic mechanism linked to the Fas-mediated pathway. *Exp Cell Res* 1999; 251: 350 -355.
17. Ricci G, Perticarari S, Fragonas E, Giolo E et al. Apoptosis in human sperm: its correlation with semen quality and the presence of leukocytes. *Human reproduction* 2002; 17: 2665-2672.
18. Gorczyca W, Traganos, F, Jesionowska, H, Darzynkiewicz, Z. Presence of DNA strand breaks and increased sensitivity of DNA in situ to degeneration in abnormal human sperm cells: analogy to apoptosis of somatic cells. *Exp. Cell Res* 1993; 207: 202-205.
19. Lachaud C, Tesarik J, Canadas ML, Mendoza C. Apoptosis and necrosis in human ejaculated spermatozoa. *Human Reprod* 2004; 19: 607 -610.
20. Paasch U, Grunewald S, Fitzl G, Glander HJ. Deterioration of plasma membrane is associated with activated caspases in human spermatozoa. *J Androl* 2003;24: 246 -252.
21. Cayli S, Sakkas D, Vigue L, Demir R et al. Cellular maturity and apoptosis in human sperm: creatine kinase, caspase-3 and Bcl-XL levels in mature and diminished maturity sperm. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 365 -372.
22. Sun JG, Jurisicova A, Casper RF. Detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: correlation with fertilization in vitro. *Biol Reprod* 1997;56: 602 -607.
23. Morris ID, Ilott S, Dixon L, Brison DR. The spectrum of DNA damage in human sperm assessed by single cell gel electrophoresis (Comet assay) and its relationship to fertilization and embryo development. *Hum Reprod* 2002;17: 990 -998.
24. Bartke A. Apoptosis of male germ cells, a generalized or a cell type-specific phenomenon? *Endocrinology* 1995; 136: 3-4.
25. Tapanainen, JS., Tilly, JL., Vihko, KK, Hsueh, AJ. Hormonal control of apoptotic cell death in the testis: gonadotropins and androgens as a testicular cell survival factors. *Mol. Endocrinol* 1993; 17: 643-650.
26. Callard GV, Jorgensen JC, Redding JM. Biochemical analysis of programmed cell death during premeiotic stages of spermatogenesis in vivo and in vitro. *Dev. Genet* 1995; 16:140-147.
27. Billig H, Chun SY, Eisenhauer K, Hsueh, AJW. Gonadal cell apoptosis: hormone-regulated cell demise. *Hum. Reprod. Update* 1996; 2: 103-117.
28. Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Increased apoptosis in the contralateral testis in patients with testicular torsion. *Lancet* 1997; 350: 118.
29. Rodriguez I, Ody C, Araki K, Garcia I et al. An early and massive wave of germinal cell apoptosis is required for the development of functional spermatogenesis. *EMBO J* 1997; 16: 2262-2270.
30. Fan X. and Robaire B. Orchidectomy induces a wave of apoptotic cell death in the epididymis. *Endocrinology* 1998: 139; 2128-2136.
31. Sinha AP, Wang C, Lue Y, Johnson L, et al. Spontaneous germ cell apoptosis in humans: evidence for ethnic differences in the susceptibility of germ cells in programmed cell death.; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 152-156.
32. Jurisicova A, Lopes S, Meriano Oppedisano L, Casper RF et al. DNA damage in round spermatids of mice with a targeted disruption of the Pp1c gene and in testicular biopsies of patients with non-obstructive azoospermia. *Mol. Hum. Reprod* 1999; 5: 323-330.
33. Pentikainen V, Erkkila K, Suomalainen L, Parvonen M. et al. Estradiol acts as a germ cell survival factor in the human testis in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2000; 85: 2057-2067.
34. Kabsch K, Alonso A. The Human Papillomavirus Type 16 E5 Protein Impairs TRAIL and FasL-Mediated Apoptosis in HaCaT cells by different mechanisms. *Journal of Virology* 2002; 12162- 12172.
35. Safi Z. İnsan papilloma virusun Apoptozisle ilişkisi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Mediforum. 2007 Yayına kabul edildi.
36. Shehata M. Rel/Nuclear factor-kappa B apoptosis pathways in Human cervical cancer cells. *Cancer Cell International* 2005; 5 (10):1-13.
37. Öñiz H. Apoptoz, ölmeye yatmak. SSK Tepecik Hast Derg 2004;14(1): 1-20.
38. Kültürsay H, Kayıkçıoğlu M. Apoptoz ve kardiyovasküler hastalıklar. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2002;4:323-329
39. I. Uygulamalı moleküler teknikler ve gamet biyolojisi kursu, TUNEL Metodu, 14-27 Mayıs 2007, Antalya.
40. Manicardi GC, Tombacco A, Bizzaro D, Bianchi,PG et al. DNA strand breaks in ejaculated human spermatozoa: comparison of susceptibility to the nick translation and terminal transferase assays. *Histochem J* 1998: 30,33-39.
41. Barroso G, Morshedi M, Oehninger S. Analysis of DNA fragmentation, plasma membrane translocation of phosphatidylserine and oxidative stress in human spermatozoa. *Hum. Reprod* 2000; 15,1338-1344.
42. Baccetti B, Collodel G, Piomboni P. Apoptosis in human ejaculated sperm cells. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol* 1996; 28: 587-596.
43. Gandini L, Lombardo F, Paoli D, Caponecchia L et al. Study of apoptotic DNA fragmentation in human spermatozoa. *Hum. Reprod* 2000; 15: 830-839.
44. Lopes S, Jurisicova A, Sun JG, Casper, RF. Reactive oxygen species: potential cause for DNA fragmentation in human spermatozoa. *Hum. Reprod* 1998; 13: 896-900.
45. Manicardi GC, Bianchi PG, Pantano S, Azioni P, et al. Presence of endogenous nicks in DNA of ejaculated human spermatozoa and its relationship to Chromomycin A3 accessibility. *Biol. Reprod* 1995; 52: 864-867.
46. Bianchi PG, Manicardi G, Bizzaro D, Campana A, et al. The use of the GC specific fluorochrome chromomycin A3 (CMA3) as an indicator of poor sperm quality. *J. Assist. Reprod. Genet* 1996; 13: 246-250.
47. Sakkas D, Urner F, Bianchi PG., Bizzarro D et al. Sperm chromatin anomalies can influence decondensation after intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Hum. Reprod* 1996; 11: 837-843.
48. Donnelly ET, O'Connell M, McClure N, Lewis, S.E. Differences in nuclear DNA fragmentation and mitochondrial integrity of semen and prepared human spermatozoa. *Hum. Reprod* 2000; 15: 1552-1561.
49. Koopman G, Reutelingsperger CP, Kuijten GA, Keehnen RM, et al. Annexin V for flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on B cells undergoing apoptosis. *Blood* 1994; 84: 1415-1420.
50. Martin SJ, Reutelingsperger CP, McGahon AJ. Rader JA. et al. Earlier distribution of plasma membrane phosphatidylserine is a general feature of apoptosis regardless of the initiating stimulus: inhibition of overexpression of Bcl-2 and Abl. *J. Exp. Med* 1995; 182: 1545-1556.
51. Van Heerde WL, Degroot PG, Reutelingsperger CPM. The complexity of the phospholipid binding protein Annexin V. *Thromb. Haemost* 1995; 73: 172-179.
52. Glander HJ, Schaller J. Binding of Annexin V to plasma membranes of human spermatozoa: a rapid assay for detection of membrane changes after cryostorage. *Mol. Hum. Reprod* 1999; 5: 109-115.
53. Oosterhuis GJ, Mulder AB, Kalsbeek-Batenburg, E, Lambalk CB et al. Measuring apoptosis in human spermatozoa: a biological assay for semen quality? *Fertil. Steril* 2000; 74: 245-250.
54. Perticarari S, Ricci G, Granzotto M, Boscolo R, et al. A new multiparameter flow cytometric method for human semen analysis. *Human Reproduction* 2007; 22(2): 485-494.
55. Rossi, AG, Aitken RJ. In Ivell, R, Holstein AF(eds). *The Fate of the male germ cell, Interactions between leukocytes and the male reproductive system. The unanswered questions.*New York, Plenum Press,1997; 245-252.
56. Courtens JL and Ploen L. Improvement of spermatogenesis in adult cryptorchid rat testis by intratesticular infusion of lactate. *Biol.Reprod.*61,154-161.
57. Erkkila K, Aito H, Alto K, Pentikainen V, et al. Lactate inhibits germ cell apoptosis in the human testis, *Molecular Human Reproduction* 2002; 8(2):109-117.

Testis torsiyonu patofizyolojisi ve tedavisinde yenilikler

Yrd. Doç. Dr. Sadık Görür¹, Dr. Ali Helli¹, Prof. Dr. İrfan Orhan²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Üroloji AD, ²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Testis torsiyonu bir ürolojik acildir. İlk kez 1840 yılında tanımlanmış, fakat 1907 yılında Rigby ve Howard tarafından popülerize edilmiştir (1). Genellikle yenidoğan ve adolesan dönemlerinde sık görülür. 25 yaşın altındaki erkeklerde görülme sıklığı yaklaşık 1/4000 olarak bildirilmiştir. Pediyatrik dönem akut skrotal hastalıkların ise %25-35'ini oluşturur. Tanı geciktiği zaman testiste fonksiyon kaybına ve infertiliteye yol açar.

Testis torsiyonunun etiolojisinde; hiper mobil testis, testis ve ekleri arasında zayıf veya anormal bağlantı ve poliorkidopati vardır. Kriptorşidizm, testis tümörü, spermatosel, spermatik kord eklerinde anomali, kısa kord torsiyonu, "clapper bell deformitesi" torsiyon için predispozan faktörlerdir. Torsiyon riskini arttırabilen diğer faktörler ise; pampiniform pleksus venlerinin trombozu, vaz deferensin aşırı mobilitesi, hiperaktif kremaster refleksi, gelişmemiş gubernakulum, vasküler hamartom, geçirilmiş skrotal cerrahi ve orkidopeksi olarak sıralanabilir. Bunun dışında; yüzme, kayak sporu, cinsel aktivite, kalçaların ani fleksiyonu, ağırlık kaldırma gibi durumların da torsiyonu presipite ettiği bildirilmiştir. Ayrıca, soğuk havalarda (özellikle 15°C'nin altında) torsiyon riski daha fazladır. Yaz aylarında torsiyon riski azalır (2). Ani başlayan skrotal ağrı ve şişme ana bulgulardır. Torsiyon genellikle orta hattan uzaklaşarak olur. Bu muhtemelen kremasterik kas lifleri boyunca olur. Torsiyonun derecesi 180-720° arasında değişir. Torsiyonun derecesinde gözlenen bu değişiklikler şiddetli, subakut veya kronik torsiyon tablosunun gelişmesine sebep olurlar.

TESTİS TORSİYONU-PATOFİZYOLOJİ

Testis oksidatif serbest radikal hasarına karşı oldukça hassastır. Germinal hücreler oksidatif stres karşısında ciddi şekilde hasar görür ve ölürlar (3). Testis torsiyonu ve detorsiyonu tipik bir iskemi/reperfüzyon (I/R) durumu

olup, ana patolojik olay torsiyona bağlı iskemi ve reperfüzyona bağlı reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS ve RNS) yaptığı doku hasarıdır. ROS ve RNS'ler hem hücre içi (mitokondrial) hem de hücre dışı (nötrofillerden) kaynaklı olabilir. Germ hücre apoptozisi testis torsiyonu ve reperfüzyonundan 24 saat sonra doruk noktasına ulaşır ve reperfüzyondan 48 saat sonra gerilemeye başlar (4,5). Apoptozis ve nekrozun sebebi, iskemi esnasında NO seviyesinin azalması ile apoptozisin uyarılması ve reperfüzyon esnasında ise aşırı NO oluşmasına bağlı olarak nekroz oluşmasıdır.

Testis iskemi reperfüzyonunda, apoptozis baskın olarak spermatositlerde, erken ve geç spermatidlerde ve sertoli hücrelerinde olur. Buna karşın, spermatogonia, peritübüler konnektif doku hücreleri (fibroblast, miyofibroblast) ve endotelyal hücreler nadiren apoptozise giderler. Leydig hücreleri ise spermatositlere göre daha az etkilenirler (6).

İskemi/reperfüzyon olayında dokuda ve hücre içinde ROS üretimi iki aşamalıdır: Birinci aşama, reperfüzyondan hemen sonra başlar ve birkaç saat devam eden tipik bir oksidatif stres durumudur. Bu aşamada, mitokondrial disfonksiyon ile birlikte aşırı ROS üretimi olur ve oksidatif fosforilasyon bozulur. Buna cevap olarak antioksidan mekanizma devreye girerek ROS'a bağlı oluşan oksidatif stres bertaraf edilmeye çalışılır (7). Glutasyon peroksidaz sistemi ilk olarak aktive olan sistemdir (8). İkinci aşama ise, devam eden oksidatif strese bağlı olarak saatlerce hatta günlerce devam eder. Bu aşamada nötrofil infiltrasyonu ve makrofaj göçü ile birlikte geri dönüşümsüz doku hasarı ve inflamasyon oluşur (9). Dokudan salınan nitrik oksit (NO) ve nötrofiliden salınan TNF- α , IL-1 Beta gibi mediyatörlerle inflamasyon başlar ve şiddetlenir.

NO, konstitutif (eNOS nNOS) ve indüklenebilir (iNOS) nitrik oksit sentetaz (NOS) tarafından sentezlenebilen serbest radikaldır. İlk iki NOS formu fizyolojik seviyede NO'ı

sentezler (pikogram) ve vazorelaksasyonda ve nörotransmisyonunda rol oynar. iNOS ise çok miktarda NO (nanogram) sentezlenmesini sağlayarak sitotoksik, bakterisidal ve tümörisidal etki yapar. Konstitütif olarak sentezlenen NO intrasellüler ve/veya ekstrasellüler messenger olarak görev yaparken, yüksek konsantrasyonlarda sentezlenmesi ise hücre için toksik etki yaparak DNA replikasyonunun inhibisyonuna ve lipid peroksidasyonuna yol açar (4).

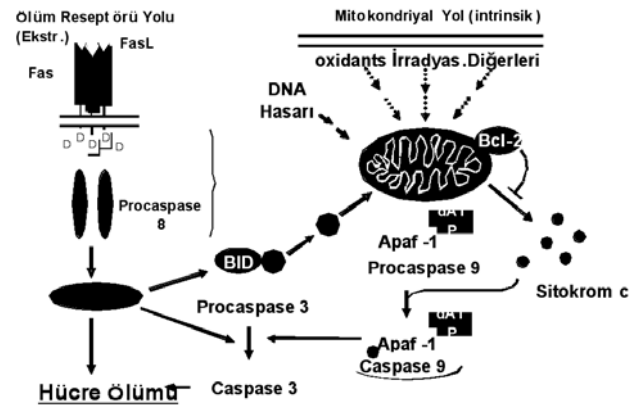
NOS inhibisyonunun testis dokusundaki nekrozu azalttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (10,11). iNOS testis torsiyonundan 24-48 saat sonra dokuda aşırı olarak artar. nNOS sadece nöronal dokularda yoktur, başka dokularda da nNOS saptanmıştır. Testosteron üreten Leydig hücrelerinde de nNOS saptanmıştır. Bu durum, nNOS'un seminifer tübüllerdeki spermatogenez ile birlikte testosteron üreten interstisyel hücrelerin biyolojilerinde modülatör bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada, iNOS ve nNOS'un testisin interstisyel hücrelerinde (Leydig hücreleri ve infiltrate olan makrofajlarda), eNOS'un ise hasarlanmış seminifer tübül içindeki germ hücrelerinde olduğu immünohistokimyasal boyalarla gösterilmiştir (4). Sonuç olarak; her üç NOS enzim aktivitesi testis I/R hasarında gösterilmiştir. Özellikle, testis I/R hasarının geç dönemindeki her üç NOS aktivitesi, I/R sonrası gecikmiş hücre ölümü (özellikle nekroz) ile ilişkili olarak gözükmemektedir.

Oksidatif strese dokuda ve hücre içinde süperoksit anyonu (O^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) veya hidroksil iyonu (OH^-) artar. Normal koşullarda, süperoksit anyon konsantrasyonu süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından dengede tutulur. SOD enzimi mitokondri içinde, sitozolde ve hücre membranında bulunur. SOD enzimi süperoksit anyonunu H_2O_2 ve O_2 'ye dönüştürür (12). Diğer bir enzim olan katalaz ise H_2O_2 'yi H_2O ve O_2 'ye çevirir ve oksijen radikallerini ortamdaki yok eder (13). Testis iske-mi-reperfüzyonunda TBARS artarken testis dokusundaki redükte glutatyon (GSH), okside glutatyon (GSSG), glutatyon redüktaz ve total glutatyon (GSH+GSSG), süperoksit dismutaz ve katalaz miktarı azalır. Dokuda oluşan NO hızlı bir şekilde serbest oksijen ve peroksinitrite dönüşür ve reperfüze dokudaki hasarı artırır (3).

Hücreler nekroz veya apoptozis ile ölürler. Nekroz birçok ekstrasellüler faktör tarafından olabilir ve hücrenin şişmesi, lizisi ve inflamatuvar benzeri cevap ile sonlanır (14). Apoptozis veya programlı hücre ölümü, intrasellüler bir

olay olup, inflamatuvar bir cevap oluşturmaksızın nükleer degradasyonla hücre ölümü olarak tanımlanabilir. Birçok yolak apoptozise yol açabilir. Bununla birlikte, hücre içinde apoptozise yol açan iyi bilinen 2 yolak vardır: intrinsik (mitokondriyal yol) ve ekstrinsik yollar (15) (Şekil 1).

Memeli Hücrelerinde Ana Apoptotik Yollar



Şekil 1: Memeli hücrelerindeki ana apoptotik yollar

Intrinsik yol; irradasyon, toksine maruziyet veya oksidatif stres gibi hücrede stres yaratan faktörlerle başlatılır. Bu stres kaynakları Bcl-2 ailesinin mitokondri membranını stabilize veya destabilize eden pro-apoptotik ve anti-apoptotik (Bax ve Bcl-XL) üyelerini etkiler (16,17). Normal şartlar altında Bcl-2 apoptozisi bloke eder. Bcl-2'nin salınımı hücre içindeki glutatyon peroksidaz (GSH)'yı artırarak antioksidan etki gösterir. Mitokondri membranının bütünlüğünün bozulması sitokrom C'nin sitoplazmaya çıkmasına yol açar (Sitokrom C mitokondri içinde antioksidan ve ROS çöpçüsü gibi görev yapar. Sitokrom C'nin mitokondriden sitoplazmaya salınması ile elektron transport zinciri kesintiye uğrar ve mitokondriden aşırı süperoksit üretilmesine neden olur). Sitokrom C ise Apaf-1'e bağlanarak sitoplazmik kaspaz'ları aktive eder. Aktive kaspaz'lar ise DNAase enzimini aktive ederek DNA'nın parçalanmasına yol açar ve DNA gerçek apoptozisin bir göstergesi olan 185 bp'lik parçalara ayrılır (18,19).

Ekstrinsik yol ise; ekstrasellüler ligandların (Fas-ligand [FasL], tümör nekrozis faktör [TNF]- α) hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere (Fas, TNF reseptörleri) bağlanması ile aktive olur. Bu reseptörlerin aktive olması ile intrasellüler kaspazlar aktive olarak DNAase enzimini aktive ederler ve DNA parçalanır (20,21). Germ hücre apoptozisi (GHA),

normal spermatogeneizde var olan önemli bir olaydır, fakat testis I/R hasarında bu durum yoğun bir şekilde artar. GHA her iki yolla da stimule edilebilir. Hangi yolun varolduğu etiyojiye göre değişir. Spesifik bir kimyasal toksisenin başlattığı GCA'da Fas/FasL yolu aktive olurken, testis iskemi-reperfüzyonunda GCA'nın sebebinin ekstrin-sik uyarımından daha çok Bcl-2 ailesinden pro-apoptotik bir gen olan Bax geninin uyarılması ile olduğu gösterilmiştir (15).

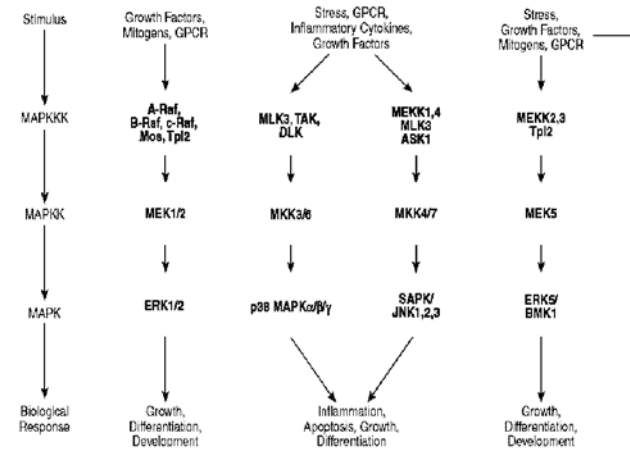
E ve P-selectin gibi endotelial hücre adhezyon molekülleri inflamatuvar reaksiyona cevaben nötrofil göçünde önemlidir ve testis detorsiyonundan sonra nötrofil göçünde rol oynadığı gösterilmiştir (22,23). Testis torsiyonunda proinflamatuvar sitokinlerin E-selectin ve nötrofil göçüne yol açan yolları aktive ettiği de gösterilmiştir. Yine E-selectin üretemeyen farelerle yapılan çalışmalarda, I/R sonrası testis dokusuna nötrofil göçünün ve germ hücre apoptozisinde artışın olmadığı saptanmıştır (24).

Testis I/R'da; TNF- α ve IL-1 β ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Pro-inflamatuvar salınımı ile bir stres-related kinaz olan c-jun N-terminal kinaz (JNK) aktivasyonu olur (24). JNK endotelial hücrelerden E-selectin ekspresyonunu artırarak inflamasyonun ve nötrofil göçünün oluşmasını sağlar (25). Sonuç olarak; testis iskemi-reperfüzyonu sonrası TNF- α ve IL-1 β seviyesinde artış olmasıyla JNK yolağı uyarılır ve bu da endotelden E-selectin salınımına yol açarak nötrofil göçüne sebep olur.

Sitokinlerin (TNF- α ve IL-1 β) testis I/R hasarındaki rolünü tespit etmek için bu testis içine enjekte edildiği bir çalışmada, enjeksiyon sonrası testis endotelial hücrelerindeki sinyal yollarının (JNK) aktive olduğu ve E-selectin salınımına yol açarak nötrofil göçünün olduğu, ROS miktarında artış ve sonuçta germ hücre apoptozisinin olduğu gösterilmiştir. Özellikle IL-1 β 'nin testis I/R hasarına benzer etki yarattığı saptanmıştır (26).

Mitojenle aktive olan protein-kinaz (MAPK)'lar ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz ailesinin bir üyesidir. MAPK'lar sinyal ileti yollarında yaşamsal öneme sahiptirler ve bu gruptan MAPK3/MAPK1 ve MAPK8'in organizmadaki önemi iyi bilinmektedir (27,28). MAPK3/MAPK1 aktivasyonu, growth faktör ve mitojenlere yanıt olarak oluşurken, MAPK8 ise ultraviyole radyasyonu, protein sentez inhibitörleri, ozmotik stres ve inflamatuvar sitokinlere cevap olarak aktive olur (Şekil 2). Her iki MAPK'ler ise oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunda aktive olduğu

Mitogen-Activated Protein Kinase Sinyal Yolu



Şekil 2: Mitojenle aktive edilmiş protein kinaz sinyal yolu

gösterilmiştir ve aktivasyon için fosforilasyona ihtiyaç duyarlar (29). Aktive MAPK'lar çeşitli transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonunda ve aktif hale geçmesinde rol oynar. MAPK 8'in aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve IL-1 Beta) üretimi başlar ve inflamatuvar yanıt oluşur. Testis iskemi-reperfüzyon hasarında da etkinliğini TNF- α sentezini artırarak gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (30). Testis torsiyonunun patofizyolojisinde MAPK yolağının rolünün değerlendirildiği bir çalışmada; hem ipsilateral hem de kontrateral testiste MAPK3/MAPK1, MAPK8 ve TNF-alfa aktivitesi gözlenmiştir. Bu durum testis torsiyonunun tek taraflı değil, iki taraflı bir olay olduğunun göstergesi olarak kabul edilmiştir. MAPK'ler iskemi periyodunda dokularda saptanmıştır. Detorsiyondan 5 dakika sonra gözlenip 30-40. dakikada pik yapıp 1 saat sonra azalmış ve 2 saat sonra yine dokularda saptanamamıştır (31). Bu durum MAPK'lerin testiküler reperfüzyonun erken döneminde rol aldığı bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Androjen seviyesinde oluşan azalmanın germ hücrelerinde apoptozise yol açtığı daha önce gösterilmiştir. Detorsiyon sonrası germ hücre apoptozisine nötrofil birikimi ve oksidatif stres ile birlikte intratestiküler testosteron seviyesinde gözlenen azalma da yol açabilir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, testis I/R sonrası 3. ve 30. günlerde testiküler venöz serum testosteron seviyesinin ciddi olarak azaldığı gösterilmiştir (32). Bu durum testis I/R sonrasında Leydig hücrelerinin fonksiyonlarının da bozulduğunu gösterir.

Karşı Taraf Testisin Durumu

Testis torsiyonunda karşı taraf testisin fonksiyonlarında bozulma tespit edilmesi birçok araştırmancının ana konusu haline gelmiştir. Bu durum ile ilgili birçok mekanizma öne sürüldüyse de en çok immünolojik mekanizma, gizli intermittan torsiyonların varlığı, konjenital displazi ve refleks vazokonstriksiyon mekanizmaları kabul görmüştür.

Testis immünolojik olarak ayrıcalıklı bir alandır ve kan-testis bariyeri ile korunmaktadır. İskemik hasar bu bariyeri bozarak testisten antijenik materyalin immün sistemi uyarmasına yol açar. Bu şekilde oluşan oto-antikorlar ise sağlam olan karşı taraf testise saldırarak testisin fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilmektedir. Birçok deneysel çalışma bu fikri desteklese de insanlarda bu mekanizmanın geçerliliği bilinmemektedir. Ratlarda yapılan bir çalışmada, testis torsiyonu sonrası orşiektomi ile birlikte antilenfosit globulinlerin verilip splenektominin yapılması karşı taraf testiste hasar oluşumunu önlediği gösterilmiştir. Bu durum karşı taraf testisin etkilenmesinde immünolojik mekanizmaların rol oynadığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir (33). Başka bir deneysel çalışmada ise, steroidler, azathioprine veya siklosporin gibi immünosupresanlar kullanılarak karşı taraf testisin korunduğu gösteril-

miştir (34). Rodriguez ve ark. ise deneysel çalışmalarında karşı taraf testiste germ hücrelerinde apoptozis ile birlikte seminifer tübüllerde fokal hasar tespit etmişler ve bunun hücrel ve/veya humoral immünite ile oluştuğunu belirtmişlerdir (35).

Testis torsiyonu olan hastalarda, başvuru anında veya takip edilen dönemde %0-11'inde sperm antikorları tespit edilmiştir (36). Testis torsiyonu sık görülen bir durum olmasına rağmen, erkek infertilitesi içinde nadir bir sebeptir ve infertil olan erkeklerin %1'inden azında torsiyon öyküsü vardır.

Kan testis bariyerinde olan bozulmaların sitokinleri açığa çıkararak karşı taraf testiste apoptozise yol açtığı da düşünülmektedir (37).

Testis torsiyonu olan hastaların %57-88'inde başvuru anında karşı taraf testis biyopsisinde de patoloji saptanmıştır (36,38). Karşı taraf testiste saptanan değişiklikler; germinal epitelyumda yaygın apoptozis, atrofik Leydig hücreleri, geç spermatositlerde malformasyon, sertoli hücrelerinde patolojik değişiklikler olarak sıralanabilir. Alınan biyopsilerde maturasyon arresti, germ hücre dejenerasyonu, tübüler hyalinizasyon, immatür tübüller ve bazal membranlarda fokal kalınlaşmalar varsa, bunun torsiyon-

Tablo 1: Literatürde testis torsiyonu çalışmaları ve kullanılan maddeler.

Yazarlar	Kullanılan Maddeler
Etensel ve ark, Pediatr Surg Int, 2007	Dekspantenol
Guimaraes ve ark, Nutrition 2007	Alfa-lipoik asit
Yagmurdur, Acta Anesthesiol Scan 2006	Thiopental, propofol
Özen ve ark, Eur Surg Res 2006	Mexiletine
Görür ve ark, Pharmacol Res 2006	Caffeic acid phenetyl ester (CAPE)
Sun ve ark, Urol Int 2006	Salvia Miltiorrhiza
Dökmeci ve ark, Cell Bioch Func 2006	L-carnitine
Somuncu ve ark, Int J Urol 2006	Trapidil
Zhao ve ark, Acta Pharmacol Sin 2006	Sulfasalazine
Gezici ve ark, Ped Surg Int 2006	Gabexate
Çay ve ark, J Surg Res, 2006	N-asetil sistein
Öztürk ve ark, Ped Surg Int 2006	PAF antagonisti (BN-52021)
Salmasi ve ark, Urology 2005	Morphine
Uguralp ve ark, Eur J Ped Surg 2005	Rosveratrol
Minutoli ve ark, 2005	MAPK inh.ü (PD98059)
Tunçkıran ve ark, Fertil Steril 2005	Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)
Anim ve ark, Urol Int 2005	Asetil salisilik asit, Askorbik asit, Allopurinol, SOD
Bozlu ve ark, J Urol 2004	PARP inh.leri (nicotinamide, 3-aminobenzamide, dihydroxyisoquinoline, naphthalimide)
Özkürkçügil ve ark, BJU Int 2004	Insulin-like growth factor-1
Lysiak ve ark, J Androl 2002	SOD, CAT, M40403
Sarioğlu ve ark, BJU Int 2001	Afferent sinir blokörü (Capsaicin)
Shiraishi ve ark, Biol Reprod 2001	iNOS inhibitörü (aminoguanidine-AMG)
Shiraishi ve ark, Biol Reprod 2000	Calpain inhibitörü (acetyl-leucyl-leucyl-norleucinal)

dan ziyade daha önce var olan bir durum olduğunu gösterir. Ayrıca yine karşı taraf testisten alınan biyopsi örneklerinde konjenital testiküler displaziler de saptanabilir. Cerrahi eksplorasyonun ve orkidopeksi işleminin yapılmasının karşı taraf testise herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Her iki testisin kanlanması birbirinden bağımsız olmasına rağmen spermatik kord torsiyonu sonrası kontrateral testiste hasar oluşması ilginç bir durumdur. İpsilateral torsiyon sempatik bir afferent stimulus ile refleks olarak karşı testisin kanlanmasını bozabileceği düşünülmüştür. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada deneysel olarak oluşturulan torsiyon sonrası karşı taraf testisin kan akımında ani ve giderek kötüleşen bir azalma tespit edilmiş ve bu durumun detorsiyon sonrası düzeldiği gözlenmiştir (39). Ratlarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilerek 2 saat torsiyon sonrası karşı taraf testis kan akımında %43'e kadar bir azalma olduğu saptanmıştır. Azalmış kan akımına bağlı gelişen hipoksinin karşı testis kan akımını azaltabileceği öne sürülmüştür (40).

TESTİS TORSİYONU-TEDAVİDE YENİLİKLER

Hem torsiyone testisi hem de karşı taraf testisi korumaya yönelik çok sayıda deneysel çalışmalar yapılmıştır.

Bu çalışmalar; testise soğuk uygulama, reperfüzyon hasarını azaltıcı tedaviler, immünitete bağlı gelişen hasarı önleyici tedaviler ve karşı taraf testiste vazokonstrüksiyonu önleyici kimyasal sempatektomi olarak özetlenebilir. Soğuk uygulama dışındaki tedaviler deneysel aşamada olup henüz insanlara uygulanamamaktadır. Testis I/R hasarını önlemek için yapılan deneysel çalışmaların bir kısmı ve kullanılan maddeler Tablo 1'de özetlenmiştir.

SONUÇ

Testis torsiyonu sonrasında mitokondrial değişikliklerle başlayan apoptozis, E-selectin ekspresyonu ve JNK aktivasyonunun gösterilmiş olması tedavi yaklaşımı açısından yeni seçenekleri de beraberinde getirmektedir. Kas-paz inhibitörleri, endotel yüzeyindeki E-selectin blokerleri, JNK blokerleri gibi maddeler testis torsiyonunun cerrahi tedavisi ile birlikte kullanıma potansiyeline sahiptir. Deneysel çalışmalar detorsiyon cerrahisi ile birlikte antioksidan maddelerin kullanımının testis hasarını azaltıcı etkisini göstermiştir. Oksidatif sistemle ilgili bilgiler arttıkça doku I/R hasarının önlenabilirliği de artacaktır. Antioksidan maddeler ve apoptozise yol açan yolak inhibitörlerinin birlikte kullanılmasının etkinliği araştırılması gereken konulardır.

Kaynaklar:

1. Rigby HM, Howard RJ. Torsion of the testis. *Lancet* 1907;1:1415-21.
2. Pentyala S, Lee J, Yalamanchili P, Vitkun S and Khan SA. Testicular torsion: A review. *J Low Urin Tract Dis* 2001;5(1):38-47.
3. Filho DW, Torres MA, Bordin ALB, Crezcynski-Pasa TB, Boveris A. Spermatic cord torsion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemia-reperfusion injury. *Mol Aspect of Med* 2004;25:199-210.
4. Moon C, Ahn M, Kim S, Yasuzumi F and Shin T. Increased expression of both constitutive and inducible forms of nitric oxide synthase in the delayed phase of acute experimental testicular torsion. *J Vet Med Sci* 2005;67(4):453-56.
5. Moon C, Yasuzumi F, Okura N, Kim H, Ahn M, Shin T. Enhanced expression of tyrosine kinase receptor α in germ cells of rat testis with acute experimental testicular torsion. *Urol Int*. 2005;74(1):79-85.
6. Ozkurkugil C, Yardimoglu M, Dalcik H, Erdogan S and Gokalp A. Effect of insulin-like growth factor-1 on apoptosis of rat testicular germ cells induced by testicular torsion. *BJU Int* 2004;93:1094-97.
7. Gonzalez-Flecha BS, Cutrin J, Boveris A. Time course and mechanism of oxidative stress and tissue damage in rat liver subjected to in vivo ischemia-reperfusion. *J Clin Invest* 1993; 91:456-64.
8. Yamato M, Egashira T, Utsumi H. Application of in vivo ESR spectroscopy to measurement of cerebrovascular ROS generation in stroke. *Free Radic Biol Med* 2003;35:1619-31.
9. Cutrin JC, Boveris A, Zingaro B, Corvetti G, Poli G. In situ determination by surface chemiluminescence of temporal relationships between evolving warm ischemia-reperfusion injury in rat liver and phagocyte activation and recruitment. *Hepatology* 2000;31:622-32.
10. Shiraishi K, Naito K, Yoshida K. Nitric oxide promotes germ cell necrosis in the delayed phase after experimental testicular torsion of rat. *Biol Reprod*. 2001 Aug;65(2):514-21.
11. Zini A, Abitbol J, Girardi SK, Schulsinger D, Goldstein M, Schlegel PN. Germ cell apoptosis and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression following ischemia-reperfusion injury to testis. *Arch Androl*. 1998 Jul-Aug;41(1):57-65.
12. Majima H, Oberley TD, Furukawa K, Mattson MP, Yen HC, Szwed LI, Clair D. Prevention of mitochondrial injury by manganese superoxide dismutase reveals primary mechanism for alkaline-induced cell death. *J Biol Chem* 1998;273:8217-24.
13. Lledias F, Rangel P, Hansberg W. Oxidation of catalase by singlet oxygen. *J Biol Chem* 1998;273:10630-37.
14. Bosman FT, Visser BC and Oeveren JV. Apoptosis: pathophysiology of programmed cell death. *Path Res Pract* 1996;192:676-82.
15. Turner TT, Bang HJ and Lysiak JL. The molecular pathology of experimental testicular torsion suggests adjunct therapy to surgical repair. *J Urol* 2004;172:2574-78.
16. Adams JM and Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998;281:1322-28.
17. Wyllic AH. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous nuclease activation. *Nature* 1980;284:555-61.
18. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000;407:770-6.
19. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell* 1997;88:355-9.
20. Krammer PH. CD95's deadly mission in the immune system. *Nature* 1998;407:789-94.

21. Matsui Y. Regulation of germ cell death in mammalian gonads. *APMIS* 1998;108:142-47.
22. Lysiak JL, Nguyen QAT, Kirby JL and Turner TT. Ischemia-reperfusion of the murine testis stimulates the expression of proinflammatory cytokines and activation of c-jun N-terminal kinase in a pathway to E-selectin expression. *Biol Reprod* 2003; 69: 202-7.
23. Lysiak JJ, Turner SD, Nguyen QA, Singbartl K, Ley K and Turner TT. Essential role of neutrophils in germ cell specific apoptosis. *Biol Reprod* 2001; 65: 718-22.
24. Verhasselet V, Goldman M. and William S. Oxidative stress upregulates IL-8 and TNF α synthesis by human dendritic cells. *Eur J Immunol* 1998; 28: 3886-90.
25. Prillaman HM and Turner TT. Rescue of testicular function after acute experimental torsion. *J Urol* 1997; 157: 340-44.
26. Read MA, Whitley MZ, Gupto S, Pierce JW, Best J, Davis RJ et al: Tumor necrosis factor α induced E-selectin expression is activated by NF κ B and c-Jun N terminal kinase/ p38 pathways. *J Biol Chem* 1997; 272: 2753-58.
27. Seger R, Krebs EG. The MAPK signaling cascade. *FASEB J* 1995;9:726-735.
28. Davis RJ. MAPKs: New JNK expands the group. *Trends Biochem Sci* 1994; 19:470-473.
29. Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, Johnson GL. Mitogen-activated protein kinases: conservation of a three kinase module from yeast to human. *Physiol Rev* 1999;79:143-180.
30. Lysiak JJ, Nuyen QAT, Kirby JL, Turner TT. Ischemia-reperfusion of the murine testis stimulates the expression of proinflammatory cytokines and activation of c-jun N-terminal kinase in a pathways to E-selectin expression. *Biol Reprod* 2003; 69:202-210.
31. Minutoli L, Antonuccio P, Romeo C, Nicotina PA, Bitto A, Arena S, et al. Evidence for a role of mitogen-activated protein kinase 3/mitogen-activated protein kinase in the development of testicular ischemia-reperfusion injury. *Biol Reprod*. 2005;73(4):730-6.
32. Turner TT, Bang HJ, Lysiak JJ. Experimental testicular torsion: reperfusion blood flow and subsequent testicular venous plasma testosterone concentrations. *Urology* 2005 Feb;65(2):390-4.
33. Nagler HM, White RD. The effect of testicular torsion on the contralateral testis. *J Urol*. 1982 Dec;128(6):1343-8.
34. Madarika BA. Testicular salvage following spermatic cord torsion. *J Pediatr Surg*. 1987 Mar;22(3):231-4.
35. Rodriguez MG, Rival C, Theas MS, Lustig L. Immunohistopathology of the contralateral testis of rats undergoing experimental torsion of the spermatic cord. *Asian J Androl*. 2006 Sep;8(5):576-83.
36. Hagen P, Buchholz MM, Eigenmann J, Bandhauer K. Testicular dysplasia causing disturbance of spermiogenesis in patients with unilateral torsion of the testis. *Urol Int*. 1992;49(3):154-7.
37. Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Increased apoptosis in the contralateral testes of patients with testicular torsion as a factor for infertility. *J Urol* 1998;160:1158-60.
38. Anderson JB, Williamson RCN. The fate of the human testis following unilateral torsion of the spermatic cord. *Br J Urol* 1986;58:698-704.
39. Tanyel FC, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A. Contralateral testicular blood flow during unilateral testicular torsion. *Br J Urol* 1989;63:522-24.
40. Kolettis PN, Stowe NT, Inman SR, Thomas AJ. Acute spermatic cord torsion alters the microcirculation of the contralateral testis. *J Urol* 1996;155:350-54.

Distal ejakülatör kanalların radyolojik değerlendirilmesi

Doç. Dr. Gülgün Engin

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyodiagnostik AD

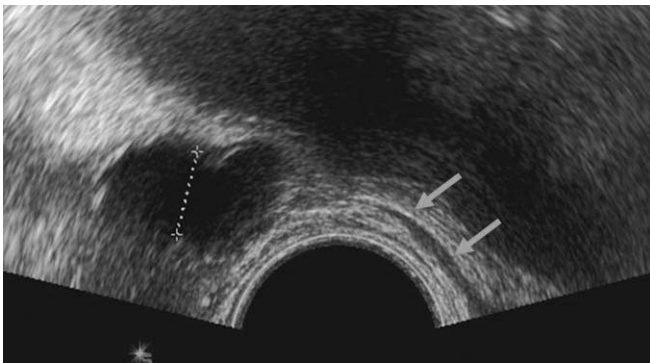
İnfertilitenin relatif olarak nadir nedenini oluşturan distal kanal patolojilerinin tanısı, hasta için uygun tedavi planının belirlenmesi açısından çok önemlidir (1). Bu hastalar ya transüretal ejakülatör kanal rezeksiyonu (TUR-ED) ile tedavi edilebilecek ya da vazal agenezi gibi düzeltilemeyecek patolojilerin varlığında ek görüntüleme ve girişime gerek kalmaksızın epididimal sperm aspirasyonu ve invitro fertilizasyona yönlendirilecektir.

Distal Ejakülatör Kanal Patolojileri

Distal kanal tıkanıklığı (DKT)'na neden olan patolojiler birkaç alt başlıkta toplanabilir (Tablo 1).

Tablo 1: Tıkayıcı patolojiler

- Vaz deferens, seminal vezikül, ejakülatör kanal agenezisi / hipoplazisi
- Seminal vezikül kistleri
- Prostat orta hat kistleri
 - Utrikül kisti, Müller kanal kisti, ejakülatör kanal kisti
- Kronik enflamatuar değişiklikler
 - Fibrozis, kalkül, kalsifikasyon

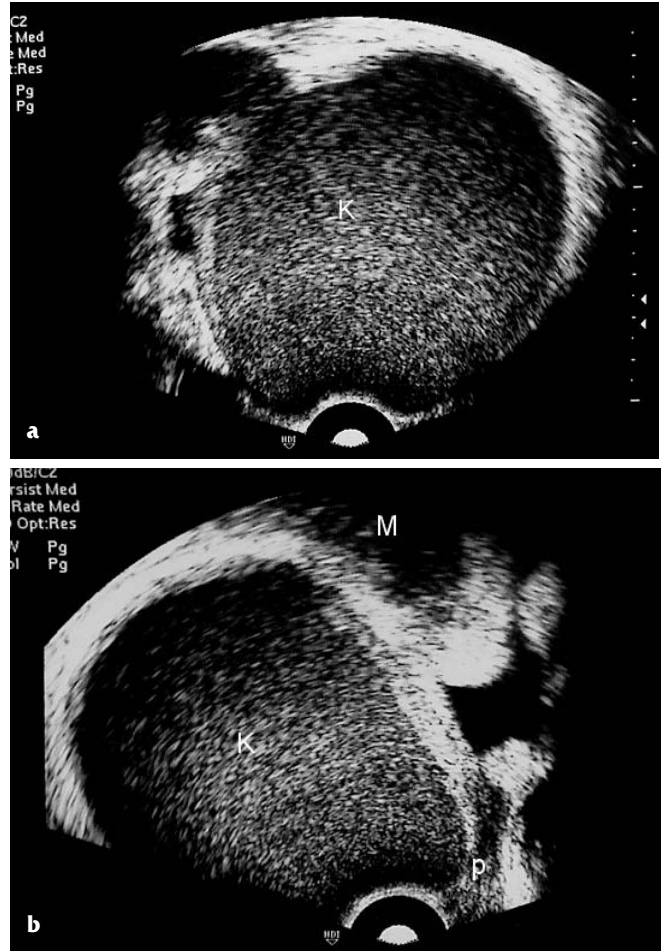


Resim 1: Sol seminal vezikül ve vaz deferens agenezisi. Aksiyel plan TRUS görüntüde sol seminal vezikül ve vazal ampulla lokalizasyonunda band tarzında displastik yapı görülmektedir (oklar). Sağ seminal vezikül kistik dilate görünümündedir.

Vaz deferens agenezisi infertilitede %1-2.5 ve azospermide %4.4-17 oranında görülür. Konjenital bilateral vaz de-

ferens agenezisli olguların %80'inde kistik fibrozise ait genetik mutasyon mevcuttur. Bu olgularda renal agenezis görülmez. Unilateral vas deferens agenezisli olguların %90'ında aynı tarafta renal agenezis bulunur (2). Vazal agenezise seminal vezikül (SV) agenezisi de eşlik edebilir (Resim 1).

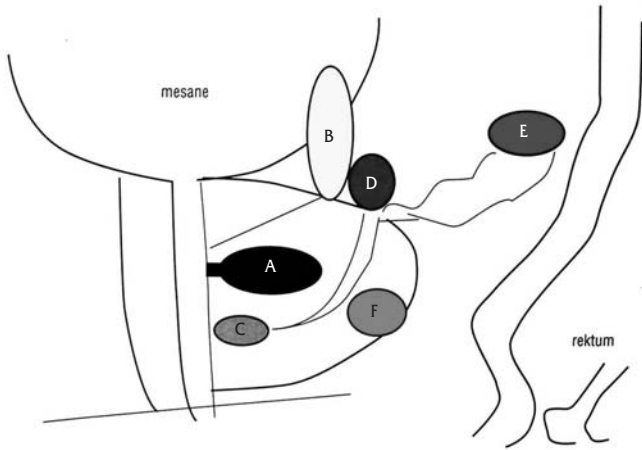
Seminal vezikül kistleri konjenital veya edinsel nadir patolojilerdir. Konjenital kistlerin hemen hemen hepsinde



Resim 2a-2b: Konjenital seminal vezikül kisti. Aksiyel (a) ve sagittal (b) plan TRUS görüntülerde mesane (M) ve prostata (P) bası oluşturan, 9 x 7 x 6 cm boyutlarında, yoğun içerikli konjenital seminal vezikül kisti (K) görülmektedir (Engin G. Erkek fertilitésinin radyolojik değerlendirmesi. In: Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi. Eds: Kadioğlu A, et Türk Androloji Derneği, İstanbul 2004; 217-231, resim 6b, 6c)

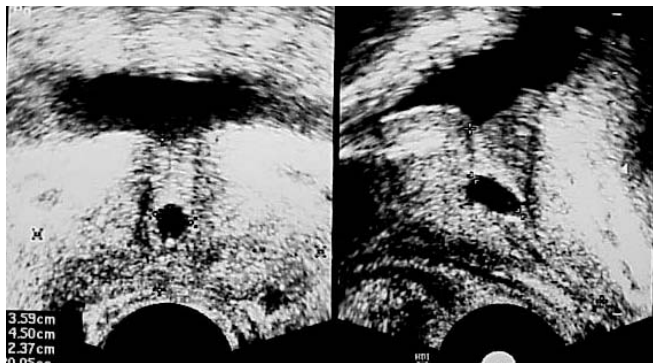
ya displastik böbrekten SV'e açılan ektopik üreter veya tek taraflı renal agenezis mevcuttur (Resim 2). Edinsel nedenler arasında travma ve infeksiyon sayılabilir (3). Medialde yerleşen kistler, büyük boyutlara ulaşırlarsa duktal sistemin tıkanıklığına neden olabilirler.

Prostat kistleri sperm içeriğine ve lokalizasyonuna göre sınıflandırılabilir (4) (Resim 3). Ancak bu ayrımı yapmak



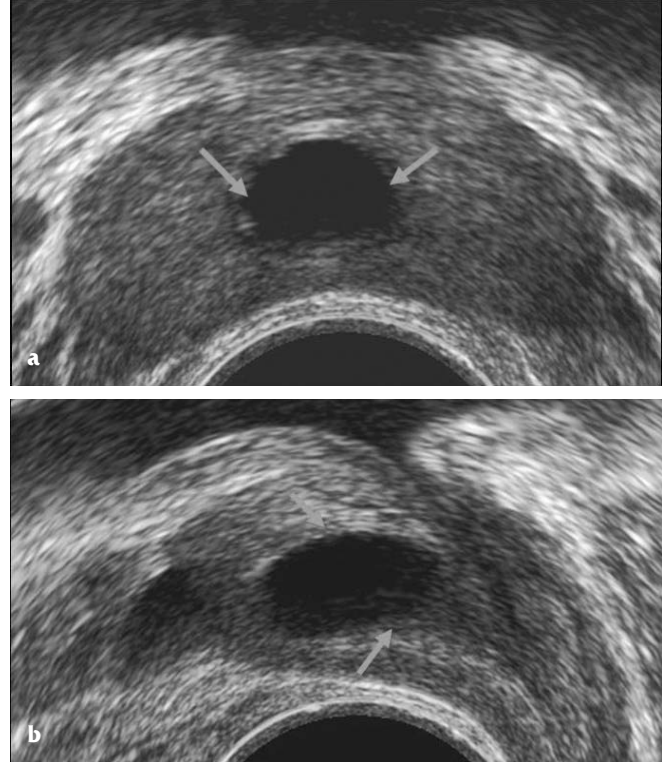
Resim 3: Prostatik kistik lezyonların şematik gösterimi. Prostatın sagittal plan orta hat kesitinde renklerle gösterilen tipik lokalizasyonları göstermektedir: A=utrikul kisti, B=müller kanalı kisti, C=ejakülatör kanal kisti, D=vaz deferens kisti, E=seminal vezikül kisti, F=retansiyon kisti, konjenital kist veya abses (Engin G. Erkek fertilesinin radyolojik değerlendirmesi. In: Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi. Eds: Kadioğlu A, et Türk Androloji Derneği, İstanbul 2004; 217-231, resim 8)

objektif olarak zordur. Sperm içermeyen orta hat kistleri, Müller kanal kisti ve utrikul kisti olarak kabul edilebilir. Bununla beraber günümüzde, genişlemiş utrikul ve Müller kanal kistlerinin sperm içeren genital sistem ile ilişkili olabileceğine inanılmaktadır. Müller kanal kisti mezoderm, utrikul kisti ise endoderm kaynaklıdır. Utrikul kisti en sık



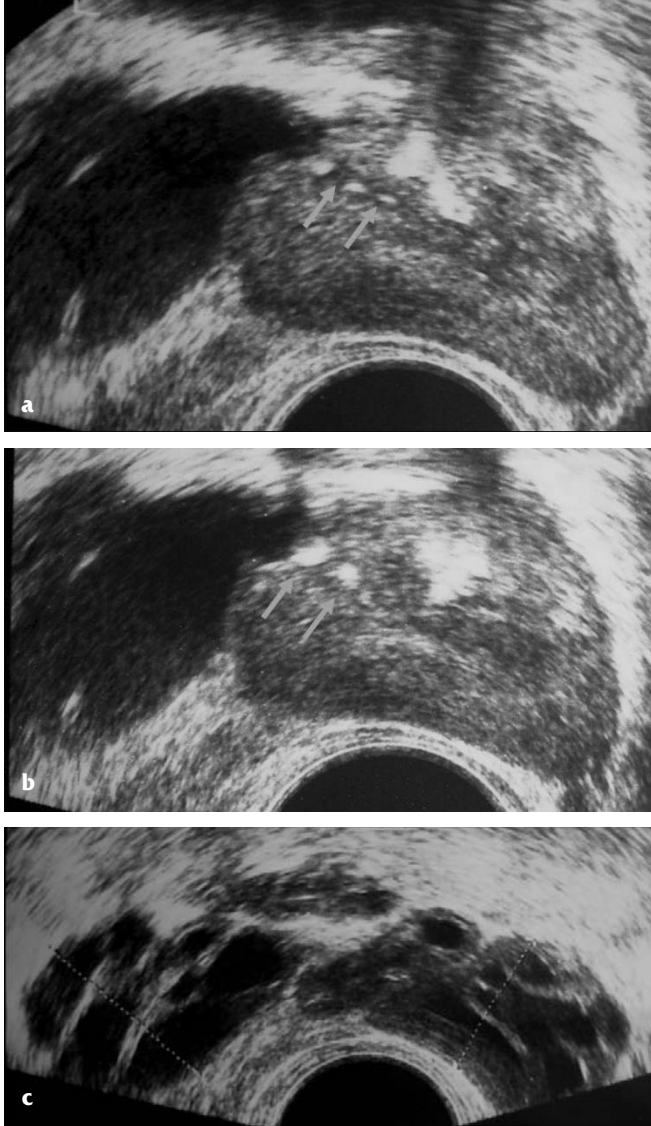
Resim 4: Utrikul kisti. Aksiyel (a) ve sagittal (b) plan TRUS görüntülerinde prostat orta hatta, verumontanum lokalizasyonunda, prostat tabanına uzanmayan, 2,4 x 3,5 x 4,5 mm boyutlarında kistik lezyon görülmektedir.

konjenital prostat kistidir. Verumontanumdan çıkar ve posterior üretra ile ilişkilidir. Bu özellik Müller kanal kistinden ayırımı sağlar. Genellikle 8-10 mm uzunluktadır, prostat tabanına uzanmaz (Resim 4). Müller kanal kisti verumontanuma bir sap ile bağlanır, fakat posterior üretra ile ilişkili değildir. Geniş olursa prostat tabanına uzanır (Resim 5). Sperm içeren, paramedian kistler Wolf kanalı kisti ve daha az sıklıkta görülen ejakülatör kanal kisti ve divertiküllerdir (4). Ancak sperm içermesi beklenen bu kistlere epididimal tıkanıklık eşlik ediyorsa bu kistlerde sperm saplanamayabilir. Lateral yerleşimli prostat kistleri arasında konjenital kistler, retansiyon kistleri ve abseler sayılabilir. Bu kistlerin DKT yapma olasılığı düşüktür.



Resim 5: Müller kanal kisti. Prostat orta hatta, prostat tabanına uzanan, 12 x 15 x 20 mm boyutlarda, kistik lezyonun aksiyel (a) ve sagittal (b) plan TRUS bulguları görülmektedir.

Enflamasyon ve infeksiyona sekonder fibrozis, kalkül veya kalsifikasyon oluşumu DKT oluşturabilir (5). Transrektal ultrasonografi (TRUS) ile kalkül veya kalsifikasyonların ejakülatör kanal (EK) ile ilişkisi doğru olarak değerlendirilebilir. Özellikle bu alanın proksimalinde kanal dilatasyonunun varlığı tanıyı kesinleştirebilir (Resim 6). Ancak aşırı fibrozis nedeni ile dilatasyon tıkanıklığa eşlik etmeyebilir. Bu durum tıkanıklık düzeyi ve nedeninin belirlenmesi konusunda zorluğa neden olabilir.



Resim 6: Kronik prostatite sekonder kalsifikasyonlar. Primer infertil, 29 yaşında olgunun TRUS incelemesinde; sagittal plan görüntülerde sağ (a) ve sol (b) ejakülator kanallarda duvar kalsifikasyonları (oklar) ve prostat santral zonda fokal kalsifik alan görülmektedir. Transvers plan TRUS görüntüsünde (c) bilateral seminal vezikülde dilatasyon ve staz ile uyumlu kistik dilatasyonlar görülmektedir.

Ayrıca hipofertil erkeklerin çoğunda, periferik zonda kronik prostatit bulguları bildirilmektedir (6). Bu hastalarda prostatit klinik semptomları bulunmayabilir. Prostat inflamasyonunun DKT'na nasıl neden olduğu iyi karakterize edilmemiştir. Teorik olarak kanalın kendisinin inflamatuvar tutulumu mekanik daralma ve tıkanıklığa neden olabilir. Kanal duvarı veya bitişik prostat dokusunun genişleyebilmesinde değişiklik ise fonksiyonel tıkanıklığa yol açabilir (5). Ancak EK ve üretra bileşke düzeyinde kalsifikasyonlar normal fertil bireylerde de görülebilir ve tıkanıklığın güvenilir delili değildir. Jarow fertil ve infertil erkeklerde TRUS ile eşit oranda hiperekolik lezyonlar tanımlamıştır (7).

Görüntüleme yöntemleri

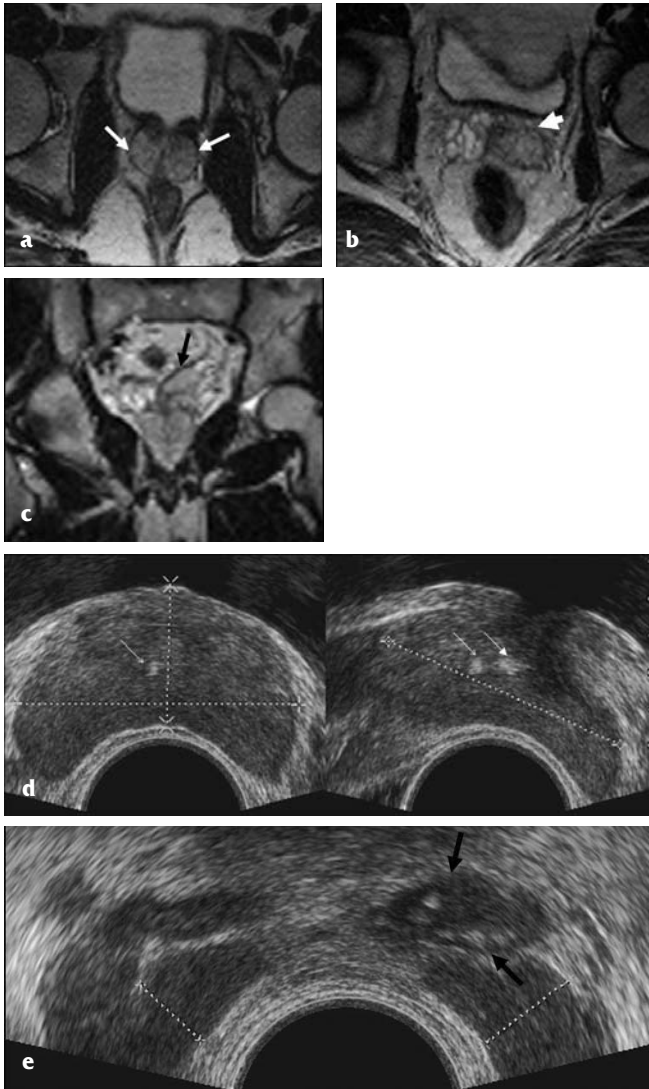
Vazografi: Geçmişte daha sık olarak kullanılan vazografi, tıkanıklık düzeyinin belirlenmesinde kesin tanı yöntemidir. Ancak invazivdir, vaz deferensin skarlanma ve tıkanmasına neden olabilir (6). Daha az invaziv diğer tanı yöntemlerinin tanıda yetersiz kaldığı durumlarda uygulanmalıdır.

Transrektal ultrasonografi: Günümüzde TRUS, DKT düşünülen hastalarda, standart başlangıç tanı yöntemidir (5-9). Yüksek rezolüsyonlu cihazlar ile ince anatomik detay görüntülenebilir. Duyarlılığı yüksektir, ancak özgüllüğü tartışmalıdır. TRUS ile belirlenen patolojilerin DKT'ya neden olup olmadığını kesinleştirmek için ek girişimsel işlemlere gerek vardır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme: Düşük çözünürlükte US cihazları ile yapılan karşılaştırmalı eski çalışmalarda endorektal manyetik rezonans (MR) görüntülemenin, milimetrik boyutlarda prostat kistlerini göstermede ve kronik prostatit tanısında TRUS'a üstün olduğu bildirilmiştir (9). Ancak günümüzde yüksek çözünürlüğe sahip US cihazlarının kullanımı ile distal kanalların değerlendirilmesinde MR görüntülemeye nadiren gerek görülmektedir. Ayrıca MR görüntüleme pahalıdır ve DKT'nın en sık nedenlerinden olan kalkül ve kalsifikasyonlara duyarsızdır (Resim 7).

Transrektal ultrasonografi eşliğinde uygulanan girişimsel işlemler: TUR-ED, DKT tanısı alan hastaların tedavisinde standart yöntemdir. Ancak sonuçları yüz güldürücü değildir. Bildirilen başarı oranları spontan gebelik için %12.5-33, semen parametrelerinde düzelme için %37.5-83 arasında değişmektedir (10,11). Kadioğlu ve arkadaşları tarafından bildirilen başarı oranları semen parametreleri ve spontan gebelik için sırayla %75 ve %13'dür (12). Başarısızlık nedenleri arasında en başta radyolojik tanı olmak üzere birden fazla DKT etyolojik faktörünün varlığı ve TUR-ED sorgulanmaktadır.

Colpi ve arkadaşları TRUS bulgularının özgülüğünü araştırmak amacı ile semen analizi ve TRUS ile parsiyel EKT tanısı alan 112 hastaya seminal sistem yıkaması uygulamıştır (13). Seminal yıkama işlemi lokal veya genel anestezi altında uygulanmıştır. Kelebek iğne (9.5 mm/ 25 G) ile vaz deferens kanülasyonu sonrası 30 ml SF ve 0.5 ml %10 metilen mavisi enjeksiyonu yapılmıştır. İdrar sentrifujunda total sperm sayısı ölçülmüştür. Yıkama ve eja-



Resim 7: MR görüntülemenin kalsifikasyona duyarsızlığı. Pelvik faz dizilimli sarmal ile uygulanan prostat MR görüntülemesinde aksiyel plan T2A görüntülerde (a, b) prostat normal görünümde (beyaz oklar), sol seminal vezikülde kronik enflamasyon ile uyumlu olabilecek sinyal azalması (ok başı) görülmektedir. Koronal plan T2A MR görüntüde sol vazal ampullada dilataşyon dikkati çekmektedir (siyah ok). Transvers plan TRUS görüntülerde (d, e) prostat santral zonda fokal kalsifik alanlar (beyaz oklar) ve sol vazal ampulla duvar kalsifikasyonları görülmektedir (siyah oklar). MR görüntüleme prostat ve vazal ampulla kalsifikasyonları görülemez.

külat sperm oranının 1'den fazla olması DKT için pozitif bulgu olarak kabul edilmiştir. Pozitif bulgu TRUS ile parsiyel EKT tanısı alan hastaların yalnızca %36.6'sında belirlenmiştir. Bu sonuçlar TRUS'nin EKT tanısında özgüllüğünün düşüklüğünü kanıtlamaktadır.

DKT tanısında TRUS'nin özgüllüğünü arttırmak amacı ile en başta Jarow ve arkadaşları tarafından TRUS eşliğinde girişimsel yöntemler uygulanmaya başlanmıştır (Tablo 2). Bu yöntemler arasında SV aspirasyonu, seminal vezikülografi ve kanal kromatografisi sayılabilir.

Tablo 2: TRUS eşliğinde uygulanan girişimsel işlemler

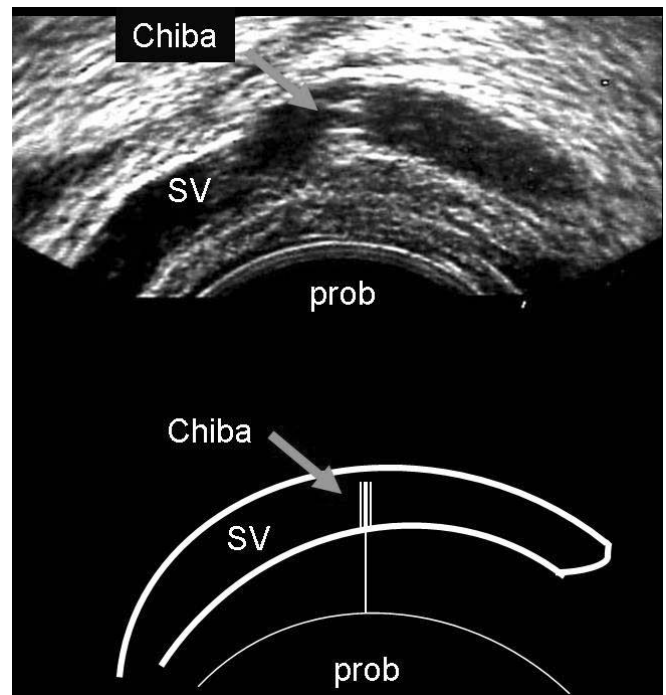
Tanı amaçlı

- Seminal vezikül aspirasyonu
- Seminal vezikülografi
- Kanal kromatografisi

Tedavi amaçlı

- Seminal vezikül veya vazal ampulladan sperm aspirasyonu
- Prostat veya seminal vezikül kistinin aspirasyonu
- TRUS eşliğinde TUR-ED
- TRUS eşliğinde ejakülatör kanal balon dilatasyonu

SV aspirasyonu, normalde SV'de sperm bulunmaması, parsiyel DKT varlığında SV'lere sperm reflüsü prensibine dayalıdır. Ejakülasyondan sonraki 2 saat içinde, TRUS eşliğinde transrektal veya transperineal yolla uygulanır. Chiba iğne (20 cm, 20 gauge) ile bilateral SV'lere girilir ve 20 cc enjektör ile aspirat alınır. Anında mikroskopik değerlendirme yapılır. SV aspiratında, her büyük büyütme alanında >3 motil sperm bulunması DKT için pozitif bulgu olarak kabul edilir (14) (Resim 8). Bu yöntem ile parsiyel DKT tanısı yanısıra spermatogenezin varlığı ve daha proksimal düzeyde tıkanıklık olmadığı kanıtlanır. Bu işlem lokal veya genel anestezi uygulamasını gerektirmez. Hastaya beş günlük cinsel perhiz ve prostat biyopsi hazırlığı (sıvı diyet, lavman ve antibiyotik tedavisi) uygulanır.



Resim 8: Seminal vezikül aspirasyonunun aksiyel plan TRUS ve şematik görüntüleri. Chiba iğnesinin seminal vezikül (SV) içindeki bölümü ekojen alanlar olarak görülmektedir (oklar).

İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Grubu'nun, ön sonuçları Türk Radyoloji Derneği (TRD) 2004'de sözlü bildiri olarak sunulan henüz yayınlanmamış son verilerine göre Haziran 2003-Nisan 2007 tarihleri arasında parsiyel DKT kuşukulu toplam 113 infertil erkeğe TRUS ve TRUS eşliğinde bilateral SV aspirasyonu uygulandı. Aspiratta sperm 56/224 (%25) aspirasyonda, 36/113 (%31.8) olguda saptandı. Aspiratta >3 hareketli sperm ise 32/224 (%14.3) aspirasyonda ve 19/113 (%16.8) olguda belirlendi. Anlamli SV aspiratı en sık bilateral SV dilatasyonu ve prostat orta hat kisti TRUS tanısı alan olgularda görüldü. Kronik prostatitte anlamlı bulgu görülme oranı normal TRUS bulgusu olan olgulardan da düşük bulundu. Serimizde anlamlı sperm görülme oranı (%16.8 olguda), şimdiye kadar yayınlanan diğer serilere göre düşük bulundu. Bu oran düşüklüğü serimizde kronik prostatit olgu sayısının yüksekliği ve normal TRUS bulgusu (klinik bulgular ve semen analizi sonuçları DKT açısından kuşukulu) olan olgulara da SV aspirasyonu uygulanması ile ilişkili olarak değerlendirildi.

Diğer girişimsel yöntemlerden seminal vezikülografi, vasografiye alternatiftir (15,16). TRUS eşliğinde SV'lere iyotlu kontrast madde verilerek uygulanır. Pelvik grafi çekilerek kanallar görüntülenir. Vaz deferenslerin görüntülenmesi için kontrast madde miktarı 10 ml'den fazla olmalıdır.

Kanal kromatubasyonu TUR-ED öncesi, genel anestezi altında TRUS eşliğinde uygulanır (16,17). SV'e Chiba iğne ile 2-3 cc metilen mavisi veya indigokarmin verilir. Transüretal olarak EK'dan kontrast geliş izlenir. Mavi boya geliş görülmemesi tam tıkanıklık lehinedir. Mavi boyanın görülmesi tam tıkanıklığın olmadığını gösterir, ancak parsiyel tıkanıklığı ekarte edemez. Bu yöntemin en önemli sınırlaması parsiyel tıkanıklığın ekarte edilememesidir.

Bu yöntemleri karşılaştıran tek çalışma Purohit ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılmıştır (17). Bu çalışmada 25 infertil erkekte TRUS bulguları ile bu üç yöntem sonuçları karşılaştırılmıştır. TRUS bulguları seminal vezikülografi ile %52, SV aspirasyonu ile %48 ve kanal kromatubasyonu ile %36 olguda kanıtlanmıştır. Karşılaştırmalı analizde seminal vezikülografi ve kanal kromatubasyonu

arası uyum en fazla bulunmuştur. Olguların %48'ine TUR-ED uygulanmış, %83 olguda semen analizi ve klinik düzelme görülmüştür.

Diğer girişimsel işlemlerden SV veya vazal ampulladan sperm aspirasyonu fertilizasyon (18), prostat veya SV kistin aspirasyonu ise DKT'nın tedavisi amacı ile uygulanabilir (19). Kist aspirasyonu sonrası semen analizi değerlerinde düzelme ile DKT tanısını kesinleştirebilir.

DKT'nın tedavisinde kullanılan TUR-ED'nin komplikasyon görülme oranı dikkatli ve deneyimli cerrahlar tarafından uygulanırsa nadirdir (5). Aksi takdirde EK flap valv mekanizmasının bozulması ile reflü, çok proksimale uygulanan rezeksiyonda mesane boynu yaralanması ve retrograd ejakülasyon, çok distaldeki rezeksiyonda ise eksternal sfinkter yaralanması ile üriner inkontinens oluşabilir (5,20-21). Bunların dışında TUR-ED prostat dışı darlıklarda kontrendikedir. Rektal yaralanmaya neden olabilir. Son yıllarda TUR-ED girişiminin TRUS eşliğinde uygulanmasının bu işlemin başarı oranını arttıracığı ve komplikasyon oranını düşüreceğini bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (22,23).

TUR-ED'nin kontrendike olduğu prostat dışı parsiyel tıkanıklık olgularında Lawler ve arkadaşları tarafından TRUS eşliğinde EK balon dilatasyonu önerilmiştir. Bu girişim EKT bulgusu olan pelvik ağırlı bir olguda iki taraflı uygulanmış ve semptomlarda gerileme sağlanmıştır (24). Bu girişimde 5-F Glide Bentson-Hanafee-Wilson JB-1 hockey-stick kateter (Terumo, Somerset, NJ) kullanılmıştır. Bu yöntemin TUR-ED'ye en önemli üstünlüğü prostat dışı darlık tedavisinde uygulanabilmesidir. Ayrıca bu işlemde EK flap valv mekanizması korunarak reflünün oluşumu engellenir. Ancak tam tıkanıklıkta kontrendikedir. Tedaviye yanıt süresi ve darlıkta yineleme oranları bilinmemektedir.

Sonuç olarak EKT tanısında tek tanı yöntemi olarak TRUS gereksiz ve başarısız TUR-ED işlemine neden olabilir. TUR-ED kararında TRUS ile diğer fonksiyonel tanı yöntemleri birlikte uygulanmalıdır. Hangi yöntemin üstün olduğunu anlamak için geniş serilerde karşılaştırmalı çalışmalara gerek vardır. Tedavide TRUS eşliğinde girişimsel işlemler için ürolog ve radyologların işbirliği çok önemlidir.

Kaynaklar:

1. Jarow JP. Transrectal ultrasonography in the diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction.; *J Androl.* 1996 Sep-Oct;17(5):467-472.
2. Cornud F, Belin X, Delafontaine D, et al.; Imaging of obstructive azospermia. *Eur Radiol* 1997;7(7):1079-1085.
3. Goluboff ET, Stifelman MD, Fisch H. Ejaculatory duct obstruction in the infertile male.; *Urology* 1995 Jun;45(6): 925-931.
4. McDermott VG, Meakem TJ 3rd, Stolpen AH, Schnall MD. Prostatic and periprostatic cysts: findings on MR imaging.; *AJR* 1995 Jan;164(1):123-127.
5. Fisch H, Lambert SM, Goluboff ET. Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis, and treatment.; *World J Urol* 2006 Dec;24(6):604-610.
6. Honig S. New diagnostic techniques in the evaluation of anatomic abnormalities of the infertile male.; *Urol Clin North Am* 1994 Aug;21(3): 426-427.
7. Jarow JP. Role of ultrasonography in the evaluation of the infertile male.; *Semin Urol.* 1994 Nov;12(4):274-282.
8. Kuligowska E, Fenlon HM: Transrectal US in male infertility: spectrum of findings and role in patient care.; *Radiology* 1998 Apr;207(1):173-181.
9. Engin G, Kadioglu A, Orhan I, Akdol S, Rozanes I: Transrectal US and endorectal MR imaging in partial and complete obstruction of the seminal duct system (A comparative study).; *Acta Radiol* 2000 May;41(3):288-295.
10. Turek PJ, Magana JO, Lipshultz LI. Semen parameters before and after transurethral surgery for ejaculatory duct obstruction.; *J Urol* 1996 Apr;155(4),1291-1293.
11. Netto NR Jr, Esteves SC, Neves PA. Transurethral resection of partially obstructed ejaculatory ducts: seminal parameters and pregnancy outcomes according to the etiology of obstruction.; *J Urol* 1998 Jun;159(6):2048-2053.
12. Kadioglu A, Cayan S, Tefekli A, Orhan I, Engin G, Turek PJ. Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology?; *Fertil Steril* 2001 Jul;76(1):138-142.
13. Colpi GM, Negri L, Nappi RE, China B. Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct sub-obstruction ?; *Human Reproduction* 1997;12(10):2186-2191.
14. Jarow JP. Seminal vesicle aspiration of fertile men.; *J Urol.* 1996 Sep;156(3):1005-1007.
15. Jones TR, Zagoria RJ, Jarow JP. Transrectal US-guided seminal vesiculography.; *Radiology* 1997 Oct;205(1):276-278
16. Kim SH, Paick JS, Lee IH, Lee SK, Yeon KM. Ejaculatory duct obstruction: TRUS-guided opacification of seminal tracts.; *Eur Urol.* 1998;34(1):57-62.
17. Purohit RS, Wu DS, Shinohara K, Turek PJ. *J Urol.* 2004 Jan;171(1):232-235.
18. Boehlen D, Schmid HP. Novel use of fine needle aspiration of seminal vesicles for sperm retrieval in infertile men.; *Urology* 2005 Oct;66(4):880.
19. Stricker HJ, Kunin JR, Faerber GJ. Congenital prostatic cyst causing ejaculatory duct obstruction: management by transrectal cyst aspiration.; *J Urol.*1993 May;149(5):1141-1143.
20. Vazquez-Levin MH, Dressler KP, Nagler HM. Urine contamination of seminal fluid after transurethral resection of the ejaculatory ducts.; *J Urol* 1994 Dec;152(6 Pt 1):2049-2052.
21. Goluboff ET, Kaplan SA, Fisch H. Seminal vesicle urinary reflux as a complication of transurethral resection of the ejaculatory ducts.; *Urology* 1995 Apr;153(4):1234-1235.
22. Halpern EJ, Hirsch IH. Sonographically guided transurethral laser incision of a müllerian duct cyst for treatment of ejaculatory duct obstruction.; *AJR* 2000 Sep; 175(3):777-778.
23. Apaydin E, Killi RM, Turna B, Semerci B, Nazli O. Transrectal ultrasonography-guided echo-enhanced seminal vesiculography in combination with transurethral resection of the ejaculatory ducts.; *BJU Int* 2004 May; 93(7):1110-1112.
24. Lawler LP, Cosin O, Jonathan P. Jarow JP, Hyun S. Kim HS. Transrectal US-guided seminal vesiculography and ejaculatory duct recanalization and balloon dilation for treatment of chronic pelvic pain.; *J Vasc Interv Radiol.* JVIR 2006 Jan;17(1):169-173.

Prostatitde güncel tedaviler

¹Prof. Dr. Bilal Gümüş, ²Uzm. Dr. Oktay Üçer

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, ²Manisa Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

Tarihçe ve Epidemiyoloji;

Klinik olarak prostatit tanısının konulması ve bu vakalarda tedavi stratejileri denenmesi ilk olarak 1850 ile 1920 yılları arasında olmuştur (1). Prostatik sıvı da ilk olarak bu dönemde 1906 yılında tanımlanmıştır (2). Tanı ve tedavi stratejilerinin daha iyi değerlendirilmesi için 1921 ile 1955 yılları arasında etiyolojik nedenler araştırılmaya başlandı. Mikrobiyal bir etkenin neden olduğu ve bunun prostatik sıvıda beyaz kan hücrelerinde artışa neden olduğu bu dönemde saptandı (1). 1940 yılına kadar tedavide sadece prostatik masaj kullanılırken bu tarihten itibaren tedaviye antibiyotikler de eklenmiştir (3). 1956 ve 1967 yılları arasında bakteri araştırmasında kültürler kullanılmaya başlanmış ve kültürde üreme olmayanlar için de abakteriyel prostatitten söz edilmiştir. Modern kanıta dayalı tıp anlayışı 1968-1995 yılları arasına denk gelmiştir. Uluslararası Sağlık Örgütü (NIH) prostatit sınıflamasını 1995-1996 yıllarında yapmıştır. Kronik prostatit semptom indeksi de yine NIH tarafından 1999 yılında tanımlanmıştır (1).

Prostatit 50 yaşından genç erkeklerde sık olarak tanı konulan klinik bir durumdur. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 2 milyondan fazla poliklinik viziti prostatitle ilgili olarak yapılmaktadır (4). Prostatitin insidens ve prevalansının %5-8 arasında olduğuna inanılmaktadır (5).

NIH Sınıflaması;

Tip 1: Akut Bakteriyel Prostatit

Tip 2: Kronik Bakteriyel Prostatit

Tip 3: Kronik Abakteriyel Prostatit

Tip 3A: İnflamatuvar (semen, prostatik sekresyon, idrar)

Tip 3B: Non-İnflamatuvar

Tip 4: Aseptomatik İnflamatuvar Prostatit (Histolojik)

Klinik;

Tip 1 (Akut Bakteriyel Prostatit): Prostat bezinin akut

bakteriyel enfeksiyonudur. Neden olan bakteriler bilinen üropatojenlerdir ve bakteriyemi tablosu mevcuttur. Tedavi edilmezse septisemi veya prostat absesi gelişebilir.

Tip 2 (Kronik Bakteriyel Prostatit): Tekrarlayan üriner yol enfeksiyonları ile kendini gösterir. Prostatik sekresyonda lökosit ve bakteri mevcuttur.

Tip 3A ve 3B (Kronik Abakteriyel Prostatit): Birbirine benzer klinik bulgular mevcuttur. Genital bölgede ağrı, acil işeme isteği, sık işeme isteği, zayıf ve kesik kesik idrar akımı ve erektil disfonksiyon gibi şikayetler sık rastlanılan semptomlardır. Bu şikayetler 3 ay veya daha uzun bir süre devam eder.

Tip 4 (Aseptomatik İnflamatuvar Prostatit): Semptomatik klinik bir tablosu yoktur. Herhangi bir nedenle yapılan girişim sonrası histolojik olarak saptanır.

Klinik semptomlar için hazırlanmış semptom indeksi mevcuttur. NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index (CPSI), 9 sorudan oluşmaktadır ve sorular ağrı, idrar yapma ve yaşam kalitesini değerlendirmeye yöneliktir (6).

Tedavi;

1. Antibiyotikler
2. Analjezik- antiinflamatuvar ilaçlar
3. Kas gevşeticiler
4. α -Bloklerler
5. 5- α Redüktaz inhibitörleri
6. Tamamlayıcı alternatif tıp uygulamaları
 - a. Biofeedback
 - b. Akupunktur
 - c. Yüksek frekanslı elektrostimülasyon
 - d. Hipertermi
 - e. Herbal ve nutrisyonel ajanlar
 - i. Saw Palmetto
 - ii. Polen extractı (carnilton)
 - iii. Quercetin

Antibiyotikler: Akut bakteriyel prostatit hastalarında

oral ve parenteral semisentetik penisilinler, aminoglikozid türevleri veya kinolonlar kullanılabilir. Kronik bakteriyel prostatitte ise en iyi seçenek kinolonlardır. Kinolonların prostatit tedavisinde bazı avantajları vardır. Bunlar; prostata iyi penetrasyon gösterir, biyoyararlanımları iyidir, oral ve parenteral uygulanabilirler, tipik ve atipik bakterilere karşı etkilidirler ve iyi bir emniyet profili mevcuttur.

Kullanılan kinolon preparatları;

1. Siprofloksasin 500mg 2x1

Alexander ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, Tip 3A-3B prostatit hastalarında siprofloksasin klinik olarak iyileşme sağlamasına karşın NIH-CPSI göre istatistiksel olarak anlamsız sonuçlar çıkmıştır (7).

2. Ofloksasin 200mg 2x1

3. Levofloksasin 500mg 1x1

Nickel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer olarak, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, Tip 3A-3B prostatit hastalarında levofloksasin klinik olarak iyileşme sağlamasına karşın NIH-CPSI göre istatistiksel olarak anlamsız sonuçlar çıkmıştır (8).

Analjezik-Antiinflamatuarlar: Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlarının tedavi şemasındaki yeri halen tartışmalıdır. NSAİ ve immünomodülatörlerin (COX-2 inhibitörleri) yararlı olabileceği düşünülmektedir (9).

Kas Gevşeticiler: Sfinkter-Detrüsör dissinerjisi ve pelvik taban-perineal kas spazmı olan Tip III-B Kronik pelvik pain sendromlu hastalarda diazepam/baklofen kullanılabilir.

α -blokerler: Alfuzosin, terazosin ve tamsulosin gibi α -blokerler prostatit hastalarında kullanılmaktadır. Küçük kontrollü olarak yapılan çalışmalarda; %48-80 arasında Tip 3 A-B prostatit hastalarında faydalı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalarda kullanılan NIH-CPSI değerlerinde; ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamsız sonuçlar çıkarken üriner semptomlarda anlamlı düzelme saptandığı ortaya çıkmıştır. Yaşam kalitesi ile ilgili skorlarda da düzelme saptanırken bunun da istatistiksel anlamı yoktu (10,11,12).

5 α -Redüktaz İnhibitörleri: Prostatit hastalarında finasterid ve dutasterid kullanılmaktadır. 5 α -redüktaz inhibisyonunun glandüler doku hacmini ve intraprostatik reflüyü azalttığı ileri sürülmektedir. Bu şekilde prostatit etiolojisinde rol oynayan inflamasyonu da azaltacağından dolayı etkili olması beklenmektedir (13).

Tamamlayıcı alternatif tıp uygulamaları:

Biofeedback: Ürolojide; inkontinans, pelvik prolap-

sus, pediatrik işeme bozuklukları ve CP/CPPS'da kullanılmaktadır. Temel hipotez, maksimum kas kontraksiyonunu maksimum kas relaksasyonuna çevirmektir. Pelvik kasların tekrar eğitimi sonucunda ağrı, üriner semptomların ve QoL iyileşmesi amaçlanır. Literatürde toplam 81 hasta serili iki çalışmanın ön raporları ümit vericidir (14,15).

Akupunktur: Kronik ağrılı durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Tip IIIA-B CP/CPPS tanılı 10 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ümit verici potansiyel tedavi edici etkisi olduğu yönündedir (16).

Yüksek frekanslı elektrostimülasyon: John ve arkadaşlarının yayınlanan tek çalışmasında; haftada iki kez, üretra-anal stimülasyon probu ile yüksek frekanslı elektrostimülasyon uygulanmış. NIH-CPSI'de önemli skor azalması belirtilmektedir (17).

Hipertermi: Prostata ısı uygulanması ile ağrının da iyileşebileceği hipoteziyle uygulanmıştır. Standart tedavi uygulamalarından yoksun literatür bilgisi elimizde mevcuttur. 42,5 $\pm$ 0,5°C ısı uygulaması üretral veya anal yoldan uygulanmış. NIH-CPSI skorlarında iyileşme oluşmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (18).

Herbal ve nutrisyonel ajanlar: Saw Palmetto (Testere yapraklı palmye), Polen ekstresi (Carnilton- arı poleni özü) ve Quercetin prostatit hastalarında kullanılmıştır. Etki şekilleri; 5 alfa redüktaz aktivitesi ve anti-inflamatuar etkilerindendir. NIH-CPSI'de ağrı ve üriner semptomlarda ümit verici sonuçlar elde edilmesine rağmen karşılaştırmalı geniş hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır (18).

Tekrarlayıcı prostat masajları: Antibiyotik tedavisinden önce yaygın olarak kullanılmaktaydı. Standart medikal tedavilerin prostatit tedavisinde yetersiz kalması üzerine son yıllarda tekrar gündeme geldi. Etki yolu, tıkalı duktusların drenajını sağlayarak sirkülasyonun iyileştirilmesi ve antibiyotik penetrasyonunun sağlanmasıdır. 4-6 hafta (haftada 2-3 kez) süreyle uygulamak gereklidir (19).

Prostatit tiplerine göre tedavi protokolleri;

Tip 1 (Akut Bakteriyel Prostatit):

1. a. Aminoglikozid + Semisentetik penisilin (Ampicilin)
- b. Kinolon + beta laktam ampicilin 4 hafta süreyle
2. Destek tedavisi
3. Üriner semptomlar var ise alfa blokerler

4. Üretral yoldan miksiyon yok ise suprapubik drenaj

Tip 2 (Kronik Bakteriyel Prostatit):

1. Kinolon veya Trimetoprim-Sülfametoksazol (4-6 hafta)
İyileşme ⇒ Kür sağlanmıştır ⇒ Takip
Kısmi iyileşme ⇒ antibiyotik (12 hafta)
İyileşme yok ⇒ antibiyotik (12 hafta)+prostat masajı
2. Cerrahi (TURP) veya total prostatektomi

Tip 3A (İnflamatuvar Abakteriyel Prostat):

1. Birinci basamak tedavi;
 - a. Antibiyotik (6 hafta)
 - b. 2 hafta sonra semptomlarda düzelme yoksa antibiyotiği değiştir (klamidya, üreoplazma)
2. İkinci basamak tedavi;
 - a. α – bloker (3-6 ay)
 - b. NSAİ
 - c. Prostat masajları + antibiyoterapi

Tip 3B (Non-İnflamatuvar Abakteriyel Prostat):

Eğer hasta 4-6 hafta antibiyoterapi almasına rağmen fayda görmemiş ise;

1. 3'lü tedavi;
 - a. α -bloker (3 ay)
 - b. Analjezik (1 hafta) + NSAİ (6 hafta)

c. Kas gevşetici (diazepam veya baklofen) (2 hafta sonra doz azaltılmalı)

2. Eğer 3'lü tedavi başarılı olmaz ise;
 - a. Destekleyici tedaviye geçilir;
 - i. Biofeedback
 - ii. Gevşeme egzersizleri
 - iii. Psikoterapi
 - iv. Hayat tarzı değişiklikleri

Geleceğe yönelik prostatit tedavisinde araştırılması gereken alanlar;

1. İyi planlanmış fiziksel tedavi çalışmaları (Akupunktur, Biofeedback)
2. Mikrodalga tedavinin etkinliği
3. Anti-inflamatuvar tedavinin etkinliği (Sitokinler)
4. Herbal ve nutrisyonel ajanların etkinlikleri

Özet;

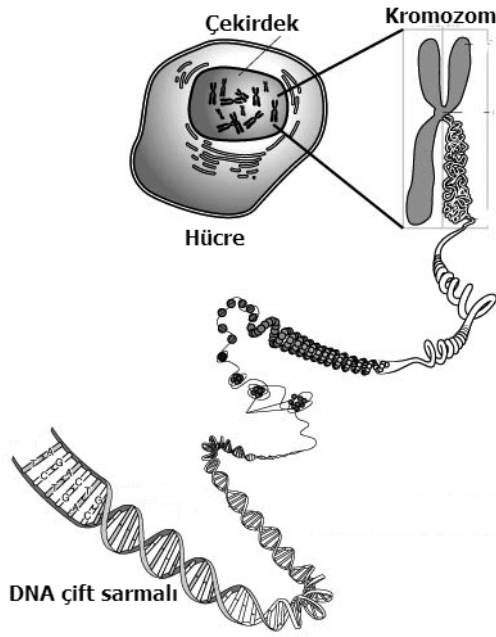
1. Tüm reçetelemeler NIH kriterlerini temel alarak dizayn edilmeli ve NIH-CPSI ile kontrol edilmeli
2. Kinolonlar etkili olarak kullanılmaktadır
3. Tip IIIA – B Kronik prostatit tedavisinde dikkatli reçetelendirilmelidir
4. Tamamlayıcı ve alternatif tedavilerde daha çok literatür bilgisine ihtiyaç vardır

Kaynaklar:

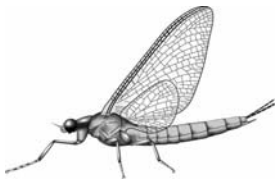
1. Culley CC: *The Urologic Clinics of North America* 1999; 26(4):737-751.
2. Young HH, Geraghty JT, Stevens AR: *Chronic prostatitis. Johns Hopkins Hospital Reports* 3:271,1906.
3. Campbell MF: *Principles of Urology: An Introductory Text to the Diseases of the Urogenital Tract*. Philadelphia, WB Saunders, 1957.
4. Ahmad Ateya et al: *Evaluation of Prostatic massage in treatment of chronic prostatitis*. *Urology* 2006; 67(4).
5. Moon TD: *Questionnaire survey of Urologists and primary care physicians' diagnostic and treatment practices for prostatitis*. *Urology* 1997 50:543.
6. Litwin MS et al: *The NIH Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI): Development and validation of a new outcomes measure*. *Journal of Urology*, in pres, 1999; with permission.
7. Alexander RB et al: *Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial*. *Ann Intern Med*. 2004 Oct 19;141(8):581-9
8. Nickel JC: *The use of alpha1-adrenoceptor antagonists in lower urinary tract symptoms: beyond benign prostatic hyperplasia*. *Urology*. 2003 Sep;62(3 Suppl 1):34-41. Review.
9. Lee CB et al: *Preliminary experience with a terpene mixture versus ibuprofen for treatment of category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome*. *World J Urol* 2006; 24: 55-60.
10. Barbalias GA, Nikiforidis G, Liatsikos EN. *Alpha blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics*. *J Urol* 1998;159:883.
11. De La Rosette et al. *Research in prostatitis syndromes: The use of alfuzosin in patients mainly presenting with micturition complaints of an irritative nature and confirmed urodynamic abnormalities*. *Eur Urol* 1992;22:222.
12. Neal DEJ, Moon TD. *Use of terazosin in prostatodynia and validation of a symptom score questionnaire*. *Urology* 1994;43:460.
13. Ye ZQ, Cai D, Lan RZ, Du GH, Yuan XY, Chen Z et al. *Biofeedback therapy for chronic pelvic pain syndrome*. *Asian J Androl* 2003; 5:155-8.
14. Clemens JQ, Nadler RB, Scheaffer AJ, Belani J, Albaugh J, Bushman W. *Biofeedback, pelvic floor re-education, and bladder training for male chronic pelvic pain syndrome*. *Urology* 2000;56:951-6.
15. Nickel JC: *5-alpha reductase therapy for chronic prostatitis*. In Nickel JC(ed): *Textbook of Prostatitis*. London ISIS,1999.
16. Capodice JL, Jin Z, Bemis DL et al. *A pilot study on acupuncture for lower urinary tract symptoms related to chronic prostatitis/chronic pelvic pain*. *Chin med* 2007;6(2):1.
17. John H, Ruedi C, Kotting S et al. *A new high frequency electrostimulation device to treat chronic prostatitis*. *J Urol* 2003;170(4Pt1):1275-7.
18. Capodice JL et al. *Complementary and alternative medicine for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005; 2(4):495-501.
19. Hennenfent BR, Feliciano AE Jr: *Changes in white blood cell counts in men undergoing thrice-weekly prostatic massage, microbial diagnosis and anti-microbial therapy for genitourinary complaints*. *Br J Urol* 1998; 81:370.

Gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji varlığımızın temeli DNA'nın çoğalması

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi



Yaşam, canlıların varlığı sayesinde vardır. Canlı ise en basit tanımı ile; çoğalan ve çoğalırken de önceden depolamış olduğu atasal bilgilerini yavrusuna aktaran organizmadır. Her canlı doğar, büyür, ürer ve sonunda ölür. Doğum ve büyüme sürecindeki görevi ise genetik malzemesini ileriki nesillere aktaracak üreme faslına hazırlanmaktır. Bütün işler DNA tarafından koordine edilir. DNA tüm koşulları, kendi ölümsüzlüğünü sürdürebilecek şekilde yönlendirir. Soma, yani vücut ise bu süreçte önemli bir araçtır. Uzun bir hazırlık dönemini takiben, DNA kendini kopyalar ve yeni bir soma içerisinde korumaya alır. Bu hazırlık dönemi değişik canlı türlerinde farklı seyreterse de, temelde aynı prensiplere



Ergin mayıs sinekleri en çok bir ay sürecekkara yaşamları boyunca hiçbir şekilde beslenmeyecek, doğduğu akarsuyun yukarı boyuna doğru uçarak çiftleşecek ve hazır olduğu an doğduğu suya yumurtlayarak ölecektir.

Uyar.

Gerçekten de çoğu böcekte, beslenme işlevinin yürütüldüğü uzun bir gençlik dönemini takiben, üreme işlevinin yürütüldüğü görece kısa bir erişkin dönemi vardır. Örneğin mayıs sinekleri yaşamlarının çoğunu su altında larva evresinde beslenmekle geçirir. Sonra tek bir günlüğüne havaya çıkar ve yetişkin yaşamlarını bu tek bir güne sıkıştırır. İşte mayıs sinekleri yaşamlarının son gününde tek bir yavru ortaya çıkarır. Benzer şekilde ağustos böceklerinin de gençlik dönemleri bazı çeşitlerinde 13-17 yıl sürerken, yetişkinleri birkaç hafta yaşar. Bitkilerde de durum farklı değildir. Akçaağaç bitkisinin ana bitkisi, aynen larva örneğinde olduğu gibi yıllarca beslenir ve sonunda etrafa tohum saçar. Oysa bu tohumlar görece kısa ömre sahiptirler. Genetik mirasını korumaya aldığı tohumunu yapacağım diye, yıllarca çabalar, çevreyle mücadele verir. Sporlu bitkilerin genetik miraslarını içerisinde sakladıkları ve sadece uygun şartlar hazır olduğunda çevreye yaydığı sporları da, DNA'nın kendine ne kadar iyi baktığını gösteren güzel bir örnektir.

Bu yazımızda, ileriki sayılarımızda açıklayacağımız Üreme Felsefesi'ni daha iyi anlamamıza temel oluşturması bakımından, GEN'lerimizin, yani DNA'nın nasıl çoğaldığını inceleyeceğiz.

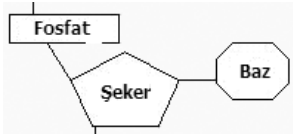
Geçen sayıda da belirttiğimiz gibi yeryüzünde ilk nükleik asit zinciri RNA molekülü olmalı. Daha sonra bu RNA molekülü daha sağlıklı üreyebilmek için, daha dayanıklı yapıdaki DNA formunu kazandı. DNA da, misyonu olan ölümsüz kalmayı, gayet programlı bir çoğalma "güdüsü" ile milyonlarca yıldır sürdürmekte, hem de hiç ölmeksizin. Hücrelerimizdeki DNA moleküllerinin içerdiği iletiler, milyonlarca yıl önce gelişmiş olan nükleik asitlerin aynen devam etmiş halidir. Vücut ölse bile, nükleik asitler ölmekte, ama hangi nükleik asitler? Tabii ki, üreme hücreleri halinde kendilerini korumaya almış olan nükleik asitler, bildiğimiz DNA'lar. İster sperm olsun isterse oosit, içlerin-

236

deki DNA'lar, aynen varlıklarını devam ettirmektedirler. Ufak tefek mutasyonlar dışında içeriklerindeki hiçbir şey değişmez.

DNA'nın Yapısı

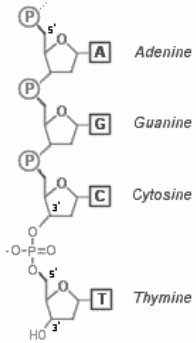
Şimdi, ölümsüz bir “bencil DNA” molekülünün kendini nasıl çoğalttığını görelim. Bilindiği üzere hücrelerimizin



Bir nükleotid şeker, baz (G,A,C,T) ve fosfattan (P) meydana gelmiştir.

çekirdeğinde kromozomlar bulunur. Kromozom “DNA”, yani deoksiribonükleik asit molekülü ve “histon” proteinlerinden oluşmuştur. DNA'mız aynen iplik gibi birbirlerine fosfatlar ile bağ-

lanmış nükleotid zincirinden oluşur. Bir nükleotid ise bir baz ve buna bağlı şekerden meydana gelmiştir. Bazlar; adenin (A), sitozin (C), guanin (G) ve timin (T); RNA'da T yerine urasil (U)'dir. Bir nükle-



ik asit zinciri daha sağlam kalabilmek için, ikinci bir nükleik asit zinciri ile sarmaş dolaş halde yaşar. Böylelikle dış şartlara rahatça göğüs gerer. Biz buna DNA çift sarmalı adını veriyoruz. Sarmal yaparlarken A daima T ile, G ise daima C ile karşı karşıya gelir.

Bir DNA ipliği üzerinde, belirli bir işlevi, örneğin gözümüzün rengini, gerçekleştirmeye yetecek uzunluktaki kısma ise GEN diyoruz.

Gen'ler kalıtsal parçacıklardır.

Bir türde daima aynı lokalizasyonda bulunurlar, ama içerikleri farklı olabilir. Göz rengini belirleyen gen kompleksi DNA'nın hep aynı yerinde durur, ama içeriği birinde mavi, diğerinde ise kahverengi göz rengini belirler. Tür içinde gen'ler kural olarak hiç değişmezler ve de karışmazlar. Ancak, anne ya da babadan gelen kopyalarına bağlı olarak göz rengini değiştirebilirler (imprinting). Yakın türler arasında da gen lokalizasyonları ufak farklılıklarla değişmiş olabilir. Örneğin şempanzeler ile insan genomundaki sadece %2'lik farklılık gibi. Eşey hücrelerimizde

genler kopyalarını çıkararak, varlıklarını yavrusunda devam ettirir. Dolayısıyla genler fonksiyonel olarak ölümsüz kabul edilirler. Büyük defektleri anomali olarak karşımıza çıkar.

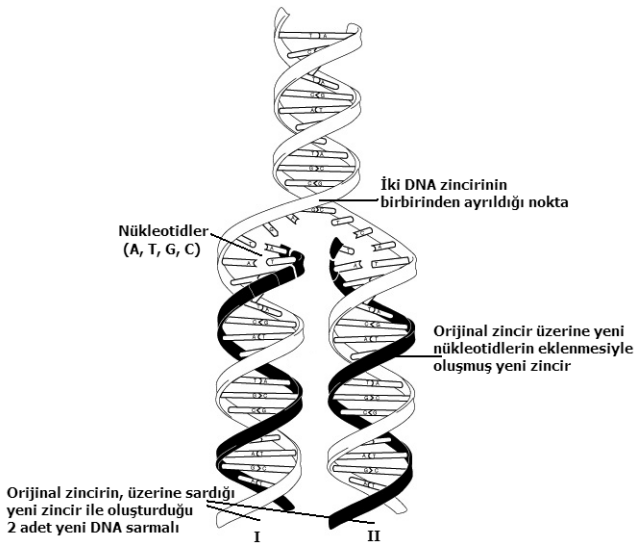
DNA varlığını bir sonraki nesilde devam ettirebilmek için kendi kopyasını yaparken, daha iyi olması için karşının DNA'sı ile gen alış verişinde bulunur (crossing-over). Burada, anne ve babadan gelmiş homolog kromozomlar karşılıklı konumlanarak, aralarında gen alış veriş yaparlar. Böylece kalıtsal parçacıklar birbirleriyle iyice karışmış olurlar. Yeni kromozom da yavru hücreye geçer ve artık yavru, bu yeni özelliği taşır. Eğer bu yeni özellik o yavruya bir avantaj sağlıyorsa, yaşamını sürdürür ve daha sonraki nesillere kalıtılır.

Crossing-over'in faydası, mutasyona uğramış zararlı genlerin değiş-tokuş yapılarak, elimine edilmesidir. Eşdeğer pozisyon-daki genlerin değişmesine homolog rekombinasyon adı verilir. Bir endonukleaz enzimi, her iki homolog kromozom üzerinde, aynı noktalarda çentikler oluşturur. Daha sonra bu çentiklerdeki açık DNA zincir uçları, karşılıklı olarak yer değiştirerek, diğer kromozomdaki DNA zincirinin bir uzantısı şeklinde devam ederler. Karşık bir mekanizma ile ve çok sayıda proteinin de yardımıyla genler arasında değişim gerçekleşir. Türlerin çeşitlenmesi ve değişen çevre şartlarına uyumda en önemli mekanizma, işte bu crossing-over, yani rekombinasyondur.

DNA'nın Kendini Çoğaltması

Eğer çevresel şartlar uygun olsa, bu çift sarmallı DNA, çoğalmak gibi zor bir işleme gerek duymayacaktı. Ama hal böyle değil. Çevresel şartlar, milyarlarca yıl öncekinden çok değişmiştir ve nükleik asitler de bu yeni şartlara uygun bazı mekanizmalar kazanmak zorunda kalmışlardır. Ama günümüz DNA'sının kendini ölümsüz kılacak çoğaltma mekanizmasına yakından baktığımızda, bu evrensel mekanizmaya ait çok önemli ipuçlarını da görmekteyiz.

DNA zamanı gelince, birbirine sarılmış olan çift zincirlerini açar. Açtıktan sonra açıkta kalan her zincir, hemen karşılığı olan yeni bir zinciri yaparak, ona sarılır. Böylece kendinin bir kopyasını oluşturmuş olur. Yeni yaptığı kopyasını kendine hizmet etmesi için kullanır, böylelikle kendine bir zarar gelmesini de önler. Diyelim ki bilgisayarımızda bir dosya var, virüs girip bu dosyayı çökertmesin diye biz bir kopyasını yapıp, aslını yedeğe alırız. Virüs bir



zarar verecekse, yeni yaptığımız dosyaya zarar verir, ama orijinal dosyamız aynen kalır. Arada bir bunu yeniden kopyalayarak, orijinalini sürekli korumuş oluruz. İşte,

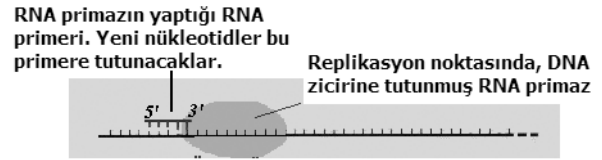
En ilkel canlı formu olan prokaryotları düşünelim. Bunlardaki DNA çoğalmak istediğinde, replikasyon orijini denilen bir noktadan itibaren iki zincir birbirinden ayrılmaya başlar. Biz memelilerde bu ayrılma noktaları tek değil, çok sayıdadır; 25 000 civarında. Replikasyon orijini denilen bölgeler DNA üzerinde bellidir. Bunlar 9 ya da 13 nükleotidden meydana gelmiş kısa parçacıklardır. 9mer ve 13mer olarak adlandırılırlar. Bunların üzerine önce helikaz enzimi bağlanır. Bu enzim 3 adettir: DnaA, DnaB ve DnaC. Önce DnaA bağlanır, sonra diğerleri eklenerek, bunun bağlanmasını kolaylaştırırlar. Ayrılan zincirlerin yeniden birleşmesini önlemek için ise, hemen yakınlanna tek zincire bağlanan proteinler (SSBP; single stranded binding proteins) denilen proteinler bağlanırlar. Artık zincir açılmış ve her biri kendini kopyalamaya hazır hale gelmiştir.

DNA'nın da yaptığı aynen buna benzer: kendinin bir kopyasını çıkarır ve kendini gamet olarak saklar, kopyasını ise vücut hücreleri şeklinde kullanır. Vücut yapımında kullanılan DNA'lar çevresel şartlarla savaş verirken, orijinal DNA testis ya da over içinde rahatını sürdürmüş olur. Bir bakıma vücut, gametlerdeki DNA'nın koruyuculuğunu yapmaktadır. Kısacası, gametlerimizdeki DNA yaşamını hiç kesintisiz sürdürmüş olur: Ölümsüz DNA! Zavallı vücut!

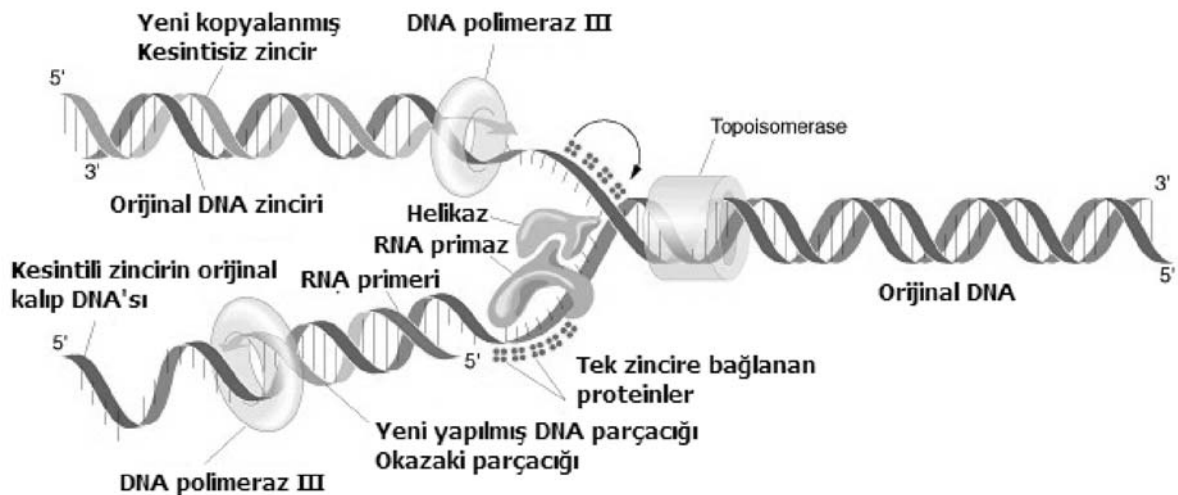
RNA'nın Sahneye Çıkışı

Şimdi sıra, bu ayrılma noktasından itibaren, orijinal zinciri kalıp gibi kullanarak, üzerine eskisi ile aynı yeni nükleotidlerin bağlanması ve böylece aynı DNA zincirinin yeniden oluşturulmasına geldi. İşte işin ilginç yönü burası: ayrılma noktasından itibaren yeni bir zincirin oluşmasının başlayabilmesi için buraya illaki bir RNA parçacığının (RNA primeri) gelip, işlemi başlatması gerekir. Zaten yüzünde ilk canlı hücre RNA değil miydi? Bu RNA nereden geliyor?

Tam bu sırada sahneye RNA primaz denilen bir enzim çıkar. Belki de evrimsel gelişimin en kritik molekülü bu-



dur. Bu enzim tam anlamıyla bir RNA'dır, yani hayatın gerçek sahipleri, ya da dünyanın ilk ev sahipleri. Gerçekten de, memelilerdeki, yani bizlerdeki ökaryot hücrelerde,

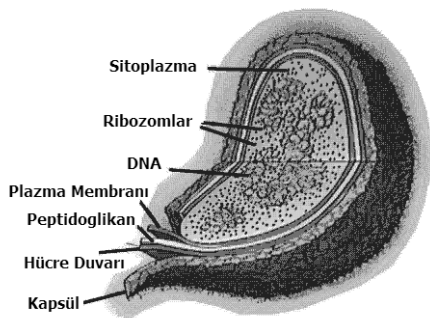


verilen bir enzim sayesinde telomer de yeniden sentezlenerek zincirin ucunda yerini alır. İlginç olanı bu telomeranın aslında bir RNA olmasıdır, aynen RNA dünyasındaki RNA gibi! Demek ki, DNA sentezinin bir RNA primeri ile başlaması gibi, sonlanması da yine bir RNA parçası tarafından tayin edilmekte.

Bu RNA parçası, kendini kalıp gibi kullanarak hemen bir telomer DNA'sı yapar ve zincirin ucuna takar. Böylelikle DNA zinciri aynen orijinali gibi yapılmış olur. Olur, ama memelilerde durum biraz karışır. Çünkü bizlerde somatik vücut hücrelerimizde telomeraz, eğer varsa, son derece azdır. Dolayısıyla DNA zinciri yapıldığı zaman ucundaki telomer yapılamaz, eksik kalır. Telomer tekrarları her ne kadar çok sayıda ise de, her bölünmede DNA'nın boyu 100 baz çifti kısalır. İnsanda fibroblastlar 50 bölünmeden sonra artık üreme yetilerini kaybederler. Yaşlı bir kimsede in vitro ortamda bir hücre ortalama 10-20 bölünmeden sonra ölmektedir. Araştırmacılar, yaşlanmanın en önemli sebebinin bu telomeraz aktivitesindeki eksiklik olduğunu savunmaktadırlar. Eğer telomeraz yapacak genler hücreye verilirse, hücrenin ölmesi de önlenilmektedir. Bu çok cazip görünse de, ölümsüz bir hücrenin kanser hücresi haline geleceğini de unutmamak gerekir. Zaten kanser tedavisinde telomeraz aktivitesini bloke edecek ilaçlar denenmektedir. Henüz bir telomeraz hapi olarak, ölümsüz olma düşü hayli uzak görülmekte!

İLK CANLI HÜCRE NASIL ÜRÜYORDU?

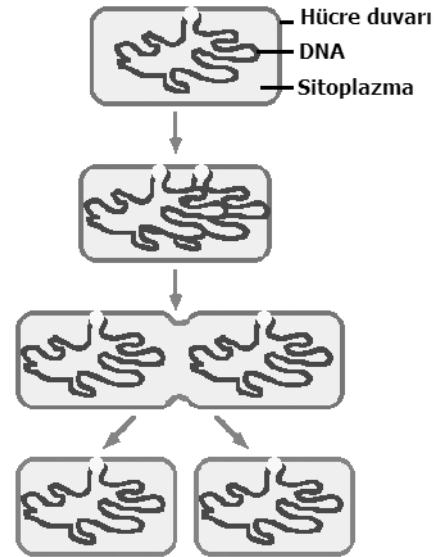
Bütün organizmalar arasında prokaryotik hücreler en küçük, en yaygın ve metabolizması farklı olanlardır. Çöllerde, termal sularda, buzullarda, deniz tabanlarında ya da



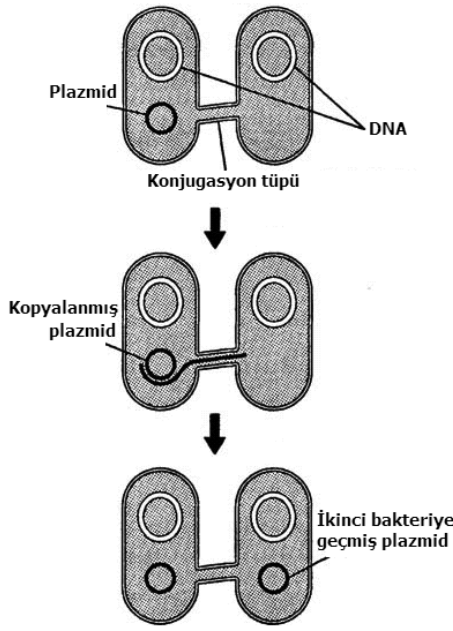
Bir prokaryot hücrenin yapısı. En dışta bir kapsülleri vardır. Bunun altında hücre duvarı, en içte ise plazma membranı bulunur. Hücre duvarı sert ve geçirgen olup, bir yandan hücreye şeklini kazandırır iken diğer yandan içindeki sıvı basıncı artınca yırtılmasını önler. Archaeanlar ve ökaryotik hücrelerden farklı olarak prokaryotların hücre duvarları peptidoglikanlar'dan meydana gelmiştir. Yani, polisakkaridler peptid bağları ile birbirlerine bağlanmış durumda kalırlar.

Prokaryotik hücreler, ikiye bölünmek suretiyle içerdiği elementlerini artırarak büyürler. Büyük, çok hücreli organizmalarda büyümeyi beden ölçüsünde artış ile ölçeriz. Oysa mikroskobik boyutlarda küçük bir hücrede bunu yapmak anlamsız olur. Bunun yerine prokaryotik türlerde büyümeyi, popülasyonu oluşturan hücre sayılarındaki artış ile ölçeriz. İdeal koşullarda bir prokaryot hücre önce ikiye bölünür, bu iki hücre de bölündüklerinde dört hücre oluşur, bunların da bölünmesiyle sekiz, sonra onaltı diye sürer gider. Çoğu hücre, her yarım saatte bir bölünürken, bazıları on ya da yirmi dakikada bölünürler. Böylelikle daha kısa sürede daha geniş bir popülasyon ölçüsü elde edilmiş olunur.

Bazı hücreler ise çok seyrek bölünürler, ama buna karşılık diğer hücrelerin hiç bölünemedikleri ortamlarda da yavaş da olsa büyümeyi başarmış olurlar. Örneğin Antartika buzullarında, Negev çölünde ya da dünyanın derinliklerinde yaşam mücadelesi veren birkaç tür bu gruba girer. İnsan barsağından izole edilen E. coli'nin bir suşu olan K-12 laboratuvarında uzun bir süre kültüre edildiğinde, doğal ortamına yeniden konulsa bile, artık büyüyememektedir. Çünkü mikroevrim gereği bundan böyle yapay laboratuvar ortamının koşullarına uyum sağlamıştır. O halde prokaryotik hücreler, zorlu yaşam koşullarına girdiklerinde, bölünmelerini çok yavaşlatabilmektedirler.



Prokaryotik fission çoğalması. Prokaryot hücreler bölünmeye başlamadan önce, DNA kendini eşler. Ana DNA ve kopyası, birbirlerine yakın pozisyonlarda plazma membranına tutunurlar. Bu sırada hücre protein sentezi de yapmaktadır ve sentezlediği proteinler iki DNA'nın tutundukları noktaların arasında plazma membranının yapısına katılırlar. Proteinler eklendikçe membran da büyür ve DNA molekülleri birbirinden uzaklaşır. Yeni materyallerin eklenmesiyle duvarın büyümesi hücrenin tam ortasında gerçekleşir ve neticede sitoplazmayı ikiye ayırır. İki hücre de artık ana hücreninkine aynı birer genetik yapıya sahiptirler. Bunu yassı solucanlarda ve bazı hayvan türlerinde rastlanılan binary fission ile karıştırmamak gerekir. Çünkü bunlarda önce hücreler aseksüel olarak mitoz ile bölünürler, arkasında tüm vücut ikiye bölünür.



Bir de konjugasyon, yani birleşme ile bölünme vardır. Salmonella, Streptokoklar ve E. coli gibi bazı türlerde görülür. Bunlarda plazmid adı verilen, birkaç genin oluşturduğu, kendi kendini çoğaltabilen bir DNA halkası bir hücreden diğerine aktarılmaktadır. Önce plazmid, bir seks pilisi yapmak üzere emir verir. Donör hücrenin yüzeyindeki bu seks pilisi, alıcı hücreye bir kanca gibi tutunarak onu kendine doğru çeker. Kısa bir süre içerisinde iki hücre birbirine temas edecek kadar yaklaşır. Aralarında bir konjugasyon tüpü oluşur. Plazmid DNA bu tüpten ilerleyerek, alıcı hücrenin içine girer.

2800 m derindeki kayalıklarda bile yaşayabilirler. Bir avuç toprakta milyarlarca bulunabilir. Barsaklarda ve deride yaşayanlarının sayısı, vücuttaki hücre sayısından fazladır.

Prokaryotlar dünya üzerindeki en eski canlı soyudur. Hangi türün soyuna insek, eninde sonunda atasal bir prokaryot ile karşılaşırsınız. E. coli'den istirdyeye, filden selvi ağacına tüm hayat, evrimsel uzaklıkları ne kadar olursa olsun, bir noktada birleşir.

“Prokaryotik”, çekirdekli hücreden önce ortaya çıkmış olan hücreyi ifade eder. DNA, RNA, protein sentezi ve ribozomlar gibi bir hücrenin üremesi için gerekli temel mekanizmalara sahiptirler. Halka şeklinde olan DNA'sı sitoplazma içerisinde dağılmış vaziyette bulunur. Her ne kadar gerçek anlamda seks yapmazlarsa da, genetik madde değişim yetenekleri vardır.

Prokaryot hücreler önce boyutlarını hemen hemen iki katına çıkarırlar ve hemen arkasından ikiye bölünürler. Her yavru hücre ebeveyninden, biraz protein ile birlikte, çift-zincirli halka yapısında DNA'dan oluşmuş tek bir kromozom alır. Bazı türlerde yavru hücre, anne hücreden tomur-

cuklanarak kopar. Oysa çoğunda hücreler, prokaryotik fission adı verilen bölünme ile çoğalırlar.

Özetlersek, sadece bakteriler ve archaeanlar prokaryotik fission şeklinde, önce DNA'larını eşleyip, arkasından hücre bölünmesi yaparak çoğalırlar. Her bir yavru hücre bir DNA molekülünü (bir kromozomu) alır. Bu sırada çoğu türler plazmid DNA'sı da naklederler.

DAHA ANLAŞILIR ŞEKİLDE DNA NASIL ÇOĞALIR?

David Ng'den



(1) Yukarıda görüldüğü gibi DNA'mız, aslında 2 zincirden meydana gelmiştir.



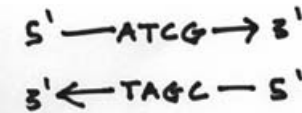
(2) Her zincir de nükleotid bloklarının yan yana dizilmesinden oluşmuştur. Bir zincir üzerindeki bir nükleotid, daima karşı zincirdeki eşi olan nükleotide tutunmak ister. Örneğin adenin A, timin T'ye; guanin G ise sitozin C'ye.



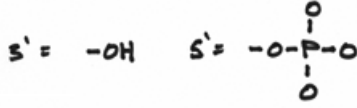
(3) Ama her iki zincir birbirine zıt yönde uzanmaktadır. Buna anti-paralelizim adı verilir. Şemamızda iki zincirin zıt yönlerde uzanışı, oklarla belirtilmiştir.



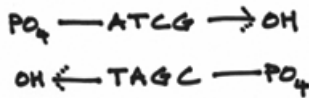
(4) Bunu yüz yüze dönmüş durumda halay çeken insanlara benzetebiliriz: Karşı karşıya gelen iki kişinin sağ ve sol elleri zıt yönlerde uzanacaktır.



(5) Bizim DNA zincirlerimizdeki uçlar sağ ya da sol el yerine, 3' ve 5' olarak adlandırılırlar. Bunun nedeni, nükleotidlerin kimyasal yapılarıdır.



(6) 3' ve 5' uçları kimyasal olarak, aynen elma ve armut arasındaki fark gibi, birbirlerine hiç benzemezler. 3'ucu hidroksil grubundan oluşurken, 5'ucu fosfatlardan meydana gelmiştir.



(7) Hidroksil grubu küçük ve uysal bir mizaca sahipken, fosfatlar son derece baskın ve hükmeder bir karakterdedirler. Bu çok önemlidir, çünkü DNA çoğalırken, enzimler hep bu uçların karakterlerine göre kendilerine bağlanacak bir yer edinirler.



(8) Aslında DNA zincirleri dümdüz uzanmazlar, aynen iki yayın iç içe geçmesi gibi, muntazam bir spiral oluşturmuşlardır. Buna heliks yapısı adı verilir.



(9) Şimdi sıra, DNA'nın kendini çoğaltması sırasında kullanılan enzimlere geldi. Enzimler, kimyasal reaksiyonları kolaylaştıran proteinlerdir. İster insanda isterse daha basit bakterilerde olsun DNA'nın çoğalması aşağı yukarı aynı mekanizmayla gerçekleşir. Ama tek fark enzimlerdedir. Örneğin bakterilerde bu enzim DNA polimeraz III'dür. Yani olayların başrol oyuncusu, ya da yıldızı!



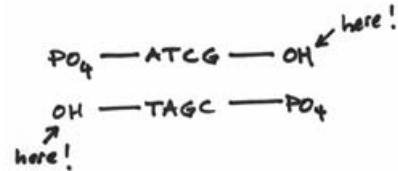
(10) Eğer DNA zincirlerini spiral yapıda olduğunu gözünüzün önüne getirirseniz, bu polimeraz enziminin, çoğaltacağı DNA zincirine ulaşması için ne kadar iri kaldığını da göreceksiniz.



(11) İşte, enzimin daha rahatça görev yapabilmesi için öncelikle birbirine sarılmış iki zincirin açılması, birbirinden ayrılması gerekir. Bunu da helikaz adlı bir diğer enzim yapar.



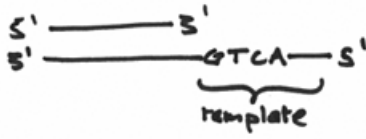
(12) Kısacası, helikaz enzimi DNA zincirlerini birbirinden ayırırken, polimeraz da her bir zincirin kendini çoğaltmasını sağlar. Bir de primaz enzimi vardır ki, bunun görevi ayrıca önemlidir. Bütün bu enzimler, birbirlerine tutunarak, bir küme halinde bulurlar.



(13) Yukarıda belirttiğimiz gibi, polimeraz enzimi, DNA zincirinin bir ucuna, ortamda serbest dolaşan A, T, G ya da C nükleotidlerinden birini alarak, bağlar. Böylelikle zincir de uzamış olur. Kural olarak polimeraz nükleotidleri sadece 3'ucuna, yani hidroksil bulunan uca bağlamaktadır. Sonuçta yeni DNA'mız da 5'ucundan 3'ucuna doğru uzayacaktır.



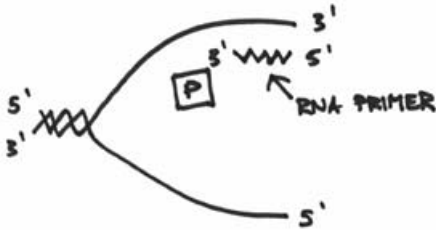
(14) İkinci bir kural da, polimerazın ilk nükleotidi ekleyebilmesi için, primer adı verilen bir moleküle ihtiyaç göstermesidir. Bunu daha iyi anlayabilmek için, bir DNA zincirini gözünüzün önüne getirelim. Bir ucu 5', diğeri ise 3' olan. Şimdi, polimeraz kural olarak nükleotidi 3'ucuna ekleyecek. Ekleyecek ama hangi nükleotidi? A mı, T mi, G mi yoksa C mi eklenecek?



(15) İşte hangi nükleotidin ekleneceği, altındaki zincir üzerinde, karşılığı olan lokalizasyondaki nükleotide bağlıdır. Burada template, yani kalıp zincirdeki ilk nükleotidin T olduğu görülüyor. Polimeraz da bununla uyumlu olarak T'nin karşısına A'yı getirir.

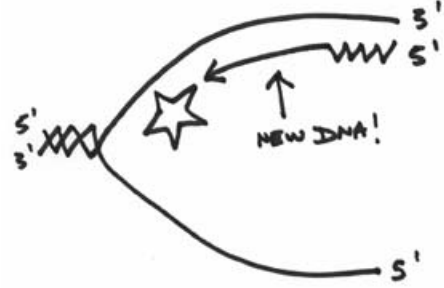


(16) Şimdi, elimizde helikazın açmasıyla ortaya çıkmış ve çoğalmayı bekleyen tek bir DNA zinciri var. Çoğaltma işlemini de polimeraz yapacak. Yapacak ama hangi nükleotidden çoğaltmaya başlayacağını bilmeli hem de ucuna nükleotid ekleyeceği bir yer bulunmalı. Polimeraz, ortamda tek bir zincir varsa işlevini yapamaz, mutlaka ortamda bir kalıp olmalı, bir de bu kalıbın üzerine oturmuş ve nükleotid ekleyeceği 3'ucu açıkta olan ikinci bir molekül bulunmalı. Yukarıdaki şekilde, 5' 3' uçları olan üstteki zincirin altında, daire içine alınmış, ona bitişik ikinci bir kısa molekül görülmekte, işte ancak böyle bir durumda polimeraz nükleotidleri eklemeye başlayabilir. Bu kısa moleküle primer adı verilir.

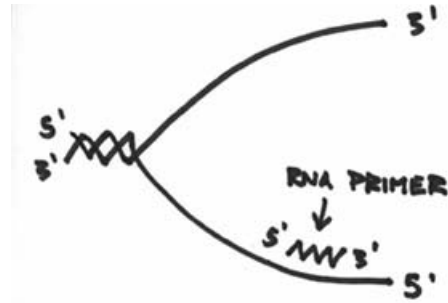


(17) Artık DNA'nın çoğalmasında primerin ne işe yaradığını anladık: Açılmış bir zincir üzerinde ikinci bir zincir oluşturan, kısa nükleotid dizisi. Yeni nükleotidler primer denilen bu kısa zincirin ucuna takılarak, uzatma başlayacaktır. Primeri ise primaz adlı bir enzim sentezler. Kısacası primaz, primer adı verilen kısa bir nükleotid dizisi yapıp, bunu çoğalacak DNA üzerinde uygun bir yere yapıştırır. Primer RNA yapısındadır. Yine nükleotidlerden yapılmıştır. Ama yapısındaki şeker (riboz) ve timidin yerine urasil içermesiyle DNA'dan ayrılır. Niye RNA yapısında da, DNA yapısında değil diye soracak olursanız yanıtı teknik nedenlerdir. Çünkü RNA'nın oluşması için önceden bir primer bulunması gerekmez, primaz tarafından doğrudan

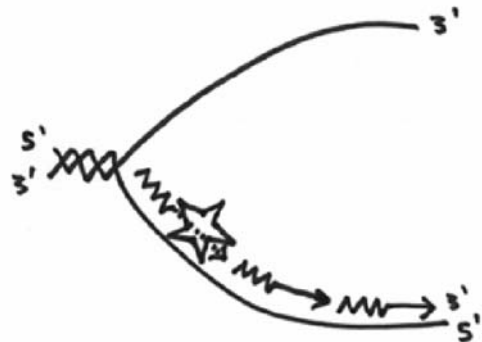
yapılabilir. Oysa DNA sentezlenmesi için bir primere ihtiyaç olacaktır. RNA'nın bir enzime ihtiyaç duymadan kendini çoğaltabileceğini "RNA dünyası" adlı, bir önceki sayımızda yayınlanan yazıda izah etmiştik.



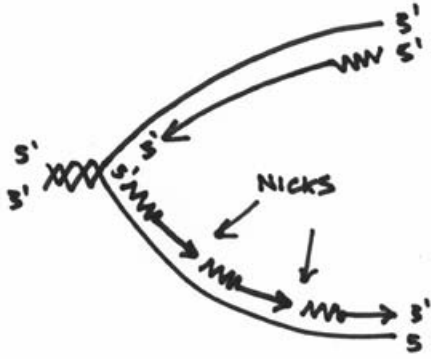
(18) Şimdi yeni durumu şematize edelim. Helikaz DNA çift sarmalını açmış, üstteki zincire primer bağlanmış, polimeraz da bu primerin 3'ucuna, ikinci zinciri kalıp gibi kullanarak, ona uygun nükleotidleri eklemeye başlamış. Yani yeni bir DNA zinciri oluşmaya başlamış! 5'den 3'ne doğru, önde helikaz, arkasında onun açtığı yolda ilerleyen yeni DNA zinciri.



(19) Ama biz üstteki zinciri uzatırken, eş zamanlı olarak alttaki zincir de uzamalı. Çünkü polimeraz her iki zincire de bağlanır. Dikkat ederseniz, alttaki zincire primer bağlandığı zaman, 3'ucu, zincirin uzaması beklenen yönün tersine düşmekte. Yeni nükleotidler mademki 3'ucuna eklenmekte, bu durumda alttaki zincir aksi yönde uzayacaktır.



(20) Bu problemi çözmek için, primaz enzimi sürekli olarak yeni primerler yapar ve zincire bağlar. Polimeraz da aksi yönde kısa bir DNA segmenti sentezler, hemen arkasından geriye dönerek yeni bir primer yerleştirir ve yine kısa bir nükleotid eklemeleri yapar. Böylelikle, biraz ileri gidip, hemen geri dönerek alttaki zincirin de üstteki ile eş zamanlı olarak uzamasını sağlamış olur. Üstteki zincir kesintisiz uzarken, alttaki de uzar ama kesintili olarak.



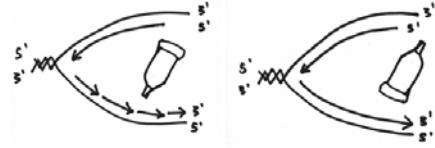
(21) Şimdi dikkat ederseniz, aşağıdaki zincirde DNA kopyalandı ama parça parça eklenerek. Aralarda da RNA yapısındaki primerler var. Tam bu sırada sahneye DNA polimeraz I enzimi girer. Polimeraz I enzimi bir ucuyla RNA'ları yerken, diğer ucuyla da DNA'ya nükleotidler ekleyerek DNA sentezi yapabilir. Polimeraz III'den farkı bu sentez işlemini daha yavaş yapması.



(22) Aynen böyle: Bir balık gibi ağzıyla 5' ucundan başlayıp RNA primerini yiyip, ortamdaki uzaklaştırırken, arkasından da yeni nükleotidleri, gerisindeki DNA parçasının 3' ucuna ekleyerek, primerden boşalan açıklığı doldurur.

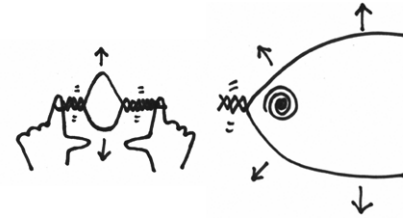


(23) Güle güle RNA, hoş geldin yeni DNA!



(24) Alt zincirde ve üst zincirde, primerler polimeraz I tarafından çıkarılıp, boşluklar yine polimeraz I'in yaptığı DNA parçalarıyla doldurulduktan sonra, bu DNA parçaları birbirlerine bir tutkal ile yapıştırılırlar. Bu tutkal da ligaz enzimidir.

Sonuçta, orijinal tek bir DNA zincirinden, yarısı orijinalden yarısı da yeni baştan sentezlenmiş, 2 adet yeni DNA zinciri oluşmuş oldu, yani DNA'mız kendini çoğalttı!



(25) Şimdi de bir hassas noktaya değinelim. İki elimiz arasına bir paket lastiği geçirip, aynen DNA sarmalı gibi bir sarmal oluşturduğumuzu düşünelim. Sarmalın tam ortasından da helikaz gibi sarmalı açalım. Açıklığı arttırdığımızda, sağda ve soldaki sarmallarda bir sıkışma ortaya çıktığını görürsünüz. Bu sıkışma DNA'da kırılmalara yol açabilir. İşte bu gibi sıkışma bölgelerinde, topoizomera adlı bir diğer enzim devreye girer. Sıkışan bölgelerde, her iki zinciri keser, gerilmeyi gevşetir ve tekrar kesik uçları birbirine yapıştırır. Böylelikle, DNA'ya bir hasar meydana gelmeden, çoğalmanın gerçekleşmesini sağlar.

Sanırım, bir hücrenin üremesi nasıl oluyor, kısmen anlatılabildi. Görüldüğü gibi, DNA son derece akıllı ve prensipli bir mekanizmayla kendini çoğaltmakta, orijinal halini korumaktadır. Bu sayede, hiç ölmeksizin varlığını nesiller boyunca sürdürebilir. İşte, gamet hücrelerimizde bulunan nükleik asit zincirleri, vücut hücrelerindeki öle bile, aynen bu şekilde geçmişten günümüze, günümüzden de geleceğe daima var olacaklardır. Yaşasın BENCİL DNA'larımız!..

Kaynaklar:

1. Klug WS, Cummins MR. *Concepts of Genetics*. (Çeviri ed. Öner C, GENETİK, 2. basım), s. 321, Palme Yayıncılık, Ankara, 2003.
2. Dawkins R. *Gen Bencilidir*. TÜBİTAK Popüler Bilim Kitapları. Ankara, 2004.
3. <http://fig.cox.miami.edu/Faculty/Dana/replication.jpg>
4. http://www.genome.gov/Pages/Hyperion/DIR/VIP/Glossary/Illustration/dna_replication.cfm?key=DNA%20replication
5. <http://arhem.us/post/652386>
6. <http://www.virtual.epm.br/cursos/biomol/replica/gif/repli13.gif>
7. David Ng. *The Science Creative Quarterly*. Issue 2, Jan-Mar 2007. <http://www.scq.ubc.ca/breakfast-of-champions-does-replication/>
8. Nüsslein-Volhard C. *Coming to Life*. Kales Pres, Inc., 2006.
9. <http://www.entomology.umn.edu/museum/links/Interactive%20Key%20Gallery/source/ephemeroptera.htm>
10. http://www.concord.org/~btinker/workbench_web/unitIV_revised/dna/dna_helix_code2.html
11. <http://stu.inonu.edu.tr/~horek/odevim.html>
12. <http://www.cliffsnotes.com/WileyCDA/CliffsReviewTopic/Bacterial-Recombinations.topicArticleId-8524, articleId-8434.html>
13. <http://www.revisionworld.co.uk/gcse?q=category/export/html/4>
14. <http://docinthemachine.com/wordpress/wp-content/uploads/2006/11/telomere.bmp>

İnfertil oligozoospermik erkeklerde serum leptin ilişkisi

Hanafy S, Halawa FA, Mostafa T, Mikhael NW, Khalil KT. *Dermatology & Andrology Department, Faculty of Medicine, Benha University, Benha, Egypt. Andrologia. 2007 Oct;39(5):177-80*

Tüm dünyada obezite insidansı, nedenlerinin anlaşılmasına rağmen giderek artış göstermektedir. Leptin, enerji homeostazının düzenlenmesine katılan adipozit bir proteindir. Keşfinden bu yana anti-obeziteden; üreme, anjiyogenez, hematopoez, kan basıncı, kemik kitlesi, lenfoid organ homeostazı ve T-lenfositleri üzerine geniş etkilerine kadar leptinin biyolojik fonksiyonu giderek genişlemiştir. Adipozitlerden salgılanan leptinin kısmen insülin kortizol ve seks steroidleri gibi hormonlarla regüle edildiği gösterilmiştir.

Bu çalışmada infertil oligozoospermik erkeklerde serum leptin düzeyinin ortaya konması amaçlanmıştır. Bu prospektif çalışmaya en az 2 yıldır evli ve ortalama yaşları 31.7 ± 2.6 yıl olan 80 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar fertil normozoospermik ve infertil oligozoospermik olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Ayrıntılı anamnez, fizik muayene, vücut ağırlığı, boy ölçümü ve vücut kitle indeksi hesaplanarak kaydedilmiştir. Ejakülasyon örnekleri 5 günlük cinsel perhiz sonrasında sabah toplanmış, WHO kılavuzları dikkate alınarak likefaksiyon sonrasında çalışılmıştır. Fertil kontrol grubunda ortalama sperm konsantrasyonu 71.35 ± 35.7 milyon ve oligozoospermik grupta 8.09 ± 4.8 milyon bulunmuştur. Oligozoospermik grupta ortalama vücut ağırlığı ve serum leptin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ortalama vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve serum testosteron düzeyi çalışılan gruplar arasında anlamlı farklılıklar göstermemiştir. Serum leptin düzeyi hasta yaşı, vücut ağırlığı,

vücut kitle indeksi ile ve serum testosteron düzeyi ile ters orantılı olarak anlamlı korelasyon göstermiştir. Serum leptin düzeyinin boy ve sperm konsantrasyonu ile korelasyonu anlamlı bulunmamıştır.

Bu çalışmada fertil normozoospermik hastalarla karşılaştırıldığında infertil oligozoospermik hastalarda daha yüksek serum leptin düzeyleri saptanmıştır. Serum leptininin sperm konsantrasyonu ile ilişkisi anlamlı bulunmamış ancak vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ile anlamlı oranda ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Considine, Ostlund ve ark. bu ilişkinin büyük yağ hücrelerinden leptin salınımının artmasına bağlı olduğunu açıklamışlardır. Serum leptini ile total testosteron düzeyi arasındaki ters orantılı ilişki lipolizdeki artış veya obezite gen ekspresyonu üzerine direk supresif etki ve adipozitler üzerindeki androjen bağlayıcı reseptörlerin testosteronu bağlaması ile açıklanmaktadır. Aynı zamanda leptinin olasılıkla Leydig hücrelerini bağlayarak testosteron üretimi üzerine direkt inhibitör etkisi vardır ve bu testiküler steroidogenez üzerine direk inhibitör uyarı şeklinde kendini gösterir. Ishikawa ve ark. spermatogenez disfonksiyonunun artmış leptin ve testiste leptin reseptör ekspresyonu ile birlikte olduğunu göstermişlerdir. Sonuçlar adipozit derive hormon, leptin ve erkek üretmesi arasında bağlantı olduğu izlenimini vermektedir.

Çeviri:

Dr. Emre Ulukaradağ, Prof. Dr. Ahmet Metin

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnsülin bağımlı diyabetes mellitus: Erkek üreme fonksiyonlarını etkiler

Agbaje IM, Rogers DA, McVicar CM, McClure N, Atkinson AB, Mallidis C, Lewis SE
Hum Reprod 2007 Jul;22(7):1871-7

Diyabetes mellitus (DM) insan sağlığı üzerindeki en önemli global tehditlerden biridir. DM, spermatogenezin endokrin kontrolü, direkt spermatogenez ya da penil ereksiyon ve ejakülasyonu etkileyerek erkek üreme fonksiyonlarını bozabilmektedir. Buna rağmen fertilitite kliniklerine başvuran erkeklerdeki diyabet prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca, DM'nin sperm fertilitite potansiyeli üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar konvansiyonel sperm analizi ile sınırlı kalmaktadır.

Fertilitenin konvansiyonel semen analizi ile değerlendirilmesine ek olarak sperm nükleer DNA (nDNA) ve mitokondriyal DNA (mtDNA) kalitesinin belirlenmesi alternatif bir yaklaşımdır. Sperm nDNA fragmentasyon oranı ve mtDNA delesyon sayısının yardımıyla üreme teknikleri üzerindeki prognostik etkileri ise gösterilmiştir. Bu diyabetik ve non-diyabetik erkeklerin sperm parametreleri konvansiyonel ve moleküler tekniklerle kıyaslanmıştır.

Konvansiyonel semen analizi (semen volümü, sperm sayısı, motilite ve morfoloji) ile 27 diyabetik (ortalama yaş 34 ± 2 yıl) ve 29 non-diyabetik (kontrol grubu, rutin infertilite incelemeleri yapılan erkekler, ortalama yaş 33 ± 1 yıl) birey karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuna sadece Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine yakın semen parametreleri olan bireyler alınmıştır. Morfolojik değerlendirme Kruger kriterlerine göre yapılmıştır. Sperm nDNA fragmentasyon oranı tespiti için Comet analizi kullanılmıştır. Sperm mtDNA delesyon analizi ise Long-PCR tekniği ile yapılmıştır.

Analizler sonucunda semen volümü diyabetik bireylerde non-diyabetik olanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bununla birlikte sperm konsantrasyonu, total sperm sayısı, motilite yüzdesi ve normal morfoloji yüzdesi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Diyabetik veya non-diyabetik hastaların hiç birinde an-

lamlı lökositospermi ($DSÖ > 1 \times 10^6/ml$) saptanmamıştır. Sperm nDNA fragmentasyon oranı diyabetiklerde non-diyabetik gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Sperm mtDNA delesyon ortanca değeri de diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmıştır.

DM'nin insidansındaki artışa bağlı olarak kaçınılmaz bir şekilde fertil dönemdeki erkeklerdeki prevalansı da artacaktır. Son 50 yıldaki semen kalitesindeki düşüş de göze çarpmaktadır ve DM gibi sistemik hastalıkların insidansındaki artış bu düşüşü hızlandıracaktır. Daha önceki çalışmalarda subfertil erkeklerdeki tip-1 DM prevalansı yaklaşık %1 olarak saptanmıştır. DM'li erkeklerdeki semen kalitesini değerlendiren çalışmalar ise eski ve sadece konvansiyonel semen analizinin kullanımı nedeniyle sınırlıdır. Konvansiyonel semen analizi fertilitenin değerlendirilmesinde temel teşkil etmekle birlikte birtakım sınırlamaları vardır. Bu nedenle bu çalışmada konvansiyonel semen analizine ek olarak sperm nDNA fragmentasyonu ve mtDNA delesyonları değerlendirilerek moleküler bio-markerler fertilitite potansiyelini kıyaslamada kullanılmıştır.

Bu çalışmada azalmış semen volümü dışında konvansiyonel semen analizi parametreleri açısından diyabetik ve non-diyabetik bireyler arasında anlamlı farklılık bulunmamasına karşın, sperm nDNA ve mtDNA'da artmış hasarın gösterilmesi diyabet gibi sistemik hastalıkların oksidatif DNA hasarı ile fertilitite üzerine olumsuz etkilerinin saptanması açısından önemlidir. Bu hasarın kesin doğasını tanımlayan, etyolojisini ve klinik önemini saptamaya yönelik yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Çeviri:

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

Testis kanserli hastalarda sperm dondurmada 20 yıllık deneyim: Kimin ihtiyacı var?

Magelssen H, Haugen TB, von Düring V, Melve KK, Sandstad B, Fossa SD
European Urology Vol 48, 779-785, 2005

Cis-platin bazlı kemoterapinin (KT) uygulanmaya başlanmasıyla testis tümörlerinde kür oranları %95'in üzerine çıkmış bununla birlikte bu hasta grubunda tedavinin uzun dönem yan etkilerinden olan infertilite önemli hale gelmiştir. Bu olgularda infertilite, tedaviye bağlı olabileceği gibi kanserin kendisinden de kaynaklanabilmektedir. Tedavi sonrası hastaların yarısında spermatogenez geri dönmesine rağmen bunu öngörme şansı olmadığı için babalık şansının devam edebilmesi için tedavi öncesi sperm dondurulması işlemi ile ilgili hastaların bilgilendirilmesi önem kazanmaktadır.

Bu retrospektif çalışmada yazarlar, testis kanseri tanısı alan hastaların ne kadarının sperm bankasına yönlendirildiğini, bu hastalardan kaçının sonradan bu spermleri kullandığını, donmuş semenle yardımcı üreme tekniklerinin sonuçları ne olduğunu, ne kadar hastanın tedavi sonrası doğal yollarla baba olduğunu ve tedavi sonrası baba olabilmenin tedavi öncesinden belirlenebilirliğini araştırmışlardır.

Çalışmaya 1983-2002 yılları arasında testis kanseri tanısı almış ve izleyen iki ay içinde tek tarafa orşiektomi yapılan ve diğer tarafta palpe edilebilen testisleri olan olgular dahil edilmiş. Bu hastaların tedavi öncesi ve sonrası babalık durumları, sperm dondurmuş olup olmamaları ve bu spermleri kullanıp kullanmamaları incelenmiştir.

Hastalar orşiektomi sonrasında izlem, KT, Retroperitoneal lenf nod diseksiyonu (RPLND), radyoterapi (RT) seçeneklerinden uygun olanla tedavi edilmişler. Buna göre hastalar: 1)İzlenen grup 2)Yalnız RPLND grubu 3) RT, 4)KT <850 mg +/- RPLND ve 5) KT >850 mg +/- RPLND olacak şekilde 5 ayrı gruba ayrılmış.

İnmemiş testis öyküsü, varsa daha önceki infertilite durumu, orşiektomi öncesi çocuk durumları kaydedilmiş. İlk 8-10 yıl 5 milyon/ml üzerinde sperm varlığında dondurma işlemi yapılırken sonraki dönemde canlı sperm olan her örnek dondurulmuş. 1983-1994 yılları arasında

40 yaş üstündekiler dondurulmazken 1994 yılı sonrasında yaş sınırı 50'ye çıkarılmış. Sperm örneği olguların 2-7 günlük cinsel perhizi sonrası alınmış ve sıvı nitrojende dondurulmuşlar.

Toplam 1388 uygun hastadan 422'si orşiektomi öncesi sperm dondurtmuş. Dondurma işlemi, 554 kişide ya hasta istemediği veya tedavilerinin acilen yapılması gerekliliği olması nedeniyle yapılamamış. Olguların 21'i ejakülat verememiş, 94'ünde ise azospermi mevcuttu. Sperm donduranlar donduramayanlara göre ortalama 4 yaş daha genç, daha çok non-seminomlu ve metastatik olgular olup sperm dondurmayan grupta tedavi olarak izlem ve RT alanlar çoğunlukta, sperm donduran grupta en sık uygulanan tedavinin kemoterapi olduğu belirtilmiştir.

Yazarlar hastaların %7'sinin dondurdıkları spermi kullandığını, bunların 16'sında hamilelik oluştuğunu, 2'sinin düşükle sonuçlandığını ve yardımcı üreme tekniği kullanılarak başarısız olan 2 hastanın sonradan doğal yollarla baba olduğunu bildirmişler. Sperm donduranların %17'sinin spermlerini kullanmadan baba olduğunu, yirmi yılın sonunda sperm dondurmayanların %34'ünün, donduranların ise %47'sinin doğal yollarla çocuk sahibi olduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmanın sonucunda testis kanseri tedavisi sonrası babalığı etkileyen önemli faktörlerin, tedavi tipi, yaş ve serum FSH düzeyi olduğu, düşük sperm konsantrasyonu, inmemiş testis öyküsü ve kuru ejakülasyon varlığının fertilitiyi olumsuz etkileyen diğer faktörler olduğu belirtilmiştir. Tedavi sonrası babalık ihtimali en az olanların, sitotoksik tedavi alanlar ve tedavi öncesi düşük sperm sayısı veya serum FSH seviyesi yüksek olan olgular olduğu rapor edilmiştir. Kemoterapinin, fertilitiyi ihtimalini radyoterapiden daha fazla azalttığı ve en az fertilitiyi ihtimali olanların ise toplam 850 mg üzerinde kemoterapi alan olgular olduğu tespit edilmiş. Son olarak yazarlar testis kanseri ta-

nısı konan genç ve orta yaş grubundaki hastaların doktor tarafından önerildiğinde yaklaşık yarısının tedavi öncesi sperm dondurma ile ilgileneceğini ve tedavi sonrası baba olmak için kullanılsa bile dondurulmuş sperm varlığının hastalar üzerindeki olumlu psikolojik etkisinin tartışıl-

maz olduğunu ifade etmektedirler.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Dr. Ömer Yılmaz
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Servisi

İnhibin B primer obstrüktif azospermi düşünülen hastalarda mikrocerrahi ile epididimal sperm aspirasyonu yapılan hastalarda sonucu belirleyebilir mi?

Smith M, Dohle GR, Wildhagen MF, Weber RF
Asian J Androl. 2007 9(3):382-7,2006.

Obstrüktif azospermi (OA) infertil erkeklerin %10-20'sinde vardır ve normal testiküler volüm ve normal spermatogenezin göstergesi olan normal hormonal parametrelerle karakterizedir.

Tedavi seçenekleri genital kanalın devamlılığını sağlamaya yönelik mikrocerrahi rekonstrüksiyon, mikrocerrahi ile epididimden sperm aspirasyonu (MESA) ve perkütan prosedürdür (PESA). Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve testiküler sperm aspirasyonu (TESA) intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu için (ICSI) alternatif tedavilerdir.

MESA'nın epididimal obstrüksiyon, konjenital bilateral vaz deferens yokluğu (CBAVD), enfeksiyon veya önceki cerrahiye bağlı genital kanal tıkanıklıklarına bağlı gelişen OA ve konservatif tedavinin yetersiz olduğu ejakulatuvar bozukluklarda endikasyonu vardır.

Güncel birçok çalışmada inhibin-B'nin normal ve bozulmuş spermatogenezin duyarlı göstergesi olduğu tanımlanmıştır. Bu çalışmadaki amaç, primer OA düşünülen hastalarda hormonal parametrelerle birlikte MESA ve skrotal ekplorasyon sonuçlarının korelasyonu ve bu hastalardaki başarılı MESA prosedürü için diagnostik inhibin-B değerlerinin belirlenmesidir.

Bu çalışmada primer OA düşünülen 43 erkek hastadaki MESA sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. CBAVD veya vazektomi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Androlojik çalışmada medikal öykü, fizik muayene, skrotal ultrason, serum LH, FSH, testosteron ve inhibin ölçümü ve WHO kılavuzluğunda semen analizi yapılmıştır.

MESA primer OA düşünülen 43 hastanın 28'inde

(%65) başarılı olmuştur. Serum LH, FSH, testosteron ve inhibin değerlerinde başarılı veya başarısız MESA arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Fakat modifiye Johnson skoru MESA başarısız olanlarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. İnhibin-B 150 ng/L olan hastalarda MESA başarısızlığı %33 iken, %63 hastada epididimal sperm bulunmuş. Normal bir modifiye Johnson skorunun MESA başarısını belirlemedeki duyarlık ve özgüllüğü sırasıyla %92 ve %64, normal inhibin-B seviyeleri ile karşılaştırıldığında ise %81 ve %21 bulunmuştur. İnhibin-B, FSH ile negatif ilişkili bulunmuş. Bu çalışmadaki popülasyonda testiküler histolojinin tersine artmış modifiye Johnson skorunun inhibin-B seviyeleri ile ilişkisi saptanamamıştır.

Bu çalışmada inhibin-B MESA başarısını belirleyememiştir. Bu nedenle mikrocerrahi rekonstrüksiyon ve MESA uygun olan primer OA düşünülen hastalarda inhibin-B'nin testiküler biopsinin yerini alamayacağı sonucuna varmışlardır. Testiküler biyopsi normal inhibin-B seviyeleri olan spermatogenik hastaları belirlemede yardımcıdır fakat, MESA'ya bağlı matürasyon defektini belirlemede yetersizdir. Çalışmadaki primer OA düşünülen hastaların %15'inde tanımlanan epididimal kötü fonksiyon veya rete testis obstrüksiyonu, normal testiküler histoloji ve normal inhibin-B seviyelerine rağmen başarısız MESA'yı açıklayabilir.

Çeviri:

Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erişkin kadavralar ve insan fetusları üzerinde testiküler venlerin uygulamalı anatomik çalışması

Luciano A. Favorito, Waldemar S. Costa ve Francisco J.B. Sampaio
International Braz J Urol, 33(2): 176-80, 2007

Varikosel, genellikle sol tarafta izlenen pampiniform pleksus dilatasyonudur. Bu durum çocukları da içerecek şekilde erkek popülasyonunun %15'inde görülebilir. Varikosel erkek infertilitesinin önemli bir nedeni olabilir ve infertilite nedeniyle başvuran erkek hastaların yaklaşık % 41'inde mevcuttur. Testisin venöz drenajını sağlayan pampiniform pleksus internal inguinal halka seviyesinde testiküler ven olarak devam eder. Sol testiküler ven sol renal vene dik bir açıyla drene olurken sağ testiküler ven direkt olarak vena kavaya oblik bir açıyla dökülür. Testiküler venlerin tüm uzantılarında valvler vardır. Dördüncü lumbal vertebra seviyesinde testiküler venler bir lateral ve bir medial olmak üzere 2 kola ayrılırlar. Lateral dal, başlıca kolon ve renal kapsüler venler olmak üzere retroperitoneal venlerle; medial dalı ise üreteral venlerle anastomoz yaparlar. Bu iki dalın ayrıca birbirleriyle de anastomozları vardır. Kadavralarda testiküler venlerin anatomik dağılımıyla ilgili çalışmalar nadirdir. Bu çalışmalar gonadal venin yolu tanımlanarak retroperitoneal diseksiyon yapılmış fikse kadavralarda yapılan çalışmalardır. Literatürde testiküler venin anatomisi üzerinde insan fetuslarında yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı testiküler venlerin sayı, drenaj bölgesi, kollateralleri gibi anatomik varyasyonlarını ve bunların kadavra ve fetustaki dağılımını incelemektir.

1998-2006 yılları arasında yaşları 25-75 olan, formalinde fikse edilmiş 100 adet kadavra ve 24 taze erkek fetus çalışmaya alındı. Kadavralarda abdominal cerrahi öyküsü yoktu. Dört anatomik bulgu incelendi: 1. Testiküler venlerin sayı ve dallanma lokalizasyonları 2. Venin sonlandığı lokalizasyon (inferior vena kava (IVK), renal ven (RV) veya renal ven ve IVK arasındaki açı) 3. Kollaterallerin tipi ve sayısı (suprarenal, lumbal, aksesuar testiküler) 4. Testiküler venin sonlanma açısı.

Sonuçlar

Erişkin kadavralar

Sağ testiküler ven

100 olguda, %85 oranında tek testiküler ven izlenir-

ken, olguların %15'inde iki ven bulundu. (toplam 115 ven). Tek spermatik ven olanlarda drenaj bölgesi 99 olguda IVK, 1 olguda ise RV'di. İki testiküler veni olan 15 olgudan 7 tanesinde testiküler ven IVK ve RV arasındaki açıda sonlanmaktaydı. Olguların %98'inde testiküler ven IVK'ya dar açıyla dökülürken 1 olguda açı dikti. Olguların % 21'inde kolon venine eşlik eden kollateraller izlendi.

Sol testiküler ven

100 olguda %82 oranında tek, %15 oranında iki, %2 oranında 3 ve %1 oranında 4 ven olmak üzere toplam 122 ven izlendi. Tüm olgularda drenaj bölgesi, venlerin sayısından bağımsız olacak şekilde renal vendi. Drenaj açısı olguların %95'inde dik açıydı. %31 olguda kolon venine eşlik eden kollateral damarlar gözlemlendi.

Fetuslar

Sağ testiküler ven

24 olgunun hepsinde tek testiküler ven saptandı. Drenaj alanı %83.3 olguda IVK, %12.5 olguda RV ve IVK birleşim bölgesi ve %4.2 olguda RV'di. %95.8 olguda ven IVK'ya dar açıyla, 1 olguda ise dik bir açıyla dökülüyordu. Kolon venine eşlik eden kollateral damar 6 (%25) olguda mevcuttu.

Sol testiküler ven

24 olgunun %66.6'sında tek ve %33.3'ünde 2 ven olmak üzere toplam 32 ven gözlemlendi. Tüm olgularda drenaj alanı sol RV'di. Drenaj açısı %93.75 oranında dik, ve 2 (%6.25) olguda dar açıydı. 10 olguda kolon venine eşlik eden kollateral izlendi.

Yorum

Testiküler venlerin anatomik varyasyonları siktir. Sol gonadal ven konsepsiyondan sonra 5-7. haftalarda sub kardinal venin distal ya da post renal kesiminden gelişir. Çalışmamızda erişkin kadavralarda %15 olguda sağ testiküler vende sayı varyasyonları izlendi. Sol tarafta, kadavralarda %18, fetuslarda ise %33 olguda, gonadal venlerdeki yüksek orandaki sayısal varyasyonu doğrulayacak şekilde, sayısal varyasyon saptandı. Drenaj anatomisi açısın-

dan varyasyon sadece sağ tarafta izlendi. Sol testiküler venlerin tamamı RV'e dökülürken, sağ testiküler venlerin %83'ten fazlası IVK'ya dökülüyordu.

Farklı varikosel tedavi seçenekleri vardır ve tedavide amaç testisi drene eden venleri oblitere ederken vaz deferens ve testiküler arteri korumaktır. Buna rağmen bazı çalışmalarda arterin adventisyasında bulunan ve ana spermatik venin bağlanmasıyla sonra variköz hale geçebilen damarların olmasından dolayı arterin de bağlanması varikosel rekürensini azalttığı belirtilmektedir. Geçmişte testiküler venlerdeki kollateral damarların anomali olduğu düşünülmekteydi, ancak bir çalışmada gonadal venlerin %74'ünde kolon venlerine eşlik eden kollateral damarların olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda kadavralarda %31 ve fetuslarda %41 oranında kolonla kollateral damar saplandı. Tedavi sonrası varikosel rekürensi çocuk yaş grubunda daha fazla olmak üzere %0.6-45 arasında değişmektedir. Rekürenste etkili faktörlerden biri testiküler venlerin retroperitoneal dağılımıdır. Testiküler venin kol-

laterallerinin kolon venleri ve karşı taraftaki kollateral venlere eşlik etmesi tek taraflı varikoselin spermatogenezi nasıl bozduğunu açıkladığı gibi cerrahi sonrası varikosel rekürensini de açıklamaktadır. Cerrahinin tipi de rekürenste etkilidir. Retroperitoneal ligasyon %10-15 oranıyla en fazla rekürense yol açan tekniktir. Mikrocerrahi subinguinal varikoselektomi testise yakın bir bölgede olmasından dolayı kollaterallerin retroperitoneal anastomozlarla reaktivasyonunu engellediğinden günümüz varikosel cerrahisinde tercih sebebidir.

Sonuç olarak sayı ve sonlanma lokalizasyonu varyasyonları sıklıkla. Yaklaşık %30 olguda testiküler venlerle retroperitoneal venleri birleştiren kollateraller vardır. Bu anatomik bulgular varikoselin orijinini ve cerrahi sonrası rekürens nedenini anlamamıza yardımcı olmaktadır.

Çeviri:**Dr. Gökhan Köse****Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD**

Obstrüktif olmayan azospermik olgularda varikoselektomi endikasyonu

Joong Shig Lee, Heung Jas Park, Tu Tae Seo,
Urology (69), 352-355, 2007

Erkek infertilitesinde son yıllarda dramatik değişimler ve gelişmeler görülmektedir. Geçmiş yıllarda kesin infertilite tanısı konan erkek olgular, günümüzde gelişen teknoloji ve yöntemlerle biyolojik baba adaylığı için birçok alternatif sahibi olmuşlardır.

Varikozel, obstrüktif olmayan azospermik veya şiddetli oligoastenospermili olguların %4.5-13.3'ünde tanıya eşlik edebilir. Azospermik olgularda varikoselektominin yeri tartışmalıdır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda varikoselektominin azospermik olguların sperm parametrelerinde düzelmeye neden olabileceği rapor edilmiştir. Bu çalışmada mikroskopik varikoselektominin, testiküler sperm elde etme (TESE) planlanan non obstrüktif azospermili olgularda sperm parametrelerine etkisi ve olgulardaki histolojik tanının varikoselektomi sonucunu öngörmede etkili bir faktör olup olamayacağı sorgulanmıştır.

Obstrüktif olmayan azospermili, ortalama yaşları 32 olan, primer infertil 19 olgu çalışmaya dahil edilmiş ve detaylı fizik muayene, hormon profili, doppler USG uygulandıktan sonra tüm olgulara genetik inceleme yapılmıştır. Hiçbir olguda Y kromozom mikrodelsyonu ve kromozom anomalisi tespit edilmemiştir. Tüm olgulardan inguinal mikroskopik varikoselektomi sırasında, tanısal testis biyopsisi alınmış, biyopsi sonuçları Sertoli cell only (SCO), matürasyon duraklaması (MA), hipospermatogenez ve normal spermatogenez olarak sınıflandırılmış ve postoperatif 3. ayda semen analizi ile olgular tekrar değerlendirilmiştir.

Takip süresi ortalama 7.4 ay olan çalışmada 9 olguda Gr3, 8 olguda Gr2, 2 olguda ise Gr 1 varikozel tespit edilmiş. Dört olguya bilateral varikoselektomi uygulanmış. Operasyon öncesi ve sonrası hormon profilinde farklılık gözlenmemiş. Yedi olguda (%36.8) operasyon sonrası yapılan spermogramda canlı sperm elde edilmiş. Biyopside SCO tespit edilen 10 olgunun 9 unda varikoselektomi sonrası iyileşme görülmemiştir. Buna karşılık MA olan 6

olgunun 4 ünde (%67), hipospermatogenezli 3 olgunun 2 sinde (%67) operasyon sonrası sperm tahlilinde ya da uygulanan TESE'de hareketli canlı sperm görülmüştür. Hipospermatogenezli 1 olguda ise spontan gebelik gözlenmiştir.

Obstrüktif olmayan azospermik infertil olgularda, tedavi alternatiflerinden biri TESE ile beraber uygulanan intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemidir. Bu yöntemle gebelik elde etmek için her iki partner de yardımcı üreme tekniklerine ihtiyaç duymaktadır. Bu çalışmada obstrüktif olmayan azospermik ve varikozelli olgularda, varikozel onarımının üremeye yardımcı yöntem olarak etkisi irdelenmiş ve seçilen olgularda varikoselektominin yararlı etkisinin olabileceği gösterilmiştir. Semen parametrelerindeki düzelmeye rağmen çiftler yardımcı üreme tekniklerine ihtiyaç duyabilmektedir. Bununla birlikte varikoselektominin avantajı ise, bu olgularda ICSI için spontan yolla, ejakülattan sperm elde etme imkanının sağlanmasıdır. Bu çalışmada obstrüktif olmayan azospermik 7 (%36.4) olguda varikoselektomi sonrası canlı motil sperm elde edilmiştir. Matthews ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, obstrüktif olmayan azospermili ve testis biyopsi sonucu matürasyon duraklaması ve hipospermatogenez rapor edilen 7 olgunun tamamında varikoselektomi sonrası canlı sperm elde edilmiş olup, biyopsisi SCO olan 3 olguda varikoselektomi sonucu değişiklik görülmemiştir. Sonuç olarak yazarlar bu bulgular eşliğinde histolojik tanının, operasyon sonucunu öngörmede etkili bir faktör olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada da benzer bulgular elde edilmiş olup uygulanan varikoselektominin TESE ve ICSI başarısının artırılmasında önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Bülent Şen, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Servisi

Oligoastenoteratozoospermik erkeklerde artmış sperm anaploidi riski için prediktif faktörler

Faure AK, Aknin-Seifer I, Frerot G, Pelletier R, De Robertis C, Cans C, Levy R, Jimenez C, Lejeune H, Terrier N, Bergues U, Hennebicq S, Rousseaux S. *Int J Androl.* 2007 Jun;30(3):153-62.

Biyolojik baba olabilmek için bozulmuş spermatogeneze sahip infertil erkeklerle uygulanan intrastoplazmik sperm injeksiyonu(ICSİ) yöntemi ile gebelik ve canlı doğum elde edilebilmektedir. Erkek infertilitesinin bazı vakalarında kısmi olarak spermatogenezin bozulması sebebiyle de uygulanan ICSİ sonucunda doğan bebeklerde somatik genetik anomaliler görülebilmektedir. Genetik değerlendirilme sırasında öncelikle Y kromozomunun uzun kolundaki mikrolelesyonlar incelenmekte ve karyotip analizi yapılabilmektedir. Y kromozomunun uzun kolunda bulunan mikrolelesyonlar ağır oligozoospermik erkeklerin %10-15'inde görülür. Normal somatik karyotipe sahip erkeklerde Y kromozomunda mikrolelesyon olmayan erkeklerde ICSİ uygulaması ile genetik anomali riskinin artmış olması inkar edilemez. Ancak spermatogenezin şiddetli olarak bozulması ile mayotik kromozom rekombinasyonunda ve ayrılmasında değişiklikler, anaploid spermatozoa sayısında artışa sebep olabilir. Son yıllarda bazı çalışmalarda FISH (fluorescence in situ hybridization) yöntemi ile erkek infertilitesi sperm kromozom anomalisi arasındaki potansiyel ilişkiyi değerlendirmek için kullanılmaktadır. İnfertil erkekler ve fertil kontroller karşılaştırıldığında raporların çoğunda infertil erkeklerin spermlerinde özellikle cinsiyet kromozom anomalisi fertil gruba göre daha yüksektir. Bu çalışmada amaç; ağır obstruktif olmayan oligozoospermik erkeklerin spermelerindeki anaploidi oranını değerlendirmektir. Bu popülasyondaki sperm anaploidi sıklığını ön görmede kullanılabilecek biyolojik ve klinik faktörleri belirlemektir. Spermdeki sistematik FISH analizleri ağır oligozoospermik (sperm sayısı <5x10⁶) hastalarda yapılmıştır. Çalışmada oligozoospermik ve fertil kontrol grubundaki erkeklerin spermelerindeki anaploidi oranı karşılaştırılmıştır.

İdiyopatik şiddetli oligozoospermik olan toplam 31 hastaya ICSİ uygulanmıştır. Klinik muayeneler üroloji uzmanı tarafından yapılmıştır. Hastalara hormonal (FSH, LH,

Testosteron) değerlendirme, genetik inceleme (Karyotip, Y kromozom mikrolelesyon) yapılmıştır. Yardımcı bezlerin fonksiyonları epididim için a-glukosidaz, seminal vezikül için früktoz ölçülmüştür.

Spermlerin FISH yöntemi ile incelenmesi için nükleuslar hazırlandıktan sonra X,Y,13,21 kromozomları için uygun probalar kullanılmıştır.

Hastaların ortalama yaşı 33,5 (26-49) dur. Artan ısıya kimyasal ajanlara maruz kalan ve sigara kullanan n=17, testiküler hacmi > 15 ml n= 8, FSH değeri yüksek n= 8, somatik kromozom anomalisi olan n= 2 kişidir ve 31 hastanın hiç birinde Y kromozom mikrolelesyonu görülmemiştir. Sperm sayısı ortalama 1,6x10⁶/ml (0,1-5x10⁶/ml) toplam ileri hareketli sperm oranı %0-%40) canlılık oranı %0-%8, teratozoospermi oranı %35-%100 olarak tespit edilmiştir.

- İnfertil ve fertil erkeklerdeki sperm anaploidi oranı karşılaştırıldığında; infertil hastalarda test edilen her kromozomdaki dizomi oranı kontrol grubundan farklı değildir.
- Her bir infertil hastanın sperm anaploidi oranlarının fertil erkeklerle karşılaştırılmasında; infertil hastaların yaklaşık yarısında kontrol grubu oranlarına göre incelenen kromozomların en az birinde anaploidi oranlarında artma görülmüştür. Ancak incelenen kromozomların birinde veya daha fazlasında dizomi (x,Y,13,18,ve/veya21) 15 hastada anlamlı olarak artmıştır.
- Hem otozom hem de gonozomlarda artış 6 hastada, sadece gonozomlarda artış 4 hastada görülmüştür.
- İnfertil hastalarda non disjunction ile kromozomlar farklı etkilenmiştir. Artmış dizomi oranı hastaların 1/3 de(n=9) görülmüştür (0,73-2,72) kontrol grubundan (2/8 kat), XY hiperhaploid oranı hastaların 1/3 (n=9) de artmıştır (1,12-3,73) ve kontrol grubundan 3/9 fazladır. Dizomi 13'te artış altı hastada olmuştur (0,69-

1,64) ve bu artış kontrol grubunun 2/4 katıdır.

- Oligozoospermik hastaların subgruplarında sperm anaploidi oranı fazladır. Bu çalışmada elde edilen 13,18,21 XY kromozomlarındaki artmış dizomi oranları literatür ile uyumludur. Bu çalışmanın da dahil olduğu tüm çalışmalardaki farklı kromozomlar arasındaki sperm dizomi oranlarındaki artış çeşitlidir.

Klinik ve/veya biyolojik karakteristiklerine bağlı olarak infertil erkeklerdeki sperm anaploidi oranları: biyolojik kayıtlarda sperm anaploidi oranlarının korelasyonu için gözlemlenmiştir Aşağıdaki alt gruplar tanımlanmıştır

1. Kriptorşidizm	n= 7
2. Toksik maddelere maruz kalarak spermatogenezi bozulan	n= 8
3. Sigara içen	n=14
4. Testiküler hacmi<15 ml	n= 8
5. FSH seviyesi >10 IU/ml	n=10
6. Sperm sayısı <1x10 ⁶	n= 3
7. Canlı sperm oranı < %50	n=14
8. Normal morfoloji oranı < %5 olan	n= 9

İstatistiksel olarak 1, 2, 4, 7 ve 8. gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Sigara içen grupta dizomi 21 oranı (0.73) içmeyen gruba (0.34) göre yüksektir (p<

0.01). Yüksek FSH düzeyinde dizomi 18 ve 21 de artış vardır. Ağır oligozoospermide 18. kromozomda dizomi oranı yüksektir. Teratozoospermi olan hastaların 13. kromozomunda dizomi oranı teratozoospermi olmayan gruba göre yüksek ama istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Kromozom 13, 18 ve/veya 21. kromozomlarda sigara içen, yüksek FSH düzeyi olan, çok ağır oligozoospermide dizomi oranı yüksektir.

Bu çalışma ile yalnızca ICSI uygulanacak şiddetli oligozoospermik erkeklerde spermatogenezin bozulması mayotik bölünme defektleri ile birlikte olduğunu konfirme edilmiyor aynı zamanda fazla sayıda kromozomal anomalili üretilmiş gametlerin öngörücü faktörleri de (düşük sperm sayısı teratozoospermi, artmış FSH seviyesi ve sigara kullanımı) net olarak tanımlanmıştır. Bu kişilerin ICSI sonucu olan çocuklarında kromozom anomali gelişme riski artmaktadır. ICSI uygulamadan önce genetik bilgilendirme yapılmalı ve sistematik olarak bozulmuş spermatogenezi olan veya biyolojik ve klinik öngörücü faktörler olan erkeklerde sperm FISH analizi uygulanmalıdır.

Çeviri:

Uzm. Kim. Gülşen Aktan

İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Bilim Dalı Laboratuvarı

Obstrüktif Azoospermi'de sperm elde etme

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Fertil Steril 2006;86(Suppl 4):S115-120.

Erkek infertilitesinin tedavisindeki ilerlemeler obstrüktif azoospermili (OA) erkeklerin mikrocerrahi rekonstrüksiyon olmaksızın fertil olabilmelerini sağlamaktadır. İki gelişme bu tedavileri kolaylaştırmıştır. Birincisi, in vitro ortamda sperm ve ovuma uygulanan mikromanüplasyon teknikleri sınırlı intrinsik fertilizasyon kapasitesi olan spermelerin embriyo oluşturmalarını sağlamıştır. İkincisi, OA'li olguların testis ve epididimlerinden canlı sperm güvenilir bir şekilde elde edilebilmektedir. Bu gelişmeler OA'de sperm elde edilmesine olan ilgiyi arttırmıştır. Sperm elde edilmesi ile ilgili ideal bir yöntem henüz mevcut olmamasına rağmen, ideal teknik en iyi kalite ile yeterli sayıda sperm elde etmek için güvenli, etkili ve güvenilir olmalıdır. Bu makalede yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) kullanılmak üzere OA'li hastalarda sperm elde edilmesi yöntemleri tarif edilmiştir.

ENDİKASYONLAR VE KONTRENDİKASYONLAR

Azoospermi obstrüktif ve nonobstrüktif sebeplere bağlı oluşabilir. Bu makalede OA'li olgularda kullanılan teknikler derlenmiştir. Matürasyon arresti veya Sertoli Cell Only gibi anormal testiküler histoloji ile karakterize nonobstrüktif azoospermi (NOA) önceleri sperm elde edilmesi için kontrendikasyon olarak düşünülüyordu. Bununla birlikte, şimdilerde NOA'li erkekler testisten sperm elde edilmesiyle efektif bir biçimde tedavi edilebilmektedirler. NOA'li olguların değerlendirilmesi ve tedavisi OA olgularından oldukça farklıdır ve bu makalenin konusu değildir.

OA konjenital veya edinsel olabilir. Konjenital OA'nin en sık bilinen sebebi konjenital bilateral vaz deferens yokluğu (KBVDY)'dur. KBVDY olan olguların %38-71'inde kistik fibrosis transmembran-kondüktans regülatör (CFTR) geninde mutasyon olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, CFTR anormalliğinin gösterilememiş olması mutasyon olmadığının anlamına gelmez, çünkü çoğu mutasyonlar rutin laboratuvar testlerinde saptanamaz. KBVDY olan erkeklerde CFTR gen mutasyonu olabileceği düşünüldüğünden

IVF uygulanmadan önce kadın partnerin de CFTR gen mutasyonu yönünden incelenmesi önemlidir. KBVDY ile ilişkili anomaliler seminal veziküllerin ve epididimlerin parsiyel veya tam yokluğu ve renal toplayıcı sistem anomalilerini içerir.

HİV, sifiliz ve hepatit olduğu bilinen olgulara sperm elde etme ve YÜT öncesi ek değerlendirme ve tedavi gerekir. Edinsel erkek reproduktif sistem obstrüksiyonları enfeksiyon, vazektomi veya travma (mesane boynu, pelvik, abdominal veya inguino-skrotal cerrahi sırasında iyatrojenik yaralanmaları da içeren) sonucu meydana gelebilir. İdeal olan, çiftleri doğal yoldan gebeliğe ulaştırmaktır. Örneğin, vazektomi geri çevirme ameliyatının sperm elde etme ve YÜT'ne göre daha maliyet-etkin olduğu gösterilmiştir. Rekonstrüksiyon mümkün değil ise (KBVDY gibi) yada başarısız olmuşsa (başarısız vazovazostomi veya vazoe epididimostomi) sperm epididim veya testisten elde edilebilir ve YÜT'de kullanılabilir. OA'li olgulardan sperm elde etme ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonuçlarını bildiren serilerde gebelik oranı %24-64 arasında bildirilmiştir. Bu sonuçlar ejakülat spermini kullanan benzer çiftlerdeki gebelik oranları ile benzer ya da daha iyidir.

HASTA DEĞERLENDİRİLMESİ

Erkek faktörü infertilitesinin değerlendirilmesi hastanın daha önceki fertilitate öyküsünün alınması ve skrotal, inguinal, pelvik veya abdominal cerrahi ve genitoüriner sistem enfeksiyonu gibi obstrüksiyona yol açabilecek durumların belirlenmesi ile başlamalıdır. Fizik muayene, cerrahi skar veya travma bulgusunun saptanması için abdomen, inguinal bölge ve genital organların dikkatli incelemesini içermelidir. Vaz deferens ve epididim, parsiyel veya tam yokluğu ve obstrüksiyonun saptanması için (epididimal endüryasyon veya dolgunluk) dikkatli bir şekilde muayene edilmelidir. Dikkatli bir şekilde yapılan parmakla rektal inceleme seminal veziküllerin kistik dilatasyonunu (sıklıkla diğer Wolfian kanal anomalileri ile ilişkili) veya ejakulatuar kanal obstrksiyonuna

yol açan orta hat prostat kistlerini gösterebilir.

Şüpheli OA olgularında laboratuvar değerlendirmesi en az bir semen analizini ve serum testosteron ve FSH seviyesi tespitini içermelidir. Azoospermik olgularda FSH'nın >7.6 IU/L ve testis uzunluğunun <4.5 cm olması %89 olasılık ile NOA'yi tahmin ettirir. Serum FSH ve tam bir fizik muayene önemlidir. Çünkü reproduktif sistem obstrüksiyonu ve bozulmuş spermatogenezis karşılıklı olarak nadir durumlar değildir. Normal FSH seviyeli ve tahmini OA olan çoğu hasta için sperm üretimini değerlendirmek için testis biyopsisi yapılabilir. Bununla birlikte, normal FSH seviyesi ve testisleri olan KBVDY olgularında yeterli spermatogenezis beklenebileceği için biyopsi gerekli değildir.

Sperm elde etme işlemi adaylarında, semen analizi

ejakulatuar kanal obstrüksiyonunu veya tıkalı Müllerian veya ejakulatuar kanal kistlerini gösterebilir.

SPERM ELDE ETME TEKNİKLERİ

YÜT için sperm elde edilmesi primer tedavi veya mikrocerrahi rekonstrüksiyon işlemi esnasında sağlanır. Sperm elde edilmesinin ana amaçları hemen kullanım veya kriyoprezervasyon için en iyi kalitede ve sayıda sperm elde etmek ve reproduktif sisteme olabildiğince az zarar vermektir. Uygulanan teknikler cerrahi rekonstrüksiyon esnasında sperm elde edilmesini, mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonunu, intraoperatif testislerden sperm elde edilmesini ve perkütan yolla testislerden veya epididimlerden sperm elde edilmesini içerir (Tablo 1).

Tablo 1: Sperm elde etme teknikleri

İşlem Tipi	Epididimal	Testiküler
Açık	Epididimal sperm aspirasyonu (MESA)	Açık testis biyopsisi
Perkütan	PESA	Perkütan testis biyopsisi (PercBiopsy) Testiküler sperm aspirasyonu (TESA), (TEFNA), (FNA)

PercBiopsy: Perkütan testis biyopsisi, TESA: testiküler sperm aspirasyonu, TEFNA: testiküler ince-iğne aspirasyonu, FNA: ince iğne aspirasyonu.

azoospermiyi (semenin 15 dakika boyunca 15.000g ile santrifügasyonu sonucunda spermin olmaması) veya nekroospermiyi (ejakülatta canlı spermin olmaması) göstermelidir. Bununla birlikte diğer semen parametreleri de kullanılabilir. Semen volümü epididimal veya vazal obstrüksiyonundan (düşük hacim) ayırılabilir. Semende fruktozun veya normal semen hacminin varlığı ve alkali pH, seminal veziküllerin var olduğunu ve obstrüksiyonun vaz deferens ve seminal veziküllerin birleşim yerinin proksimalinde olduğunu düşündürür. Semende herhangi bir matür spermin varlığı ise spermatogenezin tam yokluğunu ekarte ettirir.

KBVDY ve idiyopatik epididimal obstrüksiyonu gibi Wolfian gelişim anormallikleri olan erkeklerde daha önce de bahsedildiği gibi CFTR gen mutasyonları olabilir. Eğer her iki partnerde de CFTR gen mutasyonları varsa sperm elde etme ve YÜT işlemi öncesi çiftler genetik olarak bilgilendirilmelidir. Bu çiftlere implantasyon öncesi etkilenmiş embriyoyu tespit etmek için genetik tanı konusunda bilgi verilmelidir.

Ultrasonografi infertil azoospermik olguların değerlendirilmesi ve tedavisinde bir diğer önemli tanısal yöntemdir. Tek yada çift taraflı vazal agenezisi olan olgularda renal anomalliler de eşlik edebileceği için renal ultrasonografi yapılması önerilmelidir. Transrektal ultrasonografi ise

Vazovazostomi ve Vazoepididimostomi Esnasında İntraoperatif Testiküler Sperm Elde Edilmesi

%60-80 arası açıklık oranına rağmen vazoepididimostomi sonrası çiftlerin %20-40'ı gebeliği sağlayabilmektedir. Bu durum cerrahi rekonstrüksiyon esnasında sperm elde edilmesini gerektirmektedir. İntraoperatif sperm elde edilmesi daha önce vazovasostomi veya vazoepididimostomi operasyonu geçirmiş veya cerrahi planı kötüleştirecek inflamasyon veya skar oluşturan diğer skrotal işlemlerin uygulandığı olgularda oldukça önemlidir. Preoperatif görüşmede yapılacak işlemin yararları ve riskleri, daha sonra YÜT'nin yapılabileceği ve kriyoprezervasyonun maliyeti tam olarak hastalarla tartışılmalıdır.

Rekonstrüksiyon sahasında motil sperm bulunursa, aspire edilip kriyoprezervasyonla saklanabilir. En hareketli ve en iyi kalitede sperm genelde epididimin daha proksimalinden elde edilebilirken rekonstrüksiyon daha distalden yapıldığında daha başarılı olmaktadır. Mikrocerrahi tamir/rekonstrüksiyon için en iyi yerin seçiminde kriyoprezervasyon için daha kaliteli sperm elde etmek olmalıdır, çünkü proksimal tübüllerden sperm elde edilmesi obstrüksiyona yol açabilir. Alternatif olarak, sperm testis biyopsisi ile de elde edilebilir. Tunika albuginea kesilir ve hafif kompresyon ile seminifer tübüller sıkıp çıkarılır. Bu işlem esnasında testis kan akımına zarar vermektan kaçınılmalıdır.

nılmalıdır. Testisten elde edilen spermier çoğunlukla az sayıda olup motil değillerdir. Fakat, canlı olup YÜT için hemen hemen her zaman kullanılabilirler.

EPİDİDİMAL SPERM ELDE ETME TEKNİKLERİ

Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA)

MESA, epididimden sperm aspirasyonunda mikrocerrahi tekniklerin kullanılmasını tarif eden bir terimdir. Birçok teknik tanımlanmıştır. Kısaca, operasyon mikroskopu altında tek bir epididim tübülü saptanır ve atravmatik teknikle aspire edilir. Optimal kalitede sperm elde edilinceye kadar bu işlem ardışık olarak tekrarlanır. En iyi kalitede spermier proksimal epididimde testise yakın yerde bulunur. Bu bölgedeki epididim sıvısında yüksek konsantasyonlarda sperm bulunur (yaklaşık 1 milyon sperm / μ L). MESA işlemi ile gerek hemen kullanım için gerekse kriyoprezervasyon için yeterli miktarda sperm elde edilebilir.

Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA)

Epididimal aspirasyon skrotal eksplorasyon olmaksızın kolayca, tekrarlanabilir şekilde ve düşük maliyetle de yapılabilir. PESA lokal anestezi altında yapılabilir. Lokal anestezi sonrası (genellikle spermatik kord blokajı ile), epididim cerrahın baş ve işaret parmağı arasında stabilize edilir. 20 ml enjektöre kelebek iğne takılır ve iğne caput epididime sokulur. Epididim kelebek iğne ile aspire edilir. İstenilen düzeyde epididim sıvısı gelinceye kadar işlem tekrarlanır. Eğer hiç sperm elde edilemezse MESA, testis biyopsisi veya testis aspirasyonu yapılabilir. PESA ile elde edilen spermier daha yaşlı ve dejenere olmuş spermier olabilir. Yapılan bir çalışmada, PESA ile elde edilen spermierde testisten direk olarak elde edilen spermier göre daha fazla DNA hasarının olduğu gözlenmiştir.

TESTİKÜLER SPERM ELDE ETME TEKNİKLERİ

Açık Testis Biyopsisi

Epididimler testislere göre sperm yönünden daha zengin olmalarına rağmen sperm elde etmek için açık testis biyopsisi yapılabilir. OA'li erkeklerden testiküler veya epididimal yolla elde edilen spermier kullanarak yapılan YÜT'de gebelik oranları açısından belirgin bir fark yoktur. bununla birlikte, açık testis biyopsisi NOA'li erkeklerde sperm bulmak için yapılır. Testiküler arterlerin uç arter olmasından ve biyopsi esnasında oluşabilecek arteriyel yaralanmaların parsiyel testis infarktına yol açabileceğinden dolayı çoklu testis insizyonlarından kaçınılmalıdır. Testis

arterlerinin travmatize edilmesi riski operasyon mikroskopunun kullanılması ile en aza indirilebilir.

Perkütan Testiküler Sperm Aspirasyonu

Perkütan testiküler ince iğne aspirasyonu tekniğı azoospermik erkeklerde lokal anestezi altında uygulanan tanısal bir işlem olarak tanımlanmıştır. Bu yaklaşım testiküler sperm aspirasyonu olarak da adlandırılmaktadır. Testis cerrahın baş ve işaret parmağı arasında stabilize edildikten sonra, bir iğne testisin uzun aksı boyunca ilerletilir ve aspire edilir. Bu işlem yeterince testis materyali aspire edilinceye kadar tekrarlanır. Bu işlemde amaç, tübüleri parçalayarak içeriğini aspire etmektir.

Perkütan Testis Biyopsisi (PercBiopsy, Needle Biopsy)

Perkütan testis biyopsisinde, testis dokusu elde etmek için 14-gauge biyopsi iğnesi ve tabancası kullanılır. Biyopsi tabancası atravmatik olarak küçük bir silindirik testis dokusu sağlar. Spermatik kord blokajı ile anestezi sağlanır ve tek giriş yerinden çoklu biyopsiler yapılabilir. Core iğne ince iğne aspirasyonuna göre daha iyi sperm sağlar ve daha kolay kullanılır. Her bir tekniğın sperm elde etmedeki avantaj ve dezavantajları Tablo 2'de verilmiştir.

YARDIMCI ÜREMENİN ROLÜ

Canlı spermatozoa elde edildikten sonra, YÜT ile gebelik elde etme olasılığı ICSI ile en yüksektir. Konvansiyonel IVF yöntemleri ile ICSI'yi fertilizasyon ve gebelik oranları ile karşılaştıran birçok çalışma YÜT'nin önemini ortaya koymuştur. Tüm Amerika Birleşik Devletleri deneyimlerini derleyen Sperm Mikroaspirasyon Elde Etme ve Yardımcı Üreme Teknikleri çalışmasında, mikrocerrahi ile sperm elde etme ve konvansiyonel IVF teknikleri kullanılarak klinik gebelik oranının sadece %10 olduğu gözlenmiştir. Sperm elde etme ve ICSI yönteminde ise gebelik oranı oldukça yüksektir. Azoospermik olgulardan sperm elde edilerek gebelik oranları son serilerde %24-64 arasında bildirilmiştir. Anne ile ilgili faktörler (annenin yaşı, oosit sayısı ve kalitesi) OA'de YÜT ve ICSI'nin başarısını belirleyen ana belirleyicilerdir.

KRİYOPREZERVASYONUN ÖNEMİ

Spermin kriyoprezervasyonu OA'li erkeklerin tedavisinde gerekli bir tekniktir. Gereğinden fazla elde edilen spermatozoalar daha sonra yapılacak sperm elde etme işlemlerinden kaçınmak için kriyoprezervasyonla saklanmalıdır. Kriyoprezervasyonun sperm motilitesi ve akrozomlar

Tablo 2: Sperm elde etme tekniklerinin avantaj ve dezavantajları

	Avantajları	Dezavantajları
MESA	En iyi klinik gebelik oranı Çok sayıda sperm elde edebilme Kriyoprezervasyon ile mükemmel sonuçlar Azalmış hematoma riski	Mikrocerrahi tecrübe gerektirir Artmış maliyet Genel veya lokal anestezi İnsizyon gerektirir Postoperatif rahatsızlık
TESE	Mikrocerrahi tecrübe gerektirmez Lokal veya genel anestezi Az sayıda alet Hızlı ve tekrarlanabilir	Daha az sperm elde edilir Testis atrofi riski (çoklu biyopsilerde)
PESA	Mikrocerrahi tecrübe gerektirmez Lokal anestezi Az sayıda alet Hızlı ve tekrarlanabilir Minimal postoperatif rahatsızlık	Az sayıda sperm elde edilir Hematoma riski Komşu dokularda hasar
PercBiopsy, TESA, TEFNA	Mikrocerrahi tecrübe gerektirmez Lokal anestezi Az sayıda alet Hızlı ve tekrarlanabilir	Az sayıda sperm elde edilir Minimal postoperatif rahatsızlık Hematoma riski Testis atrofi riski

TESE: testiküler sperm ekstraksiyonu, PercBiopsy: Perkütan testis biyopsisi, TESA: testiküler sperm aspirasyonu, TEFNA: testiküler ince-igne aspirasyonu.

üzerine olumsuz etkisinin olmasına rağmen OA'li olgular-
da donmuş sperm veya taze spermle yapılan ICSI iş-
lemlerinin sonuçları benzerdir.

MÜDAHALENİN RİSKLERİ

MESA ve testiküler sperm ekstraksiyonu gibi daha in-
vaziv yöntemler perkütan testiküler veya epididimal
sperm elde etme yöntemlerine göre daha uzun iyileşme
periyodu gerektirirler. MESA, PESA veya perkütan testi-
küler aspirasyonu sonrası hematoma ve diğer komplikas-
yonların gelişme sıklığı düşüktür. MESA ile daha kaliteli
sperm elde edilebildiği için tek bir müdahale ile birden
fazla ICSI için yeterli miktarda sperm elde edilebilir. İlk
YÜT işlemi canlı doğum ile sonuçlanmazsa tekrarlayan
perkütan testiküler aspirasyonlar gerekli olabilir.

Sperm elde etme teknikleri özellikle lokal anestezi al-
tında yapıldığında güvenlidir. Proksimalden sperm elde
edilmesi proksimal epididimde kalıcı obstrüksiyona yol
açar ve daha sonraki mikrocerrahi rekonstrüksiyonları en-
gellerebilir. Kalıcı testiküler devaskularizasyon açık biyop-
si ile testisin birçok yerinden sperm elde edilmesi esnasın-
da olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, operatif morbidite
ve testiste kalıcı hasar oluşması özellikle tek testiküler
insizyonla sperm elde edilen OA'li olgularda nadirdir.

ÖZET ve SONUÇLAR

- o Sperm elde etme ile birlikte YÜT, düzeltilebilir repro-
dükatif sistem obstrüksiyonu olan erkeklerde mikroc-

rahi ile düzeltme işlemine alternatif bir yöntemdir.
OA'li erkeklerin hemen hepsinin testislerinde bol mik-
tarda sperm hücresi vardır ve bu hücreler birçok farklı
tekniklerle başarılı bir şekilde elde edilebilmektedirler.

- o Erkek partnerde KBVDY varsa kadın partnerin genetik
incelemesi (CFTR gen incelemesi) yapılmalıdır.
- o Düzeltilebilir bir reproduktif sistem obstrüksiyonu olan
erkeklerde mikrocerrahi rekonstrüksiyon önerilmelidir.
- o OA'li hastalar için en iyi sperm aspirasyon tekniği he-
nüz belirlenmemiştir. Kullanılacak tekniği seçerken
mikrocerrahi tecrübe ve açık cerrahi işlemin perkütan
işlemlere göre daha uzun iyileşme periyodunun oldu-
ğu akılda tutulmalıdır.
- o Sperm elde etmenin amacı mümkün olan en iyi kalite-
deki spermi elde etmek, hemen kullanım ve kriyopre-
zervasyon için yeterli sayıda sperm elde etmek ve rep-
roduktif sisteme verilecek zararı en aza indirmektir.
- o OA'li olgulardan hangi yöntemle sperm elde edildiği-
ne bakmaksızın, maksimal fertilizasyon kapasitesine
ulaşmak için ICSI kullanılmalıdır.
- o Eğer tedavi erkek reproduktif sisteminde kompleks bir
rekonstrüksiyonu gerektiriyorsa, cerrahi başarılı olama-
yacağı için elde edilen spermelerin kriyoprezervasyonu
mutlaka akılda tutulmalıdır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Sadık Görür, Dr. Ali Helli

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Sağlık bakım sektöründe çalışan kadınlarda mesleki maruziyetin üreme sağlığı üzerine etkileri

Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün, Öğr. Gör. Selen Şen
Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu

Günümüzde, kadınların çalışma oranının artması ve pek çok kadının doğurganlık yıllarında çalışması; kadınların çeşitli kimyasal, fiziksel ve psikososyal faktörlere maruz kalma olasılıklarını arttırmaktadır. Bu faktörlerin kadın ve erkek üreme sisteminin embriyolojik gelişimini engelleyebileceği ve normal üreme fonksiyonunu bozabileceği belirtilmektedir (1). Kadınların mesleğe ilişkin maruziyetleri; erken doğum, düşük, ölü doğum, düşük gestasyon yaşı ve düşük doğum tartısı gibi durumlara neden olarak gebelik sonuçlarını doğrudan etkileyebilmektedir. Ayrıca, fetal gelişimle ilişkili olarak; doğumsal defektler, erken yaşta nörolojik defektler ve ileri yaşlarda kansere neden olabilmektedir (Tablo 1) (2).

Bu metin, sağlık sektöründe çalışan kadınların üreme sağlığına mesleki risk faktörlerinin etkileri ile ilgili elde edilen son çalışmalar derlenerek hazırlanmıştır. Psikososyal etkiler ele alınmamıştır. Sağlık bakım sektöründeki kadın çalışanlar; dezenfektanlar, anestezi gazları, antineoplastik ajanlar gibi çok farklı kimyasallarla ve radyasyon gibi fiziksel ajanlarla karşılaşmaktadırlar (2,3,4).

Etilen oksit, hastane ekipmanlarının sterilizasyonunda dezenfektan olarak oldukça fazla kullanılan bir üründür (5). Yapılan bir çalışmada, etilen oksitin diş asistanlarında spontan düşük, premature ve postmatür doğum riskini artırdığı gösterilmiştir (3,5).

Formaldehite maruziyet ve kanser ilişkisi ile ilgili olarak, Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere’de formaldehit ile en fazla çalışan meslek grupları patologlar ve anatomistlerdir (5). Formaldehitin kadında menstrüasyon bozukluklarına, üreme sağlığı açısından düşük doğum ağırlıklı doğumlara ve germ hücreleri üzerindeki potansiyel mutajenik etkilerinden dolayı konjenital malformasyonlara neden olduğu düşünülmektedir (4,6). Kapalı mekânda mesleki olarak $>2,42 \text{ microg/m}^3$ üzerinde formaldehite maruz kalan insanların bebeklerinde doğumsal kalp defektlerinin olduğu gösterilmiştir (7).

İnhalasyon yoluyla alınan anestetiklerin etkileriyle ilgili çalışmaların çoğu hayvanlar ve cerrahi operasyon geçirmiş hastalar üzerinde yapılmıştır. Anestetiklere uzun süre mesleki olarak maruz kalmış personelle (anestezi uzmanı, anestezi teknisyeni, anestezi hemşiresi) ilgili ise çok az bilgi bulunmaktadır (5).

Literatüre göre, tüm anestetik gazların (nitrous oksit, cylopropane, methoxyflurane, halothane, ether) deney hayvanlarında embriyonik, fetal kayıplara ve doğumsal defektlere sebep olduğu görülmüştür (3). Epidemiyolojik çalışmalarda anestetik maddelerin; doğurganlığı azalttığı, düşük, spontan düşük, ölü doğum, doğumsal malformasyonlar ve düşük gestasyon yaşı riskini artırdığı gösterilmiştir (3-5,8,9). Ameliyat sonrası uyanma odasında ve

Tablo 1. Kimyasalların Kadın Üreme Sistemi Üzerinde Oluşturduğu Olumsuz Etkiler

Kadın Üreme Sistemi Üzerine Etkileri	Üreme Sağlığı/ Fetüs Üzerindeki Etkileri
Menstrüel düzensizlikler	Abortus
Fertilizasyon problemleri	Ölü doğum
İmplantasyon problemleri	Düşük doğum ağırlığı
Ovulasyon bozuklukları	Doğumsal anomaliler
Postpartum hemoraji	Doğumsal Nörolojik bozukluk
Toksemi	Doğumsal ciddi mental bozukluk
Cinsel isteksizlik	Cinsel isteksizlik
	Psikolojik sorunlu aile

Kaynak; Vecchio D, Sascio A J, Cann C I. Occupational Risk in Health Care and Research American Journal Of Industrial Medicine. 2003; 43:369-397.

Tablo 2. Kadın Sağlık Çalışanlarının Üreme Sistemi Üzerinde Kimyasalların ve Fiziksel Ajanların Olumsuz Etkileri

Etken	Kadın üreme sistemine etkileri	Üreme sağlığı üzerindeki etki	Doğumsal defektler
Formaldehit	Anormal mens, infertilite	Düşük doğum ağırlığı	Doğumsal kalp malformasyonları
Etilen oksit		Prematüre ve postmatur doğum, spontan düşük	Yarık damak- yarık dudak
Anestezi için Kullanılan gazlar	İnfertilite	Düşük, Düşük doğum ağırlığı, ölü doğum	Doğumsal malformasyonlar
Antineoplastik ilaçlar	İnfertilite	Spontan düşük, düşük doğum ağırlığı	Doğumsal malformasyonlar
Cıva	Adet düzensizlikleri, infertilite	Spontan düşük, ölü doğum riskinde artış	Ciddi mental bozukluk ve serebral palsy
İyonize radyasyon	İnfertilite	Spontan düşük, düşük doğum ağırlığı	Fetal ölüm, doğumsal malformasyonlar, çocukluk kanserleri, büyüme geriliği, mikrosefali, mental retardasyon

yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilatöre bağlı cerrahi hastaların anestetik gazları ekshale etmesi nedeniyle, bu yerlerde gebe ve emziren kadınların çalıştırılmaması tavsiye edilmektedir (5).

Cıva, tıpta tedavinin bir parçası olarak; sifiliz tedavisinde, diüretik olarak ve pek çok ülkede amalgam diş dolgu maddesi olarak kullanılmaktadır (10). Cıvanın, üreme sağlığı için toksik etkilerinin olduğu yıllardır bilinmektedir. Bu etkiler; spontan düşük riskinin artması, fetusta gelişen toksite, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı ve döllemenin gecikmesini içerir. Ayrıca, kadınlarda endokrin sistemi etkileyerek menstruel düzensizliklere ve fetal gelişimle ilişkili olarak da nöral tüp defekti gibi bozukluklara neden olduğu belirtilmektedir (2,3,5). Literatürde; uygun koruyucu önlemleri almadan amalgam hazırlayan kadın diş asistanlarının saç numunelerinde cıva tespit edilmiş olup, spontan düşük ve düşük fertilitate riskini arttırdığı bildirilmiştir (3,5,8).

Tanı ve tedavi amaçlı araç-gereç (ultrason, MR, vb.) kullanan sağlık çalışanları (MR operatörleri, teknisyenler, fizyoterapistler) radyasyona maruz kalmaktadırlar. Bu maruziyetlerin; embriyopatolojik riskin artmasına, spontan düşüğe ve fetusta kalıtsal defektlere neden olduğu düşünülmektedir (2,3). Literatürde, 1 mSv'nin altındaki radyasyon dozunun, kadın sağlık personelinde üreme sağlığı açısından risk faktörü oluşturmayacağı öne sürülmektedir

(2,3). Tablo 2'de kadın sağlık çalışanlarının mesleki olarak en sık maruz kaldığı fiziksel ve kimyasal ajanların üreme sağlığı üzerine etkileri özetlenmiştir (2-5,7,9-12).

Antineoplastik ilaçların, üreme toksisitesine etkisine ilişkin; hemşireler ve farmasotik sektörde çalışan kadınlar ile yapılmış birçok epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır (3) Yapılmış bir çalışmada; onkoloji hemşirelerinin idrar örneklerinde ve kanlarında bu ilaçlara yüksek düzeyde rastlanmıştır. Sitotoksik ilaçları uygun şartlarda hazırlayan hemşirelerde; spontan düşük, menstruel bozukluklar, doğumsal malformasyonlar ve kromozomal anomalilere daha fazla rastlandığı ayrıca doğurganlığın azaldığı ifade edilmektedir (5). Örneğin, yapılmış retrospektif bir çalışmada da; hamileliklerinin ilk trimesterinde başlıca siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin gibi antineoplastik ilaçlara maruz kalan sağlık personelinde; sakat doğum ve düşük sıklığının artışının önemli olduğu gösterilmiştir (12).

Üreme sağlığı ile ilgili sorunların yarısında kadına bağlı nedenler söz konusudur. Diğer yarısında ya yalnızca erkek (%30) ya da erkek ve kadın birlikte (%20) sorumludur. Bu rakamlar, kadınların çevresel etkenlere daha duyarlı olmasının bir sonucudur (4).

Biz bu makalede, bazı fiziksel ve kimyasal faktörlere mesleki maruziyetin kadın üreme sağlığı üzerine olan etkilerini ele aldık. Ancak, erkeklerin mesleki maruziyetlerinin de erkek üreme sistemini etkileyerek olumsuz gebelik

sonuçları ve doğum defektlerine katkıda bulunabileceği de ihmal edilmemelidir (2).

Ayrıca, bu konuyla ilgili prospektif çalışmalar gerçekleştirmek genelde mümkün olmadığından, elde edilen bilgiler genelde olguların geçmişe doğru incelenmesi ve ko-

hort çalışmalardan elde edilmiştir. Bu nedenle yapılmış çalışmaların yetersiz olduğunu ve mesleki maruziyetle üreme sağlığı arasında anlamlı ilişki olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (4). Sonuç olarak, bu konuyla ilgili çok sayıda epidemiyolojik çalışmaya gereksinim vardır.

Kaynaklar:

1. Burdorf A, Talamanca FI, Jensen KT, Thulstrup MA. Effects of occupational exposure on the reproductive system: core evidence and practical implications.; *Occupational Medicine*. 2006; 56(8): 516-520.
2. Talamanca F I. Occupational risk factors and reproductive health of women.; *Occupational Medicine*. 2006; 56(8):521-531.
3. Tekbaş FÖ. Kimyasallar ve Üreme Sağlığı.;TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni. 2006; 5 (1).
4. Vecchio D, Sasco A J, Cann C I. Occupational Risk in Health Care and Research *American Journal Of Industrial Medicine*. 2003; 43:369-397.
5. Winker R, Rudiger WH. Reproductive toxicology in occupational settings: an update. *Int Arch. Occup. Environ. Health*. 2006; 79: 1-10.
6. Dulskiene V, Grazuleviciene R. Environmental risk factors and outdoor formaldehyde and risk of congenital heart malformations. *Medicina (Kaunas)*. 2005; 41 (9): 787-795.
7. Olfert SM. Reproductive outcomes among dental personnel: a review of selected exposures. *J Can Dent Assoc*, 2006 Nov; 72 (9): 821-825.
8. Järup L. Hazards of heavy metal contamination, *British Medical Bulletin*. 2003; 68: 167-182.
9. The effects of workplace hazards on female reproductive health. DHHS (NIOSH) Publication, February 1999; 99-104.
10. Endocrine-disrupting chemicals threaten animal and human reproduction. CHEC's Health House, <http://www.childreenvironment.org>. (Erişim Tarihi: haziran 2007).
11. Danzo BJ. The effects of environmental hormones on reproduction. *CMLS, Cell. Mol. Life. Sci*. 1998; 54: 1249-1264.
12. Antineoplastik (Sitotoksik) İlaçlarla Güvenli Çalışma Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Ankara, 2003.

Cinsel öykü alınmasında bariyerlerin önemi

Öğr. Gör. Dr. Feride Yiğit

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği AD

Cinsellik yaşamın vazgeçilmez bir parçasıdır ve birçok faktörle etkileşim içindedir. Cinsel sağlığın değerlendirilmesinde ilk adım ayrıntılı öykü alınması ve fizik muayene-nin yapılmasıdır. Sistem öyküleri arasında olan cinsel öykünün her jinekolojik muayene öncesinde mutlaka alınması gerekir (1,2).

Cinsel değerlendirme rutin sağlık değerlendirmenin bir bölümü olmasına karşın sağlık çalışanları hastanın cinsel istek ve fonksiyonlarını konuşacak rahatlık ve zamanı bulamazlar ve öykü alma sırasında cinsel sorulara çok az zaman harcarlar (3).

Cinsel öykü alınması için uygun çevrenin sağlanması ve yeterli zamanın ayrılması gerekir. Hasta özel bir odada ya da ortamda, rahat bir pozisyonda (örn; muayene için soyulmadığı) ve öyküyü alan kişi ile yüz yüze olmalıdır. Aralarında konuşmada sınırlılık hissedilmesine yol açabilecek masa gibi herhangi bir engel olmamalıdır. Cinsellik-ile ilgili terminoloji kullanılırken rahat olunmalı ve anlatılanların aktif dinlendiği gösterilmelidir. Konuşurken hastanın cinsellikle ilgili kelimelerine ayna tutmak onu rahatlatır ve karşısındaki kişi tarafından doğru olarak anlaşıldığını gösterir. Eğer mümkünse hastanın dolaşmasına ve sesli konuşmasına izin verilmelidir. Sorulara doğru cevabı almak için soruyu farklı şekillerde sormak yararlı olabilir (4).

Cinsel öykü almak çok özel bir konudur. Öykü alırken yaklaşımımızın ve soru sorma tarzımızın hastayı etkileyebileceği unutulmamalıdır. En az işe yarayan öyküler, kişiye doldurması için verilen liste şeklindekilerdir. Öyküyü alan personelin doldurduğu önceden hazırlanmış listeler daha kullanışlı olmakla birlikte, çoğu kez yetersiz kalır. En iyi öykü, açık uçlu, yönlendirmeyen sorularla hazırlanır; ancak bunlar da çoğu klinikte uygulanamayacak kadar uzun zaman alır. Yönlendirici olmayan bir görüşmede bile, bazı durumlarda öyküyü alan personel, belli konuların açıklığa kavuşması için doğrudan sorular sormak zorunda kalabilir. Tarama tipi sorular, bir kliniğe başvuran nüfusta

sık görülen cinsel işlev bozukluklarını ortaya çıkarmak için düzenlenmiştir. Bazen deneyimsiz sağlık personeli, cinsel soruların hastalarca hoş karşılanmayacağını düşünür. Oysa kişiler genellikle bu soruları rahatlıkla yanıtlarlar. Onları esas rahatsız eden, öyküyü alan görevlinin ilgili, güven aşılayan bir yaklaşımı olmaması ve yargılayıcı bir tutum göstermesidir. Kişi ilk ziyarette hiç bilgi vermese bile, öyküyü alanın bu konuda deneyimli ve özel sorunlarla uğraşmaya istekli olduğunu hissetmesi, daha sonraki ziyaretlerde önemli ve yararlı bilgiler vermesini teşvik edebilir (1,2,5).

Cinsel yakınmalarla başvuran ya da böyle bir yakınmayla başvurmaya bile cinsel işlevle ilgili ayrıntılı bilgi alınması gereken hastalarda iyi bir öykü almanın önünde bariyerler vardır. Bu engellerin iyi bilinmesi ve en başından tedbirlerinin alınması gerekir. Aksi takdirde, teknik olarak ne kadar kusursuz olursa olsun sağlıklı bir bilgi alabilmek ve doğru bir sonuca varmak mümkün olmayabilir (6,7,8).

Çalışanların az zamanlarının olması, konuyu yeterince bilmemeleri, başka birilerinin işi olarak algılamaları, cinsellik hakkında kişisel inanç ve tutumları ve hastanın hazır olmaması sıklıkla karşılaşılan bariyerler arasındadır (8).

Diğer bariyerler şöyle sıralanabilir

1) Sağlık profesyonelinin önyargıları: Ülkemizde, sistematik olarak ne tıp eğitiminde, ne uzmanlık eğitimlerinde, ne de hizmet içi eğitim programlarında cinsellik kavramı, cinsellik ile ilgili etik değerler ya da benzeri kavramsal konulara yer verilmemektedir. Sağlık çalışanlarının cinselliğe bakış açıları, toplumun genel değer yargılarının etkisi altında kalmakta ve cinsellik onlar için bir tabu olmaktan öteye geçememektedir.

2) Sağlık profesyonelinin bilgi eksikliği: Ülkemizde cinsel sorunların değerlendirilmesi, ayırıcı tanı ve tedavileri konusunda sağlık çalışanlarının bilgi birikimi istenilen

düzeyde değildir ve yaptıkları hasta görüşmelerinde cinsel işlevleri sorgulama alışkanlığı bulunmamaktadır.

3) Sağlık profesyonelinin yanlış beklenti ve inançları: Cinsel işlev bozukluklarının oluşmasında en önemli etkenlerden biri, yanlış beklenti ve inançlardır. “İki tarafın birlikte orgazm olması gerektiği” yanlış inancı nedeniyle kendisinde orgazm ya da erken boşalma sorunu olduğunu düşünen kişi sayısı hiç de az değildir. Böyle durumlarda sağlık profesyonelinin de başvuran kişinin kaygılarına katıldığı, sorunu bir cinsel işlev bozukluğu gibi değerlendirdiği ve sonuç olarak bir çok gereksiz hatta zararlı olabilecek tetkik ya da tedavi çabalarına yönelebildiği görülmektedir.

4) Başvuran kişi ya da çiftin bağlı olduğu kültür, din, etnik köken ya da alt kültürüne bağlı olarak geliştirdiği tutum ve inançlar: Ülkemizde, gerek geleneklerden, gerekse kültürel etkenlerden kaynaklanan çeşitli tutum, inanç ve alışkanlıklar, zaman zaman sağlık çalışanlarının uygulamalarının önünde bir engel oluşturabilmektedir. Cinsel işlev bozuklukları geleneklerden ve kültürel etkenlerden en çok etkilenen alanların başında gelmektedir. İlk gece kanlı çarşafın gösterilmesi zorunluluğundan, masturbasyonun günah sayılmasına, karşı cinsten bir hekime cinsel sorunları anlatmanın güçlüğünden, cinsel yaşamın tabu sayılmasına kadar geniş bir spektrumda ele alınabilecek çok sayıda etmen, bu alanda sağlık çalışanı-hasta ilişkisini olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

5) Terminoloji ile ilgili sorunlar: Sık olarak karşılaşılan bir sorun da, başvuran kişilerin cinsel sorunlarını tanımlarken “olmadı”, “başaramıyorum”, “eşime sorun” gibi soyut ve kaçamak ifadeler kullanmalarıdır. Görüşmeyi yürüten kişinin, başlangıçtan itibaren başvuran kişiyle ortak bir dil geliştirmesi çok önemlidir. Çünkü genel ve soyut ifadelerle yapılan bir görüşmede cinsel işlevin istek, uyarılma ve orgazm aşamalarından hangisinin öncelikli olarak etkilenildiğinin anlaşılabilmesi çok zordur. Hatta böyle bir görüşme sonunda, asıl sorunun eşlerden hangisinde olduğunu bile anlamak mümkün olamayabilir (6).

Cinselliğe ilişkin bilgileri toplama ve yorumlamada karşılaşılan en büyük güçlüklerden biri bu konuda kullanılan sözcüklerin seçimidir. Cinsellik, çoğu birey için yaşam boyu ilgi odağı olduğu halde, üzerinde konuşulması büyük ölçüde yasaklanmış (tabu) bir konudur. Bu nedenle hastalar, cinsel deneyimlerini ya da düşüncelerini açıklamak için kullanabilecekleri sözcüklerin ayıp olacağını dü-

şünürler. Sağlık personeliyle serbestçe konuşmaktan çekinir, kendileriyle ilgili olumsuz yargılarda bulunulacağından korkarlar. Sağlık personeli daha saygın olacağını ve utangaçlık yaratmayacağını düşünerek cinsellikle ilgili tıbbi terimleri kullanır. Ne var ki hastaların çoğu bu terimleri bilmez. Karşılıklı konuşanlar her sözcüğü aynı şekilde anladığı sürece hangi dilin, deyimın ya da sözcüğün kullanıldığı önemli değildir. Hastayı dikkatle dinleyip onun kullandığı terim ve deyimleri, bize çok teklifsiz görünse bile, anlamları açık olduğu sürece kullanmalıyız. Bazı kişiler cinsel bölge ve eylemlere ilişkin sözcük kullanmazlar; bu durumda onlara uygun terimleri açıklamalı ve öğretmeliyiz. Sağlık personeli, hastanın dilini kullanarak ya da gerekiyorsa ona bilmediği terimleri öğreterek ortak bir iletişim zemini yaratmalıdır (2).

İyi bir öykü sağlık personelinin hastayı tanımasına yardımcı olur, gereksiz incelemelerle zaman ve para kaybını önler. Detaylı bir öykü hastanın daha önceki cinsel deneyimlerini, geçirdiği ameliyatlara, var olan hastalıklarını, kullandığı ilaçları, disfonksiyona neden olabilecek risk faktörlerini, toplumsal değer yargılarını, cinsiyete özgü rol ve beklentilerini ve cinsel inançlarını içermelidir (1).

Psikiyatrist, psikolog ya da seks terapisti olmayan, fakat hastaların cinsel sorunlarına eğilmek isteyen sağlık personeli için çeşitli modeller geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden bazıları, Annon’un 1976 yılında geliştirdiği PLISSIT, Andersan& Lamb’ın ALARM modeli (1995), Schover’ın geliştirdiği Schover Yöntemi(1998), Mick ve ark. (2004) geliştirdiği BETTER yöntemidir (2,3,9-11).

PLISSIT Modeli (Annon, 1976)

PLISSIT (Permission=izin verme, Limited Information=sınırlı bilgi verme, Specific Suggestions= özel öneriler, Intensive Therapy= yoğun terapi) modeli odak görüşmelerinde de kullanılabilir (2,9-12).

Hasta ilk kez görüldüğünde ve bazı cinsel sorunları dile getirdiğinde, sağlık personelinin öncelikle yapması gereken, dinlemektir. Dinlemenin önemi çok büyüktür. Her zaman, her soruna çözüm bulabilmek mümkün değildir. Ancak kişiyi dinlemek, onun sorunlarını dile getirmesine ve bir ölçüde stresten arınmasına olanak verir.

İzin verme: Sorun bir kez tanımlandıktan sonra izin verme aşamasına gelinir. İzin verme, hastaya ne yapması gerektiğini anlatmak değil; onun duygu, düşünce ve davranış biçimlerini onaylamaktır. Ancak, izin vermenin de sı-

nırları vardır. Sağlık personeli, kendi profesyonel değerler sistemine aykırı düşen duygu, düşünce ya da davranışlara izin vermek zorunda değildir. Öte yandan hastaya bunun nedenini mesleki dürüstlikle açıklamalı ve başka uzmanların farklı değer ve inançları olabileceğini de belirtmekten kaçınmamalıdır. Sağlık personeli kişisel görüşlerinin yanı sıra kabul görmüş farklı görüşleri de hastalara bildirmelidir (2).

Cinsel sağlık danışmanının, kişisel değerlerinden farklı olarak profesyonel cinsel değerler sistemini açıklamasında yarar olabilir. Bu değerler sisteminde, iki davranış tipine izin verilmez:

1. Bedene zarar verecek herhangi bir davranış

2. Kişinin bilinçli onayı olmaksızın, cinsel amaçla kullanıldığı bütün davranış biçimleri: Terapist çocukların, zeka özürlü, bilinçsiz, sarhoş, psikotik kişilerin, hayvanların ya da ölümlerin cinsel amaçla kullanılmasına izin veremez. Yasalar, çocuklara yapılan cinsel saldırıdan haberi olan ya da kuşkulanan kişilerin durumu derhal polise bildirmesini öngörür. Bu konuda tıbbi gizlilik ilkesi geçersizdir. Bir kişinin davranışları herhangi bir hastalık ya da sakatlığa yol açma riski taşıyorsa, kişi bilgilendirilmeli ve uyarılmalıdır. Ancak genellikle kişiler zararlı davranışlarını sürdürür (2).

Sınırlı bilgi verme: Çoğunlukla anatomi ve fizyoloji konularını kapsar ve cinsellik hakkındaki yanlış inançların ortadan kaldırılmasını amaçlar. Sağlık personeli, anatomi ve fizyolojiyi iyi bildiği için bu görevi kolayca yürütür (2,3,9,11).

Özel öneriler: Koitus pozisyonunu değiştirmek, ağırlı disparoni için kayganlaştırıcı maddeler kullanmak ya da prematür ejakülasyonu önlemek için çeşitli teknikler gibi konuları kapsar.

Bütün bunlar hastaya özenle anlatılmalıdır. Hastalar klinikten ayrıldıktan sonra, kendilerine anlatılanların ancak %22'sini anımsayabilirler. Bu nedenle:

- * Kısa ve anlaşılır cümleler kullanın.
- * Bir kerede iki ya da üç cümleden fazla söylemeyin.
- * Doğru anladığından emin oluncaya kadar, sizin söylediklerinizi tekrar etmesini isteyin (2).

Yoğun terapi: Çoğunlukla bu konularda özel olarak eğitilmiş kişilerce yapılır. Hastanın gereksinimlerini ekip çalışması ile belirleyip karşılamayı içerir (2,9,11).

ALARM modeli (Andersan& Lamb, 1995)

Activity (Cinsel etkinlik)

Libido ya da istek

Arousal (canlandırma) ya da orgazm

Resolution (çözülme) bırakma ya da gevşeme

Medikal (Tıbbi) bilgiyi içerir (9).

Schover Yöntemi (Schover, 1998)

📖 Geçmiş ve şimdiyi sorgulamayı

- Cinsel uygulamalarını
- Cinsel fonksiyonlarını
- Cinsel ilişkilerini

📖 Güncelliği sorgulamayı (sağlık problemleri var mı cinselliği nasıl etkiliyor?)

📖 Seksüel bilgi, istek ve amaçlarını belirlemeyi kapsar (9).

BETTER Yöntemi (Mick ve ark. 2004)

B: Cinsellikle ilgili konuları açığa çıkarmayı,

E: Cinselliğin yaşam kalitesinin bir parçası olduğunu ve bu konuda tartışmanın önemli olduğunu açıklamayı,

T: Hastaya mevcut kaynakları söyleyip, bunlardan ihtiyacı olanları elde etmesine yardım etmeyi,

T: Zaman çok önemli, aile ve hastanın istediği zamanda öykü alarak tartışmayı ve bilgi sağlamayı kolaylaştırmayı,

E: Hasta ve ailesinin seksüel cevaptaki olası değişiklikler hakkında eğitimini,

R: Hastanın sağlık bakım kayıtlarını, tartışmayı, değerlendirmeyi, girişimleri ve sonuçlarını kaydetmeyi içerir (3,9).

İyi eğitilmiş sağlık personeli hastasının özel yaşamıyla ilgili mahrem bilgilerin nasıl alınacağını ve kullanılacağını, yeterli sağlık bakımı verebilmesi için hangilerini ne şekilde kayıtlara geçireceğini bilmelidir. Elde edilen bilgilerin hangi ayrıntılarının kaydedilmesi gerektiği, hastanın özel sorunlarına bağlıdır. Hastaya ilişkin tüm tıbbi bilgiler gizlidir ve özenle korunmalıdır. Sadece kişinin değerlendirilip tedavi edilmesine yetecek ve uygun tedavinin verildiğini kanıtlayacak bilgilerin kaydedilmesi yeterlidir. Bu kayıtların güvenli bir yerde, kilitli olarak ya da sorumlu bir kişinin gözetiminde saklanması gerekir (2).

Kaynaklar:

1. Yılmaz H. Anamnez alma ve cinsel fonksiyon değerlendirme formları. 8. Ulusal İç Hastalıkları Kongre Kitabı/Antalya Eylül 2006;290-292.
2. Rukiye Gül, Yasemin Yakut, Selen Örs, Tavbiy Tunga Tüzer.Ulusal Aile Planlaması Hizmet Rehberi 1. Cilt. Dördüncü Baskı. Ankara, Damla Matbaacılık, 2005;191-201.
3. Anonymous. Use the BETTER and PLISSIT models to assess sexuality in patients with cancer.; *Ons News*. 2006 Sep;21(9):5.
4. Ohl LE. Essentials of female sexual dysfunction from a sex therapy perspective.; *Urulogic Nursing*. 2007 Feb;27(1):57-63.
5. Yıldız H. Sağlığın bozulduğu durumlarda hemşirelerin cinsel sağlığa yaklaşımları.; *Hemşirelik Bülteni*, 2002; 12(49):81-90.
6. İncesu C. Cinsel işlev bozukluklarında ilk basamak değerlendirme ve ayırcı tanı.; *Psikiyatri Dünyası*. 1999;2:39-48.
7. Magnan MA, Reynolds KE, Galvn EA. Barriers to addressing patient sexuality in nursing practice.; *Medsurg Nursing*. 2005 Oct;14(5):282-290.
8. Herson L, Hart KA, Gorden MJ, Rintala DH. Identifying and overcoming barriers to providing sexuality information in the clinical setting.; *Rehabilitation Nursing*. 1999 Aug; 24(4):148-151.
9. Krebs L. What should I say talking with patients about sexuality issues.; *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2006 Jun; 10(3):313-315.
10. Taylor B, Davis S. Using the extendent PLISSIT model to address sexual healthcare needs.; *Nursing Standard*. 2006 Nov; 21(11):35-40.
11. Yılmaz H, Pınar R. Cinsel disfonksiyonlu olan kardiyovasküler hastaların bakımı. ; *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2005; 21(2):135-145.
12. Claiborne N, Rizzo UM. Addressing sexual issues in individuals with chronic health conditions.; *Health & Social Work*. 2006 Aug;31(3):221-224

Pelvik taban sağlığı ve kadın cinselliği

Prof. Dr. Hediye Arslan

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği A.D. Başk.

Miksiyon, defekasyon, doğum ve coitus gibi yaşamsal fonksiyonlarda, pelvik tabanın kas, kemik, bağ dokusunun sağlamlığı, bölgenin sinir inversiyonun sağlıklı olması oldukça önemlidir (1-5).

Pelvik taban levator ani, iskiokavernöz, bulbokavernöz, superfisiyel transvers kaslarıyla örülmüştür. Bu örüntüye dahil olan oluşumlardan vestibuler bulbus ve klitoris ile yakın ilişkili olan perineal membranın cinsel uyarıya yanıt alınmasında kadın ve erkekte orgazmın yaşanmasında önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (2,5). Pelvik taban fizyolojisinde bu kasları innerve eden sinirlerden özellikle N. Pudendalis etkilidir. Pudendal sinirin hasar görmesi, levator ani kasının medial bölümü ve perine çizgili kaslarının atrofisine yol açmakta, birlikte vajinal destekte yetersizlik, pelvik kas kontraksiyonlarının zayıflamasına neden olmaktadır (1,3,5).

Pelvik organ prolapsusları, bölgeyle ilgili geçirilen cerrahi girişimler, doğum travmaları, yaş, parite, östrojen eksikliği, obezite vb. nedenlerle pelvik taban yetmezliği sorunu yaşamakta, bu yetmezliğin sonucu olarak üriner ve anal inkontinanslar, seksüel disfonksiyon ve kronik pelvik ağrı sendromu gelişebilmektedir (2-5).

Kadın cinsel fonksiyon fizyolojisi değerlendirildiğinde, vajinal klitoral hemodinamik olaylar ve lubrikasyonu pelvik kas aktivitesinin desteklediği bilinmektedir. Çevresinde çizgili kaslarla kuşatılan vajina içte longitudinal, dışta sirküler kas yapısına sahiptir. Yapılan çalışmalarda cinsel uyarı ve orgazm sırasında luminal balon, kateter ve EMG elektrotları ile bu kasların aktiviteleri ölçülebilmektedir (5,13,14).

Sempatik ve parasempatik sinirlerle kontrol edilen pelvik gangliyondan çıkan lifler mesane, üretra, aksesuar seksüel bezler, vajina, uterus, klitorisi inerve etmektedir. Nitrik oksit ve peptitler gibi bazı nörotransmitterler aracılığıyla vazodilatasyon ve kontraksiyonların oluştuğu, vajinal kan akımı ve lubrikasyonda VIP adlı peptitin rolü olduğu

ve menopozdan sonra VIP'in gerilediği belirlenmiştir (5).

Pelvik taban kaslarında hipotoniye neden olan ileri yaş, menopoz, uzamış doğum olayı, perineal travmalar nedeniyle koital anorgazmi, vajinal uyarıya duyarlılığın azalması (hipoestezi) sonucu işeme ve cinsel disfonksiyonlar gelişebilmektedir (2,5).

Signerella LB ve ark. perineal travması olan 665 primipar kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, cinsel ilişki, dispareni, cinsel tatmin, cinsel mutluluk, orgazma ulaşma yönünden değerlendirilmiş, postpartum 6. ayda primiparlarda %25 oranında cinsel istekte azalma, orgazmda kötüleşme ve düşüş belirlemiş, postpartum dispareni görülme oranını 3. ayda %41, 6. ayda %22 saptamışlardır (6).

Bo K. ve ark. 59 kadın üzerinde yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, 6 haftalık pelvik taban kas egzersizleri uygulanmış, egzersiz grubunda fiziksel aktivite, sosyal yaşam, seks yaşamıyla ilgili sorunlarda azalmayı gösteren anlamlı ilişki göstermişlerdir (7).

Pelvik taban sağlığında önemli faktörlerden biri, bölgeye uygulanan cerrahi girişimlerin etkisidir. Klein MC ve ark. randomize kontrollü çalışmada median epizyotomi uygulanan ve uygulanmayan iki grupta postpartum ilk üç ayda perineal ağrı, üriner, pelvik taban ve seksüel fonksiyonları incelemişler. Epizyotomi ve 3. 4. derece yırtılmalar arasında karşılaştırma yapılmış, epizyotominin 3. 4. derece yırtılmalardan kuvvetle sorumlu olduğu, özellikle median epizyotominin pelvik taban sağlığının korunması için çok kesin endikasyon yoksa kullanılmaması önerilmiştir (8).

Xu XY ve ark. Çin'de yaptıkları çalışmada primipar 460 kadın doğumdan 6 ay sonra cinsel yaşamları yönünden değerlendirilmiş ve %94,7 oranında cinsel aktivitede azalma saptanmıştır. İlk üç ayda %70,6 olan cinsel sorunlar, altıncı ayda %34,2 düşmüş fakat gebelik öncesi düzeye dönmemiştir. Cinsel doyum, cinsel istek, dispareni ile doğum ve postpartum dönem cinselliği arasında anlamlı iliş-

ki bulunmamış, fakat doğum sonu cinsel sorunların daha iyi danışmanlık ve eğitimle azalabileceği ifade edilmiştir (9).

Buhling RJ ve ark. primipar 1613 kadında yaptıkları çalışmada, cinsel davranışla ilgili gebelik öncesi, sırası ve sonrası ile ilgili dispareni formu gönderilmiş ve doğumdan 6 ay sonra yanıtlar geri toplanmıştır, %41'i (655 kadın) formları tam olarak yanıtlamıştır. Kadınların %47'si doğumdan sonra 8. haftada cinsel ilişkiye başladıklarını, %31'i dispareni yaşamadığını, %49'u orta/ciddi ağrı sorunu yaşadığını belirtmişlerdir. Doğum şekillerine ve doğumdaki girişimlere göre dört gruba ayrılan olgularda, epizyotomi ve perine yırtığı ile operatif vajinal doğum gruplarında, girişimsiz normal doğum ve sezaryen grubuna göre daha yüksek oranda dispareni tespit edilmiştir (10).

Pelvik organ prolapsuslarının kadınlarda cinsel fonksiyonları önemli derecede etkilediği, bu planda rekonstrüktif cerrahi girişimlerin cinsel sorunlara etkisinin incelendiği bazı yayınlar bulunmaktadır (1,6,8,10,11). Stoutjesdijk

ve ark. çalışmalarında 36-85 yaşları arasında vajinal rekonstrüktif cerrahi geçiren 61 kadın üzerinde yaptıkları operasyonların cinsel yaşama etkisini değerlendirmişler, dispareni sorunu olgular için çok önemli olmazken, hastalar ameliyat sonrası cinsel olarak kendini daha iyi hissettiklerini ifade etmişlerdir (11). Yeni E. ve ark. çalışmalarında stress üriner inkontinans ve TVT ameliyatının kadın cinsel fonksiyonlarını negatif yönde etkilediğini belirlemişlerdir (12).

Sonuç olarak pelvik tabanın sfinkterler ve destek dokuları üzerine etkisi çok iyi bilinmektedir. Fizyoterapi olarak pelvik taban kaslarının rehabilitasyonunun üriner ve fekal inkontinansın tedavisine olan etkisi yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Fakat pelvik taban yetmezliğinin cinsel fonksiyonlardaki rolünü aydınlatacak çalışmaların yeterli olmadığı anlaşılmaktadır. Cinsel fonksiyon bozuklukları muayenesinde pelvik taban fonksiyonları mutlaka değerlendirilmeli, rehabilitasyonuna yönelik geniş kapsamlı araştırmalar yapılmalıdır (1,2,6,7,8,11).

Kaynaklar:

1. Rosenbaum TY. Pelvic floor involvement in male and female sexual dysfunction and the role of pelvic floor rehabilitation in treatment; a literature review. *J Sex Med* 2007 Jan 4(1):4-13.
2. Achari C., Dwyer PL. Sexual Function and pelvic floor disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2005 Dec 19(6) 993-1008.
3. Yalçın Ö. Pelvik Taban Bozukluklarının Fizyopatolojisi. *Ürojenekoloji Ed. H. Güner Atlas Kitabevi* 2000. Ankara, 11-17.
4. Batros MS, Abramov Y, Miller JJ, Sona PK, et al. Effect of parity on sexual function. *Obstet Gynecol* 2006; 107:4, 765-70.
5. Celtek S., Güvel S. Kadın Cinsel Fonksiyon Fizyolojisi. *Erkek Kadın Cinsel Sağlığı Kitabı*, Acar Mat. 2004. İstanbul, 601-9.
6. Signorella LB, Harlow BL, Chehos AK, Repke JT. Postpartum sexual functioning and its relationship to perineal trauma a retrospective cohort study of primiparous women. *AJ Obstet Gynecol* 2001, Apr;184(5):881-8.
7. Bo K, Talseth T, Vinsnes A. Randomized controlled trial of the effect of pelvic floor muscle training on quality of life and sexual problems in genuine stress incontinent women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Jul 79 (7).
8. Klein MC, et al. Relationship of episiotomy and perineal trauma and morbidity, sexual dysfunction and pelvic floor relaxation. *Am J Obstet Gynecol*, 1994 Sep 171 (3):591-8.
9. Xu XY, Yao ZW, Wang HY, Zhou Q, Zhang ZW. Women's postpartum sexuality and delivery types. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2003 Apr 38(4):219-22.
10. Buhling KJ, et al. Rate of dyspareunia after delivery in primiparae according to mode of delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Jan 1;124(1):42-6.
11. Stoutjesdijk JA, Vierhout ME, Spruijt JW, Massolt ET; Does vaginal reconstructive surgery with or without vaginal hysterectomy or trachelectomy improve sexual well being? A prospective follow-up study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006 Feb 17(2):131-5.
12. Yeni E, et al. "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 Dec;14(6):390-4.

Evlilikteki cinsel sorunlar boşanma nedeni midir?

Uzm. Hem. Serpil Abalı¹, Prof. Dr. Nuran Kömürçü²

¹S.B. Sakarya Devlet Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, ²Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Öğretim Üyesi

Evlilikte cinsellik, eşlerin ayrı kişiler olma hissini geride bırakıp bütünleşme ve tek kişi olma duygusunu arayışlarının ifadesidir (1). Cinsel bakımdan sağlıklı olan iki insan, birbirlerini sevdikleri halde cinsel ilişki anında bir soğukluğun içine düşebilirler. Kuşkusuz, cinsel uyumsuzlukla kastedilen, eşlerin cinsel organları arasındaki herhangi bir fiziksel uyumsuzluk değildir. Cinsel bakımdan uyuşmadıklarını söyleyen kişiler, kendi cinsel arzularının eşlerininkinden ya daha zayıf olduğunu veya zevk aldıkları cinsellik biçiminin eşlerininkinden farklı olduğunu anlatmak istemektedirler (2). Bu tür uyumsuzluklar, çoğu zaman bir ilişkinin ilk aylarında, hatta ilk birkaç yılında ortaya çıkmayabilir. Cinsel uyumsuzluğun ortaya çıkması kadın ve erkeğin birbirlerini daha yakından tanımaya ve yenilik istemeye başladıkları dönem olan, ilişkinin ikinci ya da üçüncü yılına rastlar. Boşanmaların %40'ı da evliliğin ilk beş yılında olmaktadır (3). Cinsel uyum, evlilik sürecinin önemli yapı taşları arasında olup; evlilik memnuniyetini ve evlilik ilişkisini önemli ölçüde etkilemektedir. Zaman içerisinde birbirlerini cinsel anlamda mutlu edememenin verdiği moral bozukluğu evlilik ilişkilerini/aile içi ilişkilerini olumsuz yönde etkileyecektir. Bu durum da beraberinde evliliğin sarsılmasına neden olacaktır.

Çağlar boyu değişmeyen temel nitelikleriyle geçerliliğini koruyan, varlığını sürdüren günümüzün toplumsal bir gerçeği olan evlilik; fiziksel, sosyal, psikolojik, ekonomik ve yaş bakımından evlenme olgunluğuna ulaşmış iki ayrı cins insanın sürekli bir yaşam ortaklığı kurmak üzere, toplumsal kurallar ve yasaların öngördüğü biçimde bir araya gelmesidir (3). Boşanma ise, karı ve/veya kocanın yeni bir evlenme yapabilecek şekilde ayrılması ve hukuki bir kararla evliliklerini tamamen sona erdirmesidir. Boşanmalar çeşitli nedenlere bağlı olarak gerçekleşmekle birlikte; boşanma nedenleri toplumlara göre farklılık göstermektedir. Ülkemizde başlıca boşanma nedenleri arasında, “şiddetli geçimsizlik”, “terk”, “zina”, “sosyo-ekonomik yetersizlik”,

“cana kast”, “kötü muamele”, “akıl hastalığı”, “şan, şöhet” gibi unsurlar yer almaktadır (4).

Günümüzde adliyelere yansıyan en önemli neden “şiddetli geçimsizlik” olsa da, bunun gerçek neden olmayıp, genellikle üzerinde anlaşılmış hukuki bir terim olduğu herkesçe bilinmektedir. Bu neden resmi kayıtlarda bütün boşanmaların %85’ini oluşturmaktadır (5). Cinsellik kişisel ve toplumsal yönleri ile genelde insanın ayrılmaz bir parçasıdır. İnsan yaşamında, mutluluğunda ve özellikle aile hayatında en önemli faktörlerden biri de cinsellik ve cinsel ilişkidir. Evlilik kurumunun yaygın olduğu ülkemizde cinsellik konuşulması ayıp sayılan toplumsal yasaklardan biri olarak görülmektedir. Ancak evleninceye kadar cinsel yasaklarla büyütülen bir genç kızdan evlendikten hemen sonra cinsellikle ilgili görevleri yerine getirmesi beklenmektedir. Türkiye’de kadınların çoğunluğu ilk cinsel yakınlığı yaşadığı erkekle evlidir. Cinselliği onunla öğrenir ve geliştirir.

Toplum için cinsellik ve cinsel yaşam, neslin devamı işlevi ötesinde de önem taşımaktadır. Cinsler arası ilişkiler ve aile yaşamının biçimi, toplum yapısının temel taşlarıdır. Cinsellik, üreme ve bunu sağlayan güçlü dürtüler, o toplumun kültürünü ve insanların yaşamlarını biçimlendirmektedir. Cinsellik çok boyutlu bir kavram olarak dinde, sanatta, sosyal ve ekonomik yaşamda görülmekte ve toplumun yasal ve ahlak kuralları olarak değişik biçimlerde ortaya çıkmaktadır (6). Cinsel yaşamdaki fiziksel doyum, ilişkinin yoğunluğu, güçlü cinsel doyum ve birbirini seven iki insanın birleşmesinin yarattığı derin duygular insan yaşamında önemli olan ve taraflarca arzu edilen bir yaşantı olmaktadır. İnsanın doğasında yer alan cinsellikten zevk almayı bilmesi ve yarattığı olumlu değerler nedeni ile de bu olayı geliştirerek paylaşılabilen bir yaşama dönüştürmesi gerekmektedir (7). Evlilik birliğinin amaçlarından biri eşlerin cinsel yönden uyum içinde beraberliklerini sürdürmeleridir. Dolayısıyla cinsel ilişkiden yoksun evliliklerin çekilebi-

lirliğinden söz etmek mümkün değildir (8). Cinsel problemlerin neden olduğu boşanmaların Türk Medeni Kanunundaki yeri şöyledir: Koca veya karısının cinsi vazifelerinin ifa kabiliyetinden mahrum olması yüzünden aralarında çıkan geçimsizlik müşterek hayatın devamını çekilmez hale getirecek derecede şiddetli geçimsizlik sayılabilir (9).

Evlilikte cinsel uyumun sağlanamaması, koca yönünden genelde iktidarsızlık şeklinde kendini gösterir. Erkeğin cinsel ilişkiyi başaramaması fiziksel veya psikolojik olabilir. Her iki halde de, kadında cinsel ilişkiyi başaramamış kocasına karşı haklı bir soğukluğun, isteksizliğin doğması kaçınılmazdır. Kadından bu evliliğin devamını beklemek kimsenin katlanamayacağı bir imkansızlığı ondan istemek olur ki, bu da hakkaniyet esaslarıyla bağdaşmaz. Böyle bir durumda Medeni Kanun 134. maddesinin 1. fıkrası anlamında evlilik birliğinin temelinden sarsıldığını kabul etmek gerekir (7).

Yargıtay, cinsel yakınlaşmanın birkaç ay gerçekleşmemiş olmasını evlilik birliğinin temelinden sarsılması için yeterli saymıştır. Ayrıca Yargıtay'a göre, kadının cinsel ilişkiden kaçınması da, müşterek hayati çekilmez hale getireceğinden boşanma nedenidir (10). Bütün bu boşanma nedenleri incelendiğinde; eşler arasında cinsel uyumluluğa ve cinselliğin alt gruplarını oluşturan öğelere (cinsel isteksizlik, vajinal kuruluk, orgazm, cinsel ilişkide ağrı duyma, olumsuz duygular yaşama) gereken önemin verilmediği görülmektedir. Oysa bu öğeler cinsel ilişkinin sağlıklı bir şekilde başlamasında ve devam ettirilmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir ve bu öğelerin nedenleriyle birlikte incelenmesi gerekmektedir. Evliliğin gerçekte gerekmediği halde boşanma ile sona ermesini önlemek ve boşanma kararını sadece bitirilmesi gereken evlilikler için vermek, boşanmaları azaltmanın en önemli yollarından biridir (11).

Aile ve evlilik kurumunun çözülmesine neden olarak önemli derecede sosyal ve psikolojik durumların ortaya çıkmasına yol açan bu sosyal problemin, boyutlarıyla birlikte nedenlerini inceleyen çalışmalar yapmak, gerek bireylerin psikolojik sağlığını gerekse toplum sağlığı yakından ilgilendirmektedir. Kurumların çözülmesine yol açan sosyal problemler mercek altına alınıp incelenmedikçe, onlara yönelik alınacak tedbirler, bilimsel veriden yoksun olacağından beklenen faydanın elde edilmesi güçleşecektir (4). Tüm bunlara bağlı olarak cinselliğin neden olduğu boşanmalar üzerinde çalışmak, hem kuramsal hem de kli-

nik amaçlar açısından önem kazanmıştır. Ancak söz konusu nedene ilişkin pek az sayıda çalışma yapılmıştır.

Bu konuya ilişkin çalışmaları incelediğimizde; Verimer, 'Evlilikte Eşlerin Birbirlerinin Kişilik Özelliklerini Algılaması' adlı çalışmada; kadınların duygusal gereksinimlerinin yeterince doyurulmadığı (%74.1), sorunlar yaşayan çiftlerin cinselliklerinde doyum yaşama oranının %12.8 olduğunu ortaya çıkarmıştır (12). Frank, cinsel sorunlar ve evlilik sorunları nedeniyle tedaviye başvuran çiftleri karşılaştırdığı çalışmada; evliliklerini kötü bulan çiftlerin cinsel sorunları sık yaşadıklarını (%81.5) ve cinselliklerini çoğunlukla kötü olarak (%60) yorumladıklarını belirlemiştir (13). Leslie, yaptığı tek bir olgu çalışmada boşanmış kadının evliliğinden memnun olmadığını; eşyle sık sık tartıştığını, evliliğinde eşini çok az arzuladığını, orgazm olamama, isteksizlik gibi cinsel sorunlar yaşadığını ortaya koymuştur (14). Aksakal, çalışmada evlilikte yaşanan problemlerin cinselliği etkilediğini ve bu oranın %88.1 olduğunu, ayrıca cinsel problemlerin de yaklaşık aynı oranda evlilikleri etkilediğini ortaya çıkarmıştır. Aksakal'a göre evlilikte yaşanan cinsel sorunların nedeni genellikle (%57) anlaşamama/tartışmadır (15). Geyran, çalışmada cinsellikte yaşanan problemlerin %65 oranında evlilikleri etkilediğini, eşlerin sıklıkla yaşadıkları problemin ise yapılan tartışmalar olduğunu (%41.8) ortaya çıkarmıştır. Geyran'a göre cinsellikte yaşanan problemler evlilik ilişkisini önemli boyutta ve olumsuz olarak etkilemektedir (16).

Huston ve ark. tarafından yapılan çalışmada eşlerin cinsel ilişkilerinde yaşadıkları sorunların, evlilik memnuniyetini önemli ölçüde etkilediğini, evliliklerinden memnun olmayan kadınların orgazm olma oranının %35, vajinal kuruluk yaşama oranının %68.1 ve cinselliklerinde ağrı yaşama oranının ise %30.1 olduğunu ortaya çıkarmıştır (17). Donely-Denise, cinsellik ve evlilik memnuniyetini incelediği çalışmada cinselliğin evliliği etkileme oranının %85.9, evlilik memnuniyetinin cinselliği etkileme oranının ise %74.9 olduğunu tespit etmiştir. Ona göre cinsel sorunların asıl nedeni günlük hayatta yaşanan bazı (tartışma, maddi sorunlar v.b.) sorunlardır (2). Arslan tarafından yapılan çalışmada, kadınların cinselliği evlilik sorunu olarak görme oranının (%65.1) erkeklere oranla (%90.4) daha düşük olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmada ayrıca eşlerin cinselliklerini etkileyen problemler; sırası ile anlaşamama (%41.1), şiddet (%21.1), aldatma (%20.7), eşini sevmeme (%18.6) olarak sıralanmış, evlenme yaşının cin-

sellığı etkilediği ve etkilediğini ifade edenlerin oranının %65.1 olduğu gösterilmiştir (18). Kudiaki'nin cinsel doyum ve evlilik uyumu arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmasında evlilik uyumunun cinsel doyumunu etkilediği, cinsel doyumlarını iyi olarak ifade edenlerin evlilik uyum puanlarının normal ve normalin üzerinde olduğu, evlilik uyum puanı düşük olan çiftlerin cinsel isteksizlik problemini sık yaşadıkları saptanmıştır (19). Brezsnyak ve arkadaşları, çalışmalarında; boşanan kadınların eşlerini arzularına (%39) ve cinsel ilişkide orgazm olma (%31.1) oranlarının genellikle düşük olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Yine aynı çalışmada cinsel istek ve cinsel fonksiyonlar arasındaki ilişki ve bunun evlilik memnuniyeti ile evlilik sağlamlığı üzerine etkisi araştırılmış; cinsel isteğin, cinsel fonksiyonları önemli derecede etkilediğini ve bunun da evlilik süresi ve memnuniyeti üzerine etkili olduğu saptanmıştır (20). Abalı ve Kömürcü tarafından yapılan 'Boşanmak için başvuran kadınların evlilikteki cinsel yaşamlarını boşanma nedeni olarak görme durumları' adlı çalışmada evliliklerin 1-5 yıl sürdüğü (%45.4), kadınların %44'ünün evlilik ilişkilerini kötü/çok kötü, %56'sının evli-

liklerindeki cinselliklerini genellikle kötü olarak değerlendirdikleri, %37.3'ünün cinsel isteksizlik, % 54'ünün vajinal kuruluk problemi yaşadığı, %50.7'sinin eşlerini orta düzeyde arzuladığı belirlenmiştir. Ayrıca çalışmaya katılan kadınların yarıya yakınının (%41.3) cinsel ilişki sıklığının ayda bir olduğu, %70'nin cinsel ilişkiyi eşlerinin başlattığı, eşleriyle cinsel ilişkilerinin 'iyi' olduğunu ifade eden olgunun olmadığı görülmüştür. Yine aynı çalışmada kadınların kendi evliliklerindeki cinselliklerini boşanma nedeni olarak görme oranının %15.3 olduğu, buna karşın kendi dışındaki evliliklerde cinselliği boşanma nedeni olarak görme oranının %92.7 olduğu ortaya çıkmıştır ki bu sonuç oldukça düşündürücüdür (21).

Yukarıda incelediğimiz araştırmalar bize evlilik memnuniyeti ile cinsel ilişki memnuniyetinin doğru orantılı olduğunu, birinin kötü olması halinde diğeri de kötü olduğunu göstermektedir. Çalışmaların yıllara göre dağılımına baktığımızda ise; ortaya çıkan sonuçların birbirinden çok farklı olmadığı dikkat çekmektedir. İşte tüm sonuçlar bize 'Evliktedeki Cinsel Sorunlar Boşanma Nedeni mi?' sorusunun cevabını açık olarak göstermektedir.

Kaynaklar:

1. Miler H.; *Evlilikte Cinsellik*. İstanbul, Remzi Kitabevi, 1992.
2. Donnelly-Denise A. *Sexuality inactive marriages.*, J Sex Res. 1993 May; 30(2),171-179.
3. Aksu S.; *Çiftlerin Kişilik Özellikleri ile Evlilik Uyum Düzeyleri Arasındaki İlişki*, İ.Ü. Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1998.
4. Yıldırım N.; *Türkiye'de Boşanma ve Sebepleri*, İstanbul,bilig-Kış, 2004; 59-81.
5. Halimoğlu AH. *Kadın ve Aile*, Beyan Dergisi. 2003; s:2.
6. Arat N. *Türkiye'de Kadın Olgusu*, İstanbul, Say Yayınları, 1995.
7. İlbars Z. *Aile ve Türk Ailesinin Geleneksel Yapısı*, Türk Aile Ansiklopedisi 2. Başbakanlık Araştırma Kurumu Başkanlığı, 1991.
8. Farrag O. *The Psychanalytic Theory of Neuroses*, New York, 1945.
9. İnal, N. *Boşanma-Nafaka-Eşya-Nişanlanma Davaları*, Ankara, Adalet Yayınevi, 1998.
10. Portakal, H. *Boşanma ve Kadın*, İstanbul, Cem Yayınevi, 1997.
11. ADAG (Akademik Danışma Araştırma ve Geliştirme Vakfı.), *Boşanma sebepleri araştırması*, Ankara, 1998 .
12. Verimer T. *Evlilikte Eşlerin Birbirlerinin Kişilik Özelliklerini Algılaması*, Ankara Üniversitesi Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara, 1975 .
13. Frank, E. *Profiles of couples seeking sex therapy and marital therapy.*; Am J Psychiatry. 1976; 133(5)559-562.
14. Leslie N.J. *Divorced women's sexual and contraceptive issues.*; Women Ther.1988; 7(2-3):265-76.
15. Aksakal A. *Kadın Cinselliği ve Cinsel Sorunları*, İstanbul Üniversitesi Bilim Uzmanlığı Tezi, İstanbul, 1991.
16. Geyran P. *Anksiyete Bozukluğu Olan ve Normal İki Kadın Grubunda Çalışma Faktörünün Evlilik İlişkisi ve Otonomi Tutumuna Etkileri*, İstanbul Üniversitesi Doktora Tezi, İstanbul, 1991.
17. Huston TL, Vangelesti AL. *Socioemotional behavior and satisfaction in marital relationships: A longitudinal study.* J Pers Soc Psychol. 1991 Nov; 61(5):721-33.
18. Arslan A. *Evli Bireylerin Cinsel Doyumlarının Bireysel, Ailesel, Cinsellikle İlgili Tutum ve Davranışları açısından İncelenmesi*, Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikolojik Danışma ve Rehberlik Bilim Dalı Doktora Tezi, Ankara, 1996.
19. Kudiaki Ç. *Cinsel Doyum ile Evlilik Uyumu Arasındaki İlişki*, A.Ü. Sosyal Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2002.
20. Brezsnyak M, Whisman MA. *Sexual desire and relationship functioning: the effects of marital satisfaction and power.* J Sex Marital Ther. 2004 May-Jun; 30(3):199-217.
21. Abalı S, Kömürcü N. *Boşanmak İçin Başvuran Kadınların Evlilikteki Cinsel Yaşamlarını Boşanma Nedeni Olarak Görme Durumları*, M.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Kad. Sağ. Hemş. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2006.

Vulvar vestibülit sendromu'nun tedavisinde hipnozun etkinliği: Ön araştırma

Pukall C, Kandyba K, Amsel R, Khalife S, Binik Y.

J Sex Med 2007; 4:417-25

Vulvar vestibülit sendromu (VVS), yeni terminoloji ile 'uyarılmış vestibülo-dinia' vulvar ağrı ve dispareni'nin yaygın bir nedenidir. Premenopozal kadınların yaklaşık %12'sini etkilediği bilinmektedir. VVS'nin etiyolojisi çok faktörlü olup, tedavide vestibüler bölgeye yönelik enjeksiyonlar ve/veya cerrahi yaklaşımlar gibi lokal uygulamalar ile ağrı merkezlerini etkilemeye yönelik sistemik uygulamalar gibi birçok farklı yöntemden yararlanılmaktadır. Bilgilerimize göre, kronik ağrı durumlarında başarılı şekilde kullanılan hipnoz, bugüne kadar VVS tedavisinde detaylı olarak araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı VVS tedavisinde hipnozun etkinliğini araştırmaktır.

Yerel medya duyurusu ile i) en az 6 aydır cinsel ilişkide ağrısı olan, ii) ağrısı cinsel ilişki ve/veya vestibüler bölgeye bası ile sınırlı olan, iii) ağrı skoru 10 üzerinden 4 veya daha fazla olan, iv) orta-yüksek düzeyde hipnoz duyarlılığı olan kadınlar bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiştir. Başvuruda bulunan 15 kadından şartları uygun 8'i çalışmaya alınmıştır. Tüm katılımcılara fizik muayene ve psikiyatrik değerlendirmeleri takiben ardışık 6 hafta 1'er saatlik hipnoz seansları uygulanmıştır. Hastalar tedavi öncesi, tedavi bitimini izleyen 1. ay ve 6. ayda genital ağrı ve cinsel fonksiyonları açısından değişik ölçeklerle değerlendirilmiştir.

Çalışma sonuçları dikkate alındığında VVS'li hastalarda

hipnoz tedavisinin ağrıdaki azalmaya etkisi hem subjektif ifadeler (sorgulama formu) hem de objektif (fizik muayene) gözlemlerle ortaya konulmuştur. Ağrının yoğunluğu ve sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır. Ağrı eşiği ölçümlerinde iyileşmeler sağlanmış, ancak fark anlamsız bulunmuştur. Bu çalışmada VVS'li kadınlarda, hipnoz ile idrar yapma, vajinal tampon koyma veya çıkarma gibi nedenlerle oluşan non-koital vulvar ağrının sıklığı ve yoğunluğunda da anlamlı azalmalar sağlanmıştır.

FSFI ile değerlendirilen cinsel işlevlerde hemen her alanda iyileşmeler elde edilmiş, özellikle total skorlar ve doyumla ilgili alan skorlarında elde edilen farklar anlamlı bulunmuştur.

Çalışmanın sonuçlarına göre hipnoz uygulaması ile VVS'li kadınlarda genital ağrıda azalma ve cinsel işlevlerde iyileşme sağlanmıştır. Örnek sayısının az olması ve kontrol grubunun olmaması bu çalışmanın sorunlu yönleri olarak öne çıkmaktadır. Yine de bu bulgular VVS'de hipnoz tedavisinin, diğer uygulamalara ek bir tedavi mi yoksa primer tedavi mi olacağı ile ilgili ileri ve kontrollü çalışmaların gerekliliğini ortaya koymuştur.

Çeviri:

Doç. Dr. Ercan Yeni

Şanlıurfa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Testosteron, sıçan vajinasında kan akımını, androjen ve östrojen reseptörlerinin ekspresyonunu artırır

Traish AM, et al.

J Sex Med 2007;4:609-619

Bugüne kadar seks steroid hormonların, seksüel uyarılmaya genital cevabına ilişkin hücrel ve moleküler mekanizmayla ilgili sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır. Çalışmaların çoğu vajinal kan akımının regülasyonunda östrojenlerin rolü üzerine yoğunlaşırken testosteronun vajinal hemodinamiyi düzenlemedeki rolü çok sınırlı kalmıştır. Bu nedenle bu çalışmada testosteronun hem vajinal kan akımı hem de östrojen ve androjen reseptörlerinin protein ekspresyonuna etkisi araştırılmıştır.

Çalışmada erişkin dişi Sprague Dawley sıçanların bir grubuna bilateral ovariectomy, diğer grubuna ise sham operasyonu yapılmıştır. Cerrahiden 14 gün sonra hayvanlara devamlı olarak subkutan osmotik bir pompa ile plasebo yada değişik dozlarda testosteron verilmiş. Tedaviden iki hafta sonra pelvik sinirin uyarılmasına olan genital cevap, lazer doppler ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Plazma testosteron ve östradiol düzeyleri radyoimmünasay yöntemiyle saptanmış ve vaginal epitelyal doku kalınlıkları fikse edilmiş doku kesitlerinde incelenmiştir. Androjen ve östrojen reseptör seviyeleri ise equilibrium radioligand binding ve Western blot analizi ile tespit edilmiştir.

Vajinal kan akımı cevapları ovariectomyli hayvanlarda azalmış olarak bulunurken testosteron tedavisi yapılanlarda normal olarak tespit edilmiştir. Ovariectomy, östrojen reseptör protein ekspresyonunu artırırken, androjen reseptör

protein ekspresyonunu azaltmıştır. Testosteron vajinada hem östrojen hem de androjen reseptör seviyelerini artırmıştır. Testosteronun fizyolojik (11 mg/gün) suprafizyolojik (55 mg/gün) konsantrasyonları normalize vajinal doku ağırlığını, uterus ve tüm vücut ağırlıklarını plasebo ile tedavi edilen ovariectomy hayvanlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak değiştirmemiştir. Testosteron infüzyonu plasebo infüzyonu yapılanlarla kıyaslandığında, suprafizyolojik konsantrasyonlarda bile plazma östradiol düzeylerini değiştirmemiştir. Aynı şekilde testosteron tedavisi yapılan ovariectomy sıçanların vajinal epitelyumu, plasebo infüzyonu yapılan ovariectomy hayvanlara benzer şekilde atrofik kalmıştır. Bu durum, testosteronun vajinada östrojenlere aromatize edilmediğini göstermektedir.

Bu verilere göre testosteron vajinada androjen ve östrojen reseptör protein ekspresyonunu düzenler ve androjen bağımlı bir mekanizma ile vajinal perfüzyonu artırır. Sonuç olarak testosteron vajinal fizyolojiyi regüle etmede önemli bir rol oynar ve genital uyarılma cevabının iyileşmesine katkıda bulunur.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Stres tipi idrar kaçırma ameliyatı sonrası klitoral kan akımı değişikliği: TVT ve TOT işlemlerinin karşılaştırılması

Caruso S., Rugolo S., Bandiera S., Mirabella D., Cavallaro A., Cianci D.
UROLOGY 70: 554–557, 2007

İdrar kaçırma, kadınların hayat kalitesini oldukça bozan bir durumdur. Stres üriner inkontinans (SUI) tedavisinde birçok cerrahi tedavi yöntemi tanımlanmış olmakla beraber geçtiğimiz 10 yılda “sling cerrahisi” en çok tercih edilen yöntem olmuştur. Ulmsten ve Petres ilk defa SUI tedavisinde “tension free vaginal tape” (TVT) ameliyatını tanımladılar. TVT yöntemi etkili ve güvenli olmakla birlikte, mesane, kolon ve damar yaralanması gibi komplikasyonlar geliştiği de rapor edilmiştir. SUI’nin tedavisinde en umut verici yenilik ise “transobturator tape” (TOT) dir. Bu yöntemde retropubik alan korunur ve sistoskopi gerekmez, ayrıca mesane, kolon ve damar yaralanması riski de yoktur.

İdrar kaçırmaya yönelik yapılan bu ameliyatlar sonrasında gelişen fibrozis; pudental sinirin üretra çevresindeki önemli duysal dallarına zarar verebilir. İdrar kaçırmaya yönelik başarısı sırasıyla %83,9 -89 ve %80-96 arasında bildirilen TVT ve TOT işlemlerinin retropubik subüretral damarsal yapıya direkt etkisi şimdiye kadar gösterilmemiştir. Yazarlar TVT ve TOT ameliyatından önce ve 6 ay sonra Doppler USG kullanarak üretra ve klitoris etrafındaki bölgenin damarsal değişikliklerini değerlendirmişlerdir.

Yaşları 48 – 68 (Ort: 54,6) arasında değişen doğal yoldan menapoza girmiş 125 kadına ürodinami, işeme sisto-üretrografisi, pelvik USG, pelvik organ prolapsus değerlendirmesi, idrar kültürü, Q-tip testi, ped testi ve sistoskopi içeren tam bir ürojinekolojik değerlendirme yapılmış; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, tromboembolik bozukluk, sigara ve alkol kullanımı öyküsü olanlar, genitoüriner organları etkileyecek ilaç kullananlar, rekürren sistit, mesane taşı veya prolapsusu olanlar çıkarıldıktan sonra çalışmaya 105 kadın dahil edilmiştir.

Klitoral kan akımı Doppler USG ile, 7.5 MHz lineer prob translabial olarak klitoris üzerine 20 dereceden daha

az bir açı ile konularak ölçülmüş ve peak sistolik hız (PSV), diyastol sonu hızı, direnç indeksi (RI= PSV – Diastol Sonu Akım hızı / PSV) ve pulsatilite indeksi (PI= PSV - Diastol Sonu Akım hızı / Ortalama) ölçümleri ameliyat öncesi ve cerrahiden 6 ay sonra tekrarlanmıştır.

Ortalama yaş, doğum sayısı, vücut kitle indeksi ve ortalama SUI süresi benzer olan iki gruptaki olgulardan 42’sine TVT, 63’üne TOT işlemi uygulanmıştır. TVT ve TOT gruplarında ameliyat öncesi Doppler USG ölçüm sonuçları arasında fark bulunmamıştır. Ameliyat sonrası ölçümlerde; TOT grubunda ameliyattan önce ve sonra ölçülen değerlerde değişiklik saptanmamış, ancak TVT grubunda ameliyattan sonra PSV ve PI’nin azaldığı ve RI’in arttığı görülmüştür. Yine iki grup arasında ameliyat sonrası objektif ve subjektif düzelme oranları arasında fark saptanmamıştır.

Yazarlar çalışmalarının bu konuda yapılmış ilk çalışma olduğunu belirtmektedirler. TVT ve TOT işlemlerinin kör yapılan işlemler olduğunu ve iğne ile hayati yapılara (femoral ven, safen ven, obturator sinirin dalı gibi) yakın geçildiğini ifade ettikten sonra yüzeysel erektil yapıların, korpus spongiosum tümseği ve korpus kavernosumun bu işlemler esnasında yaralanabileceğini ve aynı zamanda vajen ön duvarında skar oluşması nedeniyle duvar elastikiyetinin ve dolayısı ile klitorisdeki erektil dokuların kan akımlarının azalabileceğini de belirtmektedirler.

Çalışmanın sonunda yazarlar renkli Doppler USG’nin SUI nedeniyle TVT veya TOT ameliyatı olan kadınlarda ameliyat öncesi ve sonrası klitoral kan akımını göstermekte kullanışlı bir yöntem olduğunu ifade etmektedirler.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Dr. Abdullah Çırakoğlu
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Servisi

Kadınlarda benign nedenlerle uygulanan sistektomi ve kontinan diversiyonları takiben seksüel fonsiyonlar ve seksüel aktivite: Bir klinik pilot çalışma ve literatür incelemesi

Elzevier HW et al. Female sexual function and activity following cystectomy and continent urinary tract diversion for benign indications: a clinical pilot study and review of literature.

J Sex Med. 2007 Mar;4(2):406-16.

Bu çalışmada, şiddetli inkontinans ve interstisyel sistit gibi benign nedenlerle yapılan sistektomi ve kontinan diversiyonları takiben, kadın hastalarda seksüel fonsiyonların değerlendirilmesi ve ilgili literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Benign nedenlerle sistektomi (Kock pouch, Indiana pouch, Mainz pouch ve Hautman pouch) uygulanmış 27 hastaya telefonla ulaşıp çalışma hakkında bilgi verilmiş, 23 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Hastaların ortalama yaşı 47.3 yıl (25-66) ve ortalama izlem süresi 11.9 yıldır. Hastalar, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemlerdeki seksüel yaşamları ile ilgili sorgulanmışlardır. Ameliyat öncesi seksüel yaşam 18 sorudan oluşan özel bir sorgulama formu ile, ameliyat sonrası (hali hazırdaki) seksüel fonsiyonlar ise FSFI (Female Sexual Function Index) ile değerlendirilmiştir. Sorgulama formlarını tamamlayan 21 hastanın sonuçları değerlendirmeye alınmıştır.

Ameliyat öncesinde hastaların %48'inin seksüel yakınmaları varmış. En sık gözlenen yakınmalar ilişki sırasında idrar kaçırma (%70), ağrı (%60) ve istek kaybı (%50) imiş. Ameliyat öncesi dönemde seksüel aktif olan 17 hastanın

14'ü ameliyat sonrası dönemde de aktifmiş. Ameliyat sonrası seksüel aktivitesini kaybeden hastalarda ilişki sırasında ağrı (%50), istek kaybı (%40) ve beden algısında bozulma (%30) gibi hasta ve/veya partneri ile ilişkili nedenler temel faktörler olarak gözlenmiştir. Seksüel aktif gruptaki hastaların büyük çoğunluğunda (%62.5) ameliyat sonrasında seksüel fonsiyonlar iyileşmiş veya değişikliğe uğramamıştır. Bu hastaların 11'inde (%52) FSFI ye göre istek, uyarılma, kayganlaşma, orgazm ve ağrı alan skorları ortalamanın üstünde; doyum skoru ise altında tespit edilmiştir.

Benign nedenlerle yapılan sistektomi ve kontinan diversiyonları gibi ağır cerrahi girişimlere rağmen kadın seksüel fonsiyonları değişmeden kalmakta ve hatta iyileşebilmektedir. Ameliyat sonrası seksüel aktivitesini kaybeden hastaların olabileceği dikkate alınmalı ve hastalara seksüel danışmanlık verilmelidir.

Çeviri:

Doç. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD