

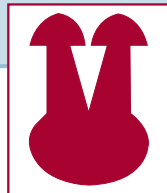
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Haziran 2008

Sayı 33



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

BPH ile ilişkili alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde kullanılan ilaçların cinsel işlevler üzerine etkileri

Yard. Doç. Dr. Mehmet Ekinci, Op. Dr. M. Burak Hoşcan
Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi

Yaşlanan erkekte benign prostat hiperplazisi (BPH) ve ona bağlı alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) sıklığı giderek artmaktadır. Elli yaş üzerindeki erkeklerin yaklaşık %50'sinde klinik BPH ile birlikte değişik derecelerde AÜSS'nin var olduğu bilinmektedir (1). BPH ile ilişkili AÜSS sıklıkla cinsel işlev bozukluğuyla birlikte görülmektedir (2,3). Geniş ölçekli birçok epidemiyolojik çalışmada AÜSS ve cinsel disfonksiyon ilişkisini gösteren kanıtlar bulunmaktadır (4,5,14). Rosen ve arkadaşlarının çalışmasında (MSAM-7) BPH-AÜSS varlığının, erektil disfonksiyon (ED) için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (6). Epidemiyolojik çalışmalara göre BPH-AÜSS ve cinsel işlev bozuklukları yaş ve kardiyovasküler morbiditeden bağımsız olarak bir arada bulunmaktadır (7). Hem BPH-AÜSS, hem de cinsel işlev bozukluğunun erkeğin yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (8). Günümüzde BPH ile ilişkili AÜSS'nin tedavisinde en sık alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistleri ve 5-alfa redüktaz inhibitörleri olmak üzere iki ayrı sınıf ilaç kullanılmaktadır (9).

Alfa blokerler benzer etkinliğe sahip olmasına rağmen yan etki profilleri farklılık göstermektedir. BPH-AÜSS nedeniyle ilaç kullanan erkeklerin çoğu aldıkları tedavinin olası yan etkileri konusunda doğru ya da yeterli bilgi sahibi olmamaktadır.

Alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistleri:

Alfa bloker ilaçlar günümüzde BPH-AÜSS tedavisinde neredeyse ilk basamak ilaçlar haline gelmişlerdir. Alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistleri, BPH ile ilişkili AÜSS'de genel olarak mesane boynu ve prostattaki düz kas kontraksiyonunu azaltarak etki ederler (10). Bu grupta doksazosin, terazosin, tamsulosin ve alfuzosin en sık kullanılan farmakolojik ajanlardır (11,12). AUA meta-analizinde dört alfa bloker ilacın da benzer klinik etkinliğe (AUA semptom skorunda 4-6 puan azalma, maksimum akım hızında 2-

3ml/sn artış) sahip olduğu gösterilmiştir (11). Doksazosin ve terazosin ilk olarak hipertansiyon tedavisi için geliştirilmiştir (non üroselektif), daha sonra geliştirilen ve üroselektif olduğu söylenen tamsulosin ve alfuzosin kardiyovasküler sistemi üriner sisteme oranla daha az etkilemektedir (12,13). Alfa adrenerjik reseptör antagonistleri ereksiyon üzerine olumlu etkilerinin olup olmadığı tartışmalıdır. Alfa adrenerjik uyarıyla, kavernoza düz kaslarda oluşan kontraksiyonun ereksiyonu inhibe ettiği bilinmektedir, dolayısıyla alfa adrenerjik reseptör antagonistlerinin kavernoza kaslardaki olası relaksasyon etkisiyle ED üzerine olumlu tedavi edici etkileri beklenebilir. Ayrıca intrakavernoza uygulanan alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistlerinin ereksiyon sağlayıcı etkisi de bilinmektedir (15). Ancak sistemik alfa-1 blokerlerin anlamlı ereksiyon sağlayıcı etkilerinin olmadığı da bilinen bir gerçektir. Kaplan ve ark. yaptığı çalışmada ise intrakavernoza PGE-1 ile yeterli yanıt alınamayan ağır ve orta şiddetteki ED olgularında oral alfa-1 reseptör antagonistleriyle daha iyi ereksiyon yanıtı sağlandığı bildirilmiştir (16). Alfa-1 blokerlerle BPH tedavisi ile ED'a neden olma ihtimali genellikle plaseboya yakinken, ejakülasyon disfonksiyonu (EjD) daha sık görülmektedir. AUA meta-analizinde; dört alfa blokerden doksazosin, terazosin, ve alfuzosin'in cinsel işlevler üzerine etkileri birbirine yakinken, EjD görülme sıklığı tamsulosinde (%10) diğerlerine (%0-1) ve plaseboya göre (%1) daha yüksektir (17). EjD görülme sıklığının doz ve tedavi süresiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. ABD'de yapılan üç aylık plasebo kontrollü bir çalışmada EjD görülme sıklığının tamsulosin 0.4 mg/gün alanlarda %6 iken, 0.8 mg/gün alanlarda %18 olduğu bildirilmiştir (18). Tamsulosinle yapılan başka bir çalışmada 0.4 mg/gün ve 0.8 mg/gün dozda ilaç verilenlerin 53 hafta sonunda sırasıyla %10 ve %26'sında anormal ejakülasyon görülürken, 64 hafta sonunda %30 hasta (0.4-0.8 mg/gün) anormal ejakülasyon bildirilmiştir (19). Alfa bloker tedavisinde görü-

len ejakülasyon bozukluğunun hangi patofizyolojik mekanizmayla oluştuğu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Önceleri EjD'nin mesane boynunun relaksasyonu sonucu oluşan retrograt ejakülasyon olduğu görüşü hakimdi. Buna dayanarak EjD'nin tamsulosinin etkinliğinin göstergesi olduğu söylenmekteydi. Ancak bugüne kadarki çalışmalar alfa-1 blokerlerin klinik etkinlik olarak farklı olmadığını göstermektedir (17,20). Başka bir çalışmada da alfa-1A reseptörlerine, alfa-1B ve alfa-1D ye göre 30 kat daha selektif bağlanan, alfa-1A adrenerjik bloker verilenlerde AÜSS üzerine etki görülmemesine rağmen, baş dönmesi ve anormal ejakülasyon sıklığı plaseboya göre anlamlı oranda yüksek çıkmıştır (21). Alfuzosin (10mg/gün) ve tamsulosinin (0.8mg/gün) karşılaştırıldığı çift kör, plasebo kontrollü yapılan çalışmada; 18-36 yaş arası 48 sağlıklı gönüllüde, ejakülasyon bozukluğu tamsulosin verilenlerde plasebo ve alfuzosin gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, ayrıca tamsulosin grubunda %35 oranında ejakülasyon yokluğu bildirilmiştir (22). Bu, azalmış veya olmayan ejakülasyonun retrograt ejakülasyona bağlı olmadığı, ejakülasyon sonrası alınan idrar örneklerinde, sperm konsantrasyonunda artış görülmemesiyle desteklenmiştir. Mesane boynu fonksiyonunun ejakülasyon fonksiyonu üzerine etkisi olmadığını destekleyen başka bir çalışmada da 17 sağlıklı erkek Japon ürolog 3 gün boyunca 0.2mg ve 0.4 mg/gün tamsulosin verildikten sonra ejakülat hacmi ve ejakülasyon sonrası orta akım idrarlarında sperm konsantrasyonları bakılmış, tamsulosin grubunda kontrol grubuna göre ejakülat hacmi anlamlı derecede düşük bulunmuş, ancak retrograt ejakülasyon bulgusu saptanmamıştır (23). Yakın zamanda yapılan 3076 hastalık, açık uçlu bir çalışmanın ön raporuna göre ise bir yıl süreyle alfuzosin 10 mg/gün verilen hastalarda ED ve EjD skorlarında, başlangıç seviyelerine göre iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (24). Benzer başka bir çalışmada; başlangıçta cinsel disfonksiyonu olan ve doksazosin XL (4-8 mg/gün) verilen BPH-AÜSS'lu hastaların cinsel fonksiyonlarında daha sonra iyileşme rapor edilmiştir (25).

5-alfa redüktaz inhibitörleri:

5-alfa redüktaz inhibitörlerinin etki mekanizması esas olarak testosteron dihidrotestosteron dönüşümü üzerinedir. Bu grupta bulunan ilk 5-alfa redüktaz inhibitörü finasterid ve daha sonra çıkan dutasterid olup, her ikisi de da-

ha çok prostat hacmi artmış hastalarda tercih edilmektedir. Klinik etkinliklerinin en az üç aylık tedavi sonrası ortaya çıkması, AÜSS'ları şiddetli olan hastalarda ilk basamak ilaç olarak kullanımlarını zorlaştırmaktadır. Kontrollü, randomize çalışmaların meta-analizinde finasterid ve dutasteridin prostat hacmini küçültmede, serum PSA düzeyini düşürmede ve akut retansiyon gelişimi ya da cerrahi gereksinimini önlemede eşit etkinliğe sahip oldukları görülmektedir (26). 5-alfa redüktaz inhibitörleriyle tedavide Uluslararası Prostat Semptom Skorunda da (IPSS), 6-12 ay sonunda ortalama 3 puanlık (alfa blokerlerde 4-6 puan) azalma bildirilmiştir (11). Serum dihidrotestosteron (DHT) seviyelerini finasterid %70 oranında baskımlarken, dutasteridde bu oran %90'dır (27). Bu nedenle özellikle libidoda azalma, ED ve EjD gibi cinsel işlev bozukluğuna yol açmaları beklenebilir. 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin ED üzerine etkilerinin asıl nedeni kesin olarak ortaya konmamakla birlikte, nitrik oksit in meydana getirilmesinde rol alan nitrik oksit sentaz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (28). AUA meta-analizinde finasterid tedavisi ile bildirilen ED insidansı %8 (plaseboda %4), EjD insidansı %4 (plaseboda %1) şeklindedir. Jinekomastinin de plaseboya göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (17). 4325 hastalık, çift kör, plasebo kontrollü başka bir çalışmada (26), dutasterid tedavisinde ED sıklığı %7.3 (plaseboda %4), libidoda azalma %4.2 (plaseboda %2.1) EjD sıklığı ise %2.2 (plaseboda %0.8), jinekomasti %2.3 (plaseboda %0.7) olarak rapor edilmiştir ($p<0.001$). Finasterid ve dutasteridin karşılaştırıldığı 1630 hastalık çalışmada ise ED insidansı finasterid verilenlerde (%8), dutasteridde (%7), azalmış libido finasteridde (%6), dutasteridde (%5), EjD ve jinekomasti ise her ikisinde de eşit olmak üzere (%1) olarak bildirilmiştir (29).

Kombinasyon tedavileri:

Alfa-1 blokerler ve 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin kombine edildiği tedavilerde, cinsel yan etki profili, monoterapiyle benzer olmakla birlikte, ED ve EjD insidansının kombinasyon tedavilerinde monoterapiye göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (30-33). AUA meta-analizinde finasteridin alfuzosin, doksazosin ve terazosinle kombine edildiği tedavilerde ortalama ED %8-%10, EjD %1-%7 (plasebo grubunda median ED%4, EjD %1) oranları bildirilmiştir (11).

Tartışma ve Sonuç:

BPH ile ilişkili AÜSS'nin ve tedavide kullanılan ilaçların cinsel işlevler üzerinde çeşitli etkileri bulunmaktadır. AÜSS ile cinsel disfonksiyon arasındaki ilişkinin mekanizması olarak alfa-1 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ile oluşan düz kas kontraksiyonu gösterilmiştir (34). Alt üriner sistemde artmış düz kas tonusu veya kontraksiyonunun AÜSS'yi indüklediği, alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistlerinin ise bu mekanizma üzerinden AÜSS'yi hafiflettiği bilinmektedir (10,13). Benzer mekanizma üzerinden korpus kaverno- zumda düz kas kontraksiyonu detümesans ile relaksasyonu ise ereksiyon ile sonuçlanmaktadır (35). İki mekanizma göz- zönüne alındığında alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistleri- nin ED üzerine olumlu etkileri beklenebilir, ancak henüz bu- nu destekleyen yeterli çalışma bulunmamaktadır. Son yıl-

larda, BPH tedavisinde cerrahi yaklaşımlar giderek azalır- ken, ilaç tedavilerinin ağırlığı artmaktadır. Alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistleri AÜSS'da hızlı ve etkin rahatlatma sağlar ve günümüzde ilk basamak olarak kullanılan ilaçlar haline gelmiştir, ancak aynı ilaçların özellikle ejakülasyon bozukluğu olmak üzere, cinsel işlevler üzerine olumsuz et- kileri olduğu da bilinmektedir. 5-alfa redüktaz inhibitörleri ise BPH'ya bağlı semptomlarda daha yavaş rahatlatma sağ- lamakta, ayrıca libido, ereksiyon ve ejakülasyon fonksiyon- ları üzerine de olumsuz etkileri görülebilmektedir. BPH te- davisinde amaç; AÜSS'nin hafifletilmesi, hastalık progres- yonunun önlenmesi ve en az yan etkiyle birlikte, yaşam ka- litesinin artırılmasıdır (36-38). Hastaların yaşam kalitesinin korunabilmesi için BPH tedavisinde kullanılan bu ilaçların tedavideki etkinlikleri kadar cinsel işlevler üzerine olan etki- leri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar:

- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age.; J Urol. 1984;132:474-479.
- Leliefeld HH, Stoevelaar HJ, McDonnell J. Sexual function before and after various treatments for symptomatic benign prostatic hyperpla- sia.; BJU Int. 2002;89:208-213.
- Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ, for the All- One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms.; J Urol. 2003;169:2257-2261.
- Braun MH, Sommer F, Haupr G, et al. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: Co-morbidity or typical "Aging Male" symptoms? Results of the "Cologne Male Survey"; Eur Urol. 2003;44:588-594.
- Hansen BL. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in both sexes.; Eur Urol. 2004;46: 229-234.
- Rosen R, Alrwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: The Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7); Eur Urol. 2003;44:637- 649.
- McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epi- demiology and pathophysiology.; BJU Int. 2006;97(Suppl. 2):23-8.
- Arai Y, Aoki Y, Okubo K, et al. Impact of interventional therapy for benign prostatic hyperplasia on quality of life and sexual function: A prospective study.; J Urol. 2000;164:1206-1211.
- Lepor H, Lowe FC. Evaluation and nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh P, Reik A, Vaughan E, Wein A, eds. Campbell's Urology. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2002:1337-1380.
- Kaplan SA. Use of alpha-adrenergic inhibitors in treatment of benign prostatic hyperplasia and implications on sexual function.; Urology. 2004;63:428-434.
- AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treat- ment recommendations.; J Urol. 2003;170:530-547.
- Lowe FC. Role of the newer alpha 1- adrenergic-receptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia-related lower urinary tract symptoms.; Clin Ther. 2004;26:1701-1713.
- Larson TR. Current treatment options for benign prostatic hyperplasia and their impact on sexual function.; Urology. 2003;61:692-698.
- Braun M, Wassmer G, Klorz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunc- tion: Results of the 'Cologne Male Survey'; Int J Impot Res. 2000;12:305-311.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study.; J Urol. 1994;151:54-61.
- Kaplan SA, Reis RB, Kohn IJ, Shabsigh R, Te AE. Combination therapy using oral alpha-blockers and intracavernosal injection in men with erectile dysfunction.; Urology 1998;52:739-743.
- AUA Practice Guidelines Committee. AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (2003). Chapter 3: Results of the treat- ment outcomes analyses. Available at: http://www.auanet.org/timss- net/ products/guidelines/main_reports/ bph_man_agement/chapt_3_ appendix.pdf. Accessed December 9, 2005.
- Lepor H for the Tamsulosin Investigator Group. Phase III multicenter placebo controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia.; Urology. 1998;51:892-900.
- Lepor H for the Tamsulosin Investigator Group. Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo-controlled double- blind extension of phase III trial.; Urology. 1998;51:901-6.
- Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign pro- static obstruction (BPH guidelines); Eur Urol 2004;46:547-54.
- Blue D, Zinner N, Grino P et al. RO700004, a selective 1A-adrenoc- eptor antagonist, does not improve lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia.; J Urol. 2002;167(Suppl.):265, A1044.
- Hellstrom W, Smith W, Sikka S. Effects of alpha-blockers on ejacula- tory function in normal subjects.; J Urol. 2005;173(Suppl.):237, A874.
- Hisasue SI, Furuya R, Itoh N et al. Ejaculatory disorder induced by alpha- adrenergic receptor blockade is not retrograde ejaculation.; J Urol. 2005;173(Suppl.):290, A1069.
- van Moorselaar RJ, Hartung R, Emberton M, et al, for the ALF-ONE Study Group. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary" tract symptoms and concomitant sexual dys- function.; BJU Int. 2005;95:603-608.
- Kirby RS, O'Leary MP, Carson C. Efficacy of extended-release doxazosin and doxazosin standard in patients with concomitant benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction. BJU Int. 2005;95:103.
- Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al, for the ARIA3001, ARIA3002, and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign pro- static hyperplasia.; Urology. 2002;60:434-441.
- Roehrborn C, Andriole G, Schalken J, et al. Dutasteride, a novel dual 5alpha-reductase inhibitor, reduces serum DHT to a greater extent than finasteride and achieves finasteride maximal reduction in a larger pro- portion of patients.; Eur Urol Suppl. 2003;2:161. Abstract 635.
- Kadıoğlu A, Başar M, Semerci B ve ark. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı, İstanbul,Türk Androloji Derneği Yayını, 2004;481-485.
- Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5alpha-reduc- tase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyper- plasia.; Eur Urol. 2003; 44: 82-8.

30. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al, for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia.; *N Engl J Med.* 2003 ;349: 2387-2398.
31. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, et al, for the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: The Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial.; *Urology.* 2003;61:119-126.
32. Proscar [package insert]. Whitehouse Station, N J: Merck; 2004.
33. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride.; *Eur Urol.* 2003; 44:461-466.
34. Rosen RC, Giuliano F, Carson CC. Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH).; *Eur Urol.* 2005;47:824-837.
35. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection.; *Physiol Rev.* 1995; 75:191-236.
36. Miner M, Rosenberg MT, Perelman MA. Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Benign Prostatic Hyperplasia and Its Impact on Sexual Function.; *Clinical Therapeutics.* 2006;28:13-21.
37. Calais Da Silva F, Marquis P, Deschaseaux P, et al. Relative importance of sexuality and quality of life in patients with prostatic symptoms. Results of an international study.; *Eur Urol.* 1997;31:272-280.
38. Rosen RC, Seidman SN, Menza MA, et al. Quality of life, mood, and sexual function: A path analytic model of treatment effects in men with erectile dysfunction and depressive symptoms.; *Int J Impot Res.* 2004;16:334-340.

Yaşlanan erkek erektil disfonksiyonunda testosteron tedavisi

Yard. Doç. Dr. Selçuk Güven*, Prof. Dr. Yaşar Özgök**

*Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji AD, **Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji AD

Ereksiyonda birlikte çalışan iki mekanizma olan; kavernozuma giren kanın artışı ve çıkan kanın azalması, fizyolojik olarak gelişen vasküler cevaplardır. Bu olaylar androjenlerin etkisinde parasempatik sistem tarafından kontrol edilir. Bu nedenle testosteron tedavisi genç hipogonadlardaki gibi yaşlanan erkeklerde de faydalı olabilir. Testosteron düzeyindeki artış libidoyu artırabilir, cinsel fonksiyonları düzeltebilir (spontan ereksiyonların artışı gibi) ve dahası vücut çizgili kaslarını artırıp yağ dokuyu azaltabilir (1,2).

Yaklaşık 70 yıldır testosteron cinsel istek azalmasında kullanılmaktadır, son zamanlarda ED tedavisinde kullanımı ile tekrar güncelleştirilmiştir. Günümüzde intramuskuler, subdermal, transdermal, oral ve bukkal testosteron preparatları mevcuttur. Ancak kullanılan farmakolojik formülasyonlar henüz ideal değildir.

Geç başlayan hipogonadizm kılavuzlarında total testosteron düzeyi 12 nmol/L (346 ng/dL) ve serbest testosteron düzeyi 250 pmol/L (72 pg/mL)'nin üstündeki hastalarda testosteron tedavisine gerek olmadığı, benzer şekilde daha genç hastaların bilgilerine dayanarak serum total testosteron düzeyi 8 nmol/L (231 ng/dL)'den ve serbest testosteron düzeyi 180 pmol/L (52 pg/mL)'den düşük hastalarda testosteron replasmanı gerektiği bildirilmektedir. Testosteron düzeyi 8 ile 12 nmol/L arasında olan olgularda, testosteron yetersizliğine bağlı bulgular aşıkarsa ve bu bulgulara neden olabilecek diğer hastalıklar dışlanıyorsa tedavi denenebilir (3).

Uzun etkili testosteron esterleri özellikle enanthate ve cypionate yaygın olarak kullanılmaktadır. Haftada bir veya iki haftada bir derin intramuskuler enjeksiyon yapılır. Ancak kan düzeyleri dalgalıdır. Testosteron seviyesi enjekte edildikleri ilk günlerde fizyolojik seviyelerin üstünde iken hızlı bir düşüşle sonraki enjeksiyon gününe yaklaşıırken fizyolojik seviyelerin altında kalır (4). Etkinlikleri ve yan etkileri değişiklik gösterir, polistemi, sıvı retansiyonu, duy-

gu durum bozukluğu ve uyku apnesi agreve olabilir.

Uzun etkili enjekte edilebilen testosteron undecanoate üretilmiştir. Bu yeni testosteron formülü (4 ml castor yağı içinde 1000 mg testosteron undecanoate) uzun dönemde daha iyi bir farmakokinetiğe sahiptir, normal fizyolojik testosteron düzeylerinin dışına çıkmadan ögonadal testosterona yakın değerler elde edilir. Testosteron undecanoate ile yapılan çalışmada testosteronun metabolik ürünleri olan östradiol ve dihidrotestosteronun (DHT) da normal fizyolojik sınırlar içinde kaldığı bildirilmiştir (5). Hipogonadal hastalar için kabul edilen şema 10-12 haftada bir enjeksiyondur. Klinik kullanımının sonuçları ile ilgili henüz sınırlı sayıda çalışma yayınlanmıştır. Sürekli normale yakın bir testosteron düzeyi sağladığı için oldukça güvenilir olduğu, polisitemi ve lipid profiline istenmeyen bir etkisi ile karşılaşmadığı bildirilmiştir (5). Son zamanlarda sınırlı sayıda olgu içeren yayınlarda hipogonadal erkeklerde ED'yi veno-oklüziv fonksiyonu düzelterek iyileştirdiği bildirilmiştir (6,7). Kendinden önce piyasa çıkan testosteron tedavilerinin eksikliklerini ne kadar tamamlayacağı önümüzdeki yıllarda değerlendirilecektir.

Oral tablet olan metil testosteron birkaç dekat önce popülerdi, ancak karaciğer kanserini de içeren karaciğer bozuklukları gelişmiş olgular rapor edilince kullanımı kesildi. Birkaç dekattır subkütan testosteron pelletleri bazı ülkelerde kullanılmaktadır. Her altı ayda bir 3-6 pellet trokarla subkütan implante edilir. Pelletlerin çıkması ve enfeksiyon olası rapor edilmiş yan etkilere sahiptir. Subkutan pelletlerde olduğu gibi transdermal yama (patch) ile de stabil testosteron seviyesi invaziv bir işlem gerektirmeksizin sağlanabilir. Kullananların üçte birinde deri kaşıntısı veya kızarıklık olması kullanımını kısıtlar. Bazı hastalar yamanın terleme ve yıkanma sonrası azaldığını bildirmişlerdir. Bu problemler transdermal jellerin gelişmesi ile önlenmiştir. Jel formları ile deri irritasyonu enderdir ve testosteron düzeyleri normal aralığın ortasında stabil kalır (8).

Topikal testosteron jelleri en yaygın kullanılan formülasyonlardır, ancak özdeş değillerdir. Tek doz 50 mg Testim %1 jel (Testim 50 mg jel) sonrası testosteron, DHT ve serbest testosteron Testogel'e göre sırasıyla %30, %19 ve %38 daha yüksektir (4). Benzer şekilde Testim % 1 jelden sonra testosteron, DHT ve serbest testosteronda sırasıyla %30, %11 ve %47 daha çok artma olur (4,8).

Testosteron tedavisinin klinik olarak faydaları

Hipogonadizm ve erektil disfonksiyon yaygınlığı ve aralarındaki ilişkiden yola çıkarak testosteron tedavisinin ereksiyona olumlu etkileri olduğu görülmektedir. 2000 yılında yapılan bir meta-analizde 1966 ile 1998 yılları arasında erektil disfonksiyon (ED) nedeniyle testosteron ve plasebo verilen hastalardan plaseboya cevap %16.7 iken testosterona verilen cevap %65.4 çıkmıştır (9). Nokturnal penil tūmesans, kavernoza kan girişı ve vizuel erektil uyarılmanın testosteron tedavisi sonrası normalleştiğı bildirilmiştir (10). Yanıt alınamayan hastalarda, erektil disfonksiyon altta yatan diğerk hastalıklar ve ilaçlardan kaynaklanmaktadır. İlave olarak testosteron tedavisinin ED'deki önemli katkısı PDE-5 inhibitörlerine verilen yanıtı artırmasıdır.

ED tedavisinde kullanılmaya başlamaları ile yeni bir dönem açan PDE-5 inhibitörleri etkili ve iyi tolere edilirler, ancak etki edebilmeleri için eşik düzeyde testosterona ihtiyaçları vardır (bu eşik değerin normal testosteron aralığının alt sınırından daha düşük olduğu düşünülmektedir). Özellikle komorbiditesi olan hastalarda ED, PDE-5 inhibitörlerine dirençlidir. Aversa ve arkadaşlarının çalışmasında PDE-5 inhibitörlerine yanıt alınamayan normal cinsel istekli, arteriyojenik ED'si olan, düşük-normal testosteronlu hastalarda, IKB transdermal testosteron (5 mg/gün) alanlarda plasebo alanlara göre belirgin olarak daha yüksek çıkmıştır. IIEF skorunda da testosteron tedavisi yapılanlarda önemli iyileşme saptanmıştır. Bu çalışmada testosteronun etkileri libidoya olan etkisiyle değil NO-aracılı vazodilatasyon ile gerçekleşmiştir (45). Hipogonadizmli hastalarda testosteron ile sildenafille yanıtın arttığı nokturnal penil tūmesans testi (NPT) ile de gösterilmiştir. Benzer şekilde apomorfine yanıt vermeyen hastalarda da transdermal testosteron (5 mg/gün 6 ay) sonrası NPT sayısı ve rijiditesi artmıştır. Bu bulgularla testosteronun santral ve periferik yoldan etkisini gösterdiği ileri sürülmektedir (10).

PDE-5 inhibitörleri ile ereksiyon sağlanabilmesi için gerekli olan testosteron düzeyinin saptanması için Guay ve ark.'larının 521 ED hastasında yaptıkları klinik sildenafil çalışmasında serbest testosteron düzeyi normal sınırlarda (11-35 pg/ml) olanlar genel olarak sildenafille iyi yanıt vermişlerdir. Benzer şekilde testosteron düzeyi normalin hafif altında olanların da çoğı (%75-95 yanıt) sildenafille yanıt verirken, testosteron düzeyi 8.1 pg/ml'nin altındakilerde yanıt daha düşüktür (yaklaşık %40-50) ve düzey 7.4 pg/ml'nin altındakilerde ise sildenafille hiç yanıt alınmamıştır (Tablo I) (11). Bu nedenle çok düşük testosteronlu hastalarda erektil fonksiyonun restorasyonu için testosteron tedavisi gereklidir, ancak her zaman testosteron yalnız başına yeterli olmayabilir, testosteron ve PDE-5 inhibitörleri birlikte gerekecektir.

Testosteron tedavisinin kontrendikasyonları

Prostat veya meme kanserinde ve olasılığında testosteron tedavisi kontrendikedir. Polisitemi, tedavi edilmiş uyku apnesi, ağır kalp yetmezliğı, IPSS skoru yüksek şiddetli AÜSS'lu hastalar, klinik olarak büyümüş benign prostat hiperplazisine bağılı mesane çıkış obstrüksiyonu olan hastalar testosteron ile tedavi edilmemelidir. Orta dereceli obstrüksiyonu olan hastalarda tedavi göreceli olarak kontrendikedir. Obstrüksiyon başarıyla tedavi edildikten sonra testosteron kullanılabilir.

Tedavi sırasında gelişebilecek olası kontrendikasyonlar (özellikle prostat kanseri) nedeniyle tedaviye hemen son vermek gerekebilir. Bu nedenle kılavuzlarda geç başlayan hipogonadizmde uzun etkili (intramuskuler, subdermal) depo-preparatlar yerine, kısa etkili (transdermal, oral, bukkal) preparatların kullanılması önerilmektedir (3).

Geç başlayan hipogonadizmde testosteron tedavisinin yan etkileri

45 yaşı üstündeki erkeklerde testosteron tedavisi öncesi ve tedavisi sırasında prostatın değerlendirilmesi için ilk yıl 3 ayda bir, sonrasında yıllık parmakla rektal muayene ve PSA tayini gereklidir. Davranış bozuklukları gelişmesi durumunda doz ayarlanabilir veya tedavi kesilebilir. Tedavi sırasında polisitemi gelişebilir bu nedenle ilk yıl 3 ayda bir sonrasında yıllık hematolojik değerlendirme yapılmalıdır (3).

Sonuç

Testosteron penil dokunun gelişmesi, büyümesi ve fonksiyonu için gereklidir. Libidoyu da içeren santral mekanizmaları, nörolojik sinyal yollarını, endotelial veya endotelden bağımsız periferik mekanizmaları uyarır. Eksamikliğinde kullanılabilir kısa ve uzun etkili testosteron formları mevcuttur. Klinik olarak PDE-5 inhibitörlerinin etki etmesi için gerekli eşik testosteron düzeyi önemlidir. Ne var ki ereksiyon için gerekli eşik plazma testosteron düzeyi henüz bildirilmemiştir (bu eşik değerin normal testosteron aralığının alt sınırından daha düşük olduğu düşünülmektedir). Yaşlı popülasyonda testosteron tedavisinin uzun dönem etkileri hakkında bilgilerimiz sınırlıdır, prostat ve kardiyovasküler sisteme olan spesifik riski ile ilgili bilgilere ihtiyacımız vardır. Yapılan çalışmalarda geç başlayan hipogonadizmde testosteron tedavisinin, cinsel fonksiyonları, mizacı, kendini iyi hissetmeyi ve diğer birçok metabolik parametreyi olumlu etkilediği bildirilmiştir. Ancak basit ve iyi tolere edilebilen testosteron tedavisi klinik uygulamada yeterince yer bulamamıştır.

Kaynaklar:

1. 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.
2. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients – 2002 update. *Endocr Pract* 2002;8:440-456.
3. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males ISA, ISSAM, and EAU recommendations European Association of Urology 2006.
4. Marbury T, Hamill E, Bachand R, Seebree T, Smith T. Evaluation of the pharmacokinetic profiles of the new testosterone topical gel formulation, Testim, compared to AndroGel. *Biopharm Drug Dispos* 2003;24:115-120.
5. Saad F, Kamischke A, Yasin A, Zitzmann M, Schubert M, Jockenhövel F, Behre HM, Gooren L, Nieschlag E. More than eight years' hands-on experience with novel long-acting parenteral testosterone undecanoate. *Asian J Androl* 2007;9(3):291-297.
6. Yassin AA, Saad F. Dramatic improvement of penile venous leakage upon testosterone administration. A case report and review of literature. *Andrologia* 2006;38:34-37.
7. Yassin AA, Saad F, Traish A. Testosterone undecanoate restores erectile function in a subset of patients with venous leakage: a series of case reports. *J Sex Med* 2006;3:727-735.
8. Guay AT. Testosterone and erectile physiology *The Aging Male*. 2006; 9(4): 201-206
9. Jain P, Rademaker AW, McVary KT. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of a meta-analysis. *J Urol* 2000;164:371-375.
10. Foresta C, Caretta N, Rossato M, Garolla A, Ferlin A. Role of androgens in erectile function. *J Urol* 2004;171:2358-2362.
11. Guay AT, Perez JB, Jacobson J, Newton RA. Efficacy and safety of sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in a population with associated organic risk factors. *J Androl* 2001;22:793-797.

Prostatitlerin cinsel işlev bozuklukları ile olan ilişkileri

Yard. Doç. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erektile disfonksiyon (ED) vajinal penetrasyonu sağlayacak nitelikte penis ereksiyonunun sağlanması ve/veya sürdürülmesindeki aksaklık olarak tanımlanmaktadır (1). Santral, hormonal ve periferik etki mekanizmaları altında gerçekleşen ereksiyonda temel olay cinsel uyarı sonrası korpus kavernozumdaki düz kas elemanlarının relaksasyonunu takiben sinüzoidlerin kan ile dolmaya başlamasıdır (2). Genel popülasyondaki insidansı yaklaşık %3-10 olan ED (3) ile ilgili olarak ülkemizde yapılan bir çalışmada prevalansı %69.2 olarak tespit edilmiş olup, bunun %33.2'si hafif, %27.5'i orta derecede ve %8.5'i de tam ED olarak bildirilmiştir (4). Erektile disfonksiyonun nedenleri oldukça geniş olup psikojenik, hormonal, nörojenik, venöz ve sinüzoidal bozukluklar, ilaçlar ile sistemik ve kronik hastalıkları içermektedir. Kronik hastalıklar içerisinde prostat inflamasyonu ile karakterize prostatitlerin cinsel işlev bozukluklarına neden oldukları bildirilmektedir (5,6).

İlk olarak 1815 yılında Legneau tarafından ortaya konan prostatitler geleneksel olarak üriner sistem semptomları, enflamasyon, prostat kökenli ağrı ve etiopatogenezi tam olarak anlaşılamayan klinik tabloyu ifade etmek için kullanılmaktadır (7). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık 2 milyon kadar hastanın prostatit benzeri yakınmalarla hekimlere başvurduğu ve her yıl bu sayıya yaklaşık 267 000 kadar hastanın eklendiği bilinmektedir (8). Bu sayılar prostatit yakınmasının neredeyse kalp hastalıkları ve diyabetes mellitus gibi hastalıklarla benzer prevalans oranlarına sahip olduğunu göstermektedir (8). Tüm yaş gruplarında %10-14 oranında saptanan prostatitler üroloji uzmanlarının toplam hastalarının da %8-20'sini oluşturmaktadırlar (9). Genel olarak literatürde erkeklerin %50'sinin hayatlarının bir döneminde prostatit benzeri bir atak geçirdiği bildirilmektedir (9).

Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından (NIH) 1998 yılından itibaren akut bakteriyel prostatit, kronik bakteriyel prostatit, kronik pelvik ağrı sendromu ve asemptomatik inflama-

tuvar prostatit olmak üzere 4 gruba ayrılarak tanımlanan gruplar içerisinde en sık (%95) kronik pelvik ağrı sendromu olarak bilinen tip 3 kronik prostatit görülmektedir (10). Prevalans ve insidansının yüksek olması nedeniyle üriner sistem hastalıkları içerisinde ayrı bir yere sahip olan prostatitlerde cinsel işlev fonksiyon bozuklukları ile ilgili nispeten sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların tamamında tip 2 ve tip 3 kronik prostatitli hastalardaki cinsel fonksiyon bozukluklarının araştırıldığı görülmektedir (5,6).

Literatürde, kronik prostatitli olguların %21.5 ile %92'sinde cinsel işlev bozukluklarının görüldüğü bildirilmektedir (5,6, 11-13). Kronik prostatitlerdeki cinsel işlev bozuklukları izole ED, izole ejakülasyon bozukluğu, libido azlığı ya da ED ve ejakülasyon bozukluğunun beraber görüldüğü kombine bozukluklar şeklinde olabilmektedir. Çin'de 1786 hastanın incelendiği bir çalışmada cinsel işlev bozukluğu prevalansı kronik prostatitli hastalar arasında %49 olarak saptanmıştır (14). Yaşları 20 ile 59 arasında değişen 2500 kronik prostatitli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada cinsel işlev bozukluğu oranı %43 olarak bildirilirken 146 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada ise bu oran %92 olarak bildirilmektedir (15,16). Çalışmalarda ED oranının genellikle hafif ve orta düzeyde olduğu görülmektedir. Qiu ve ark.'nın 632 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ED oranının %16.9 olduğu ve bununda %14.9'unun hafif, %1'inin orta ve %1'inin de ağır ED olduğu bildirilmektedir (17). Erektile disfonksiyonun kronik prostatitli hastalarda çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebileceği bildirilmektedir. Buna göre hastaların yaşam kalitelerinin bozulması ile ED arasında ilişki olabileceği etiolojide ileri sürülmektedir (5,6,11). Bununla ilgili olarak yapılan çalışmalarda kronik prostatitlerin, kişilerin sosyal yaşamlarını ciddi olarak etkilediği ve bu etkinin akut myokard infarktüsü, stabil olmayan göğüs ağrısı, aktif crohn hastalığı ve son dönemlerde de diyabetes melli-

tus kadar olduğu gösterilmiştir (9). Bundan başka kronik prostatitli hastalarda psikolojik sorunlara ikincil olarak ED gelişebileceği de ileri sürülmektedir. Kronik prostatitli hastalardaki psikiyatrik bozuklukların normal popülasyona göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (18,19). Çalışmalarda prostatit tanısı alan hastalardaki psikiyatrik bozuklukların oranı %40 ile %78 arasında değişmektedir. Kronik pelvik ağrı sendromu tanısı alan hastalardaki psikiyatrik bozuklukların spektrumu oldukça geniş olabilmektedir. Bir çalışmada kronik prostatit tanılı toplam 17 hastanın yapılan psikiyatrik değerlendirilmeleri sonrası 9'unda (%52.94) major depresyon kriterleri bulunduğu gösterilmiştir (18). Potts ve ark. ise yaptıkları çalışmalarında, 86 prostatit hastasının %48'inde depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, alkolizm, %23'ünde cinsel işlev bozukluğu ve %65'inde de fonksiyonel somatik sendrom (baş ağrısı, irritabl barsak sendromu, spesifik olmayan romatolojik ve dermatolojik semptomlar) tanımlandığını bildirmektedirler (19). ABD'de, 224 prostatit hastasıyla yapılan bir çalışmada algılanan streste artışı ile birlikte ağrı yoğunluğunun da arttığı gösterilmiştir (20). Bununla ilişkili olarak sonuçta pek çok psikiyatrik bozukluğun alt üriner sistem semptomlarını artırarak ED'ye yol açabileceği belirtilmektedir. Buna rağmen kronik pelvik ağrı sendromu olan hastalardaki psikiyatrik bozuklukların mekanizması ile ED arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir.

Alt üriner sistem yakınmaları ile cinsel işlev bozuklukları arasında ilişki olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (21). Pek çok çalışmada, prostat kanseri, benign prostat hiperplazisi ve prostatit gibi patolojilere bağlı olarak oluşan alt üriner sistem yakınmalarının kişilerin hayat kalitelerini bozarak ED yakınmasına yol açtığı gösterilmiştir (21-23). Ürogenital ağrı yakınması ile bozulmuş ED arasındaki ilişki çok açık değildir. Bazı araştırmacılar prostatitlerin nöromusküler ya da musküler bozukluk olduğuna ve bunun sonucunda anormal işeme bulguları ile birlikte cinsel fonksiyon bozuklukları olabileceğini bildirmektedirler (24). Prostatitler ve ED arasındaki ilişkinin açıklanmasına yönelik olarak ortaya konulan bir başka teoriye göre kronik prostatitin neden olduğu hiperemi ve ödemin ereksiyon merkezini sürekli uyardığı ve etkisini bozabileceği bildirilmektedir. Buna bağlı olarak ihtiyaç anında ereksiyonun zor olabileceği belirtilmektedir (25). Kronik prostatitin süresinin de ED gelişiminde önemli olabileceği bildirilmektedir. Liang ve ark.'nın çalışmasında ED ile prostatit süresi ara-

sında ilişki saptandığı bildirilmektedir (14).

Kronik prostatitlerin yalnızca erkeklerde değil kişilerin eşlerinde de cinsel problemlere neden olacağı bildirilmektedir. Smith ve ark. kronik prostatitli hastaların eşlerinde cinsel tatminlerin azaldığını göstermişlerdir (26). Bu çalışmada cinsel işlev bozukluklarında çiftler arasında en önemli sıkıntının ağrıya bağlı bozukluk olduğu gösterilmiştir. Yine eşler arasında cinsel ilişki sıklığının da azaldığı gösterilmiştir. Toplam 2500 hastanın incelendiği Finlandiya'daki çalışmada semptomatik prostatitli hastalarda cinsel ilişkideki sıklığın azalması hastaların %85'inde görülmektedir (27). Cinsel ilişki sıklığındaki azalmanın ağrı ve psikolojik sorunlara ikincil olarak meydana geldiği ileri sürülmüştür. Bununla ilgili olarak Berghuis ve ark. kronik prostatitli olgularda, cinsel ilişki sıklığında azalma olan hastalar arasında anksiyete ve depresyonun anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmektedirler (28).

İlk olarak 1887 yılında Gross tarafından olgu sunumu şeklinde bildirilen ve kişinin isteğine bağlı olmaksızın vajinal penetrasyon öncesinde ya da sırasında veya hemen sonrasında; minimal stimülasyon ile oluşan sürekli ya da tekrarlayan ejakülasyon şeklinde tarif edilen erken ejakülasyonun erkeklerde en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğu olduğu bilinmektedir (29). Kişi ve partnerinin cinsel ve sosyal ilişkilerini olumsuz yönde etkileyen erken ejakülasyon prevalansı cinsel yönden aktif erkek toplumunda %4-39 oranında görülmektedir. Carson ve ark.'nın 1320 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada erken ejakülasyon şikâyeti olduğunu bildirenlerin oranının %18 olduğu ve prevalansının ise 60 yaş üstü erkeklerde %27, 50-59 yaş grubunda %13 ve 40-49 yaş grubunda da %16 olduğu saptanmıştır (30). Erken ejakülasyon bozukluğunun etiolojisinde, medulla spinalis tümörleri, multipl skleroz, benign prostat hiperplazisi, nörojenik kontrol mekanizmasının gecikmesi, penil hipersensitivite, refleks hiperekstabilite, dorsal sinir fonksiyon bozuklukları veya glansta bulunan Paccini cisimciklerinin sayısının artması, düşük veya yüksek serum tiroksin seviyeleri, düşük seminal magnezyum düzeyleri, fiziksel travma ve farmakolojik yan etkiler ve prostatitler gibi organik nedenler ile psikolojik sebepler, psikoseksüel yetenek azlığı ve ilişkiyle ilgili stres gibi organik olmayan nedenler sayılabilir (31). Kronik prostatitli hastalardaki ejakülasyon bozukluğu oranı %20 ile %77 arasında değişmektedir (5,6,13). Xing ve ark.'nın çalışmalarında kronik prostatitli hastalarda erken ejakülasyon bo-

zukluğu oranı %47.5 olarak verilmektedir (32). Screponi ve ark.'nın çalışmalarında ise kronik prostatitli 46 hastanın %63.5'inde erken ejakülasyon olduğu saptanmıştır (33). Ülkemizde Gönen ve ark.'nın ortalama yaşları 39.1 yıl olan tip 3 kronik prostatitli hastalardaki çalışmalarında ise erken ejakülasyon oranı %77.3 olarak bulunmuştur (13). Bu çalışmada kontrol grubundaki erken ejakülasyon oranı %51 olarak saptanırken hiçbir hastada ED olmadığı anlaşılmıştır. Kronik prostatitli hastalardaki erken ejakülasyon bozukluğu sorununun daha çok genç erkekleri etkilediği ve bu durumun kronik prostatitli hastalar içinde özellikle ileri yaş grubunda görülen ED patolojisinden farklı olduğu anlaşılmaktadır. Farklı bir bakış açısı ile çalışmalarda erken ejakülasyonlu hastalar içinde kronik prostatit görülme oranının yüksek olduğu bildirilmektedir (34). Shomloul ve ark.'nın yaşları 29 ile 51 arasında değişen ve erken ejakülasyon bozukluğu olan 153 erkeğin değerlendirildiği bir çalışmada kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek prostatit oranları saptandığı görülmektedir (34). Kronik prostatitlerde erken ejakülasyon bozukluğu etiyolojisi tam olarak anlaşılmış değildir. Kronik prostatitli hastalarda ejakülasyon bozukluğunun açıklanmasında, inflamasyonun duysal feedback mekanizmasını bozarak ejakülatuar refleksi artırması ve orgazm öncesi kontrolün kalkması ileri sürülmektedir (35). Buna karşın yapılan çalışmalarda erken ejakülasyon bozukluğu olan kronik prostatit tanılı hastaların bir kısmında prostatik inflamasyonun bulunmadığı, dolayısı ile inflamasyonun doğrudan bir etken olup olmadığının sorgulanması gerektiği görülmektedir. Bununla ilişkili olarak bir çalışmada kronik prostatitli hastalar içinde erken ejakülasyon bozukluğu olan hasta grubunun %64'ünde prostatik inflamasyon gösterilirken kontrol grubunun hiçbirinde inflamasyon olmadığı bildirilmektedir (15). Screponi ve ark.'nın çalışmalarında ise erken ejakülasyonlu hastalar içerisinde prostatik inflamasyon oranı %56.5 olarak bildirilmiş olup bu oranın kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (33). Erken ejakülasyon oranlarının kronik prostatitlerde kontrol grubuna göre kıyaslandığında semptom süresi, semptom skoru, eğitim seviyesi ve yaş ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Buna karşın Trinchieri ve ark.'nın çalışmalarında prostatit semptomlarının artması ile ejakülasyon bozuklukları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (36). Kronik prostatitli hastalarda ağrılı ejakülasyon da sık rastlanılan bir bozukluktur ve bu bozukluğun oranı

%26 ile %46 arasında değişmektedir. Normal popülasyonda ejakülasyon ile birlikte ağrı olma olasılığı %1 olup bu bozukluk alt üriner sistem yakınmaları olan olgularda %20 olarak belirtilmiştir. Nickel ve ark. 2005 yılında 3700 seksüel aktif erkek arasında ejakülasyon ile ilişkili ağrı oranını %16.8 olarak bildirmişlerdir (37). Bu çalışmada ağrılı ejakülasyon yakınması olan erkeklerde ED oranı %72 olarak bildirilmektedir. Bu hastaların %91'inin ejakülasyon ile ilgili ağrıyı problem yaptıkları anlaşılmaktadır. Bir başka çalışmada ise hastaların ancak %88'inin ağrılı ejakülasyon yakınmasını sorun yaptıkları anlaşılmaktadır. Ağrılı ejakülasyon ile kronik prostatitler arasındaki ilişki incelendiğinde ağrının ejakülasyon öncesi, ejakülasyon sırasında ya da ejakülasyon sonrasında olabileceği görülmektedir. Ağrılı ejakülasyonlu hastalar incelendiğinde en çok ejakülasyon sonrası ağrının olduğu (%53) ve bunu ejakülasyon sırasında ve ejakülasyon öncesi ağrının izlediği görülmektedir. Çalışmalarda hastalarda kronik prostatite bağlı ağrı şiddetinin artması ile ejakülatuar ağrının ilişkili olabileceği bildirilmektedir (36,37). Ağrılı ejakülasyondan dolayı hastaların bir kısmı cinsel ilişkiden uzak durabilmektedir.

Kronik pelvik ağrı sendromlu olan hastaların bir kısmında hem ejakülasyon hem de ereksiyon bozukluklarının birlikte görüldüğü rapor edilmiştir (5,6,11,13). Liang ve ark.'nın çalışmalarında ED ve ejakülasyon bozukluğunun birlikte görüldüğü hastaların oranı %7.7 olarak bildirilirken ülkemizde yapılan bir araştırmada her iki bozukluğun birlikte görülme oranı %15.2 olarak tespit edilmiştir (11,13). Tip 3 kronik prostatitli hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada ise hastaların %31'inde hem ED hem de ejakülasyon bozukluğunun beraber görüldüğü bildirilmektedir (16). Kronik prostatitli hastalarda görülen libido kaybı ise diğer bir sorundur. Schneider ve ark. 770 hastalık çalışmalarında %42 oranında ED saptadıklarını bildirirlerken bu çalışmada hastaların %36'sının cinsel heyecanlarını kaybettikleri görülmektedir (38). Toplam 399 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada ise libido kaybının özellikle 50 yaş altındaki hastalarda belirgin olduğu bildirilmektedir (36).

Literatür incelendiğinde kronik prostatitli hastalarda, cinsel işlev bozukluğu yakınması olan hastaların tedavisi ile ilgili izole çalışmaların son derece sınırlı olduğu görülmektedir. Zhang ve ark. kronik prostatit tanısı ve cinsel işlev bozukluğu olan 346 hastayı inceledikleri çalışmalarında hastaları 2 gruba ayırarak değerlendirmişlerdir (39). Bu

çalışmada, birinci gruba geleneksel tedaviler olan alfa bloker, antiinflamatuvar ve antibiyotik tedavileri verilirken ikinci gruba rutin medikasyona ilave olarak psikiyatri desteğinde ilaç verilmiş ve ikinci gruptaki cinsel fonksiyonlarda düzelme oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu görülmüştür. El-Nashaar ve ark.'nın kronik bakteriyel prostatitli 94 hastaya bir aylık antibiyotik tedavisi verilmesi ile olguların %83.9'unda intravajinal ejakülatuvar latent süresinin kontrol grubuna göre arttığı gözlenmiştir (40). Benzer şekilde, Brown ve ark. kronik prostatitli hastalarda erken ejakülasyon bozukluğunun antibiyotik verilmesi ile başarılı olarak tedavi edildiğini bildirmektedirler (41). Yavaşçaoğlu ve ark. ise erken ejakülasyon sorunu olan 34 erkek genç hastayı ejakülasyon yapmaları için tavsiyede bulunmuş olup bunun sonucunda prostatit yakınmalarının azaldığını gözlemlediklerini bildirmektedirler (42). Bir başka çalışmada ise kronik prostatit ve cinsel işlev bozukluğu olan 280 hasta sildenafil sitrat ile tedavi edilmişlerdir (43). Bu çalışmada iki gruba ayrılan hastalardan birinci grup kinolon ikinci grup ise sildenafil sitrat ile tedavi edilmiştir. Bu çalışmada sildenafil sitratın kontrol grubuna göre semptomları azalttığı görülmüştür. Sildenafil sitrata bağlı olarak azalan semptomların aynı zamanda anksiyeteyi de giderdiği bildirilmiştir (43). Tip-5 fosfodiesteraz enzim inhibitörü olan vardenafilin de tedavide başarılı olarak kullanıldığı görülmüştür (44). Tip 3 kronik prostatitli 146 hastanın değer-

lendirildiği bir çalışmada cinsel işlev bozukluğu oranı %92 olarak belirtilirken bu çalışmada pelvik bölgedeki ağrılı spesifik noktalara fizyoterapist eşliğinde gevşeme egzersizleri yapılmasını takiben olguların %44'ünde cinsel aktivitelerin ve %47'sinde ise ejakülatuvar ağrıların düzeldiğinin görüldüğü bildirilmiştir (16). Bundan başka bazı fitoterapötik ajanlarla birlikte tip-5 fosfodiesteraz enzim inhibitörleri verilmesi ile kronik prostatitli hastalardaki ED bozukluğunun düzeldiği de bildirilmiştir (45).

Üroloji pratiğinde ED ve ejakülasyon bozuklukları etiolojisinde prostatitler genellikle ön planda düşünülmedikleri gibi kronik prostatitli hastalardaki ED ve ejakülasyon bozukluğu gibi cinsel işlev bozuklukları da sıklıkla alt üriner sistem semptomlarının gerisinde durmaktadırlar. Bu nedenle her iki durumda da prostatitler ve cinsel işlev bozuklukları ilişkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Kronik prostatitlerin etiyopatogenezinde yer alan interlökinler, sitokinler, nitrik oksit, Epitelyal Nötrofil Aktive Edici Peptid (ENA-78), NGF (Nerve Growth Factor), androjen reseptör geni ile ürat metabolitleri, kreatinin ve antiijenler gibi etkenlerin doğrudan ya da dolaylı olarak nöronal yapıları etkileyerek cinsel işlev bozukluklarına yola açabileceği teorik olarak düşünülmesine rağmen, bu konuda henüz bir çalışma olmadığı görülmektedir (46-48). Gelecekte bu konular ile birlikte daha geniş çalışmalar yapılması ile kronik prostatitli hastalardaki cinsel işlev bozukluklarının daha iyi anlaşılacağı düşünülebilir.

Kaynaklar:

1. NIH consensus conference: Impotence. NIH consensus development panel on impotence. JAMA 1993; 270: 83-90.
2. Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF. Pathophysiology of erectile dysfunction. Urology. 1993; 42: 468-481.
3. Spector IP, Carey MP. Incidence and prevalence of the sexual dysfunctions: a critical review of the empirical literature. Arch Sex Behav. 1990;19:389-408.
4. Akkus E, Kadioğlu A, Esen A, Doran, Ergen A, Anafarta K, Hattat H. (Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group). Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A Population Based Study. Eur Urol 2002; 41: 125-133
5. Burger B, Weidner W, Altwein JE. Prostate and sexuality: An overview. Eur Urol 1999; 35: 177-184.
6. Muller A, Mulhall JP. Sexual dysfunction in the patient with prostatitis. Curr Opin Urol 2005; 15: 404-409.
7. Nickel JC. Prostatitler ve ilişkili durumlar. Campbell Üroloji (Partin K, Peters N, ed). Çeviri editörleri: Anafarta MK, Yaman MÖ. 8. baskı, Güneş Kitabevi, 603, 2006.
8. Ku JH, Kim SW, Paick JS. Epidemiologic risk factors for chronic prostatitis. Int J Androl 2005; 28: 317-327.
9. Şen İ, Alkibay T. Prostatitler: Tanım, sınıflama ve etiyoloji. Türkiye klinikleri dergisi 2005; 1: 1-9.
10. Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA 1999; 282: 236-237.
11. Liang C, Zhang X, Hao Z, Shi H, Wang K. Investigation and analysis of chronic prostatitis and sexual dysfunction. Zhonghua Nan Ke Xue 2004; 10: 434-436.
12. Shoskes DA, Landis JR, Wang Y, Nickel JC, Zeitlin SI. Impact of post-ejaculatory pain in men with category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol 2004; 172: 542-547.
13. Gonen M, Kalkan M, Cenker A, Ozkardes H. Prevalence of premature ejaculation in Turkish men with chronic pelvic pain syndrome. J Androl 2005; 26: 601.
14. Liang CZ, Zhang XJ, Hao ZY, Shi HQ, Wang KX. Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. BJU Int 2004; 93: 568-570.
15. Mehik A, Hellström P, Sarpola A, Lukkariinen O, Järvelin MR. Fears, sexual disturbances and personality features in men with prostatitis: a population-based cross-sectional study in Finland. BJU Int 2001; 88: 35-38.
16. Anderson RU, Wise D, Sawyer T, Chan CA. Sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: improvement after trigger point release and paradoxical relaxation training. J Urol 2006; 176: 1534-1538.
17. Qiu YC, Xie CY, Zeng XD, Zhang JH. Investigation of sexual function in 623 patients with chronic prostatitis. Zhonghua Nan Ke Xue 2007; 13: 524-526.
18. Krieger JN, Egan KJ. Comprehensive evaluation and treatment of 75 men referred to chronic prostatitis clinic. Urology 1991; 38: 11-19.

19. Potts JM, Moritz N, Everson D. Chronic abacterial prostatitis: a functional somatic syndrome? *J Urol* 2001; 165: 104.
20. Ullrich PM, Turner JA, Ciol M, Berger R. Stress is associated with subsequent pain and disability among men with nonbacterial prostatitis / pelvic pain. *Ann Behav Med* 2005; 30: 112-118.
21. Rosen R, Altwein J, Boyle P. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the ageing male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 44: 637-649.
22. Burger B, Weidner W, Altwein JE. Prostate and sexuality: An overview. *Eur Urol*. 1999;35:177-84.
23. Braun MH, Sommer F, Haupt G, Mathers MJ, Reifenrath B, Engelmann UH. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical 'ageing male' symptoms ? Results of the 'Cologne Male Survey'. *Eur Urol* 2003; 44: 588-594.
24. Muller A, Mulhall JP. Sexual dysfunction in the patient with prostatitis. *Curr Urol Rep* 2006; 7: 307-312.
25. Biri H, Tunç L. Erektile disfonksiyon için risk faktörleri. Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Çayan S, Usta MF, Kendirci M (Editörler). *Erkek ve kadın cinsel sağlığı. İstanbul, 2004, sayfa: 125-135.*
26. Smith KB, Pukall CF, Tripp DA, Nickel JC. Sexual and Relationship Functioning in Men with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Their Partners. *Arch Sex Behav* 2007; 36: 301-311.
27. Smith KB, Tripp D, Pukall C, Nickel JC. Predictors of sexual and relationship functioning in couples with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *J Sex Med* 2007; 4: 734-744.
28. Berghuis JP, Heiman JR, Rothman I, Berger RE. Psychological and physical factors involved in chronic idiopathic prostatitis. *J Psychosom Res* 1996; 41: 313-325.
29. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, 4 th ed.* Washington D.C.: American Psychiatric Association, 1994
30. Carson C, Gunn K. Premature ejaculation: definition and prevalence. *Int J Impot Res* 2006; 18: 5-13.
31. Erdemir F, Parlaktaş BS. Erektile disfonksiyonun medikal tedavisindeki yenilikler. *Androloji Bülteni* 2007; 28: 12-18.
32. Xing JP, Fan JH, Wang MZ, Chen XF, Yang ZS. Survey of the prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003; 9: 451-453.
33. Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001; 58: 198-202.
34. Shamloul R, el-Nashaar A. Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. *J Sex Med* 2006; 3: 150-154.
35. Kaplan HS: *The New Sex Therapy: Active Treatment of Sexual Dysfunction.* New York, Brunner/Mazel, 1974.
36. Trinchieri A, Magri V, Cariani L, Bonamore R, Restelli A, Garlaschi MC, Perletti G. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Arch Ital Urol Androl* 2007; 79: 67-70.
37. Nickel JC, Elhilali M, Vallancien G. ALF-ONE Study Group. Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH. *BJU Int* 2005; 95: 571-574.
38. Schneider H, Wilbrandt K, Ludwig M, Beutel M, Weidner W. Prostate-related pain in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int* 2005; 95: 238-243.
39. Zhang JG, Wang YL, Li J, Zhou SW. Chronic prostatitis related sexual dysfunction and its psychologic treatment. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005; 11: 658-660.
40. El-Nashaar A, Shamloul R. Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. *J Sex Med* 2007; 4: 491-496.
41. Brown AJ. Ciprofloxacin as cure of premature ejaculation. *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 351-352.
42. Yavaşçaoğlu I, Oktay B, Simşek U, Ozyurt M. Role of ejaculation in the treatment of chronic non-bacterial prostatitis. *Int J Urol* 1999; 6: 130-134.
43. Yang S, Liu Y, Kong C, Li M. Investigation of sildenafil in the treatment of prostatitis-related sexual dysfunction. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2004; 10: 451-454.
44. Aliaev luG, Ronkin MA, Esilevskii luM, Zhuchenko TD, Demidko luL. Systemic approach to investigation of levitra efficacy in patients with chronic prostatitis with erectile dysfunction. *Urologiia* 2005; 53-60.
45. Lin ZF, Chen BT, Zeng K, Lan HM, Wun J. Effects of Huafengqinutang and vardenafil for treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with concomitant erectile dysfunction. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007; 27: 532-534.
46. Anderson RU. Management of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 235-239.
47. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, Litt M. Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2002; 167: 753-756.
48. Hosseini A, Herulf M, Ehren I. Measurement of nitric oxide may differentiate between inflammatory and non-inflammatory prostatitis. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40: 125-130.

Konjenital penil kurvatur

Yard. Doç. Dr. Ferhat Ateş, Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği

Normal bir ereksiyon için normal vasküler ve nörolojik işlevin yanı sıra bütün penil dokunun elastisite ve kompliyansının da yeterli olması gereklidir. Tümesans sırasında kavernoöz cisimler kanla dolarken korporal cisimler ve tunika albuginea kompliyanslarının limitine ulaştıklarında rijidite gerçekleşir. Ereksiyon sırasında penisi düz olan kişilerde tunika albuginea normal ve simetrik olarak genişlemektedir. Kurvatür olanlarda ise penisin bir tarafında asimmetrik genişleme olmaktadır. Bu durum tunika albugineanın bir yüzündeki kompliyans azalmasına veya erektil cisimdeki kısalığa bağlı olabilmektedir (1). Konjenital penil kurvatur, embriyogenez sırasında bir gelişim duraksaması sonucu korpus kavernozumların tunika albugineasının kompliyansında bir asimetri sonucu oluşur (2). Deviasyon sıklıkla ventral ve/veya lateraldir. Bu durumun prevalansı %0.04-0.6 arasında bildirilmektedir (3,4).

Hastalar genellikle ergenliğin son dönemleri ile otuzlu yaşların başları arasındadırlar. Birçoğu penisinin düz olduğu bir zamanı hatırlamamakta ve kurvaturlerinin normal olduğunu varsaymaktadırlar. Puberte sonrası cinsel aktivite başlayınca kurvaturün normal cinsel ilişkiyi engellediğini fark ederler. Bazı hastalar puberte ile birlikte kurvaturlerinin daha da kötüleştiğini belirtirler. Nadiren otuz yaşını aşmış hastalar da başvurmakta ve bunların bir kısmı cinsel olarak aktif olmasına karşın hem işlevsel hem de psikolojik olarak zorlandıklarını belirtmektedirler. Daha nadir bir kısmında ise hastaların kurvatur nedeniyle cinsel olarak inaktif ve utanma duygularının ön planda olduğu görülmektedir.

Penil kurvatur konjenital veya edinsel olabilir. “Konjenital kurvatur” ve “hipospadyas olmaksızın kordi” terimlerinde bazı karışıklıklar bulunmaktadır. Bazıları bu terimleri birbirinin yerine kullanmaktaysa da aynı anlama gelmedikleri görüşü hakimdir. Bu tür kurvaturlerde ventral doku planlarında veya korpus spongiozumda anomaliler görülmektedir.

Devine ve Horton konjenital penil kurvaturü beş farklı tip kurvatur şeklinde tanımlayan bir sınıflandırma sistemi geliştirmişlerdir. Tip I’den III’e kadar olanlar aynı zamanda hipospadyas olmaksızın kordi olarak da tanımlanabilir. Bunlarda normal yerleşimli meatusla birlikte ventral penil dokularda gelişim anomalisi mevcuttur. Tip I olan hastalarda, çevreleyen dokulardan hiçbiri normal değildir ve korpus spongiozumda füzyon anomalisi görülmektedir. Tip II kurvaturlü hastalarda Buck ve dartos fasyalarından gelen mezenşimin oluşturduğu düşünülen ve üretranın lateral ve dorsalinde yerleşim gösteren bir disgenetik bant mevcuttur. Tip III konjenital kurvaturlü hastalarda ise üretra, korpus spongiozum ve Buck fasyası normal gelişim göstermiştir. Bu hastalardaki anormallik dartos fasyasındadır ve buradan kaynaklanan bir elastik bant penisi keskin bir şekilde eğmektedir. Bu hastalarda büyük ve çıkıntılı bir mons pubis görülmesi nadir değildir. Tip IV kurvaturler genelde penisin konjenital kurvaturü olarak tanımlanırlar. Tip IV penil kurvaturde üretra, korpus spongiozum ve faysal tabakaların gelişimi normaldir, ama aynı zamanda tunika albugineada relatif bir kısalık ya da elastik olmayan bir bölge söz konusudur. Bu hastalardan elde edilen deneyimlere göre detümesans halindeyken penislerinin normal uzunlukta olduğunu, ancak ereksiyon gerçekleştiğinde beklenenden daha uzun bir hale geldiğini belirtirler ki; bu durumun tunika albugineadaki hiperkompliyans kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu hastaların çoğu puberteden önce de kurvaturleri olduğunu, ama pubesens-ten sonra daha belirgin olmaya başladığını ve adölesans döneminde penil büyümenin aşırı hızlı olduğunu belirtir. Tip V kurvatur hepsi içinde en az görülen tiptir ve hatta gerçek olup olmadığı konusunda soru işaretleri vardır. Bu tip, konjenital kısa üretra olarak bilinir. Kısa üretradaki elastisite yetersizliği ve kısalık nedeniyle ereksiyonlar sırasında ventral kurvatur gelişmektedir. (5)

Kaplan ve Lamm ventral kordinin fetal penil gelişimde

normal bir evre olduğunu, prematür erkeklerin üçte birinde geçici olarak olabileceğini gösterdiler (6). Sıklıkla hipospadyasla birlikte olsa da kordi izole bir bulgu olarak da görülebilir. Kordi lateral ve dorsal de olabilir. Penis flask halde iken görünüm karakteristik olarak normaldir, görünür veya palpe edilebilir bir anomali yoktur. Ereksiyonla birlikte deformite görünür hale gelir. Neyse ki, hafif olgular çoğunluktadır, fakat ciddi bir açılanma varlığında düzeltici girişim gerekir. Bu düzeltme girişiminin puberteden sonraya bırakılması gerekmez. Deformite yalnızca ereksiyon halinde görünür olduğundan yenidoğan ve çocukluk döneminde bunun keşfi ve rahatsızlık yaratması mümkün olmayabilir. Cerrahi düzeltme korporal orantısızlığın kaldırılmasını içerir. Penis gelişimini ne yönde etkilediğine dair kesin kanıtlar mevcut değildir. Cinsel ilişki sırasında kıvrılmaya yol açmayan hafif eğilmeler işlev bozukluğuna yol açmayabilir. Kırk beş derece veya daha fazla olan eğilmeler ise zorluk çıkaracaktır (7).

Tanı

Hastadan, detaylı cinsel öykü dahil iyi bir anamnez alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır. Muayene sırasında gençlerde nadir de olsa subklinik fraktür veya Peyroni-e hastalığı olup olmadığına dikkat edilmelidir. Kurvatürün belgelenmesi için hastalardan ereksiyon halindeki penislerinin fotoğrafını getirmeleri istenmelidir. Bu fotoğraflar konjenital kurvatür ile hipospadyassız kordi ayrımı için faydalı olmaktadır. Hastalığın psikolojik yönleri de dikkate alınmalıdır. Nadiren hastaların ameliyat öncesi sertifikalı bir seks terapisti tarafından değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerekebilir. Bazı hastalarda kurvatür ve ortalamaya göre daha kısa olan penis boyu nedeniyle beden imajı kötü olabilmektedir. Eğer bu durum tespit edilirse pre-operatif psikiyatri konsültasyonu yapılması yararlı olacaktır (1).

Hipospadyassız kordi olgularında genellikle ventral veya ventral-lateral kurvatür görülür ve penislerinin normal uzunlukta veya normalden kısa olduğu tespit edilir. Hastalar tüm yaşamları boyunca kurvatürleri olduğunu ama puberteyle birlikte biraz ilerleme olduğunu belirtirler. Hastaların çoğunda ventral penil ciltte bir anormallik mevcuttur. Bunlar başlık şeklini almış bir prepusyal cilt veya penoskrotal cildin yüksek yerleşimi olabilir. Muayenede penisin derin ventral dokusu esnemez ve gergindir.

Palpe edilen bu esnemez doku Buck ve dartos fasyalarının yerine geçmiş olan disgenetik dokudur (1).

Cerrahi tedavi endikasyonları

Hastanın cinsel işlevini engelleyecek düzeyde kurvatürü olması durumunda cerrahi tedavi endikasyonu vardır. Hipospadyassız kordi olgularında cerrahi tedavi başarılı sonuçlar vermekte ve bunların çoğunda tek operasyonla kurvatür düzeltilebilmektedir. Çoğu kez penis ventralindeki disgenetik dokunun eksizyonu ve korpus spongiosumun mobilizasyonu ile kurvatür düzeltilmektedir. Cerrahiye alternatif medikal bir tedavi seçeneği yoktur. Tedavinin amacı hasta memnuniyetini sağlamak iken, cerrahi sonrası rezidüel kurvatür kalması, ereksiyonda ağrı olması, erektil işlev bozukluğu, penil cilt altında rahatsızlık yaratan bir yumru olması, peniste duyuşal değişiklikler ve kısalma gibi bazı yan etkiler ortaya çıkabilir.

Cerrahi teknik

Konjenital kurvatürün cerrahi tedavisine yönelik çok sayıda değişik tedavi alternatifi vardır. Hastaların çoğunda insizyon ve plikasyonla kurvatür tamamen düzeltilebilmektedir (1). Konjenital veya edinsel penil kurvatürler temel cerrahi teknikler kullanılarak düzeltilebilir: 1-Tunika albugineadan transvers veya longitudinal elips şekiller çıkarılması (Nesbit prosedürü) 2-Modifiye Nesbit prosedürü, Heineke-Mikulicz tekniği ile sağlıklı konveks yüzeyin longitudinal insizyonu ve horizontal kapatılması 3-Tunika albugineanın 4-6 mm paralel insizyonlar yapılması sonrası dorsal plikasyonu 4-Tunika albugineaya insizyon yapılmadan sütürle dorsal plikasyonu 5-Penil disassembly (8,9,10,11,12,13).

Cerrahi düzeltme Nesbit prensibine göre tunika albugineadan elips çıkararak uzun veya konveks tarafın kısaltılması prensibine dayanır(9). Penis deglove edilip penis tabanına kauçuk turnike koyduktan sonra korpus kavernoza steril salin injeksiyonu ile yapay ereksiyon sağlanır. Yalnızca degloving bile bazen bükülmenin düzelmesini sağlayabilir ve daha ileri bir müdahale gerekmez, fakat sıklıkla böyle olmaz. Kordi düzelmezse nörovasküler demet tunikal elipslerin tarafından kaldırılır. Tunikadan küçük bir eliptik segment çıkarılır ve defekt güçlü prolen sütürle invert ederek kapatılır (14). Onarımın yeterli olduğunu anlamak için yapay

ereksiyon tekrarlanır. Birden çok küçük rezeksiyon, postoperatif cerrahi bölgesinde açılanmadan kaçınabilmek için tek büyük bir rezeksiyondan daha faydalıdır (15).

Sünnetlilerde insizyon sünnet hattından yapılır. Daha önce yapılmış olan sünnete bağlı olarak lenfatik ve venöz direnaja yeni bir patern oluşmuş olacağı için sünnet skarının proksimal ve distalinden yapılacak insizyon sonucunda ciddi penil ödem oluşabilmektedir. İnsizyon yüzeysel Buck fasyasını geçecek şekilde derinleştirilir ve bu plandan penis deglove edilir. Penis tamamen deglove edildikten sonra normal salin ve yüksek basınçlı pompa kullanılarak yapay ereksiyon oluşturulur. Başlangıçta perineal bası gerekebilir, ama bu hastaların erektil işlevleri normal olduğu için uzun süre basınç uygulanması gerekli değildir. Penis köküne turnike uygulanması kurvatürün proksimale olan uzanımını maskeleyebileceği için önerilmemektedir.

Yapay ereksiyon, kurvatürün derecesini ve yerleşimini gösterir. Ventral kurvatürlü hastalarda Buck ve dartos fasyalarını içine alan bir disgenetik doku tabakası görülebilir. Bu doku tamamen mobilize edilerek çıkarılır. Glans penisten penoskrotal bileşkeye kadar yapılması gereken bu diseksiyon sırasında korpus spongiozumu yaralamamaya dikkat edilmelidir. Üretra yaralanırsa primer olarak kapatılmalıdır. Korporal cisimlerinin ventral ve dorsal yüzlerinde farklı elastisiteye sahip olan hastalarda esnek olmayan disgenetik dokunun eksize edilmesi faydalı olabilmekte, ama bu işlem sonunda düzelme olması nadirdir. Sıklıkla penisin düzleştirilmesi için başka manevralar gerekmektedir. Ardından tekrar yapay ereksiyon yapılır ve düzelme gerçekleşmişse cilt kapatılır.

Penisi düzeltmek amacıyla ya insizyon ve greftleme yapılarak kısa olan taraf uzatılır ya da eksizyon ve/veya insizyon ve plikasyon yapılarak uzun taraf kısaltılır. Penis boyunun önemli bir sorun olmadığı hastalarda genellikle eksizyon ve plikasyon yapılır. Böylece hastalar daha hızlı iyileşmekte, greft kullanımı gerekmemektedir. Nadir olmakla birlikte dermal greftlerle venooklüziv işlev bozukluğu olasılığı artabilmektedir.

Tunika eksizyonu ve dorsal plikasyon yapmaya karar verildikten sonra Buck fasyasının nörovasküler yapılarla birlikte eleve edilmesi için iki teknikten biri seçilir. Birinci teknikte korpus spongiozumun lateralinden başlanarak insizyon mediale taşınır. Alternatif olarak derin dorsal ven eksize edilerek tunikaya dorsal orta hattın yaklaşılabılır. Bu yaklaşımda dorsal ven eksize edildikten sonra Buck fasya-

sının iç tabakası dorsal nörovasküler yapıları da içine alacak şekilde tunikadan ayrılır ve bu diseksiyona lateralde korpus spongiozuma doğru devam edilir. Tekrar yapay ereksiyon oluşturularak maksimal kurvatür noktası belirlenir. Elips şeklinde alanlar tespit edilerek işaretlenir. Elipslerin kenarları 3-0 polipropilen (prolen) sütür kullanılarak yaklaştırılır ve tekrar yapay ereksiyon oluşturulur. Yeterli düzelme olmuşsa sütürler çıkarılır ve tunikadaki bu alan keskin makasla eksize edilir. Boşluğa bir Smith konularak alttaki erektil doku korunur. Aralıklı 4-0 PDS veya devamlı 5-0 PDS ile su geçirmez şekilde kapatılır. Her bir elips çıkarıldıktan sonra durumu görmek amacıyla yapay ereksiyon oluşturulur. Eğer düzelme olmamışsa daha başka elipsler çıkarılarak işleme devam edilir. Düzelme olunca Buck fasyası kapatılır. Yüzeysel Buck fasyasına iki adet küçük dren yerleştirilir. Cilt 4-0 vicryl ile yaklaştırılır ve ince bir foley sonda konarak bir gece bırakılır. Sıkı pansuman yapılır. Postoperatif 1. günde sonda çıkarılır, sabah direnin biri alınır, öğleden sonra diğer dren alınarak hasta taburcu edilir.

Lateral kurvatürler ventral kurvatürlerle ve nadiren dorsal kurvatürlerle birlikte olabilir. Sadece lateral kurvatür de nadirdir. Bunlarda maksimum kurvatür noktasına küçük bir insizyon yapılarak tedavi edilebilir. Yapay ereksiyonla maksimal kurvatür noktası belirlenir ve bunun kontrlaterale küçük bir insizyon yapılır. Dorsal nörovasküler yapılara minimal diseksiyon yapılmalıdır. 3-0 prolene sütürler yerleştirilerek yapay ereksiyon uygulanır ve düzelme olursa elipsler çıkarılarak daha önce tarif edildiği gibi kapatılır.

Nadir görülmekle birlikte konjenital dorsal kurvatür cerrahisinde de sünnet kesisi kullanılır. Korpus spongiozum parsiyel olarak mobilize edilir ve korpus spongiozum ventral orta hattın hafif lateralinden insizyonlar yapılabilir. Burada kullanılan teknikler daha önce tanımlananlar olup postoperatif işlemler de ventral kurvatürü olan hastalara benzer şekilde uygulanır.

Yachia, tunika albugineanın longitudinal olarak insize edilip transvers olarak kapatılması şeklinde uygulanan bir plikasyon tekniği tanımlamıştır. Burada uzun tarafa tunika eksizyonu yapılmadan plikasyon yapılmış olur. Bu yöntem de daha önce tanımlandığı gibi sünnet skarından yapılan insizyon ve tam mobilizasyonla uygulanır (4,16).

Multiple paralel plikasyon (MPP) konjenital kurvatür tedavisinde tunika albuginea çıkarılmadan uygulanan diğer bir tekniktir. Orijinal tanımlamasında ereksiyon indüksiyonu için bir farmakolojik ajan kullanılmıştır. Bir sünnet

insizyonu yapılır, penis deglove edilir ve derin dorsal arter ve ven görülür. Dorsal nörovasküler demetin diseke edilmesine ve serbetleştirilmesine gerek yoktur. Maksimal kurvatür noktası belirlendikten sonra tunika albugineaya derin dorsal arter ve ven arasından 6 veya 8 adet emilmeyen örgülü sütür kullanılarak multiple derin plikasyon sütürleri konulur. Aşırı düzeltmeden kaçınmak için bazı sütürler tam olarak sıkılmayabilir. Lateral veya ventral lateral kurvatürlü hastalarda benzer vertikal görünümü sağlayabilmek için sütürler daha laterale konulur. Dorsal kurvatürlü hastalarda ise ventral bir insizyon yapılarak sütürler korpus spongiosumun hafif lateralinden konulur, mobilize edilmesi gerekmez (1).

Perovic ve ark. plikasyon işlemlerinden kaynaklanan penil kısalmayı engelleyebilmek için bir penil disassembly tekniği tanımlamışlardır. Bu teknikte penisin tamamıyla komponentlerine ayrılması gerekmektedir. Bunlar dorsal nörovasküler demetle birlikte glans penis, ventralde üretra ve korporal cisimlerdir. Maalesef bu teknikle hastaların sadece %68'inde tatminkar düzelme olmakta ve bazen de bir plikasyon işlemi gerekmektedir (13).

Hipospadyassız kordili hastalarda belirgin anomaliler bile olsa nadiren sınırlayıcı faktör korpus spongiosumdur. Kurvatürün nedeni büyük oranda korporal cisimlerin ventral yüzlerindeki elastikiyet kaybıdır. Disgenetik doku çıkarıldıktan sonra rezidüel kordi mevcutsa yapay ereksiyon yapıldıktan sonra korporal cisimlere ventral orta hattın küçük bir insizyon yapılabilir. Erektile doku bu insizyona katılmaz ve böylece ventral tunika laterale hareket ederek penisin belirgin olarak düzelmesine neden olur. Bunlar kurvatürün düzelmesi için yeterli olmazsa dorsal tunikadan küçük bir elips eksize edilip kapatılır.

Bazıları hipospadiassız kordi olgularında özellikle de ciddi kordisi olanlarda ve penis boyu ortalamasının altında olanlarda dermal greft uygulamasını önermektedirler. Bu yöntemde plikasyon tekniklerindeki gibi penis kısalması sorunu yoktur ama başka komplikasyonlar söz konusudur. En önemli risk venooklüziv işlev bozukluğu gelişmesidir. Bu, Peyroni hastalığı olan yetişkin hastalarda dermis kullanıldığında ortaya çıkan bir komplikasyondur. Pediatrik hastalarda tunika çıkarılmaması ve yetişkinlere göre çok daha küçük bir greft kullanılması nedeniyle venooklüziv işlev bozukluğu gelişmeyeceği düşünülmektedir. Bu riski değerlendirmek için yayınlanmış uzun dönemli bir çalışma yoktur.

Sonuç

Penil kurvatür cerrahisi 1965'te Nesbit tarafından tanımlandıktan sonra çeşitli yaklaşımlar ve korporoplastinin farklı varyasyonları bildirilmiştir. Birçok çalışma mükemmel estetik sonuçlar ve tatminkar cinsel birleşme bildirmiştir. Ancak hastaların %10-64'ünde rezidüel kurvatür, penil şaft veya glansta duyuşal değişiklikler, ödem, yara enfeksiyonu, hematoma, peniste kısalma ve endurasyon gibi postoperatif komplikasyonlar bildirilmektedir (17).

Konjenital penil kurvatüre bağlı cerrahi komplikasyon gelişimi rölaf olarak nadirdir. Bu cerrahi genel olarak sağlıklı bir hasta grubunda uygulanmaktadır. Yayınlanmış serilerde bildirilen başarı oranları %85 ile %100 arasındadır. Penil kısalma ve sütür bölgelerinden kaynaklanan penil düzensizliğe ilişkin yakınmalar olabilmektedir. Sütür granulomu ve bazen plikasyon bölgesinde ağrı şeklinde yakınmalar da olmaktadır. Glans duyusunda geçici kayıp bildirilmiştir ve bir hastada kalıcı duyu kaybı olduğu rapor edilmiştir. Postoperatif erektile işlev bozukluğu son derece nadir olup, bir olguda turnikeye bağlı penil nekroz bildirilmiştir ki, turnike kullanılması önerilmez (1).

MPP hastalarının %80'i düzeltmeden memnun kalmışlar ancak 8 hastadan 2'sinde rezidüel %15 kurvatürün düzeltilmesi için ikinci bir müdahaleye gereksinim duyulmuştur. Hastaların hepsi sütürleri fark ettiklerini belirtmişler ama sadece biri bu durumu rahatsız edici olarak tanımlamıştır.

Hsieh ve ark. da plikasyon tekniğinde modifikasyon yaparak, Kelami'nin tanımladığı gibi kurvatürü düzeltecek şekilde Allis klemp kullanmış, klempin altına absorbe edilebilen sütürlerle 2 adet U şekilli sütür koymuşlar, 8 (en az 4-6) haftaya kadar cinsel perhiz önermiş ve başarılı sonuçlar bildirmiştir (18,14).

Konjenital penil kurvatürün düzeltilmesinde absorbe edilebilen sütürlerle modifiye tunikal plikasyonun uzun dönem sonuçları ve hasta memnuniyetini araştıran çalışmada Ju-Ton Hsieh ve ark. 114 olguda iki adet aralıklı U şeklinde 2-0 polyglactin kullanmışlar, yöntemin basit ve etkin olduğunu bildirmişlerdir. Sütüre bağlı komplikasyonlar nadiren oluşmuştur. Palpe edilebilen sütür düğümü, granulom, ereksiyonda rahatsızlık veya erektile işlev bozukluğu görülmemiştir (ortalama takip 41.5 ay). Başarısızlık oranı %28 olmuş, bunların ancak yarısında 15 dereceden fazla kurvatür kalmıştır. Uzun dönem sonuçlar memnuniyet verici ve birçok hasta (%81.5) işleminden memnun kal-

mıştır. Yirmidört yaşından büyüklerde daha başarılı bulunmuş, gençlerde sütür başarısızlığı daha fazla olmuştur ($p=0.03$) (19).

Nesbit veya tunika albuginea plikasyon işlemleri ile yapılan düzeltmelerde sıklıkla peniste kılma olmaktadır. Konjenital penil kurvatürün dermal greft ile, peniste kılma olmadan ve normal ereksiyon kapasitesini etkilemeden cerrahi olarak düzeltilmesi mümkündür (20). Peniste kılmanın önlenmesi için yapılan greft işlemleri ile greft büzülmesi ve venooklüziv işlev bozukluğu nedeniyle anatomik ve işlevsel sonuçlar iyi bulunmamıştır. Çoğunlukla preoperatif risk taşıyanlarda olmak üzere %15 olguda postoperatif erektil işlev bozukluğu gelişir (21). Yalnızca plak insizyonu ve derin dorsal ven veya safen ven grefti ile hasta tarafın uzatılması ve penil kılmanın önlenmesi açısından daha iyi sonuçlar alınmıştır (22,23).

Hatzichristou Nesbit prosedürünü serbest greft ile kombine eden yeni bir teknik geliştirmiş, greft materyali olarak eksize edilen elips şekilli tunika albugineayı kullanmış, kılmayı %50 azaltmıştır. Serbest deri greftinin potansiyel komplikasyonları: geç dönemde, kist ve greftin altında kalan kıl folikülünün ve sebace kistin şişkinliğine bağlı greft kontraksiyonudur (24). Cildin deepitelize edilmesi ile bunların önüne geçilebilir (20).

Devine ve Horton 1974'te dermal greft kullanarak Peyronie hastalığında penil kurvatürü düzelttiklerini ilk kez bildirmişlerdir (25) daha sonra birçok araştırmacı daha komplike olgularda dermal greft kullanarak başarılı sonuçlar almıştır. Bu uygulama için hastaların normal ereksiyona sahip ve arteriyel risk faktörü taşımayan olmaları gerekir (21).

Greft başarısı için önemli bazı noktalar: 1-Buck fasyasının dorsal nörovasküler demete zarar vermeden anatomik diseksiyonu ve duyuşal değişikliğe neden olmayacak şekilde glansa uzak çalışmak, 2-Kavernöz dokulara zarar vermeden tunika albugineanın insizyonu ile düzgün korpotomi yapılması 3-Postoperatif greft retraksiyonundan korunabilmek için tunika albuginea defektine göre daha

bol (%25 fazla) serbest dermal grefti kullanmak 4-Elektrokoter kullanımını sınırlandırmak ve doğru hemostaz yapmak 5-Greftin defekte tam olarak dikilmesi 6-Buck fasyasının uygun biçimde kapatılması 7-Penisin orta sıklıkta bir bandaja alınıp 24 saat tutulması (20).

Baskin ve Duckett'in insizyonlu veya insizyonsuz olarak hipospadyas kurvatürü için dorsal tunika albuginea plikasyonunu tanımlamalarından sonra birçok olguda tercih edilen tedavi olmuştur. Başarı oranları %85-100'dür. Penil innervasyonla ilgili anatomik çalışmalardan sonra dorsalde saat 11 ve 1 arasında sinir bulunmadığının anlaşılması ile Chertin ve ark. saat 11,12 ve 1 hizalarından yapılan plikasyonla başarılı sonuçlar elde etmiştir (26). Tan ve ark. da Gholami ve Lue'nun tanımladığı saat 12 hizasından tek dorsal plikasyon tekniği ile %93 genel memnuniyet oranına ulaştıklarını bildirmişlerdir (27,28).

Kato ve ark. da tunika albugineanın yüzeysel tabakasına eksizyon yaparak derin tabakaya absorbe olmayan sütürle plikasyon uygulamış, sütür hattı üzerini de absorbe olabilen sütürle kapatarak sütüre bağlı gelişen rahatsızlık hissini azaltarak başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (29).

Plikasyon sütürüne ait komplikasyonlardan kaçınabilmek için dikkat edilmesi gereken konular şunlar olabilir 1-Daha uzun süre erimeden kalabilen absorbe olan sütürler kullanılması (polydixanone) 2-Her bir kıvrıma birden fazla U şekilli sütür konulması ilave güvenlik sağlar 3-Intrakorporeal basıncı ve ereksiyon sıklığını azaltmak için sıkı cinsel perhiz ve antiandrojen ilaç verilmesi sütürlerin çözülmesini ve başarısızlığı azaltacaktır (19).

Penil kurvatürü ciddi derecede ve penisi küçük olan hipospadyaslı olgularda tunika vaginalis flebi kullanarak ventral yüzün uzatılması güvenli ve teknik olarak makul bir yöntemdir. Ancak bu yöntemin nekroz, kontraktür gelişmesi ve kurvatürün nüksü gibi komplikasyonları bildirilmiştir (30,31). Sonuç olarak farklı alternatifler arasında tedavi seçiminin hasta bazında bireyselleştirilmesi en uygun yöntem olacağı bildirilmektedir.

Kaynaklar:

1. McCammon KA. Congenital curvature. In: Draham SD ed. :Glenn's urologic surgery, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
2. Catuogno C, Romano G.: Androstanoone treatment for congenital penile curvature. Eur Urol 2001;39 Suppl 2:28-32.
3. Ebbehøj J, Metz P: Congenital penil angulation. Br J Urol. 1987;60:264-6.
4. Yachia D, Beyar M, Aridogan IA, Dasclu S: The incidence of congenital penile curvature. J Urol. 1993;150:1478-9.
5. Devine DJ, Norton CE. Chordee without hypospadias. J Urol 1973;110:264-271.
6. Kaplan GW, Lamm DL. Embryogenesis of chordee. J Urol 1975;114:769.
7. Bartholomew TH, McIver B. Other disorders of the penis and scrotum. In: Gonzales ET, Bauer SD eds.: Pediatric Urology Practice, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999 :538
8. Mouriquand PDE, Mure PY. Hypospadias. In Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE eds, Pediatric Urology. First edn. Philadelphia: WB Saunders, 2001:713-28.
9. Nesbit RM. Congenital curvature of the phallus: report of three cases with description of corrective operation. J Urol 1965;93:230-3.

10. Horton CE, Devine CJ. Plication of the tunica albuginea to straighten the curved penis. *Plast Reconstr Surg* 1973;52:32-4.
11. Yachia D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol* 1990;143:80-2.
12. Baskin LS, Duckett JW. Dorsal tunica albuginea plication for hypospadias curvature. *J Urol* 1994;151:1668-71.
13. Perovic SV, Djordjevic ML, Djakovic NG. A new approach to the treatment of penile curvature. *J Urol* 1998;160:1123-1127.
14. Kelami A. Congenital penile deviation and its treatment with the Nesbit-Kelami technique. *Br J Urol* 1987;60:261-5.
15. Bartholomew TH, McIver B. Other disorders of the penis and scrotum. In: Gonzales ET, Bauer SD eds.: *Pediatric Urology Practice*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999 :538.
16. Yachia D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol* 1990; 143:80-82.
17. Popken G, Wetterauer U, Schultze-Seeman W, Deckart AB, Sommerkamp H. A modified corporoplasty for treating congenital penile curvature and reducing the incidence of palpable indurations. *BJU Int* 1999;83:71-5.
18. Hsieh JT, Huang HE, Chen J, Chang HC, Liu HP. Modified plication of the tunica albuginea in treating congenital penile curvature. *BJU Int* 2001; 88:236-40.
19. Hsieh JT, Liu SP, Chen Y, Chang HC, Yu HJ, Chen CH. Correction of congenital penile curvature using modified tunical plication with absorbable sutures: the long-term outcome and patient satisfaction. *Eur Urol* 2007;52:261-267.
20. Simonato A, Gregori A, Ambruosi C, Ruggiero G, Traverso P, Carmignani G. Congenital penile curvature: Dermal grafting procedure to prevent penile shortening in adults. *Eur Urol* 2007; 51:1420-8.
21. Ralph DJ. The surgical treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2006;50:196-8.
22. Lue TF, El Sakka AI. Venous patch graft for Peyronie's disease. Part I: Technique. *J Urol* 1998;160:2047-9.
23. El Sakka AI, Rashwan HM, Lue TF. Venous patch graft for Peyronie's disease. Part II: Outcome analysis. *J Urol* 1998;160:2050-3.
24. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Tzortzis V, Bekos A, Ioannidis E. Corporoplasty using tunica albuginea free grafts for penile curvature: surgical technique and long-term results. *J Urol* 2002;167:1367-70.
25. Devine Jr CJ, Horton CE. Surgical treatment of Peyronie's disease with a dermal graft. *J Urol* 1974;111:44-9.
26. Chertin B, Koulikov D, Fridmans A, Farkas A. Dorsal tunica albuginea plication to correct congenital and acquired penile curvature: a long term follow-up. *BJU Int* 2004;93:379-81.
27. Tan MÖ, Biri H, Gürocak S, Şen İ, Küpeli B, Bozkırlı İ. Simple dorsal plication near the 12 o'clock position for the correction of congenital ventral penile curvature. *IJU* 2003;10:676-9.
28. Gholami S, Lue T. Correction of penile curvature using the 16 dot plication technique. Review of 132 patients. *J Urol* 2002;167:2066-9.
29. Kato T, Nagao K, Ishii N, and Miura K. New plication technique for the treatment of congenital penile curvature. *Rep Med and Biol*. 2005;4:255-8.
30. Caesar RE, Caldamone AA. The use of free grafts for correcting penile chordee. *J Urol* 2000;164:1691-3.
31. Vandersteen DR, Husmann DA. Late onset recurrent penile chordee after successful correction at hypospadias repair. *J Urol* 1998;160:1131-3.

Primer prematür ejakülasyonda nörolojik araştırmalar

Op. Dr. Koray Ağras, Doç. Dr. Önder Kayıgil

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Prematür ejakülasyon (PE) erkeklerde en sık rastlanan erkek cinsel fonksiyon bozukluğudur. Cinsel aktif erkeklerin %30-40'ında mevcut olduğu bildirilmiştir (1). "Penetrasyondan kısa bir süre sonra veya minimal cinsel uyarı ile ejakülasyonu istemli geciktirmede inatçı veya tekrarlayan başarısızlık" olarak tanımlanır (2). İlk cinsel deneyimle birlikte başlayan PE'ye "primer PE", başlangıçta yeterli ejakülatör kontrol varken daha sonra ortaya çıkan PE'ye "sekonder PE" denmektedir (3). Primer PE'li hastalar genellikle daha genç olup, PE'ye bağlı şikâyet ve anksiyeteleri daha fazladır. Psikojenik sebeplere bağlı olabilen primer PE, organik sebeplere bağlı da gelişebilmektedir. Buna karşın sekonder PE'li hastalarda sıklıkla organik bir sebep (prostatit vs.) ile birlikte erektil yakınmalar ön plandadır (4).

PE'ye yol açan nedenlerin bilinmesi tedavinin doğru planlanabilmesi açısından önem taşımaya karşın, bu ayırımı yapmak her zaman kolay değildir. Son yıllarda psiko-farmakolojik tedaviler ile ilgili yapılan çalışmalar ve hayvan deneyleri primer PE'nin psikolojik değil nörobiyolojik bir fenomen olduğunu düşündürmektedir (5). Bu derlemede, ejakülasyon ve PE ile ilgili nörolojik araştırmalarda ortaya konan bulguların özetlenmesi amaçlanmıştır.

Ejakülasyonun nörofizyoloji ve nöroanatomisi:

Prematür ejakülasyonun nörobiyolojisini anlayabilmek için öncelikle ejakülasyonun nörofizyolojisini bilmek gerekir. Ejakülasyon, sinir sistemi içinde birbiri ile etkileşim halinde olan üç merkez tarafından kontrol edilir: a) Düzenleyici görev yapan "supraspinal merkez"; b) İletileri taşıyan "spinal kord merkezi"; c) Sakral refleksin amplitüdünün ayarlandığı "infraspinal merkez". Erkek ejakülatör organlarının inervasyonu somatik sinirlerden olan pudendal sinir ve dalları (motor ve duyu) ile otonom sinir sisteminin dalları tarafından sağlanır. Parasem-

patik otonom dallar esasen ereksiyon işlevinde, sempatik ve somatik dallar emisyon ve ejakülasyonda rol oynamaktadır. Cinsel aktivite esnasında ortaya çıkan duyu uyarı, penisin dorsal siniri ile üst seviyelere taşınır. Maymunlarda bu sinirin komplet kesilmesi ejakülasyon refleksinin kaybına, parsiyel ablasyonu ise ejakülasyon latens süresinin artmasına yol açmıştır (6,7). Bu bulgular penisin dorsal sinirinden gelen infraspinal uyarının, ejakülasyon latens süresini etkileyen önemli bir parametre olduğunu göstermektedir. Dorsal sinir boyunca ilerleyen uyarı, pudendal sinir aracılığıyla sakral pleksusa, oradan da spinal korda taşınır. Spinal korda ulaştıktan sonra, ya kord düzeyinde refleks arkı oluşturur ya da daha yüksek seviyelere çıkarak beyine ulaşır. Beyindeki ejakülasyon merkezinin neresi olduğu tam aydınlatılamamışsa da, rostral hipotalamustaki medial preoptik bölge (MPOA) ile, üzerinde serotoninerjik nöronlar olduğu ortaya konan ve ventral medullada bulunan nükleus paragigantocellularis'in (NPG) ejakülasyonda önemli rolü olduğu öne sürülmüştür (8,9). Bu konudaki hipotezlerden biri de NPG'nin MPOA'dan gelen inhibitör uyarı ile inhibe edildiği ve bunun da ejakülasyonu geciktirdiği yönündedir. Beyinde bu iki bölge dışındaki bölgelerin de ejakülasyon sürecinde rolü olduğu bildirilmiştir (10,11). Beyindeki merkez kendisine gelen uyarıyı yorumladıktan sonra, baskılayıcı veya uyarıcı bir efferent iletiyi hipotalamus, beyin sapı ve spinal kordun intermediolateral kolumnası üzerinden T10-L3 arasındaki sempatik ganglionlara gönderir. Buradaki sinapstan sonra uyarı, hipogastrik pleksus ve hipogastrik sinir üzerinden ilerleyerek ejakülatör organlara yakın bir sinaps daha yapar ve buradan kalkan kısa adrenerjik sinirlerle end-organa ulaşır. Üst seviyelerden veya spinal kord refleksinden gelen nöronal uyarı, sakral pleksustan geçerek pudendal sinirin motor dalı aracılığı ile ilerler ve perinedeki çizgili kaslarda ritmik kasılmalar oluşmasına sebep olur.

Prematür ejakülasyonda rol oynayan nörotransmitterler ve reseptörler:

Ejakülasyonun supraspinal kontrolü iyi anlaşılabilmiş değildir, çünkü cinsel fonksiyonlarda rol oynayan nörotransmitterler hakkında çok az şey bilinmektedir. Nörobilimler yaklaşık otuz yıl kadar önce dopaminerjik sistemin ejakülasyonu hızlandırdığını, serotoninergik sistemin ise baskıladığını ortaya koymuşlardır (12-14). Cinsel aktiviteyi supraspinal düzeyde primer olarak serotoninin inhibe ettiği; erkek ratların beyinlerinde artmış serotonin ve/veya azalmış dopamin düzeylerinin seksüel aktiviteyi azalttığı ve ejakülasyonun latens süresini uzattığı bildirilmiştir (15,16). Mas ve arkadaşları erkek ratlarda spinal düzeydeki serotoninergik reseptörlerin uyarılmasının seminal emisyonu yol açtığını ve penil ereksiyonu inhibe ettiğini ortaya koymuştur (17). Lumbosakral spinal kord düzeyinde somatik ve otonom motor nöronlarla serotoninergik liflerin bağlantılı olması, erektil ve ejakülatör reflekslerin, serotoninergik ilaçlarca lumbosakral spinal kord düzeyinde de etkilenebileceği görüşünü desteklemektedir (18). Zira, Yonezawa ve arkadaşları spinal kordun ne torasik (T8-9) ne de lumbosakral denervasyonunun p-kloramfetamin ile oluşturulan ejakülasyon cevabını etkilemediğini ortaya koymuşlardır (19). Bu sonuç ejakülasyonun periferik dokularda serotonin salımı ile tetiklenen ve spinal kontrol merkezince yönlendirilen bir reflex olduğunu düşündürmektedir (19-21).

PE tedavisinde kullanılan SSRI'lar (selektif serotonin reuptake inhibitörleri) serotoninin geri alınımını önleyip serotonin artışına yol açarlar ve postsinaptik serotonin (5-HT) reseptörlerini aktive edip ejakülasyonu geciktirirler (22-24). Yapılan çalışmalar, ejakülasyonda postsinaptik 5-HT reseptörleri içinde 5-HT1B ve 5-HT2C'nin yerinin çok önemli olduğunu göstermiştir (25). Erkek ratlarda 5-HT2C reseptörünün d-lizerjik asit dietilamid ve kuipazin gibi nonselektif 5-HT2C agonistleriyle etkileşimi sonucunda ejakülasyonun geciktiği bildirilmiştir (26). 5-HT2A ve 5-HT3 reseptörlerinin ejakülasyonla ilişkili olduğuna dair veri henüz yoktur (26,27). Ratlarda yapılan çalışmalar 5-HT1A reseptörlerinin de ejakülasyonda rolü olduğu, bu reseptörlerin selektif agonistlerle uyarılması sonucunda ejakülasyon latens süresinin kısaldığını ortaya koymuştur (25). Bu noktadan hareketle Waldinger ve arkadaşları prematür ejakülasyonun 5-HT2C reseptörlerindeki hiposensi-

tivite ve 5-HT1A reseptörlerindeki hipersensitiviteye bağlı olduğu hipotezini ortaya atmışlardır (28). Ancak bunun ispatlanabilmesi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

PE tedavisinde kullanılan her SSRI'nın etkinliğinin farklı oluşu, bu ilaçların her birinin santral sisteminin farklı yerlerinde etki göstermesi ve farklı postsinaptik reseptörleri etkilemesi ile açıklanabilir (29). Bunun yanında, bir hayvan çalışmasında fluoksetin ile oluşmuş ejakülasyon gecikmesinin oksitosinle normale dönmesi, "PE'lu hastalarda oksitosin salınımında bir problem mi olmaktadır?" sorusunu akla getirmiştir (30). Oksitoninerjik nöronlarda serotoninergik reseptörlerin olduğu da bilinmektedir (31). Kadınlarda ve erkeklerde orgazmdan hemen önce oksitosin salgılanmaktadır (32,33). Tüm bu bulgular oksitosin salınımı veya oksitosin reseptörlerindeki bir bozukluğun ejakülatör fonksiyonların bozulmasına neden olabileceğini düşündürmektedir. Ancak günümüze kadar yapılan çalışmalarla kesin bir yargıya varmak güçtür.

Hayvanlarda nitrik oksit (NO) ve karbon monoksidin (CO) de ejakülasyon mekanizmasında önemli rolü olduğu ileri sürülmüştür (34,35). Hull ve arkadaşlarına göre, erkek ratlarda NO, muhtemelen sempatik aktiviteyi azaltarak seminal emisyonu inhibe etmektedir (36). MPOA'daki NO aktivitesinin sempatik tonusu azaltarak ejakülasyonu inhibe ettiği, endotelial NO sentetaz eksikliği olan farelerde PE insidansının daha fazla olduğu bildirilmiştir (34,37). İnsan seminal vezikül kontraktilesi in vitro olarak kısmen NO-cGMP kaskadınca kontrol edilmektedir (38). Bu nedenle sodyum nitropürisid, S-nitrozo-glutasyon, S-nitrozo-N-asetilsistein, S-nitrozo-asetilsistein-etilester ve linzidomin gibi NO donörü olan bazı maddeleri PE tedavisinde kullanmak mantıklı olabilir (39) Son yıllarda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar olmasına karşın, NO metabolizması üzerinden etki gösteren sildenafilin de ejakülasyonu geciktirdiği bildirilmektedir (40-42).

Prematür ejakülasyonda nörofizyolojik çalışmalar:

Son yirmi yılda birtakım nörofizyolojik testlerin yaygınlaşmasıyla, primer PE'nin organik bir patolojiye bağlı olduğu tezi güçlenmiştir. Newman'ın cinsel aktivite ile vibrasyon duyusu arasında korelasyon bulmasının ardından, penil biyotesiyometri (PB) kullanımı ile ilgili ilk deneyimler 1986 yılında yayınlanmaya başlamıştır (43,44). Bir çalışmamızda, sertralin ve klomipramininin düşük doz, yük-

sek doz veya istek halinde kullanılması sonucu PB ile ölçülen penil vibrasyon eşikleri, intravajinal latens süresinde uzamaya paralel olarak yükselmiştir (45). PB'nin prematür ejakülasyonda kullanımı ile ilgili ilk rapor Xin ve arkadaşlarından gelmiştir (46). Bu çalışmada 121 prematür ejakülasyonlu potent hasta, sağlam 66 erkekten oluşan kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve sağlam erkeklerde, gerek glans gerek de penis shaftından elde edilen eşiklerin, yaş artışına paralel olarak anlamlı şekilde arttığı, ancak primer PE'li hastalarda elde edilen vibrasyon eşiklerinin yaş ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Sağlam erkeklerde yaşlanmaya bağlanan değişiklikler sonucu ortaya çıkan vibrasyon eşikliği yükselmesinin niçin prematür ejakülasyonlu erkeklerde görülmediği sorusu, bu hastalarda glans peniste veya penis cildinde bir hipersensitivite olduğu hipotezini gündeme getirmiştir. PE'li hastalarda glans penis ve penil shafttan SEP (somatosensory evoked potential) ile ölçülen ejakülasyon latens süresinin sağlıklı bireylere göre daha kısa bulunması bu hipotezi desteklemektedir (47). Bu çalışmada PE'li hastalarda glans penisten SEP ile ölçülen ortalama uyarı amplitudunu, penil shafttan ölçülenden yüksek bulunmuş; bu hastalarda glans penisten gelen uyarının kortikal algılanışının daha fazla olduğu, bir başka deyişle glans peniste bir hipersensitivitenin olduğu iddia edilmiştir. Fanciullacci ve arkadaşları da, pudental sinir SEP'in kortikal amplitudunun primer PE'li hastalarda daha yüksek olması nedeniyle benzer bir sonuca varmışlardır (48). Bu bulgular sinir aksonlarının kalınlaşmasına, miyelinizasyonun artmasına, kalın ve hızlı iletili Aδ tipi fibrillerin C tipi sinir fibrillerine olan oranının artmasına, kollateral aksonal dallanmaların varlığına veya farklı bir sinir ileti yolunun mevcudiyetine bağlanarak açıklanmaya çalışılmıştır (47). Ancak bunların ispatlanabilmesi için gerekli histopatolojik çalışmalar henüz yapılmamıştır. Yılmaz ve arkadaşları fluoksetin kullanan PE'li hastalarda, kortikal ve sakral SEP parametrelerinde değişiklik olmaksızın, penil duyu eşiklerinin artarak ejakülasyon latens süresini uzattığını tespit etmişlerdir (49). Tüm bu bulguların tersine, PB kullanılarak yapılan bir çalışmada, Primer PE'li hastalarda, hastalıktan sorumlu mekanizmanın penil hipersensitivite olmadığına dair bir yayın da mevcuttur (50). Bulbökavernöz refleksin (BCR) hipereksitabilitesi de PE etiyolojisinde sorumlu tutulmuştur (51). Ertekin ve arkadaşları, normal erkeklerde ereksiyon esnasında genital cilt üzerinden kaydedilen sempatik sinir aktivitesindeki bölgesel azalmanın veya

komplet supresyonun, prematür ejakülasyonlu erkeklerde bu denli görülmediğini ve daha ziyade jeneralize olduğunu rapor etmişlerdir (52). Ayrıca PE'li hastalarda santral sinir sisteminde uyarıları sınıflandırma süresinde uzama ile beraber bilişsel bir bozukluğun olduğu da ortaya konmuştur (53). Perretti ve arkadaşları ise primer PE'li hastalara yapılan elektrofizyolojik testlerde elde edilen sonuçların normal olgulardakilerden farklı olmadığı ve bu testlerin primer PE etiyolojisini aydınlatmada yetersiz kaldığı sonucuna varmışlardır (54).

Farmakoloji alanında yapılan çalışmalarda, sinir sistemi üzerine etkili birçok ilacın (SSRI grubu ilaçlar, trisiklik antidepressanlar, benzodiyazepinler, alfa reseptör inhibitörleri) ejakülasyon üzerinde etkili olduğunun gösterilmesi, fizyolojik prematür ejakülasyonun nörojenik kökenli olduğu tezini güçlendirmektedir. Ejakülasyon üzerine etkisi şüphe götürmeyen bu ilaçların etki mekanizmaları tam anlamıyla anlaşılamamış olup, birbirine benzer etkinlik gösterenler arasında bile tedavi etkinlikleri açısından niçin farklılıklar olduğu henüz bilinmemektedir (55-57).

Sonuç

Ejakülasyon, hem santral hem de periferik sinir sisteminin ve buradaki birçok nörotransmitterin iştirak ettiği, anatomik ve fonksiyonel olarak oldukça karmaşık bir olaydır. Primer PE'un incelenmesinde ve tedavisinde çok değişik yaklaşımlar kullanılmasına rağmen, gerçek patolojik mekanizması günümüze kadar net olarak anlaşılamamıştır. Yapılan bazı araştırmalar hastalığın nörojenik kökeni olduğunu düşündürse de bu hala ispatlanabilmiş değildir. Elimizdeki bulgulara bakıldığında farklı nörojenik mekanizmalar aracılığı ile oluşan, dolayısıyla da farklı mekanizmalar aracılığı ile tedaviden fayda gören farklı primer PE tiplerinin olabileceği araştırılmayı bekleyen önemli bir konudur.

Primer PE'un nörojenik kaynaklı olduğuna dair bulguların mevcudiyeti, bu hastalığın psikojenik yönünün unutulmasına neden olmamalıdır. Günümüzde eksikliğini büyük ölçüde hissettiğimiz seks terapisinin yaygınlaşması ve seks terapistleriyle yapılacak işbirliğinin artırılması halinde bu hastalığın tedavisinde daha başarılı olacağımız gerçektir. Teknoloji ve iletişim tekniklerinin gelişmesi neticesinde ileride daha sık rastlayacağımızı düşündüğümüz bu hastalığın patofizyolojisini anlamaya yönelik çalışmalar arttıkça, tedavisine bakımımızda da değişiklikler olacaktır.

Kaynaklar:

- Read S, King M ve Watson J. Sexual dysfunction in primary medical care. Prevalance, characteristics and detection by the general practitioner. *J Public Health Med* 1997; 19:387-391
- American Psychiatry Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM IV. 4. baskı. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994:509-511.
- Gospodinoff ML. Premature Ejaculation: Clinical subgroups and etiology. *J Sex Marital Ther* 1989; 5:130-134.
- Schuster TG, Ohl DA. Diagnosis and treatment of ejaculatory dysfunction. *Urol Clin North Amer* 2002; 29:939-948.
- Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002; 168(6):2359-67.
- Murphy JB, Lipshultz LI. Abnormalities of ejaculation (review). *Urol Clin N Amer* 1987; 14:583-596.
- Herbert J: The role of the dorsal nerves of the penis in the sexual behaviour of the rhesus monkey. *Physiol Behav* 1973; 10:293-300.
- Hansen S, Köhler Ch, Goldstein M, Steinbusch HVM. Effects of ibotenic acid-induced neuronal degeneration in the medial preoptic area and the lateral hypothalamic area on sexual behaviour in the male rat. *Brain Res* 1982; 239:213-232.
- Yells DP, Prendergarst MA, Hendricks SE ve Nakamura M. Fluoxetine induced inhibition of male rat copulatory behaviour: modification by lesions of the nucleus paragigantocellularis. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 49:121.
- Coolen LM, Olivier B, Peters HJ, Veening JG. Demonstration of ejaculation induced neuronal activity in the male rat brain using 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT. *Physiol Behav* 1997; 62:881.
- Coolen LM, Peters HJ, Veening JG. Anatomical interrelationships of the medial preoptic area and other brain regions activated following male sexual behaviour: a combined fos and tract-tracing study. *J Comp Neurol* 1998; 397:421.
- Kimura Y, Kasaki N, Sakurada S ve ark. On the brain monoaminergic systems relating to ejaculation: I. Brain dopamine and ejaculation. *Andrologia* 1976; 8:313-320.
- Kimura Y, Kasaki N, Sakurada S ve ark. On the brain monoaminergic systems relating to ejaculation: II. Brain serotonin and ejaculation. *Andrologia* 1977; 9:50-54.
- Kimura Y, Tadano T, Urano S ve ark. On supression of ejaculation by alpha-methyl dopa. *Andrologia* 1984; 16:118-123
- Hoffman NW, Gerald AA. Sexual refractoriness and locomotion effects on brain monoamines in the male rat. *Physiol Behav* 1987; 41: 563-9.
- Paglietti E, Quarantotti BP, Mereu G, Gessa GL. Apomorphine and L-DOPA lower ejaculation threshold in the male rat. *Physiol Behav* 1978; 20:559-62.
- Mas M, Zahradnik MA, Martino V, Davidson JM: Stimulation of spinal serotonergic receptors facilitates seminal emission and suppress penile erectile reflexes. *Brain Res* 1985; 342:128-134.
- Yi T, François G, Olivier R, Andre C, Gerard B, Alain J: Evidence for synaptic contacts between serotonergic fibers and somatic and autonomic motoneurons in the rat lumbosacral spinal cord. *Eur Urol* 1996; suppl. 2, 30:23.
- Yonezawa A, Yoshizumi M, Ebiko M, Iwanaga T, Kimura Y, Sakurada S. Evidence for an involvement of peripheral serotonin in p-chloroamphetamine-induced ejaculation of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 82(4):744-50.
- Coolen LM, Allard J, Truitt WA, McKenna KE. Central regulation of ejaculation. *Physiol Behav* 2004; 15; 83(2):203-215.
- Allard J, Truitt WA, McKenna KE, Coolen LM. Spinal cord control of ejaculation. *World J Urol* 2005; 23(2):119-126.
- Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation. A double blind, randomized, placebo controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:274.
- Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. Antidepressants and ejaculation: A double blind, randomized, placebo controlled fixed-dose study with paroxetine, sertraline and nefazodone. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:293.
- Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. Antidepressants and ejaculation: A double blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:556.
- de Jong TR, Veening JG, Waldinger MD, Cools AR, Olivier B. Serotonin and the neurobiology of the ejaculatory threshold. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30(7):893-907.
- Ahlenius S, Larsson K, Svensson L ve ark. Effects of a new type of 5-HT receptor agonist on male rat sexual behaviour. *Pharmacol Biochem Behav* 1981; 15:785.
- Foreman MM, Hall JL, Love RL. The role of the 5-HT2 receptor in the regulation of sexual performance of male rats. *Life Sci* 1989; 45:1263.
- Waldinger MD, Berendsen HHG, Blok BF. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res* 1998; 92:111.
- Waldinger MD, Olivier B. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: clinical and research considerations. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; suppl 13:27.
- Cantor JM, Binik YM, Pfaus JG. Chronic fluoxetine inhibits sexual behaviour in the male rat: reversal with oxytocin. *Psychopharmacology* 1999; 144:355.
- Li Q, Levy AD, Cabrera TM ve ark. Long term fluoxetine, but not desipramine, inhibits the ACTH and oxytocin responses to the 5-HT1A agonist, 8-OH-DPAT, in male rats. *Brain Res* 1993; 630:148.
- Carmichael MS, Humbert R, Dixon J ve ark. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:27.
- Murphy MR, Seckl JR, Burton S ve ark. Changes in oxytocin and vasopressin secretion during sexual activity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:738.
- Kriegsfeld LJ, Demas GE, Huang PJ ve ark. Ejaculatory abnormalities in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Physiol Behav* 1999; 67:561-566.
- Burnett AL, Johns DG, Kriegsfeld LJ ve ark. Ejaculatory abnormalities in mice with targeted disruption of the gene for heme oxygenase-2. *Science* 1987; 4:84-87.
- Hull EM, Lumley LA, Matuszewicz L ve ark. The roles of nitric oxide in sexual function of male rats. *Neuropharmacology* 1994; 33(11):1499-504.
- Pfaus JG. Neurobiology of sexual behavior. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9(6):751-758.
- Heuer O, Uckert S, Machtens SA ve ark. Effects of various nitric oxide donating agents on the contractility and cyclic nucleotide turnover of human seminal vesicles in vitro. *Urology* 2002; 59(6):958-62.
- Machtens S, Uckert S, Stief CG ve ark. Effects of nitric oxide-donating drugs on adrenergic tension of human seminal vesicles in vitro. *Urology* 2003; 61(2):479-483.
- Chen J, Mobjeesh NJ, Matzkin H, Greenstein A. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology* 2003; 61(1):197-200.
- Abdel-Hamid IA, El Naggar EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2001; 13(1):41-45.
- Atan A, Basar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agras K, Tekdogan U. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology* 2006; 67(2):388-391.
- Newman HF: Vibratory sensitivity of penis. *Fertil Steril* 1970; 21:791-793.
- Padma-Nathan H, Goldstein I, Krane RJ: Evaluation of the impotent patient. *Semin Urol* 1986; 4:225 -232.
- Ağras K. Primer prematür ejakülasyonlu hastalarda sertralin ve klomipramin etkinliğinin penil biyotesiyometri ile karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. TC Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara 2000.
- Xin ZC, Chung WS, Choi YD, Seong DH, Choi YJ, Choi HK: Penile hypersensitivity in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 1996; 156:1310-1315.
- Xin ZC, Choi YD, Rha KH, Choi HK: Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 1997; 158:451-455.
- Fanciulacci F, Colpi Gm, Beretta G, Zanollo A: Cortical evoked potentials in subjects with true premature ejaculation. *Andrologia* 1988; 20:326-330.
- Yılmaz U, Tatlışan A, Turhan H ve ark. The effects of fluoxetine on several neuro-physiological variables in patients with premature ejaculation. *J Urol* 1999; 161:107-111.
- Paick JS, Jeong H, Park MS. Penile sensitivity in men with premature ejaculation. *Int J Impot Res* 1998; 10:247.
- Colpi GM, Fanciulacci F, Beretta G, Negri L, Zanollo A: Evoked sacral potentials in subjects with true premature ejaculation. *Andrologia* 1986; 18:583-586.

52. Ertekin C, Colakoglu Z, Altay B. Hand and genital sympathetic skin potentials in flaccid and erectile penile states in normal potent men and patients with premature ejaculation. *J Urol* 1995; 153(1):76-79.
53. Özcan C, Özbek E, Soylu A ve ark. Auditory event-related potentials in patients with premature ejaculation. *Urology* 2001; 58:1025-1029.
54. Perretti A, Catalano A, Mirone V, Imbimbo C, Balbi P, Palmieri A, Longo N, Fusco F, Verze P, Santoro L. Neurophysiologic evaluation of central-peripheral sensory and motor pudendal pathways in primary premature ejaculation. *Urology* 2003; 61(3):623-628.
55. Metin A, Kayıgil O. Prematür ejakülasyonda özel bir ilaca doğru: Dapoxetine. *Androloji Bülteni* 2005; 23 :284-285.
56. Giuliano F, Bernabe J, Gengo P, Alexandre L, Clement P. Effect of acute dapoxetine administration on the pudendal motoneuron reflex in anesthetized rats: comparison with paroxetine. *J Urol* 2007; 177(1):386-389.
57. Giuliano F, Clement P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. *Eur Urol* 2006;50(3):454-66.

Çocuklarda mikropenis tanı ve tedavisi

Yard. Doç. Dr. Fikret Erdemir¹, Yard. Doç. Dr. Bekir Süha Parlaktaş¹, Yard. Doç. Dr. Fatma Şemsa Altugan²
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Üroloji AD, ²Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

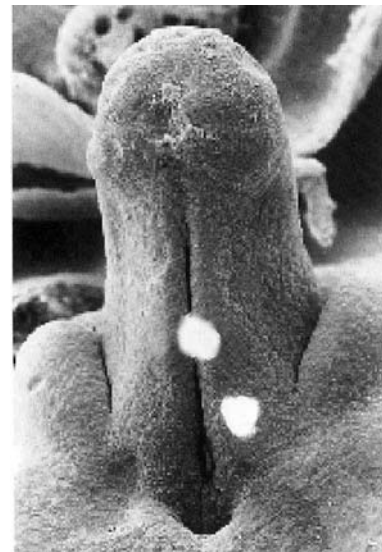
Üriner sistem anomalileri içerisinde penis ile ilgili anomaliler nadiren görülmektedirler ve yapılan çalışmalarda mikropenis görülme oranı %0.6 ile %1.9 arasında bildirilmiştir (1). Mikropenis, morfolojik olarak normal yapıda, normal yerleşimli üretral meatusu olan ancak, pubis ile glans penis distali arası gerilmiş uzunluk ölçümü yaş grubuna göre tespit edilmiş ortalama değerlerin 2.5 standart deviasyon altında olan penis olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1) (2,3). Buna göre miadında bir yenidoğanda penis boyu en az 1.9 cm. olmalıdır. Mikropenis, tanımından anlaşılacağı üzere gömük penis, penil agenezi, küçük hipospadiak penis ile skrotal kesenin anteriorda aşırı gelişerek psödomikropenis görünümüne neden olduğu webbed skrotum patolojisinden ayrı tutulmalıdır (1,2). Mikropenis tanısında bahsedilen ve belirli yaşlar için tespit edilen ortalama değerler genel olarak doğru kabul edilmekle birlikte yapılan çalışmalarda penis boyu ve çapının uluslara göre farklılık gösterebileceği ve bu nedenle o topluma ait ortalamaların dikkate alınması gerektiği bildirilmektedir (3,4,5,6). Cheng ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada Çinli çocuklardaki penis boyu ve çapının beyazlar ile Hintlilere göre anlamlı olacak şekilde daha kısa olduğu saptanmıştır (7). Benzer

şekilde penis boyunun gestasyonel yaş haricinde ağırlık ve boy ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (4,5).

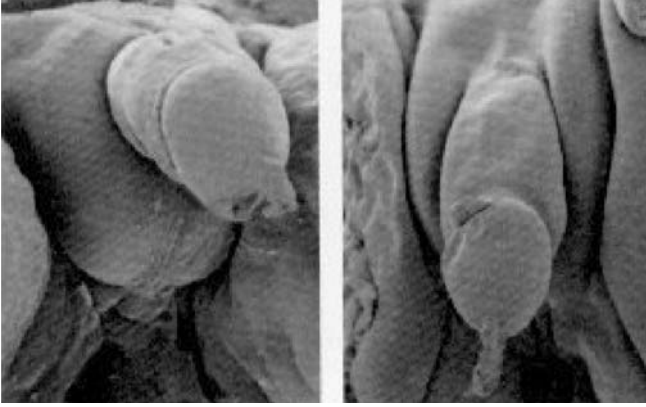
Mikropenis patolojisinin anlaşılması için penis gelişiminin bilinmesi gerekmektedir. Buna göre normal Y kromozomu, normal hipotalamo-hipofizer-gonadal aks ve normal reseptör fonksiyonları varlığında penis gelişimi androjenlere bağımlı ve androjenlerden bağımsız olmak üzere gelişmektedir (8). İntrauterin dönemde penisin ilk olarak ortaya çıktığı 8. haftaya genital tüberkül fazı denilmektedir. Bundan sonra penisin silindirik olmaya başladığı ve üretranın geliştiği fallik faz gelmektedir. Bu iki evre 8 ile 12. haftalar arasında plasental HCG etkisi altında gerçekleşmektedir (2). Bu hormona testislerden testosteron yanıtının olması önemlidir ve 8-12 haftalar arasında testislerden testosteron cevabında LH'nin etkisinin olmadığı düşünülmektedir (2). Testisler 6. haftada oluşmaya başlarken, 7. haftada LH hücreleri testiste belirmeye başlar ve 8. haftadan itibaren ise bu hücreler fonksiyon görmeye başlarlar (9). Genital tüberkül ve fallik evrelerde penis henüz tam olarak normal yapısına kavuşmamıştır (Resim 1). Bu

Tablo 1. Çocuklarda belirli yaşlar için tespit edilen ortalama penis büyüklükleri (3)

Yaş	Ortalama±SD	Ortalama- 2.5 SD
Yenidoğan-30 hafta	2.5±0.4	1.5
Yenidoğan-34 hafta	3.0±0.4	2.0
0-5 ay	3.9±0.8	1.9
6-12 ay	4.3±0.8	2.3
1-2 yaş	4.7±0.8	2.6
2-3 yaş	5.1±0.9	2.9
3-4 yaş	5.5±0.9	3.3
4-5 yaş	5.7±0.9	3.5
5-6 yaş	6.0±0.9	3.8
6-7 yaş	6.1±0.9	3.9
7-8 yaş	6.2±1.0	3.7
8-9 yaş	6.3±1.0	3.8
9-10 yaş	6.3±1.0	3.8
10-11 yaş	6.4±1.1	3.7
Erişkin	13.3±1.6	9.3



Resim 1: İntrauterin dönemde 8-12. haftalar arasında normal morfolojik görünümünü tamamlamamış penis görülmektedir.



Resim 2: İntrauterin dönemde 12. haftadan itibaren morfolojik olarak normal yapıdaki penis görülmektedir.

nedenle bu evrelerde meydana gelecek patolojiler peniste şekil bozuklukları, interseks ve belirsiz genitalya ile sonuçlanmaktadır. 12. hafta ile birlikte fetal hipofiz görevi plasental HCG'den devralmaktadır. Testislerden de yeterli testosteron cevabı ile birlikte penis gelişimi morfolojik olarak tamamlanır ve kalan haftalarda penis büyümeye başlar (Resim 2) (6,7,9). Bu bilgiler ışığında mikropenis ile ilgili patolojilerin 12. haftadan sonra ortaya çıkan hormonal bozukluklara bağlı olabileceği söylenebilir (10). Erkek genital organların gelişiminde önemli olan testosteron ve dihidrotestosteronun (DHT) rollerini mikropenis patolojisinin anlaşılması için belirtmek gerekmektedir. Bu iki hormon aynı reseptöre bağlanmasına rağmen farklı fonksiyonları yerine getirmektedirler. Buna göre testosterondan duktus deferens, vas deferens, epididim, seminal veziküller ve ejakülatuar kanallar oluşurken bu hormondan 5- α -redüktaz etkisi ile oluşan DHT, prostat ve üretranın oluşumu ile birlikte eksternal genital organların erkek yönünde gelişimine yani maskulinizasyona neden olmaktadır (2,8,9). Testosteronun intrauterin dönemden puberteye kadar izlediği bir salınım periyodu bulunmaktadır. Buna göre penisin ilk olarak ortaya çıktığı 8. haftadan itibaren artarak 20. haftaya kadar yükselişini sürdürür. Yirmi hafta ile doğum sonu ikinci haftaya kadar özellikle maternal prolaktin ve steroidlerin etkisine bağlı olduğu düşünülen inhibitör mekanizma ile azalarak düşük seviyelerde seyreder. Doğum sonu 2. haftadan itibaren bu inhibitör faktörlerin ortadan kalması ile birlikte yeniden yükselerek doğum sonu 6. aya kadar yüksek seviyesini korur. Doğum sonu 6. aydan itibaren hormonlar puberteye kadar penis ile birlikte bir uyku periyoduna girerek bazal seviyelerde seyrederler. Hatta bu dönemde kızlarda ve erkeklerde öl-

çülen hormon seviyeleri benzerdir (2,6).

Testosteronun intrauterin dönemde 20 hafta ile doğum sonrası 2. haftalar arasında düşük olduğunun bilindiği evrede bile penis gelişiminin devam etmesi ve doğum sonu dönemde penis gelişiminin %18-20'sinin testosteronun bazal düzeylerde iken devam etmesi androjen dışı faktörlerden büyüme hormonu ve glukokortikoidler gibi faktörlerin penis gelişiminde önemli olabileceğini göstermektedir (8,11,12,13).

Mikropenis etiyolojisi 4 gruba ayrılarak incelenmektedir.

1. Hipogonadotropik hipogonadizm (Hipotalamus-hipofiz bozukluğu)
2. Hipergonadotropik hipogonadizm (Gonadal bozukluk)
3. Testosteron etki defektleri
4. İdiyopatik (2,8)

1. Hipogonadotropik hipogonadizm (Hipotalamus-hipofiz)

Hipotalamo-hipofizer bölgede yetersiz gonadotropin salgılanmasına (hipogonadotropin) bağlı olarak testislerden yetersiz hormon (hipogonadizm) üretimi şeklinde görülen hipogonadotropik hipogonadizm (sekonder testiküler yetmezlik) tüm mikropenis olgularının etiyolojisinin %50'sini oluşturmaktadır (2). Bu grupta etiyolojide pek çok faktör yer almaktadır;

1. Kallman sendromu: Anosmi, hiposmi
2. İzole GnRH, LH yetmezliği
3. Prader-Willi sendromu: Hipotoni, obezite, mental retardasyon
4. Laurence-Moon-Biedl sendromu: Retinitis pigmentosa, polidaktili, mental retardasyon ve hipogonadizm
5. Rud Sendromu: Mental retardasyon, epilepsi, iktiyozis
6. CHARGE sendromu: Kolobom, koanal atrezi, mental retardasyon, kardiyak bozukluk
7. Orta beyin defektleri
8. Konjenital hipofizer agenezi ve hipoplazi
9. MORM sendromu: Mental retardasyon, retinal bozukluk, mikropenis (2,8,6,14,15)

Bu grupta en çok idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm olarak ta bilinen izole GnRH yetmezliği ile Kallman sendromu bulunmaktadır. İzole GnRH yetmezliğinde neden tam olarak bilinmemektedir. Fertil önikoid sendrom olarak bilinen izole LH yetmezliğinde ise FSH seviyeleri normaldir.

2. Hipergonadotropik hipogonadizm (Gonadal)

Primer olarak testislerden yetersiz testosteron üretimi-ne (hipogonadizm) ikincil olarak aşırı gonadotropin salgı-lanması (hipergonadotropik) ile karakterize olan hipergo-nadotropik hipogonadizm (primer testiküler yetmezlik) olgularının oranı %25'dir. Bu grupta temel olarak LH hü-crlerinin matürasyonunda defekt bulunmaktadır (8,14). Etiyolojik faktörler;

1. Klinefelter sendromu (47 XXY)
2. Testiküler regresyon sendromları (agenezi, disgenezi)
3. LH reseptör defektleri
4. Kaybolan testis sendromu, anorşi
5. Noonan sendromu: Boy kısalığı, ensede düşük saç çiz-gisi, yele boyun, kubitus valgus, pektus ekskavatum
6. Down sendromu olarak bilinmektedir (6,7,16,17,18).

Literatürde mikropenis ile ilgili nispeten sık görülen bu faktörlerden başka oldukça nadir görülen trizomi 9 moza-ik sendromu, trizomi 8, 13, 18, Williams sendromu, Short Rib Polidaktili sendromu, Walker-Warburg sendromu, Popliteal ptergium sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendro-mu, Pallister-Hall sendromu, Seckel sendromu, Meckel Gruber sendromu, Neu-Laxova sendromu, Johanson-Bliz-zard sendromu, Marden-Walker sendromu, 4q, 9q dupli-kasyonu, Langer-Giedion sendromu, 18q, 9p delesyonu, Hallerman-Streiff sendromu, Wiedemann sendromu, Car-penter sendromu, Fanconi sendromu, EEC sendromu Bör-jeson-Forssman-Lehman sendromu, Acrodysostosis sendromu, Juberg-Marsidi sendromu, XXY, XXXY, XXXXY, YYY, Brachman-De lange sendromu, ATR-X sen-dromu, Varadi sendromu, Robinow sendromu, Mobius sendromu, Martsof sendromu gibi sendromlar tanımlan-mıştır (2,8,14). Bu sendromların çoğunda majör kromozo-mal bozukluklara bağlı olarak iskelet sistemi ve mental ya-pıya ait defektler bulunmaktadır. Bu olgularda mikropen-isten ziyade bu bozukluklar tedavide öne çıkmaktadır. Bu sendromlar içerisinde yüz ve kranial anomalisi olanlar-da hipotalamo-hipofizer bozukluk olduğu düşünülmekte, diğerlerinde de primer testiküler yetersizlik olabileceği ileri sürülmektedir. Birçoğunda ise mikropenisin primer nedenleri konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

3. Testosteron etki defektleri

Burada hipotalamus-hipofiz ve testislerde herhangi bir

patoloji olmamasına rağmen testosteronun etkisinde de-fekt olduğu görülmektedir. Birkaç alt başlık altında ince-lenmektedir (6,19). İkinci kromozom üzerinde bulunan 5- α -redüktaz yetersizliğinde testisten üretilen testosteron, eksternal genitalerin erkek yönünde gelişimini sağlayan DHT'a dönüşmeyeceği için mikropenis gelişmektedir. Ancak bu bozukluğun izole mikropenis şeklinde olması son derece nadirdir ve çoğunlukla belirsiz genitalya ve in-terseks ile birlikte görülmektedir. Literatürde en geniş se-rilerde bile izole mikropenis oranı %11.1 olarak belirtil-mektedir (20). Xq11-12 kromozomunda bulunan andro-jen reseptörlerindeki mutasyona bağlı olarak görülen an-drojen reseptör defektinde androjen aktivitesinin engel-lenmesi sözkonusudur. Genel olarak 20000-64000 canlı doğumda bir görülen bu bozukluk komplet ya da inkom-plet şekilde olabilmektedir. Çoğunlukla komplet olarak gö-rüldüğü için interseks ve belirsiz genitalya ile birliktedir. Bu bozuklukta mikropenis görülme oranı daha az olup %0.02 olarak bildirilmektedir ve 1993 yılına kadar yalnız-ca 50 olgu bildirilmiştir (20,21,22). Bundan başka büyü-me hormonu ile büyüme hormonunun intrasellüler etki-sinden kısmen sorumlu olan insülin benzeri büyüme fak-törünün androjenlerin yapımını artırdığı, 5- α -redüktazın etkisini artırdığı ve androjenlerin uç organlara yanıtını ar-tırdığı dolayısı ile bu hormonların eksikliğinde göreceli olarak androjen duyarsızlığının olabileceği yapılan çalış-malarda gösterilmiştir (6,7,8).

4. İdiyopatik mikropenis

Hipotalamo-hipofizer ve gonadal fonksiyonların normal olduğu, androjen reseptör bozukluğunun olmadığı buna karşın mikropenis saptanan olgular idiyopatik mikropenis olarak bilinmektedir. Bu bozuklukta gonadotropin uyarısı-nın gecikmesinde sorun olduğu ileri sürülmektedir (8).

Adrenal kaynaklı hormonlar ise zayıf etkili oldukları için nadiren mikropenis etiyojisinde yer almaktadırlar. Bir çalışmada konjenital adrenal hiperplazisi olan hastalar-da mikropenis görülme oranı %5 olarak bildirilmiştir (23).

Tanıda çocuk endokrinoloji uzmanı, üroloji uzmanı, ge-netik uzmanı ve çocuk cerrahının içinde olduğu multidisip-liner bir çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Öyküde infertilite, inmemiş testis, hipospadias gibi androjen reseptör defekti ve testis patolojisini düşündüren bozukluklar ile majör kro-mozomal bozukluklar gibi genetik geçişi düşündüren has-

talıklar dikkatle değerlendirilmelidir (2,14). Penis, dorsalde ramus pubisten itibaren düz ve rijit bir cetvel aracılığı ile ramus pubise bastırıp glans penis çekilerek prepusyum dik-kate alınmadan glans penis ucuna kadar ölçülmelidir (Schonfeld yöntemi). Testislerin lokalizasyonu incelenmeli ve testislerin olmadığı durumlarda testiküler disgenetik do-ku ve dolayısı ile malignite riski akılda tutulmalıdır. Puber-tede gecikme olması ve beraberinde sağırılık olması Kall-man Sendromunu düşündürür. Aşağıda belirli semptomlar ile ilgili olarak en sık görülen sendromlar sıralanmaktadır.

Görme bozukluğu: Laurence-Moon-Biedl-CHARGE sendromları

Koku bozukluğu: Kallman sendromu, Rud sendromu

Fetal hareketlerde azalma, tonus kaybı: Prader-Willi sendromu

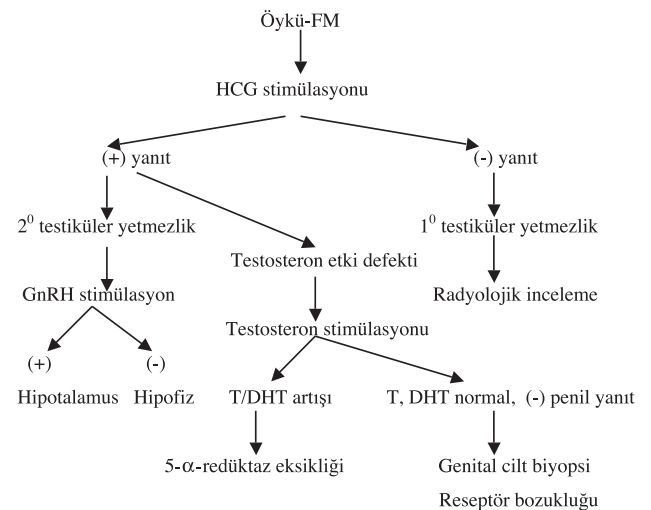
Yüz bulguları: Kromozom veya kraniyum defektleri

Kısa boy, obezite: Prader Willi-Laurence-Moon-Biedl sendromları

Polidaktili, sindaktili: Laurence- Moon-Biedl, Carpen-ter sendromları (2,8,14,24)

Bu incelemelerden sonra hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın normal işleyişini anlamak için FSH, LH, testosteron gibi hormonlar istenmelidir. Gerekğinde anterior hipofiz hormonlarını gösteren ACTH, GH, Tiroid Bağlayan Globin ve prolaktin değerlendirilmelidir. Bu hormonların incelenmesi sonucu; Yüksek FSH, LH ve düşük testosteron primer testiküler yetersizliği, düşük FSH, LH, ve testosteron sekonder testiküler yetmezliği, artmış LH, FSH testosteronun etkisinde defekt olduğunu, normal FSH, LH ve testosteron ise idiyopatik mikropenis düşündürmektedir (2,8,14). Ancak sonuçları değerlendirmek her zaman bu kadar kolay olamamaktadır. Özellikle doğum sonu 6. ay ile puberte arasında hormon düzeylerinin düşük olması, bu hormonla-rın incelenmesini neredeyse imkansız hale getirmektedir. Yine doğum sonu 2. hafta ile 6. ay arasında her ne kadar testosteron ve diğer hormon düzeyleri tepe noktasına ulaş-mış olsa da sonuçların her zaman güvenilir olmaması ya da ultrasensitif yöntemlere ihtiyaç duyulması gibi nedenler ile primer patolojiyi ortaya çıkarmak için hormon stimülasyon testleri rutin olarak yapılmaktadır (25). Bu test primer ola-rak HCG verilmesi ile testislerden testosteron yanıtının de-ğerlendirmesini içermektedir. Literatürde 10'un üzerinde protokol bildirilmesine rağmen 100 IU/kg intramusküler 48 saat arayla 3 kez HCG verilmesi ve sonrasında testoste-ron düzeylerine bakılması esastır. Burada bazal testosteron

düzeylerinde 10 kat artış olması pozitif olarak kabul edil-mektedir (2,8,26,27). Buna yanıt yoksa bazen 6 hafta bo-yunca haftada 5 kez HCG uygulanmasını içeren kronik HCG testi de uygulanmaktadır. Bazı çalışmalarda infantil ve ne-onatal dönemde üç haftalık aralar ile 3 kez ölçülen LH ve testosteron sonrası LH artışı ve buna yanıt olarak 100 ng/ml testosteron artışı olması anlamlı kabul edilmektedir. Çocukluk döneminde ise bu oran 300 ng/dl olarak kabul edilmektedir (8). HCG verilmesi sonrası testislerden yeter-siz testosteron yanıtı alınıyorsa primer testiküler yetersizlik düşünülüp alta yatan nedenler biyopsi, radyolojik tetkikler, kromozomal araştırmalar ve gerektiğinde cerrahi eksplo-rasyonla incelenmelidir. Eğer HCG testine pozitif yanıt alı-nırsa bu iki durumu göstermektedir. Buna göre ya testisler-den testosteron üretildiği halde etkisinde defekt vardır ya da hipotalamo-hipofizer bölgede yetersiz gonadotropin salınımı bulunmaktadır. Bunu anlamak için önce GnRH sti-mülasyon testi yapılmalıdır. Eğer 2.5 µg/kg GnRH veril-mesi sonrası hipofizden yeterli LH yanıtı alınıyorsa bu soru-nun hipotalamustan kaynaklandığını, yeterli LH salınımı yoksa sorunun hipofizden kaynaklandığını düşündürür. Testosteronun etki defektini öğrenmek için 15 ng/dl tes-tosteron, 3 haftada bir 3 kez olmak üzere intramusküler olarak verilir. Bu test sonucu testosteron artıyor, DHT art-mıyor ve penil yanıt yoksa sorunun 5-α-redüktaz yetersiz-liğinden kaynaklandığı düşünülür. Eğer testosteron stimü-lasyon testi sonrası hem testosteron hem de DHT artması-na rağmen penisten yeterli yanıt yoksa androjen reseptör defekti olabileceği düşünülerek genital cilt biyopsisinin alı-nıp reseptör fonksiyonlarının fibroblast hücre kültürlerinde incelenmesi gerekmektedir (Şekil 1) (2,14,16,17,18).



Şekil 1: Mikropenis tanısında izlenen algoritm görülmektedir.

İzole büyüme hormonu eksikliğinde büyüme hormonu stimülasyonuna yetersiz yanıt alınmaktadır. Buna karşın büyüme hormonu reseptör bozukluğu varsa büyüme hormonu seviyeleri yüksek saptanacaktır (28,29). Mikropenis yakınması olan bütün çocuklarda rutin kromozom anomalisi majör kromozomal defektler, Klinefelter sendromu ve diğer sendromları ayırt etmek için yapılmalıdır (14). Hipogonadotropik hipogonadizmlili olguların bir kısmında böbrek displazisi ve agenezisi birlikteliği olduğundan böbreğin ultrasonografik olarak ya da gerekirse sintigrafi ile değerlendirilmesi esas olmalıdır. İleri değerlendirmeler ise kromozomal analizler ile belirli sendromlara özgü KAL1, KAL-2, HESX-1, LHX-3, PROP-1, PHF6X, FGFR1, GNRHR, SNRPN, LEP, LEPR ve DAX-1 gibi genlerin incelenmesini içermelidir (2,8,14,19,20,21). Burada puberte gecikmesinin yapısal olup olmadığını anlamak sorun teşkil edebilmektedir. Her ne kadar literatürde tanımlandığı üzere puberte gecikmesi olanlarda başka sistemlerde anlamlı patolojilerin olmaması, aile öyküsünün %60 pozitif olması, malnütrisyon ve sistemik bozukluk öyküsünün olmaması ve kemik yaşının geri olması yapısal gecikmeyi düşündürmesine rağmen asıl tanı koydurucu olan testosteron (100 mg.) stimülasyon testidir (22). Burada 100 mg. testosteron ayda bir olmak üzere 6 ay boyunca verilir. Puberte sağlandıktan sonra testosteron kesilir. Yapısal bozukluk ise puberte devam eder. Hipotalamo-hipofizer bozukluk söz konusu ise yeniden puberte duracaktır. Hipotalamo-hipofizer yetmezlik bozukluğunun saptanması için kranial MR incelemesi de önerilmektedir. Mikropenis etiolojisinin primer testiküler yetmezlik düşünülüyorsa testisleri saptamak için laparoskopik inceleme de yapılabilir.

Tedavide iki görüş bulunmaktadır. Buna göre erken tedaviyi savunanlar penisteki 5- α -redüktaz aktivitesi ile androjen reseptörlerinin penisin matürasyonu ile birlikte azalacağını dolayısı ile erken tedavi edilmesi ile androjenlerin pik yaptığı zamanın kaçırılmayacağını iddia etmektedirler (30,31,32). Yine erken tedaviyi savunanlar çocukta psikolojik travmanın da önlenebileceğini ileri sürmektedirler. Geç tedaviyi savunanlar ise ne kadar erken tedavi verilirse verilsin penisin genetik programındaki koda uygun olarak hareket edeceğini ve yeniden mikropenis oluşacağını ileri sürmektedirler. Yine erken tedavinin androjen reseptörlerini azaltarak geç dönemde verilen tedaviyi olumsuz yönde etkileyeceğini ileri sürmektedirler (33,34). Diğer büyüme faktörleri tam olarak oluşmadığından erken

verilen tedavinin bu faktörler ile sinerjistik etki sağlayamayacağı ve buna bağlı olarak etkin tedavi yapılamayacağı da savunulmaktadır. Sonuçta yapılan klinik ve deneysel çalışmaların çoğunda tedaviye puberte ile başlanmasının uygun olacağı, erken dönemde tedavi planlanıyorsa bu sürenin androjenlerin tepe yaptığı 0-6 ay arasında olması gerekliliği vurgulanmaktadır. Doğum sonu 6 ay ile puberte arasında ise araştırmacılar hormon düzeyleri düşük olduğu için tedavinin başarısızlıkla sonuçlanacağını belirtmektedirler. Böyle bir durumda ancak aile çok isterse gerekli açıklamalardan sonra tedavi verilebilir. Eğer yenidoğan döneminde ilk birkaç günde mikropenis saptanmışsa derhal anterior hipofiz fonksiyonları ve bununla ilişkili olarak hormon düzeyleri, glukoz ya da elektrolitler istenmelidir. Multipl anterior hipofizer yetmezliğinin hayati tehlike içermesi nedeni ile erken tanı çok önemlidir. Tanıyı takiben hızla hipoglisemi ve elektrolit dengesizliği düzeltildikten sonra hayati önem sırasına göre glukokortikoidler, tiroid ve büyüme hormonları sırasıyla uygulanmalıdır (14). Puberte ile birlikte androjen yerine koyma tedavisi verilmelidir. İzole büyüme hormonu yetersizliğinde ise önce puberteye kadar yüksek doz büyüme hormonu (5 mg./kg), puberte ile birlikte ise fizyolojik ihtiyaçları karşılayacak şekilde 0.1 mg/kg büyüme hormonu verilmelidir (35). Hipotalamus, hipofizer ya da testisteki primer bozukluğa bağlı görülen mikropenis olgularında testosteron (testosteron enantat, propiyonat) tedavisi verilmelidir. Testosteron 50 mg. ayda bir 6 ay boyunca intramusküler olarak verilerek çocuk aylık aralarla takip edilmelidir (27,28,36). Altıncı ayın sonunda eğer yeterli cevap alınmazsa yeniden aynı doz testosteron verileceği gibi gerektiğinde doz 100 mg. olacak şekilde artırılarak 6 ay verilebilir. Penis büyüklüğünün derecesi ve testosteronun kan düzeylerine göre idame tedavisi sürdürülür. Tedavide bundan başka oral ya da topikal testosteron uygulamaları ile DHT uygulamaları bildirilmişse de özellikle oral ilaçların karaciğere olan toksik etkileri ve jellerin absorpsiyonlarının etkili olmaması ile hastaların enjeksiyonu tercih ettikleri anlaşılmıştır (37,38). Hipotalamo-hipofizer bölgeden kaynaklanan bozukluklarda tedavide HCG (500, 1000, 1500 IU) verilmesi de düşünülmesine rağmen HCG'nin kısa yarılanma ömrüne sahip olması ve buna bağlı olarak sık tekrar edilmesi ve pahalı olması gibi nedenler ile intramusküler testosteron tedavisinin daha uygun olduğu anlaşılmıştır (2). 5-alfa redüktaz yetersizliğinde ise DHT olu-

şamadığı için bu olgulara glans penise uygulanan DHT jeli (andractim) 0.15-0.33 mg/kg 3-4 ay boyunca hergün verilebilir (39). Bu tedavi ile sınırlı hasta sayısına sahip çalışmalarda %71-100 arasında başarı bildirilmiştir (39,40,41). İdiyopatik mikropenis olgularında ise çoğu hastanın pubertede spontan olarak düzelmesi nedeni ile erken dönemde tedavi önerilmez. Spontan düzelmeyen olgularda 50 ya da 100 mg. testosteron aylık periyotlar ile 6 ay boyunca verilmelidir. Mikropenis olgularında infertilite ve testisler sıklıkla tartışılmaktadır. Bu olguların büyük bir kısmında testisler normaldir. İnmemiş testisi olanlarda erken dönemde HCG ile cevap yoksa orşiopeksi operasyonu yapılabilir. Bu çocuklarda fertilite isteği 16 yaşına kadar genellikle sık karşılaşılan bir durum değildir. Yine de eğer pubertenin olduğu 14-16 yaş arası fertilite isteniyorsa erişkin protokolünde olduğu gibi HCG+FSH ya da testosteron+HMG tedavileri uygulanabilir. Erken dönemde verilen HCG'nin ya da sadece HCG verilerek mikropenis olgularını tedavi etmenin spermatogenez üzerine olan olumlu etkilerini gösterecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu konuda sadece Main ve ark.'ları olgu sunumu şeklinde bildirdikleri çalışmalarında mikropenis yakınması olan bir çocuğu rekombinant FSH ve LH ile tedavi ettiklerini ve penis ile testiste anlamlı oranda büyüme sağladıklarını bildirmektedirler. Ancak bu çocukta spermatogenezin gelecekte nasıl olacağı bilinmemektedir (42).

Mikropenisli çocuklarda penil ereksiyonların çoğunlukla normal olduğu bilinmektedir (43,44). Peroviç ve ark.'nın ortalama yaşları 5.7 yıl olan 672 hasta üzerinde yaptığı çalışmada PGE1 uygulamasına hastaların pozitif yanıt verdiği gösterilmiştir (44). Reilly ve Woodhouse'un çalışmalarında da mikropenisli olguların %75'inde normal seksüel fonksiyonlar saptanmıştır (45,46). Bu olguların büyük kısmı normal evlilik yapmaktadırlar (47). Bununla birlikte %50'sinin dış görünümünden rahatsız oldukları ve %0-35 oranında da homoseksüel ya da biseksüel tercih yaptıkları anlaşılmaktadır (48,49). Mikropenis ile ilgili cerrahi girişimler korpus dokusunun yeniden oluşturulmasındaki zorluklar nedeni ile sınırlıdır. Bu nedenle korpusların pubisten uzatılması ya da cill flepleri ile fallus oluşturulması düşünülebilir (2,49). Penis çapını artırmak için yağ dokusu implantasyonu düşünülebilir. Burada iyi sonuçlar bildirilmişse de nihai sonuçlar tatmin edici değildir. Ayrıca bu girişimler sonrası penis dokusu normal hissini kaybedilmektedir.

HCG stimülasyonuna erken dönemde yanıt vermeyen olgularda ise aileye özellikle ilk 2 yaşta olmak üzere mutlaka cinsiyet tayini danışmanlığı verilmelidir. Ancak genel olarak komplet korpus kavernozum agenezisi olmayan olgularda cinsiyet değişimi önerilmemektedir. Çoğu aile puberte sonrası cerrahi rekonstrüksiyonu düşünerek çocukların erkek yönünde kalmasını istemektedirler.

Kaynaklar:

1. Favorito LA, Cardinot TM, Morais AR, Sampaio FJ. Urogenital anomalies in human male fetuses. *Early Hum Dev* 2004;79:41-47.
2. Aaronson IA. Micropenis: medical and surgical implications. *J Urol* 1994;152:4-14.
3. Lee PA, Mazur T, Danish R, Amrhein J, Blizzard RM, Money J, Migeon CJ. Micropenis. I. Criteria, etiologies and classification. *Johns Hopkins Med J* 1980;146:156-163.
4. Tuladhar R, Davis PG, Batch J, Doyle LW. Establishment of a normal range of penile length in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 1998;34:471-473.
5. Fok TF, Hon KL, So HK, Wong E, Ng PC, Chang A, Lau J, Chow CB, Lee WH. Hong Kong Neonatal Measurements Working Group. Normative data of penile length for term Chinese newborns. *Biol Neonate* 2005;87:242-245.
6. Lian WB, Lee WR, Ho LY. Penile length of newborns in Singapore. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:55-62.
7. Cheng PK, Chanoine JP. Should the definition of micropenis vary according to ethnicity? *Horm Res* 2000;55:278-281.
8. Yaman O. Mikropenis. *Erkek ve kadın cinsel sağlığı*. 2006;411-425.
9. Lee PA, O'Dea LS. Primary and secondary testicular insufficiency. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:1359-1387.
10. Ludwig G. Micropenis and aparent micropenis- a diagnostic and therapeutic challenge. *Andrologia* 1999;31:27-30.
11. Setian N, Aguiar CH, Galvao JA, Crivellaro CE, Dichtchekian V, Damiani D. Rathke's cleft cyst as a cause of growth hormone deficiency and micropenis. *Childs Nerv Syst* 1999;15:271-273.
12. Hamilton J, Blaser S, Daneman D. MR imaging in idiopathic growth hormone deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1609-1615.
13. Hopp M, Rosenbloom AL, Griffiths J, Kgwete S, Vaccarello MA. Growth hormone receptor deficiency (Laron syndrome) in black African siblings. *S Afr Med J* 1996;86:268-270.
14. Elder JS. Congenital anomalies of the genitalia. *Campbell's urology*. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein aj, Editors, Volume 8, Saunders company, 1998;2123-2124.
15. Soliman AT, Rajab A, Alsalmi I, Bedair SM. Recessive Robinow syndrome: with emphasis on endocrine functions. *Metabolism* 1998;47:1337-1343.
16. Dissanevate P, Warne GL, Zacharin MR. Clinical evaluation in isolated hypogonadotrophic hypogonadism (Kallmann syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:631-638.
17. Ragan DC, Casale AJ, Rink RC, Cain MP, Weaver DD. Genitourinary anomalies in the CHARGE association. *J Urol* 1999;161:622-625.
18. Hampshire DJ, Ayub M, Springell K, Roberts E, Jafri H, Rashid Y, Bond J, Riley JH, Woods CG. MORM syndrome (mental retardation, truncal obesity, retinal dystrophy and micropenis), a new autosomal recessive disorder, links to 9q34. *Eur J Hum Genet* 2006;14:543-548.
19. Brinkmann A, Jenster G, Ris-Stalpers C, van der Korput H, Bruggenwirth H, Boehmer A, Trapman J. Molecular basis of androgen insensitivity. *Steroids* 1996;61:172-175.
20. Gad YZ, Nasr H, Mazen I, Salah N, el-Ridi R. alpha-reductase deficiency in patients with micropenis. *J Inheret Metab Dis* 1997;20:95-101.

21. Hasegawa T, Matsuo N. Micropenis and the 5 α -reductase-2 (SRD5A2) gene: mutation and V89L polymorphism analysis in 81 Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3431-3436.
22. Deeb A, Mason C, Lee YS, Hughes IA. Correlation between genotype, phenotype and sex of rearing in 111 patients with partial androgen insensitivity syndrome. *Clin Endocrinol* 2005;63:56-62.
23. Levy JB, Husmann DA. Congenital adrenal hyperplasia: is there an effect on penile growth? *J Urol* 1996;156:780-782.
24. Menon PS, Khatwa UA. The child with micropenis. *Indian J Pediatr* 2000;67:455-460.
25. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3122-3127.
26. Kolon TF, Miller OF. Comparison of single versus multiple dose regimens for the human chorionic gonadotropin stimulatory test. *J Urol* 2001;166:1451-1454.
27. Adiyaman P, Ocal G, Berberoglu M, Ayca Z, Evliyaoglu O, Cetinkaya E. Plasma testosterone response at 1st and 4th day after short- and long-term hCG stimulation test. *Turk J Pediatr* 2004;46:309-314.
28. Levy JB, Husmann DA. Micropenis secondary to growth hormone deficiency: does treatment with growth hormone alone result in adequate penile growth? *J Urol* 1996;156:214-216.
29. Jensen RB, Jeppesen KA, Vielwerth S, Michaelsen KF, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 as diagnostic markers of growth hormone deficiency in infancy. *Horm Res* 2005;63:15-21.
30. Husmann DA, Cain MP. Micropallus: eventual phallic size is dependent on the timing of androgen administration. *J Urol* 1994;152:734-739.
31. McMahon DR, Kramer SA, Husmann DA. Micropenis: does early treatment with testosterone do more harm than good? *J Urol* 1995;154:825-829.
32. Tietjen DN, Uramoto GY, Tindall DJ, Husmann DA. Micropenis in hypogonadotropic hypogonadism: response of the penile androgen receptor to testosterone treatment. *J Urol* 1998;160:1054-1057.
33. Tietjen DN, Uramoto GY, Tindall DJ, Husmann DA. Characterization of penile androgen receptor expression in micropenis due to hypogonadotropic hypogonadism. *J Urol* 1998;160:1075-1078.
34. Bin-Abbas B, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size why sex reversal is not indicated. *J Pediatr* 1999;134:579-583.
35. Urzola A, Leger J, Czernichow P. Three cases of congenital growth hormone deficiency with micropenis and hypospadias: what does growth hormone have to do with it? *Horm Res* 1999;51:101-104.
36. Zenaty D, Dijoud F, Morel Y, Cabrol S, Mouriquand P. Bilateral anorchia in infancy: occurrence of micropenis and the effect of testosterone treatment. *J Pediatr* 2006;149:687-691.
37. Buyukgebiz A. Topical testosterone treatment in idiopathic micropenis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;1:334-335.
38. Ishii T, Sasaki G, Hasegawa T, Sato S, Matsuo N, Ogata T. Testosterone enanthate therapy is effective and independent of SRD5A2 and AR gene polymorphisms in boys with micropenis. *J Urol* 2004;172:319-324.
39. Charmandari E, Dattani MT, Perry LA, Hindmarsh PC, Brook CG. Kinetics and effect of percutaneous administration of dihydrotestosterone in children. *Horm Res* 2001;56:177-181.
40. Carpenter TO, Imperato-McGinley J. Variable expression of 5 α -reductase deficiency: presentation with male phenotype in a child of Greek origin. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:318-322.
41. Odame I, Donaldson MD, Wallace AM, Cochran W, Smith PJ. Early diagnosis and management of 5 α -reductase deficiency. *Arch Dis Child* 1992;67:720-723.
42. Main KM, Schmidt IM, Toppari J, Skakkebaek NE. Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. *Eur J Endocrinol* 2002;146:75-79.
43. Lee PA, Houk CP. Outcome studies among men with micropenis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1043-1053.
44. Perovic S, Djordjevic M, Djakovic N. Natural erection induced by prostaglandin-E1 in the diagnosis and treatment of congenital penile anomalies. *Br J Urol* 1997;79:43-46.
45. Woodhouse CR. Sexual function in boys born with exstrophy, myelomeningocele, and micropenis. *Urology* 1998;52:3-11.
46. Reilly JM, Woodhouse CR. Small penis and the male sexual role. *J Urol* 1989;142:569-571.
47. Ludwig G. Micropenis and apparent micropenis--a diagnostic and therapeutic challenge. *Andrologia* 1999;31:27-30.
48. Wisniewski AB, Migeon CJ, Gearhart JP, Rock JA, Berkovitz GD, Plotnick LP, Meyer-Bahlburg HF, Money J. Congenital micropenis: long-term medical, surgical and psychosexual follow-up of individuals raised male or female. *Horm Res* 2001;56:3-11.
49. Perovic S. Phalloplasty in children and adolescents using the extended pedicle island groin flap. *J Urol* 1995;154:848-853.

Penil agenezi tanısı olan çocuklarda falloplasti ve üretroplasti: Başlangıç raporu

De Castro R., Merlini E., Rigamonti W. and Macedo A.,
The journal of urology, vol. 177, 1112-1117, 2007

Penil agenezi 46XY, bilateral fonksiyonel testislere sahip olan erkeklerde oldukça nadir olup 30 milyonda 1 doğumda görüldüğü bildirilmiştir. Bu tablo aileler için yıkıcı olmakta, dişi olarak yetiştirilen bu bebeklerin hem seksüel hem de psikolojik olarak erkek yönüne kaydığı belirtilmektedir. Bu nedenle bu bebekler, penil malformasyonlara yönelik sınırlı bir tecrübeye sahip olunmasına rağmen erkek olarak yetiştirilmelidir. Penil rekonstrüksiyon ise 15 yaşından sonra, dünyada sınırlı merkezlerde uygulanmaktadır. Yazarlar bu çalışmada çocukluk çağında penil rekonstrüksiyon yapılmış 4 hasta hakkında bir ön rapor hazırlamışlardır.

Dört olgu da, XY genetik yapısına sahip, palpe edilebilen testisleri olan hastalardır. Hastalar sevk edildiklerinde 3'üne herhangi bir cerrahi girişim yapılmamış, 1'ine ise bilateral üreterostomi işlemi uygulanmıştır.

Bu 4 hastaya sırasıyla 9 ay, 17ay, 3yaş ve 12 yaşında penil rekonstrüksiyon işlemi uygulanmıştır. Yapılan işlemde ilk olarak pron diz-göğüs pozisyonunda üretra, rektum ön duvarından ayrılmaktadır. Supin litotomi pozisyonunda ise falloplasti ve komplet üretroplasti için 4 kenarlı abdominal cilt flebi ve mesane veya bukkal mukoza serbest grefti kullanılmıştır. Penis boyutları yaş sırasına göre işlem sonrası 3, 4,5, 5,5, 7,5 cm olarak ölçülmüştür. Üç hastaya işlem sonrası suprapubik kateter yerleştirilmiştir. Toplam

işlem ortalama 7 saat olarak hesaplanmıştır. Postoperatif dönem sorunsuz olarak geçirilmiş olsa da her hastanın iyileşme süresi farklı olmuştur. Hastalardan birinin, 5 yıl sonunda mükemmel fonksiyonel ve kozmetik sonuçlara sahip olduğu, ikisinde dorsal yanıklanma ile bunun sonucunda 2 yıl içinde epispadias benzeri üretra gelişimi ve 1 hastanın ise distal üretrada nekroz gelişimi sebebiyle postoperatif 9. ayda skrotal üretrostomi ile miksiyon işlemini gerçekleştirdiği bildirilmiştir.

Penil Agenezi olan hastalar için zıt cinsiyete karar verilmesi, hem karyotip hemde hormonal gelişim açısından uygun olmamaktadır. Erişkin çağda uygulanacak olan falloplasti ile iyi sonuçlar elde edilebilecektir. Yine de genel olarak bu işlem postpubertal evrede ve özel merkezlerde uygulanabilmektedir. Bu metodun potansiyelini belirlemek, fallusun çocukluk çağında büyüme ihtimalini değerlendirmek, tatmin edici ve ileride penil protez yerleştirilmesine imkan sağlayacak boyuta ulaşmasını değerlendirmek için daha uzun ve geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çeviri:

Dr. Evren Süer

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi
Üroloji AD**

25-40 yaş hipertansif ve prehipertansif erkeklerde erektil disfonksiyon sıklığı

Heruti RJ., Sharabi Y., Arbel Y., Socha T., Swartzon M., Brenner G., Justo D.
J Sex Med 4; 596-601, 2007.

Hipertansiyon (HTN), ateroskleroz ve endotelial disfonksiyona neden olduğu için, koroner kalp hastalığı, inme, konjestif kalp yetmezliği, son dönem böbrek yetmezliği ve periferik damar hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca, HTN 40-70 yaş arası erkeklerde pelvik arterler ve penil arterlerde de ateroskleroz ve endotelial disfonksiyona neden olduğundan erektil disfonksiyon (ED) için de bir risk faktörüdür.

2002'de yeni kan basıncı kategorisine göre "pre-hipertansiyon= Pre-HTN" sistolik kan basıncının (SKB) 120-139 mmHg, diastolik kan basıncının (DKB) 80-89 mmHg arasında olması olarak tanımlanmıştır. Grotto ve ark.'na göre pre-HTN sıklığı 21-50 yaş arası erkeklerde %50,6'dır. Pek çok çalışmada, pre-HTN olgularda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada, normal kan basıncı, pre-HTN ve HTN'lu 25-40 yaş arası genç yetişkin erkeklerde ED sıklığının tanımlanması amaçlandı. Ayrıca, bu erkeklerde arteriyel kan basıncı ile ED ciddiyeti arasındaki ilişki de değerlendirildi.

25 yaş ve üzerindeki 3-5 yılda bir periyodik kontrole giden tüm olgulara medikal öykü, mevcut semptomlar, sigara alışkanlığı ve fizik muayeneyi içeren elektronik bir sorgulama uygulandı. SHIM testi de bu elektronik forma ilave edildi. Arteriyel kan basıncı 5 dakikalık istirahat sonrası oturur pozisyonda sol koldan ölçüldü. Ayrıca, kan şekeri ve lipid profili için kan örneği alındı.

SHIM'e verilen yanıtlarda puanı 21 ve altı olan olgular ED olarak kabul edildiler. Bu olgular 3 gruba ayrıldılar: Ciddi ED (1-7), orta ED (8-16) ve hafif ED (17-21).

HTN tanımı 7. Ulusal Komite raporuna göre yapıldı. Normal kan basıncı SKB 120 mmHg, DKB 80 mmHg'nın altında olması olarak kabul edildi. Pre-HTN SKB 120-139 mmHg, DKB 80-89 mmHg olarak kabul edildi. Evre-1 HTN SKB 140-159 mmHg, DKB 90-99 mmHg; Evre-2 HTN SKB 160 mmHg, DKB 100 mmHg'nın üzerinde olanlar olarak kabul edildiler. Ortalama kan basıncı (OKB)

DKB+1/3X(SKB-DKB) formülü ile hesaplandı. Hipertansif ajan kullananlar bu ilaçların ED'ye neden olmasından dolayı çalışmadan çıkarıldılar.

2001-2004 yılları arasında 25-40 yaşları arasında (31,0+/-4,5 yıl) toplam 11.252 erkek değerlendirildi. Bunların 5.860'ı (%52) SHIM formunu doldurdu. Ortalama SHIM skoru 22,8+/-3,1 olarak hesaplandı. Olguların 1.278'i (%21,8) düşük ED skoruna sahipti. Bunların 42'sinde (%0,7) ciddi, 222'sinde (%3,7) orta ve 1.014'ünde (%17,3) hafif ED vardı. Olguların 3.021'i (%51,4) pre-HTN, 554'ü (%9,4) HTN idi. HTN'lu olguların 480'i evre-1, 74'ü evre-2 idi.

Beşyüz elli dört hipertansif erkeğin 127'sinde (%22,9) SHIM skoru 21'in altında idi. Bunların 4'ü (%0,7) ciddi, 25'i (%4,5) orta ve 98'i (%17,7) hafif ED'ye sahipti.

Normal, pre-HTN, Evre-1 HTN ve Evre-2 HTN olguların SHIM skorları arasında istatistiksel fark yoktu. Normotansif, pre-HTN ve HTN olgular arasında ED sıklığı da benzerdi (sırası ile %22,9, %21,3 ve %22,3). Ayrıca, normotansif, pre-HTN ve HTN erkekler arasında hafif, orta ve ciddi ED sıklığı da benzerdi. ED'si olan ve olmayan erkekler arasında pre-HTN ve HTN sıklığı bakımından da fark yoktu.

Ayrıca, SKB, DKB ve OKB ile SHIM skoru arasında ilişki saptanmadı.

Daha önce yapılan çalışmalarda ED'si olan erkeklerde HTN sıklığı %43,2-46,5 arasında bildirilmiştir. Ayrıca, orta-yaş hipertansif erkeklerde ED sıklığı normotansif orta-yaş erkeklerden daha yüksektir ve HTN 40-70 yaş arası erkeklerde ED ile birliktedir. Daha önce pre-HTN ve HTN 25-40 yaş grubu erkeklerde ED sıklığı değerlendirilmemiştir. Yapılan bu çalışmada, 25-40 yaş arası HTN ve pre-HTN'li erkeklerde normotansifler ile karşılaştırıldığında ED sıklığı artmamıştır.

Doumas ve ark.'na göre orta yaş erkeklerde ED sıklığı HTN süresi ile artmaktadır. Bu çalışmada değerlendirilme-

miş olmakla birlikte HTN süresi ileri yaşlarda bu olgularda HTN sıklığının artmasına neden olabilecektir.

Sonuç olarak, hipertansif genç erkeklerde ereksiyon kalitesi iyi olsa da zaman içinde bu durumun değişebileceği akılda tutulmalı ve hipertansiyon konusunda dikkatli

olunmalıdır.

Çeviri:

Prof. Dr. M. Murad Başar

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erektile disfonksiyonu olan erkeklerde hipogonadizm ağır depresyon semptomları ile birlikte

Makhlouf AA, Mohamed MA, Seftel AD and Niederberger C
International Journal of Impotence Research (2007), 1-5

Yaşlanan erkeklerde kademeli olarak testosteron (T) düzeyi azalmakta ve 60 yaşın üzerindeki erkeklerin yaklaşık olarak %20'sinde hipogonadizm oluşmaktadır. T düzeyindeki bu düşüşe paralel olarak erektil disfonksiyon (ED) prevalansında da artış olmaktadır. T tedavisinin erektil fonksiyonu iyileştirdiği ve sildenafille yanıtı artırdığı gösterilmiş bulunmaktadır. Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması (MMAS)'nda yaş ve diğer eşlik eden hastalıklardan bağımsız olarak, depresyonun ED prevalansını 1.8 kat artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca geniş epidemiyolojik çalışmalarda ED'li hastalardaki depresyon prevalansı %11-25 olarak bildirilmesine rağmen, androloji kliniklerinin yaptığı çalışmalarda bu oranlar %25-55'e kadar yükselmektedir. Depresyonun eşlik ettiği ED hastalarında, tedaviyi kesme oranları daha fazla bildirilmiştir. Bu nedenle ED'si olan hastalarda depresyon olup olmaması önem arz etmektedir. Yapılan çalışmalarda hipogonadizm ve depresyon semptomlarının çakıştığı ve hipogonadal erkeklerde depresyon gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada yazarlar, ED kliniğine başvuran hastalarda hipogonadizm ve depresyon semptomları arasında bir korelasyon bulunup bulunmadığını ve hipogonadizm ile depresyon semptomları çakışan hastaların ED için ayrı bir alt grubu oluşturup oluşturmadığını araştırmışlar. Bu amaçla androloji kliniğine ana şikayeti ED olarak başvuran 185 hastadan total serum T düzeyleri bakılmış, hastaların depresyon derecesini saptamak için 'The Center of Epidemiologic Study Depression' (CES-D) sorgulama formu, erektil fonksiyon değerlendirmesi için 5 sorulu IIEF (IIEF-5) sorgulaması yapılmıştır. Çalışma sonunda 157 hasta değerlendirmeye alınabilmiştir. CES-D testinde 16-21 arası skorlar hafif veya reaktif depresyon, 22 ve yukarısı ağır depresyon olarak kabul edilmiştir. Antidepresan ve T tedavisi alan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hastaların yaş ortalaması 53.8±14.7 (21-85) yıl, ortalama IIEF-5 skoru 11.21±6.3 ve ortalama serum T düzeyi 414±205 ng/dl

olarak saptanmıştır. Eşlik eden hastalık olarak, %21 ile en sık diyabetes mellitus bildirilmiş. Hipogonadizm, serum total T'nun 300 ng/dl'nin altında olması olarak kabul edilmiş ve %36 hastada saptanmıştır. Ortanca yaş 53 yıl olarak alındığında, 53 yaşından küçüklerde %26, daha büyüklerde ise %45 hipogonadizm saptanmıştır. Hastaların yaklaşık olarak yarısında (71 hasta) hafif depresyon semptomlarının olduğu bildirilmiştir (CES-D>15). Bunların da 38'inde (Total hastaların %24'ü) CES-D skoru 21'den büyük bulunmuş ve ağır depresyon olarak sınıflandırılmıştır. Ancak ilginç olarak genç hastalarda ağır depresyon oranı daha yüksek bulunmuştur (CES-D > 22 de yaş ortalaması 49.9±10.1 yıl iken < 22 de 55.1±15 yıl). Hipogonadizm ve ağır depresyon arasındaki korelasyon olasılık tabloları ile değerlendirildiğinde, T değerinin 300 ng/dl altında olması durumunda ağır depresyon semptomlarının 1.9 kat arttığı saptanmıştır. Bunun aksine, hafif veya reaktif depresyon skorları ile hipogonadizm arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Depresyon ve hipogonadizm gibi durumların her ikisi de yaşla ilişkili olduğundan, yaş faktörünün katkısını ortadan kaldırmak için 'multivariyate lojistik regresyon modeli' kullanılmıştır. Bu çalışmada yaş faktörünün etkisi düzeltildikten sonra bile, hipogonadizmin istatistiksel olarak anlamlı derecede depresyonu öngördüğü saptanmıştır (P=0.005).

Literatürde ED'si olan hastalarda depresyon semptomlarının sıklığı değişik oranlarda bildirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda bu oranlar en düşük (%12) bulunurken, androloji kliniklerinin çalışmalarında en yüksek (%55) bildirilmiştir. Bu durumun, androloji kliniklerine başvuran olguların daha çok tedaviden yarar görmeyen, daha dirençli, tersiyer hastalar olmasından kaynaklanabileceği şeklinde speküle edilmiştir. Çalışmayı yapan araştırmacılara göre bu çalışmanın eksik yönlerine bakıldığında; birincisi, depresyonun mu ED gelişimine katkıda bulunduğu yoksa organik ED'nin mi depresyona yol açtığı açık değildir. Ay-

nı şekilde hipogonadizm ile depresyon arasındaki ilişki de sebep-sonuç açısından net değildir. İkinci handikap, depresyonu değerlendirmek için yalnızca CES-D testinin kullanılmasıdır. Çünkü bu test klinik çalışmalardan çok, toplum araştırmalarında kullanılır ve skorları çalışmadan çalışmaya değişkenlik gösterebilmektedir.

Sonuç olarak yazarlar özellikle spesiyalize olan kliniklerde ED şikâyeti ile başvuran hastalarda hipogonadizm

ve depresyon saptama olasılığının daha fazla olduğunu ve hipogonadizm+depresyon kombinasyonu olan hastaların ED'nin ayrı bir alt grubu olarak ele alınması gerektiğini vurgulamaktadırlar.

Çeviri:

Doç. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Felçli hastalarda cinsel işlev bozukluğu: Beyin lezyonları ile işlev bozukluğu ilişkisi

J. Jung, S. Kam, S. Choi, S. Jae, S. Lee, J. Hyun,
Urology 71: 99 –103, 2008

Serebrovasküler hastalıklar Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü en sık ölüm nedenidir. ABD istatistiklerine göre 1998 yılında ABD'de 11 milyon kişi inme geçirmiştir. Oluşan sekellerden dolayı inme sonrası hayatta kalan kişilerin hayat kalitesi çok kötüleşmektedir. İnme geçiren hastaların cinsel işlevleri ve cinsel memnuniyet dereceleri yeterince araştırılmamıştır. Yazarlar, inmeli hastalarda cinsel işlev bozukluğunun kliniğini daha iyi anlamak için, cinsel problemlerin karakteristiklerini ve beyindeki lezyonun yerleşim yerinin cinsel işleve olan etkisini araştırmışlardır.

Bu çalışmaya nöroloji ve üroloji polikliniklerine müracaat eden ve en az 6 ay önce bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile doğrulanmış inme öyküsü olan 169 hasta alınmıştır. Hastalar arasında yürüme ve konuşma bozukluğu olanlar ve soru formunu doldurmayı reddedenler çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışma grubundaki hastaların ortalama hastalık süresi 24 ay ve ortalama yaşları 64 yıldır. Kontrol grubu, inme hikâyesi olmayan aynı yaş grubundaki erkeklerden oluşturulmuş ve hastaların MRG ve BT leri incelenerek lezyonun beyinin hangi lobunda ve hangi bölgede olduğu incelenmiştir. Beyindeki lezyonun lokalizasyonu ile cinsel işlev arasındaki ilişki uluslararası erektil işlev indeks (IIEF-5) ve ek sorular kullanılarak değerlendirilmiştir.

İnme grubunda 30 hastada (%27,5) lezyon bir alanda, 13 hastada (%12) iki alanda, 38 hastada (%34,9) 3 alanda, 15 hastada (%13,9) 4 alanda ve 13 hastada (%11,9) 5 alandaymış. Erektil işlev puanı yaşla uyumlu olarak inme grubunda kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulunmuş (IIEF-5 puanı sırası ile 5,89 ve 10,67). İnme hastalığının süresi ile cinsel istek veya ereksiyon işlevindeki azalma arasında önemli bir ilişki saptanmamış. Hasta yaşının ise cinsel işlevdeki bozulma ile önemli derecede ilişkili olduğu görülmüş ve iki veya daha fazla beyin lezyonu olan hastaların erektil işlev skoru tek lezyonu olanlara göre belirgin olarak azalmıştır.

İnme sonrası hastaların çoğunda cinsel ilişki sıklığı ve cinsel isteğin azaldığı ve ejakülasyon bozukluğu olduğu tespit edilmiştir. Cinsel ilişkinin olmamasında en önemli neden cinsel istek yokluğu (%59,4), fiziksel rahatsızlık (%14,4) ve ereksiyonun tam olmaması (%12,6) olarak rapor edilmiştir. İnme hastalarının %91,2'si cinsel işlevi düzeltmek için herhangi bir yöntem kullanmazlarken beklenmedik bir şekilde hastaların %76'sı mevcut cinsel yaşantılarından memnun olduklarını ve %92,8'i inme sonrası cinsel işlev bozukluğu için uzman yardımının gerekli olmadığını söylemişlerdir.

Kontrol grubu yaşlara göre gruplandırıldıktan sonra IIEF-5 skorlarıyla beyin lezyonlarının bulunduğu bölge arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, sağ ponsda yerleşen lezyonlarda IIEF-5 puanlarının düştüğü tespit edilmiş, bununla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sağ serebellumda lezyonu olan hastalarda ejakülasyon bozukluğu daha sık görülmüş ve sol bazal ganglionda lezyonu olan hastalarda cinsel istek önemli derecede azalmıştır.

İşlevsel MRG ile yapılan bir çalışmada Park ve arkadaşları görsel cinsel uyarı sonrası inferior frontal lob, cingulate gyrus, corpus callosum, talamus, caudate nucleus ve inferior temporal lobun aktive olduğunu göstermişlerdir. Mevcut çalışmada da sağ frontal lezyonların ereksiyon bozukluğuna neden olabileceği açıktır. Sonuç olarak erektil işlev, cinsel uyarılma ve ejakülasyon işlevi inme sonrası azalmaktadır fakat inmenin süresiyle cinsel istek veya azalmış erektil işlev arasında önemli bir ilişki saptanmamıştır. Beyinde birden fazla lezyonu olanlarda tek lezyon olanlara göre erektil işlevde önemli bir azalma görülmektedir. Yazarlar, inmedeki beyin lezyonunun sol bazal ganglion ve sağ serebellumda olmasının, cinsel uyarılma ve ejakülasyon bozukluğuyla ilgili olabileceğini ifade etmektedirler.

Çeviri:

Dr. Abdullah Çirakoğlu, Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve erektil disfonksiyon (ED) araştırması için bir hayvan modeli: Hiperlipidemik fare

Rahman NU, Phonsombat S, Bochinski D, Carrion RE, Nunes L, Lue TF.
BJU Int. 2007;100(3):658-63.

AÜSS ve ED yaşlanan erkeklerde sık görülen semptomlardır. Yaşlanma, diyabet, kalp hastalıkları ve çeşitli ilaçlar ED için risk faktörleridir. AÜSS, ED için bağımsız risk faktörüdür. Sadece obstrüktif AÜSS'lerin ED'ye yol açtığı öne sürülmüştür. Araştırmalar ED ve AÜSS'nin gelişiminde ortak mekanizmaların olduğunu göstermektedir. Aterosklerotik fare modelleri, penis ve mesane fonksiyonlarını ayrı ayrı değerlendirmek için geliştirildi. Bu çalışmada AÜSS ve ED için yüksek yağ oranlı diyetle beslenen farelerin iyi bir model olup olmadığı araştırılacaktır.

Çalışma için toplam 24 adet iki aylık erkek Sprague-Dawley fare seçilmiştir. Farelerin 9'u normal, 15'i %2 kolesterol ve %10 domuz yağı içeren diyetle beslenmiştir. Altı ay sonra tüm farelerin ürodinamik çalışma ile mesane ve kavernoza sinir stimülasyonu ile erektil fonksiyonları değerlendirilmiştir. Ürodinamik çalışmada 30 dakika süreyle 0,1 ml/sn miktarda serum fizyolojikle mesane doldurularak dolum fazı incelemesi yapılmıştır. Sonra beş kez işeme siklusu kaydedilmiştir. Ketamin anestezisi altında doğrudan kavernoza elektriksel sinir uyarımı ile bilateral maksimal intrakavernoza basınçlar (ICP) ölçülmüştür. Fonksiyonel çalışmalardan sonra penis, prostat ve mesanede vanilloid reseptör 1 (VR1), purinoseptörler (P2X1, P2X3), alfa1A-adrenoseptör ve tirozin hidroksilaz için immünohistokimyasal boyama yapılmıştır. Dokuların düz kas içeriği monoklonal anti- α -düz kas aktin antikor boyaması ile araştırılmıştır.

Yüksek yağ oranlı diyetle beslenen farelerin serum kolesterol ve LDL düzeyleri kontrollerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Grupların sistemik arteriyel kan basınçları, serum glikoz ve testosteron düzeyleri arasında anlamlı fark yoktur. Kavernoza sinir uyarımı süresince hiperlipidemik farelerin ortalama pik ICP'si (30 cm Su) kontrol grubunkilerden (130 cm Su) anlamlı olarak düşüktür. Hiperlipidemik 15 farenin 12'sinde ve kontrol grubunda 9 farenin birinde dolum fazında mesane aşırı

aktivitesi görülmüştür. Deney ve kontrol grubunda ventral ve dorsal lob prostat histolojisi bakımından fark yoktur. Ancak mesane duvar kalınlığı ve periüretral prostat düz kas oranı hiperlipidemik farelerde kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Hiperlipidemik farelerin prostatında sinir lifleri ve vasküler endotelinde alfa1A-adrenoreseptör antikoruyla boyanma kontrol grubuna göre anlamlı derecede yoğun bulunmuştur. Hiperlipidemik farelerin mesanelerinde daha fazla P2X1, P2X3 antikor ve anti- α -düz kas aktinin boyanmaları saptanmış ve mesane duvarı daha kalın bulunmuştur. Hiperlipidemik farelerde mesane ürotelyumunun ve mesane duvarı sinir demetlerinin VR1 antikor boyanma miktarı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

AÜSS ve ED arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik araştırmalar sürüyor. Azadzo ve arkadaşları erektil ve mesane fonksiyonlarının bozulmasını, aterosklerozun neden olduğu iskemi ve internal iliak arterin endoteliumundaki hasara bağlamıştır. Bu makalenin yazarları önceki çalışmalarında hiperlipidemik farelerin prostatlarının kontrol grubuna göre daha büyük olduğunu ve α -adrenoreseptörlerin AÜSS ile ED arasındaki bağlantıyı sağladığını göstermişlerdir. Bu çalışmada ise hiperlipidemik farelerde ürotelyum ve mesane sinir demetlerinde P2X3 reseptör boyanması yüksek oranda bulunmuştur. Bu hiperlipidemik fare modelinde prostat büyümesi (periüretral kas kalınlaşması), mesane aşırı aktivitesi ve ED saptanmıştır. Bu üç durum için hayvan modelinin kullanılması, sadece ortak nedenleri anlamaya yönelik değil, koruyucu faktörlerin geliştirilmesine ve her iki koşulu da daha iyi tedavi etmeye yardımcı olabilir. Hiperlipidemik fare modeli mesane aşırı aktivitesini ve ED'yi incelemek için kullanışlı bir modeldir.

Çeviri:

Dr. Aytan Kar, Prof. Dr. Ramazan Aşçı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Neferin'in tavşan korpus kavernozum düz kas hücresi sitoplazmasındaki serbest kalsiyum konsantrasyonu üzerine olan etkileri

Chen J, Liu JH, Jiang ZJ, Wang T, Liu B, Yang J, Yin CP, Chen F.
Andrologia, 2007; 39:141-145

Erektile disfonksiyon (ED) sık karşılaşılan ve 40-70 yaş arası erkeklerde %50 ye varan oranlarda görülen bir durumdur. ED güncel farmakoterapisinde oral fosfodiesteraz enzimi tip 5 (PDE-5) inhibitörleri en sık kullanılan ve hastalar tarafından da tercih edilen ajanlardır. Bununla birlikte ED tedavisinde kullanılabilecek yeni ilaçlar geliştirme çalışmaları günümüz tıbbında hala önemli bir çalışma alanını oluşturmaktadır.

Geleneksel Çin tıbbında çeşitli bitki kökleri ve ekstrelerinden yapılan ilaçların ED tedavisinde daha önce etkin olarak kullanıldığı iyi bilinmektedir. Bu ilaçlardan birisi olan neferin (NEF) nelumbo nucifera bitkisinden elde edilen ve ventriküler taşiaritmide etkinliği gösterilmiş bir ajandır. Bundan başka NEF'in, çok düşük dansiteli lipoprotein ve trombosit agregasyonunu engelleyerek vasküler endotelial hücreleri serbest oksijen radikallerinin hasarından koruduğu ve kansere karşı tedaviye yanıtı kuvvetlendirdiği de gösterilmiştir. Bu çalışmada NEF'in kültür ortamındaki tavşan korpus kavernozum düz-kas hücresinde (KKDH) meydana gelen sitoplazmik ve hücre dışı Ca^{++} hareketleri üzerindeki etkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada kullanılan NEF 0.1 mol 1^{-1} HCl'de eritilip Krebs solüsyonu ile dilüe edilerek %99.8 saflığa ulaştırıldı. Doku-daki Ca^{++} konsantrasyonu değerlendirilmesi floresan iyon dijital imaj sistemi (FIDIS) yöntemi ile yapıldı. Erişkin (4-6 aylık) Yeni Zelanda tavşanları sakrifiye edilerek penisleri eksize edildi. Korpus kavernozumlar izole edildikten sonra dokular 1-3 mm'lik parçalara ayrıldı. Kollajenaz ve sığır serumu içeren özel bir solüsyonda 12-18 saat bekletilerek dokular hücrelerine ayrıştırıldı. Beş gün bu ortamda bekletilen hücreler 4-5 sıklıktan sonra kültür ortamına konulup 2 gün sonra ölçümlere tabi tutuldu. Hücre içi Ca^{++} , FIDIS yöntemine göre mikroskopta 340-380 nm dalga boyunda incelenmeyle ölçüldü ve ölçümler her hücre için 6 kez gerçekleştirildi.

Sonuçlarda, NEF'in hücre içi istirahat Ca^{++} konsantrasyonuna anlamlı etkisi olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Buna

karşın KCl ile indüklenen Ca^{++} artışının, 5 dakikalık NEF inkübasyonu sonrası azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$). Benzer şekilde fenilefrin indüksiyonu sonucu meydana gelen Ca^{++} artışının da, 5 dakikalık NEF inkübasyonu sonrası anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$).

Penil ereksiyonda KKDH fonksiyonlarının önemli olduğu ve bu kasların kasılma-gerilme aktivitelerinin hücre içi Ca^{++} düzeyleri ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Birçok nörotransmitter, hormon veya etken maddenin sitoplazmik Ca^{++} konsantrasyonunu düşürerek KKDH gevşemesine ve dolayısıyla ereksiyona yardımcı olduğu da iyi bilinen bir durumdur. Neferinle yapılan bu çalışmada, bu maddenin istirahat halindeki hücre içi Ca^{++} konsantrasyonuna etkisi olmadığı, diğer bir ifadeyle hücre membranından Ca^{++} 'un pasif difüzyonuna etkisi olmadığı gözlemlendi. Fakat, voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarını açarak hücre içi Ca^{++} düzeyini arttıran yüksek hücre içi K^{+} varlığında NEF, hücre içi Ca^{++} konsantrasyonunu anlamlı şekilde düşürmüştür. Bu sonuca göre, neferin KKDH'de voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarını kapatarak, hücre içi kalsiyum düzeylerini düşürmektedir sonucuna varılmıştır. Fenilefrin hücre içi kalsiyum düzeyini α -adrenoseptör bağımlı Ca^{++} kanalını açarak ve hücre içi Ca^{++} havuzundan kalsiyum salgılatarak artırabilmektedir. Bu çalışma sonucunda NEF'in, fenilefrine bağlı artan hücre içi Ca^{++} düzeylerini de anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre NEF, voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarının blokajı, α -adrenoseptör aracılıklı Ca^{++} kanalları ve hücre içi havuzundan kalsiyum salınımını inhibe etmesi mekanizmaları ile KKDH kasılmasını engellemektedir. Neferin'in KKDH üzerindeki etkileri ile ilgili daha fazla çalışmaların yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Çeviri:

Yard. Doç. Dr. Bekir Süha Parlaktaş,

Yard. Doç. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Peyronie hastalığının hücre kültürü modelinde İnterferon-g'nin antifibrinolitik etkisinin araştırılması

Haag SM, Hauck EW, Eickelberg O, Szardening-Kirchner C, Diemer T, Weidner W.
Eur Urol, 2007

Peyronie hastalığının patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Peyronie hastalarının fibrotik plaklarında transforming growth faktör (TGF)-b1 seviyelerinin ekspresyonunun arttığı iyi bilinmektedir. TGF-b1 Peyronie hastalığının patogenezinde önemli bir oynayabilir ve TGF-b, aktivinler ve bone morfogenetik protein (BMP)-2'yi kapsayan TGF-b ailesine ait bir büyüme faktörüdür. TGF-b'nin etkisi kısmen hücre içi uyarı molekülleri olan Smad transkripsiyon faktörleri tarafınca düzenlenir. İnterferon (IFN)-g ise TGF-b uyarımını bozmaktadır. Akciğer fibrozisi gibi fibrotik hastalıklarda bazen IFN-g uygulanmaktadır. Peyronie hastalığında intralezyonal IFN-a-2a ve IFN-a-2b uygulamaları etkili iken IFN-g etkisiz bulunmuştur. Bu çalışmada, IFN-g'nin Peyronie hastalığı olan hastalardan alınan ve TGF-b1 ile uyarılmış fibroblastlar üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Biyopsiler, Peyronie hastalığı olan 16 hasta ile diğer nedenlerle penil cerrahi işlem geçiren 8 kontrol hastasından alınmıştır. Biyopsi dokusundaki fibroblastlar kültüre edilmiş ve kültüre edilmiş fibroblastlar TGF-b1, BMP-2, IFN-g ve bunların çeşitli kombinasyonları ile uyarılmışlardır. Bu fibroblastlardan sitozolik ve nükleer proteinler ekstrakte edilmiştir. Protein ekstraktları sodyum dodesilsülfat-poliakrilamid jel elektroforezi ve western immunoblotting teknikleri ile ayrılmıştır.

IFN-g'nin TGF-b uyarımı üzerine agonistik bir etkisi saptanmıştır. Fibroblastların TGF-b1, IFN-g ve bunların kombinasyonu ile uyarılmaları Smad 2 ve Smad 3'ün fosforilasyonuna neden olmuştur. Elde edilen bantlar IFN-g ile zayıf, TGF-b1 ile güçlü ve kombine uyarılma ile en güçlüdür. Peyronie hastaları ile kontrollerden elde edilen fibroblastların hücre ekstraktları arasında fark yoktur. Peyronie hastalarından elde edilen hücrelerde IFN-g ve TGF-b1 ile eş zamanlı uyarılmadan sonra aktive edilmiş Smad 3 konsantrasyonu değişmemiş ve IFN-g'nin antagonistik etkisi gözlenmemiştir. Peyronie hastalığı olanlar ve kontrollerin farklı doku örneklerinde BMP-2 ve IFN-g ile uyarılmadan sonra pSmad1/5/8 paternleri değişmiştir.

Bu çalışmada, IFN-g'nin Peyronie hastalığı olanlardan ve sağlam kişilerden alınan tunika albuginea fibroblastlarında TGF-b1 ve BMP-2 yolağı üzerinde etkisi gösterilmiştir. Bu hücre kültürü modelinde, IFN-g TGF-b1'in profibrotik aktivitesini antagonize etmemiştir. Bundan dolayı IFN-g Peyronie hastalığının tedavisinde faydalı bir araç olarak düşünülemez.

Çeviri:

Dr. Fatih Tarhan

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üreteral stent uygulanması ve cinsel sağlık: Prospektif ve çok değişkenli analiz

Sighinolfi MC, Micali S, et al.
J Urol 2007; 178:229-231.

Üreteral stentler çağdaş üroloji pratiğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Üreteral stentlerin yaygın kullanımı karakteristik bir takım sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Stentler alt üriner sistem semptomlarını (AUSS) provoke edebilir ve sık idrara çıkma, acil idrar hissi, hematüri ve infeksiyonlara yol açabilir. Bu komplikasyonlar hayat kalitesini etkileyerek rahatsızlığa, ağrıya ve anksiyeteye neden olabilir. Bu çalışmada üreteral stent ile cinsel fonksiyon arasında ilişki değerlendirilmiştir.

Üreteral obstrüksiyon nedeniyle stent yerleştirilmiş, aktif cinsel yaşamı olan ve 55 yaşından genç toplam 50 erkek ve kadın olgu çalışmaya dahil edilmiş. Diyabeti, hipertansiyonu, obezitesi, iskemik kalp hastalığı, hormonal ve metabolik değişiklikleri olan olgular ile önceden histero-overektomi geçirenler ve menopozda olan kadın hastalar çalışmaya alınmamış. Silikon ve poliüretandan yapılmış stentler, lokal anestezi veya intravenöz sedasyon altında takılmış. Stent yerleştirilmesinden bir gün sonra direkt karın grafisi çekilerek stentin düzgün yerleştirildiği doğrulanmış. Stent yerleştirilmeden önce ve stentten 45-60 gün sonra olguların AUSS leri IPSS, cinsel aktiviteleri erkeklerde IIEF-5 ve kadınlarda FSFI formları ile ölçülmüş.

Ortalama stent kalma süresi 97 gün olan (55-197 gün) 30 erkek ve 20 kadın çalışmayı tamamlamış. Erkeklerin ortalama yaşı 45 yıl iken kadınlarınki 39 yıl bulunmuş. Üreteral obstrüksiyon nedeni olarak 48 olguda ureter taşı ve iki olguda retroperitoneal fibrozis bulunmuş. Stent takılmadan önce ortalama IIEF-5 skoru 23,2 ve ortalama FSFI skoru 32,15 bulunurken, hiçbir olguda mesane irritasyon semptomu veya AUSS saptanmamış (IPSS skoru 8). Üreteral stent sonrası ortalama IIEF-5 skoru 13,5 ve FSFI skoru 23,6 olarak bulunmuş. Stent sonrası sadece 5 er-

keklerde cinsel işlevde değişiklik olmazken, 14 kadının cinsel aktivitesi önemsiz ölçüde etkilenmiş. Erkeklerde ED, IPSS skorları ile önemli derecede ilişkili bulunmuş. Stentli kalma süresi ve cinsiyet cinsel yaşamı etkileyen iki önemli değişken olarak bulunmuş. Stent boyu ve çapı ile cinsel fonksiyonlar arasında ilişki saptanmamış.

Stentlerin uzun süre kalması mesane irritasyon semptomlarına bağlı olarak yaşam kalitesini bozabilir. Hematüri, dizüri, ani idrar yapma isteği ve klinik olarak enfeksiyon olsun veya olmasın bakteriüri, hasta yaşamını ciddi olarak olumsuz etkileyebilir. Ek olarak vezikoüreteral reflü ve persistan hidronefroz nedeniyle flank ağrısı görülebilir. Dolayısı ile stentler bazı hastalarda depresyon, anksiyete, iş gücü kaybı ve uykusuzluğa yol açabilir. Hastaların %45-80'inde hayat kalitesi etkilenebilir.

Stentin distal ucunun mesanenin orta hattında tam bir halka oluşturmayacak şekilde kalmasının yüksek morbiditeye neden olacağı bildirilmiştir. Ayrıca stentin proksimal ucunun yerleşim yeri üst polde olduğunda, pelviste olduğundan daha iyi tolere edilmektedir. Bu problemin sosyal etkilerini tanımlamak amacıyla genel sağlık, cinsel yaşam ve iş performansını sorgulayan üreteral stent semptom skoru geliştirilmiştir.

Sonuç olarak, üreteral stent uygulaması üroloji pratiğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Altta yatan nedene bağlı olarak stentler uzun süre üriner sistem içinde kalabilir. Dolayısı ile erkek ve kadınlarda cinsel yaşam ve hayat kalitesini olumsuz olarak etkileyebilir.

Çeviri:

Uzm. Dr. Abdullah Açıköz, Prof. Dr. Ramazan Aşçı
OMÜTF Üroloji AD

Diyabetik ratlarda intrakavernozal IGF-1 gen tedavisi sonrası erektil disfonksiyonda düzelme

Pu XY, Hu LQ, Wang HP, Luo YX, Wang XH.
Asian J Androl 2007;9:83-91

Diyabetik erkeklerde ED erken yaşta ortaya çıkmakta olup prevalansı %20 ile %80 arasında değişmektedir. Bu hastalarda periferik nöropati, mikroanjyopati ve arteriyel yetmezlik daha fazla görülmektedir. Rat modellerinde Streptozosin (STZ) ile oluşturulan diyabet modeli ED araştırılmasında yıllardır kullanılmaktadır.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1) basit zincirli bir polipeptid olup proinsülinin yapısal olarak benzeridir. IGF-1'in dorsal ve intrakavernozal sinirlerdeki nitrik oksit sentazın (NOS) kontrolünde anahtar role sahip olduğu gösterilmiştir. IGF-1 verilmesinin penil dokuda NOS-içeren sinirlerde rejenerasyon sağladığı ve iki taraflı kavernoza sinir kriyoblastasyonu sonrası erektil fonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir. ED'si olan diyabetik ratlarda ise IGF-1 protein ekspresyonunda azalma olduğu bulunmuştur.

Gen transferinin ED tedavisinde başarı ile kullanıldığı bilinmektedir. Bu çalışmada IGF-1'in diyabetik ratlarda ED'yi düzeltebileceği düşünülerek STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda intrakavernozal IGF-1 gen transferinin erektil fonksiyon üzerine olan etkileri araştırıldı.

Toplam 40 adet rat 4 gruba ayrıldı. Grup 1'e i.p. tamponize sitrat enjekte edilen 10 adet rat alındı. Diğer 30 rata i.p. diyabet elde etmek için STZ (60 mg/kg) enjeksiyonu yapıldı. İki ay sonra ratlardan 10 tanesine uzun etkili PBS verilirken (grup 2), 10 rata AdCMV-βgal (grup 3) ve 10 rata da AdCMV-IGF-1 (grup 4) transfer edildi.

AdCMV-IGF-1 transfer edilen diyabetik ratlardaki kavernoza sinir stimülasyonuna alınan cevap diğer gruplardan anlamlı olacak şekilde daha fazlaydı. Kavernoza dokudaki IGF-1 protein seviyeleri kontrol grubu ve AdCMV-

IGF-1 transferi yapılan gruplarda diğerlerine göre anlamlı olacak şekilde yüksekti.

Diyabete bağlı gelişen ED'de IGF-1'in rolü tam olarak bilinmemesine rağmen çalışmalar ED gelişmesinde önemli olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada diyabet oluşturulan ratlarda korpus kavernoza IGF-1 yaygınlığında azalma olduğu görülmüştür. Böylece diyabetik hastalarda IGF-1'in azalmasının ED ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Buna karşın IGF-1 gen transferi korpus kavernoza dokusunda anlamlı artış sağlamıştır. Bu çalışmada IGF-1 ilk kez intrakavernozal olarak verilmiştir. IGF-1 growth faktör ailesinin bir üyesi olup hücre çoğalması ile organizmadaki sinyal iletiminin koordinasyonunu sağlamaktadır. Son zamanlarda IGF-1'in kavernoza nörotomi yapılan ratlarda, NOS içeren sinir hücrelerinde iyileşme yaptığı gösterilmiştir. Abdel-Gawad ve ark. kronik böbrek yetmezliğinde IGF-1'in azaldığını göstermişlerdir. Benzer şekilde El-Sakka ve ark. da IGF-1'in diyabetik ratlarda korpus kavernoza IGF-1 azaldığını göstermişlerdir.

Azalmış olan IGF-1 protein yaygınlığı ED gelişmesinde temel rol oynamaktadır. STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda adenovirüs ilişkili IGF-1 uygulanması kavernoza sinir stimülasyonu ile korpus kavernoza IGF-1 düzeyinde iyileşme sağlamaktadır. Bu sonuçlar IGF-1'in intrakavernozal uygulanmasının diyabete bağlı ED'nin giderilmesinde yeni bir tedavi alternatifi olabileceğini göstermektedir.

Çeviri:

Dr. Adem Yaşar, Yard. Doç. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Pioglitazon tip II diyabetes mellitus'u olan rat modellerinde korporal veno-oklüziv disfonksiyonu engellemektedir

Istvan K, Monica GF, Dolores V, Gaby N, Jacob R, Gonzalez-Cadavid NF.
BJU Int 2006; 98: 116-124

Eretil disfonksiyon (ED) 10 yıl ve üzerinde tip II diyabetes mellitusu (DM) olan erkek hastaların %60'ından fazlasında görülmektedir. ED nörojenik, vasküler ya da her ikisine bağlı olabilir. Vasküler ED, arteriyel yetmezlik ve korporal veno-oklüziv disfonksiyon (KVOD) mekanizmaları ile görülür. Vasküler ED, penil düz kas komplians kaybı ile seyreden bir durum olup altta yatan mekanizma aşırı kollajen birikimidir (fibrozis). Normal bireylere göre ED'si olan hastalarda fibroziste artış ve penil düz kas hücre kaybı gözlenmiştir. Ayrıca diyabetik olguların penil dokusunda farmakolojik ve elektriksel uyarılarla gevşemede problem saptamıştır. Vasküler fibrozisin ana sebebi kronik inflamasyon ve bunun sonucunda açığa çıkan inflamatuvar sitokinlerdir. TGF- β 1, fibrozis ile birlikteliği sıkça çalışılmış bir sitokindir. Oksidatif strese bağlı reaktif oksijen radikallerinin artışı ise lipid peroksidasyonu, TGF- β 1 indüksiyonu ve kollajen birikimine neden olmaktadır. Oksidatif stresin diyabetik penis korpus kavernoza-mundaki etkileri çalışılmamıştır. Pioglitazon tip II diyabetes mellitusun tedavisinde periferik glikoz kullanımını artırmak için kullanılan bir ilaçtır. Vasküloprotektif etkisi de olan pioglitazon'un etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte antioksidan etkileri olabileceği öne sürülmüştür. Fakat bu alanda penil doku ve ED'de yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı tip II DM'de KVOD bağlı ED'nin fibrozis, düz kas hücre kaybı, TGF- β 1 artışı ve korporal dokudaki oksidatif stres mekanizmalarından hangisine bağımlı olduğunu araştırmak ve pioglitazon'un bu süreci önlemek veya yavaşlatmadaki etkinliğini araştırmaktır.

Erkek obez, diyabetik ratlar %0, %0.001, %0.02 oranında pioglitazon içeren yemler ile 2-5 ay boyunca beslendiler. Buna karşın kontrol grubunu zayıf ratlar oluşturdu. Fonksiyonel değişiklikler dinamik infüzyon kaverno-

metri ile ölçüldü. Histokimyasal yöntemlerle kollajen/düz kas hücre oranı ve kollajen tip III/I oranına bakıldı. İmmünohistokimyasal antikorlar kullanılarak alfa-düz kas aktini ve TGF- β 1 tayini yapıldı. Ehrlich yöntemi ile hidroksiprolin seviyesi saptanarak kollajenin indirekt kantitatif tayini gerçekleştirildi.

Diyabetli ratlarda 4.5 aylık takiplerde KVOD saptandı. Buna, düşük korporal düz kas/kollajen oranının yanında, artmış kollajen birikimi, tipIII/I kollajen oranı, apoptotik indeks, sistemik ve doku oksidatif stresin eşlik ettiği saptandı. Pioglitazon'un kısa dönem tedavisinde yüksek dozlar da daha iyi glisemik kontrolün yanı sıra yavaşlamış fibrozis ve oksidatif stres saptanmasına karşın düz kas hücre vakuolizasyonuna bağlı KVOD'ye sebep olduğu görüldü. Düşük doz kısa dönem tedavide belirgin bir etki saptanmadı. Bununla birlikte uzun dönem düşük dozun tedavide diyabete bağlı gelişen tüm değişiklikleri geri çevirdiği görüldü.

Tip II diyabette KVOD'ye bağlı ED'de patofizyolojik mekanizmalar arasında penil korporal fibrozis ve oksidatif stres gelmektedir. Bu durum düşük doz uzun dönem pioglitazon tedavisi ile engellenmektedir. Erişkin erkeklerde olduğu gibi ratlarda da diyabetin başlangıç döneminde, KVOD orta derecede görülmesine karşın, hastalık ilerledikçe düz kas hücre fibrozisi ve oksidatif strese bağlı olarak kötüleşmektedir. Pioglitazon ile ilgili gelecekte çalışmalara ihtiyaç duyulmasına karşın glisemik kontrolden bağımsız bir mekanizma ile bu değişiklikleri geri çevirdiği görülmektedir.

Çeviri:

¹Uzm. Dr. Özgür Gökçe, ²Yard. Doç. Dr. Fikret Erdemir
¹Iğdır Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Radikal retropubik prostatektomiden sonra erken vakum ereksiyon cihazı kullanımı üzerine pilot çalışma

Kohler TS, Pedro R, Hendlin K, Utz W, Ugarte R, Reddy P, Makhoul A, Ryndin I, Canales BK, Weiland D, Nakib N, Ramani A, Anderson JK, Monga M. *BJU Int* 2007; 100: 858–862

Radikal prostatektomi (RP) sonrası erektil disfonksiyon (ED) görülme oranları cerrahi teknikteki gelişmelere bağlı olarak giderek azalmıştır. Radikal prostatektomi sonrası ED için en önemli belirleyici etken operasyon öncesi erektil fonksiyon ile damar sinir paketinin korunmasıdır. Cerrahi teknikteki gelişmelere rağmen erektil fonksiyon hastaların sadece %9 ile %40'ında geri dönmektedir. Radikal prostatektomi sonrası görülen diğer bir sorun ise penis boyunun kılınmasıdır. Ratlarda yapılan çalışmalarda penil denervasyon sonrası apoptozis olduğu gösterilmiştir. Radikal prostatektomi sonrası yapılan incelemelerde ise korpus kavernozumda fibrotik değişiklikler saptanmıştır. Apoptozis ve korpus kavernozumdaki fibrotik değişikliklerin penis kılınması ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, RP sonrası penis boyu ve çevresinin hastaların %68 ile %71'inde azaldığı gösterilmiştir. Pek çok çalışmada RP sonrası vakum ereksiyon cihazının (VED) kullanılmasıyla ereksiyonda %84-95 oranında düzelme olduğu bildirilmiştir. Bu konudaki ilk randomize ileriye dönük klinik araştırma olan bu çalışmanın amacı RP sonrası cinsel fonksiyonu destekleme ve penis uzunluğunu korumada VED'nin etkinliğini değerlendirmektir.

Radikal prostatektomi operasyonu geçiren 28 erkek hasta geleneksel VED protokolü uygulanarak erken müdahale (RP sonrası 1. ay, grup 1) yapılanlar ve kontrol grubu (RP sonrası 6. ay, grup 2) olmak üzere rasgele ayrıldılar. Radikal prostatektomi öncesi Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi Skorunun (IIEF) >11 (hafif-orta, hafif ED veya ED yok) olması çalışmaya alınma kriteri olarak kabul edildi. Sadece tek taraflı ya da çift taraflı sinir korunan hastalar sonradan rastgele seçildi. Grup 1'deki hastalar beş ay süreyle konstriksiyon halkası olmadan 10 dk/gün VED kullanımından ibaret olan rehabilitasyon protokolünü uygula-

dılar. Hastalar IIEF anketi yanında flask ve gergin penis boyu, prepubik yağ yastığı, RP öncesi ve RP sonrası 1., 3., 6., 9. ve 12. aylarda olmak üzere şaft ortasında penis çevresi ölçümü ile değerlendirildiler. Radikal prostatektomi sonrası ortalama takip süresi 9.5 (6-12) ay idi.

Başlangıç IIEF skorları grup 1 ve grup 2'de sırasıyla 21.1±4.6 ve 22.3±3.3 olarak saptanmış olup bu skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.54). IIEF skorları grup 1'de grup 2'ye göre RP sonrası üçüncü ayda 11.5±9.4'e karşın 1.8±1.4 (p=0.008) ve 6. ayda da 12.4±8.7'e karşın 3.0±1.9 (p=0.012) olacak şekilde anlamlı olarak yüksek idi. Flask penis boyu, prepubik yağ yastığı ve şaft ortasında penis çevresi ölçümünde ise iki grup arasında belirgin fark saptanmadı. Gergin penis boyu grup 2'de 3. ve 6. aylarda 2 cm ile belirgin olarak düşmüştü (p=0.013). Buna karşın grup 1'de gergin penis boyu takiplerdeki tüm kontrollerde korunmuş olarak saptandı. Son takipte, penis uzunluğu kaybı ≥ 2 cm olan erkeklerin oranı grup 1'de grup 2'ye göre belirgin olarak düşük idi.

Sonuç olarak, bu pilot çalışma, RP'den bir ay sonra erken VED protokolüne başlanmasının cinsel fonksiyonu erken düzelttiğini ve penis uzunluğunu korumaya yardımcı olduğunu gösterdi. Ürologlar, RP sonrası penis rehabilitasyonuna VED eklemeyi düşünmelidirler. Penis rehabilitasyonu için VED, diğer alternatiflere göre düşük sistemik yan etki riski ve daha uygun maliyetli olmasının yanında hastanın rehabilitasyon ve eski sağlığına kavuşmada partneri ile aktif ilişki içinde olmasını sağlayarak faydalı olabilir.

Çeviri:

Uzm. Dr. Hidayet Çoban, Yard. Doç. Dr. Fikret Erdemir
Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Radikal prostatektomi sırasında yapılan tek taraflı genitofemoral sinir greftinin erektil fonksiyon üzerine etkisi

Joffe R, Kotz LH

Urology 69: 1161-1164 2007

Radikal Prostatektomi (RP) ameliyatı sırasında tümör nüksünü önlemek için sıklıkla nörovasküler demetin (NVB) eksize edilmesi gerekmektedir. Ancak bu durum postoperatif dönemde erektil disfonksiyona neden olmaktadır. Bunu önlemek için değişik sinir greftleri önerilmiştir. Greftler hem biyolojik iyileşme sağlamak hem de kavernöz sinirin rejenerasyonu sırasında kılavuzluk yapmaktadırlar. Sural sinirle ilgili birçok çalışma olmasına rağmen genitofemoral sinirle ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı tek taraflı NVB eksizyonu yapılan hastalarda, genitofemoral sinir greftinin erektil fonksiyonun korunmasında etkili olup olmadığının belirlenmesidir.

RP sırasında tek taraflı NVB eksizyonu yapılan 22 hastaya genitofemoral sinir grefti kondu. Sinir liflerini ayırt etmek için Caver Map Surgical Aid sistemi kullanıldı. Tümör olduğu düşünülen taraftaki NVB rezeke edildi. Ameliyat sırasında her 2 taraf genitofemoral sinirler diseke edildi. Greftin distal ucu NVB'nin proksimal ucuna, proksimal ucu ise distal ucuna 7-0 prolene ile anastomoz edildi. Hastaların değerlendirilmesinde IIEF semptom skoru kullanıldı. Anket gönderilen 29 hastadan 22'si ankete cevap verdi. Erektil fonksiyon 3 hastada hafif, 1 hastada orta, 15 hastada ise ciddi derecede bozulmuştu. Postoperatif dönemde 9 hasta oral fosfodiesteraz inhibitörü kullandı ve bunlardan 6'sında olumlu sonuç alındı. İntkavernöz enjeksiyon uygulayan 7 hastanın hepsi ereksiyon kalitesinin iyileştiğini belirtmesine rağmen bu hastalardan sadece birisi ilişkiye girebildi. Sekiz hastada uyluk bölgesi ve skrotumda uyuşukluk tespit edildi.

Birçok çalışma iki taraflı NVB korunanlarda erektil fonksiyonun %60-80, tek taraflı korunanlarda ise %30-50 arasında korunduğunu belirtmektedir. Bu kadar değişik oranların olması seçilen gruba, hastanın yaşına, komorbiditesinin olup olmamasına, cerrahın tecrübesine ve kullandığı tekniğe bağlıdır. Eğer hastalık çok ilerlememişse genellikle 2 taraflı olarak NVB eksizyonu yapmaya gerek yoktur. Ratlar ile yapılan çalışmalarda genitofemoral sinir greftinin etkin olduğu ve 4 ay sonra sham grubu ile anastomoz ya-

pılan gruplar arasında hiçbir fark olmadığı gösterilmiştir. Walsh benzer bir çalışmayı RP yapılan 6 insanda yaptı ve 5 yıl sonra bile kontrol grubu ile anastomoz yapılan gruplar arasında fark olmadığını bildirdi. Bununla birlikte Walsh sinir grefti konusunda şüphesi olduğunu, çok az hastada iki taraflı sinir rezeksiyonuna gerek duyulduğunu ve sinir grefti yerine NVB'nin korunabildiği kadar korunması gerektiğini belirtmiştir.

İnsanlarda kavernöz sinir seyri değişken ve sinir lifleri dağınık olduğu için izole etmek çok kolay değildir. Caver Map aid sistemi kavernöz sinirin yerinin bulunmasına, proksimal ve distal uçlarının ayırtedilmesine yardım eder. Böylece ürolog daha kolay bir şekilde kavernöz sinirin yerini bulup diseksiyon yapabilir.

Mevcut çalışmada 22 hastanın sadece 7'si yardımsız olarak cinsel ilişkiye girebildi. Bu sonuç tek taraflı NVB korunan ve greft konulmayan hastalarda bildirilen %30-50 arasındaki erektil fonksiyon oranından farklı değildi. Sekiz hastada uyluk bölgesi ve skrotumdaki uyuşukluk son kontrole kadar geçmedi. Tek taraflı genitofemoral sinir grefti ile yapılan bu çalışma, bu teknikle yapılan anastomozun erektil fonksiyonu koruma yönünden etkin olmadığını gösterdi. Çünkü potens oranındaki iyileşme tek taraflı NVB eksizyonu sonrası hiç greft anastomozu yapılmayanlardan farklı değildi. Kavernöz sinirlerin boyutlarının küçük ve multifiber yapılı olması anastomoz için bir dezavantajdır. Bunun dışında uygulanan teknik başarıyı etkilemiş olabilir. Bu çalışmada uç-uca anastomoz yapıldı. Bunun yerine ince tabakalı anastomoz daha uygun olabilir. Bir başka sebep belki de sinirlerin çok yavaş rejenerasyonu olması dolayısıyla 2 yıllık takip süresinin yetmeyişi olabilir. Sonuç olarak tek taraflı genitofemoral sinir greftinin yaygın olarak kullanılabilmesi için prospektif randomize çalışmalar gerekmektedir.

Çeviri:

Yard. Doç. Dr. Muzaffer Eroğlu, Prof. Dr. Ahmet Metin AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Üremeye yardımcı tedavide kadın faktörü varlığında erkek faktörü düzeltilmeli mi?

Doç. Dr. Sefa Resim

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

GİRİŞ

Palermo, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile ilk gebelikleri bildirdikten sonra erkek faktörünün de eşlik ettiği infertilitenin tedavisi değişikliğe uğramıştır (1). Erkek faktörüne ait infertilite, çoğu kez düzeltilebilir nedenlere sahip olmasına rağmen, ICSI ile yüksek başarı oranlarının sağlanması, jinekologların erkek faktörünün spesifik tedavilerini by-pass etmelerine yol açmıştır (2). Üremeye yardımcı tedavinin (ÜYT) başarısından dolayı, erkek faktörünün de eşlik ettiği infertilitede gebeliği elde etmek için optimal metodun ne olduğu halen tartışmalıdır.

Kanıtı dayalı tıp ışığında bir tedavinin etkinliği 5 basamakta değerlendirilmektedir (3);

- 1. basamak**, girişimin etkinliğinin gösterilmesidir. Etkinlik, “bir sağlık uygulamasının optimal şartlar sağlandığında belirlenmiş bir amaca ulaşmadaki yeteneği” olarak tarif edilmektedir.
- 2. basamak**, etkinin değerlendirilmesidir. Genel tıbbi uygulamalarda sağlık uygulamasının zarardan çok yarar sağlayabildiğinin gösterilmesidir.
- 3. basamak**, verimin değerlendirilmesidir (**maliyet-etkinlik**). Bir müdahalenin hem etkisinin hem de müdahale yapmak için gereken kaynağın, olanakların düşülmesidir.
- 4. basamak**, bir hasta için gerekli olduğu durumlarda elde edilebilirliktir. O girişimin alt yapısının olup olmadığını ve hastalara bu hizmetlerin ulaştırılabilirliğini değerlendirmektedir.
- 5. basamak**, kaynakların dağılımını gözden geçirmektir.

Bu yazının amacı, kanıtı dayalı tıp açısından fertilité, gebelik ve canlı doğum oranları üzerine erkek faktörünün tedavisinin kısa ve uzun dönemde olumlu etkisinin olup olmayacağını değerlendirmektir.

Erkeğe ait faktörlerin tedavisi cerrahi ve cerrahi dışı tedaviler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır;

1. Cerrahi Tedavi

Diagnostik ve terapötik işlemler (biyopsi, vazogram)

Düzeltilici işlemler (varikozel ligasyonu)

Rekonstruktif işlemler (mikrocerrahi vazovazostomi ve vazoepididimostomi)

Obstruktif nedenin rezeksiyonu (TUR-ED)

Sperm elde etme (açık veya perkutan yolla)

Epididimal

Testiküler

Vezikula Seminalis

2. Cerrahi dışı Tedavi

Konservatif tedavi (yaşam şekli ve diyet değişiklikleri)

Medikal tedavi (antibiyotik, hormonal, nutrisyonel)

Yardımlı üreme teknolojisi (IUI, IVF/ET, ICSI)

Kadın faktörü varlığında, düzeltilebilir erkek faktörünün üremeye yardımcı tedavideki yeri irdelenmeye çalışıldı. Düzeltilebilir erkek faktörlerinden olan varikozel ve vazo obstruksiyon tedavisinin etkinliği literatüre dayandırılarak incelenmektedir.

A. Varikoselektomi

Çayan ve ark.'ları, varikoselektominin ÜYT'ye aday çiftlerde hasta değişikliği yapıp yapmadığını incelemişlerdir (4). Mikrocerrahi varikoselektomi yapılan 540 infertil erkek, total motil sperm sayılarına (TMC) göre 4 gruba ayrılmışlardır;

≤ 1.5 milyon ise ICSI aday

1.5-5 milyon ise IVF “

5-20 milyon ise IUI “

> 20 milyon ise spontan gebelik aday, şeklinde.

Varikoselektomiye pozitif yanıt, TMC'de >%50'den fazla artış olarak kabul edilmiş. Preoperatif olarak; IVF ve

ICSI'ye aday olanların %31'i ameliyat sonrası IUI veya spontan gebeliğe aday olmuş. IUI adayları olanların %42'si spontan gebelik için potansiyel aday olmuş. Spontan gebelik; ICSI adaylarının %16'sında, IVF adayları olanların %31'inde ve IUI adayları olanların %38'inde spontan gebelik meydana gelmiş. Spontan gebelik adaylarının ise %60'ında spontan gebelik oluşmuştur. Ayrıntılı spontan gebelik oranı %36.6 bulunmuş (ortalama konsepsiyon zamanı 7 (1-19 ay) aydır). Varikoselektominin sadece ÜYT gereksinimini engelleme potansiyeline sahip olmadığını, aynı zamanda gerekli ÜYT basamağını düşürme potansiyeline de sahip olduğu ileri sürülmüştür.

Kamal ve ark.'ları; mikrocerrahi varikoselektomi yapılan 159 erkeğin %48'inde spontan gebelik, %10'unda IUI sonrası gebelik bildirmiştir (5). ICSI adayları olanların %8'inde spontan gebelik, %12'sinde IUI ile gebelik meydana gelmiş (downstaging). Preoperatif olarak IVF / ICSI adayları olanlarda %31 oranında cerrahi sonrası ICSI gereksinimi ortadan kalkmış ve daha az invaziv olan bir ÜYT yöntemi yeterli olmuştur.

Kadioğlu ve ark.'ları; palpabl varikoselli nonobstruktif azoospermisi olan 38 erkekte (24'ü pellet (-), 14'ü pellet (+)) mikro-cerrahi varikoselektominin etkinliğini araştırmış (7). Ortalama 13 aylık takip sonrasında semen parametrelerindeki düzeltilmeler ve spontan gebelik değerlendirilmiştir. Pellet (-) 5 hastada (%21), ejakulatta motil sperm saptanmış. Bu hastalar ICSI'ye yönlendirildiklerinde invaziv sperm elde etme tekniklerine uğramaktan kurtulmuşlardır. Pellet (+) 12 hastada (%85.7), semen parametrelerinde düzelme saptanmış. Pellet (+) 4 hastada (%28.6), 5 milyondan fazla total motil sperm sayısı başarılmış ve spontan gebelik bunların 3'ünde (%21.4) meydana gelmiş. Gat ve ark.'ları; pellet (+) veya (-) nonobstruktif azoospermisi veya ciddi oligoastenospermisi olan 101 hastaya internal spermatik ven embolizasyonu yapmışlar (8). 34 olguda (%34) gebelik başarılmış (20'si (%20) spontan; 14'ü (%14) yardımcı yöntemle). Varikosel tedavisinin azoospermik hastaların %50'sinden fazlasında, ICSI için gereken testiküler sperm ekstraksiyonundan koruyabileceğini ileri sürmüşlerdir (TESE / ICSI yerine spontan gebelik, IUI veya IVF-ET gibi).

B. Vazovazostomi

Vazektomi ülkemizde sıkça kullanılan bir doğum kontrol yöntemi olmamasına rağmen ABD'de her yıl 1 milyon

erkek vazektomi yaptırmaktadır. Vazektomi yaptıran her 500 kişiden biri ise günün birinde vazektomi reversal (geri dönüşüm) istemektedir (boşanma ve yeniden evlenme nedeniyle) (9). Dewire, 27 vazektomili hastaya mikroskopik vazovazostomi yapmış ve 24 hastanın (%89) ejakulatta sperm bulmuştur (patency +). Bu 24 hastanın 11'inde (%45) gebelik başarılmış (3 hasta normal semen kalitesine sahip). Tecrübeli ellerde yapıldığında vazektomi geri dönüşüm ameliyatının kabul edilebilir gebelik ve patency oranlarını sağlayabileceği vurgulanmıştır (10). Aboulghar ve ark.'ları (11) obstruktif azoospermide, cerrahi olarak elde edilen sperm veya ejakulat sperminin kullanımı ile, ICSI sonucu gebelik ve fertilizasyon oranları arasında anlamlı bir fark bulmamıştır. Epididimal veya testiküler sperm kullanımıyla elde edilen fertilizasyon ve gebelik oranları arasında da anlamlı bir fark saptamamışlardır. Sonuç olarak, erkek faktörlü infertilitenin tedavisinde, ICSI'nin kullanımıyla elde edilen fertilizasyon ve gebelik oranlarında ejakulat sperminin veya testis-epididimden elde edilen spermin farklı parametreleri arasında anlamlı fark olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Nagy ve ark.'ları; testiküler spermatozoanın kullanıldığı 123 ICSI olgusunda, sonuçlar üzerine sperm bozukluğunun tipinin ve bozukluğun derecesinin etkisinin olmadığını saptamışlar (12). Bu çalışmada, oosit içine enjekte edilen immotil sperm ve yuvarlak başlı spermatozoa'nın sonuçlar üzerine olumsuz etkisinin olduğu gözlenmiştir. Islak preparatta motil spermlerin saptanması, immotil sperme göre yüksek fertilizasyon oranlarına yol açmış (%65'e karşın %21). Oosit içerisine motil spermatozoanın enjeksiyonunun iyi sonuç için en önemli belirleyici faktör olduğu bildirilmiştir. Stalf ve ark.'ları; 2593 ICSI siklusu neticelerini irdelediklerinde, orijinine bakmaksızın motilitenin enjekte edilen spermatozoanın fertilizasyon potansiyelini etkilediğini bildirmişlerdir (13).

Etkinin değerlendirilmesi (2. basamak)

Tıbbi uygulamaların zarardan çok yarar sağlayabildiğinin gösterilmesi değerlendirilmektedir. ÜYT yöntemlerinin olası komplikasyonları hakkında infertil çiftlerin bilgilendirilmesi gerekmektedir. ÜYT ile ilişkili olarak gözlenebilen komplikasyonlar şunlardır; ovarian hiperstimulasyon sendromu (abdominal distansiyon, kusma, over kistleri, karında ve akciğerde sıvı vb), çoğul gebelikler ve preeklamps, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı gibi obs-

tetrik ve pediyatrik komplikasyonlar. Ayrıca, ICSI sonucu doğan bebek, seks kromozom bozukluklarına sahip olma açısından da artmış riske sahiptir (konvansiyonel IVF / ET sonrası veya doğal gebelik sonrası risk %0.5 iken; ICSI sonrası %1-1.5 olmaktadır) (14).

Maliyet ve etkinliğin değerlendirilmesi (3. basamak) (3,15)

Bir tedavinin değerini ölçmenin bir yolu da, maliyet-etkinliğinin değerlendirilmesidir. Maliyet analizleri yapılırken dört ana başlık altında irdeleme yapılmaktadır:

1. Direkt medikal maliyet
 2. Direkt non-medikal maliyet
 3. İndirekt morbidite ve mortalite maliyeti
 4. Manevi (elle tutulamayan) maliyet
1. Direkt medikal maliyet: tıbbi ürünler veya servislerin masrafıdır (örn. hastanede yatış, ilaç-doktor ücreti, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme). İnfertilite tedavisinin masrafını ve doğacak çocuğun masrafını kapsamaktadır. Çoğul gebeliklerden doğan prematür doğumların yenidoğan bakım fiyatı da bu kapsamda düşünülmelidir.
 2. Direkt non-medikal maliyet: Yiyecek tüketimi, kalacak yer masrafı, ulaşım masrafıdır.
 3. İndirek maliyet: Geçim veya yaşam kaybı nedeniyle oluşan maliyettir. Maaşta azalma veya ücret kaybı da bu gruba girmektedir.
 4. Manevi maliyet: Ağrının, ıstırabın ve kederin maliyetini içermektedir.

ÜYT sonrası çoğul gebelik riskinin fazla olması (%17-54) maliyeti arttırmaktadır (16). Ayrıca, erken doğum, düşük doğum ağırlığı gibi nedenlerden dolayı yeni doğan bebek komplikasyonlar açısından risk altındadır. Bu da sağlık sistemi için aşırı maliyet demektir. İnfertil çiftlerde tedavi seçenekleri araştırılırken veya karar verilirken maliyet, tedavi yaklaşımlarını çiftler açısından ve sigorta sistemi açısından etkilemektedir. Tedavi seçimi, verilen teda-

vinin medikal etkinliğinin yanı sıra mali durum da göz önüne alınarak yapılmaktadır.

A. Vazovazostomi

Pavlovich, vazektomi reversal ile MESA + IVF / ICSI'yi karşılaştırdığı çalışmasında (17), vazektomi geri dönüşüm cerrahisinin fiyatını ortalama 10.049 dolar, gebelik oranını %52, canlı doğum oranını %47; MESA + IVF/ICSI'nin fiyatını 15.829 dolar, gebelik oranını %44, canlı doğum oranını %40 olarak bildirmiştir. Her bir canlı doğumun maliyeti MESA + IVF/ICSI için 39.573 dolar iken, vazektomi reversal için 21.379 dolar'dır. ÜYT sonucu çoğul gebeliklerin artmış olan sıklığı ve fiyatı ile prosedürün komplikasyonları ve bunların ilave fiyatları bu yazıda hesaba katılmamıştır.

Donovan ve ark.'ları ise, 1986-1996 yılları arasında 130 hastaya vazektomi geri dönüşüm ameliyatı yapmış (18). 18 hastada (%13.8) tekrar rekonstruksiyon yapılmış. 18 hastanın patency ve gebelik oranları sırasıyla %78 ve %44 olmuş. Vazektomi geri dönüşüm yapılanlarda gebelik başına fiyat 12.410 dolar; bebek başına maliyet 14.892 dolar; MESA + IVF/ICSI grubunda gebelik başına fiyat 25.637 dolar; bebek başına maliyet 35.570 dolar olarak saptanmıştır.

Meng ve Turek; vazektomi geri dönüşüm bilateral yapıldığında ÜYT'ye nazaran daha cost-efektif olduğunu, unilateral vazovazostomi veya bilateral vazoepidimostomi yapıldığında (düşük patency'den dolayı) ise sperm retrieval + ICSI'nin daha cost-efektif olduğunu saptamışlar (19). Bu yazarlar, vazektomi geri dönüşüm ameliyatının patency oranlarının %79'dan daha fazla olduğunda ancak cost-efektif olduğunu bildirmişlerdir.

B. Varikoselektomi

Meng ve Turek, varikoselin cerrahi tedavisinin daha cost-efektif olduğunu ve TMC sayısı >10 milyon olanlarda postoperatif gebelik oranlarının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (Tablo 1) (19).

Tablo 1: Meng ve Turek'in çalışmasına göre maliyet-etkinlik analizleri

Preop. TMC (1x10 ⁶)	Gebelik Oranı (%)	Gebelik Başına Maliyet (dolar) Varikoselektomi	ICSI
0 – 1.5	16.5	28.286	33.333
1.5 – 5	30.6	14.684	“
5 – 10	36.2	12.429	“
10 – 20	39.7	11.333	9.000
20 – 40	58.3	7.714	“
40 ve _	61.5	7.313	“

SONUÇ

Üremeye yardımcı teknolojilerin (ÜYT) uygulamaya girmesiyle, infertilite tedavisinde bir evrim olmuştur. Kadının faktörüne bağlı olarak ÜYT'de IUI bir seçenek ise, erkek faktörünün tedavisi IUI'nın başarısını artırabilmektedir. IUI; IVF / ICSI'ye göre daha non-invaziv ve komplikasyonları daha az olabilen yöntemdir. Kadın faktörü nedeniyle IVF / ICSI tek seçenek ise, erkek faktörünün tedavisiyle sperm kalitesi artacağından fertilizasyon ve gebelik oranlarında da düzelmeler olabilecektir. Ayrıca, testiküler veya epididimal sperm elde etme yerine ejakulat spermi kullanılabilecektir. Over rezervleri azalmış kadınlarda ve ileri kadın yaşında (>37) fertilizasyon oranları azaldığından, erkek faktörünün düzeltilmesi beklenmemelidir. Çünkü varikosektomi, gebelik için rölatif olarak uzun bir gebe kalma (konsepsiyon) süresini beklemeyi gerektirmektedir (6-12 ay). ICSI / IVF'de ise bu süre 2 aydır. Erkek faktörünün ilave düzeltilmesi ikinci bebek istekleri göz önüne alınarak bu çiftlerle tartışılmalıdır.

Vazoeptididimostomi ve vazovazostomi cerrahin tecrübesine bağlıdır. Vazektomi sonrası obstruksiyon süresi ne kadar kısaysa, tecrübeli ellerde cerrahi sonrası patency

ve gebelik oranları da o kadar fazladır.

Major kromozomal veya malformasyon oranlarında artış gözlenmemesine rağmen, ICSI'de sperm laboratuvar personeli tarafından seçilmektedir. Bundan dolayı, doğal seçim by-pass edilmektedir. ICSI'de normal görünüşlü bir spermin gerçekten normal olduğu kabul edilmektedir. Erkeğe ait düzeltilebilir bir nedenin tedavisiyle, çiftte ilerde uygulanabilecek olan ÜYT tedavisinin daha ucuz olan bir basamağı yeterli olabilecektir (Tablo 2)(20). Fakat bunun yanı sıra, ÜYT sonucu oluşan çoğul gebelik sonrasında ise aile genelde çocuk olayını bitirmeyi, tamamlamayı düşünmektedir ve artık bundan sonra daha ileri infertilite tedavisi ve doğum-bakım ile ilgili maliyet oluşmamaktadır. Maliyet-etkinlik hesapları yapılırken bunu da düşünmeliyiz.

Tablo 2: Üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinin doğum başına maliyetleri

Prosedür	Doğum (%)	Doğum başına maliyet (dolar)
IUI	5.8	8.674
hMG- IUI	17.5	10.282
IVF-ET	22.2	43.138

IVF/ICSI; başarı oranlarının artması ve fiyatının ucuzlaması ile daha rekabetçi olacaktır.

Kaynaklar:

- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992 Jul; 340(8810): 17-8.
- Schlegel PN. Is assisted reproduction the optimal treatment for varicocele-associated male infertility? A cost-effectiveness analysis. *Urology* 1997; 49(1): 83-90.
- Detsky AS, Naglie IG. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1990 Jul; 113(2): 147-54.
- Cayan S, Erdemir F, Ozbey I, Turek PJ, Kadioglu A, Tellaloglu S. Can varicocele surgery significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? *J Urol* 2002 Apr; 167(4): 1749-52.
- Kamal K, Jarvi K, Zini A. Microsurgical varicolectomy in the era of assisted reproductive technology: influence of initial semen quality on pregnancy rates. *Fertil Steril* 2001 May; 75(5): 1013-6.
- Poulakis V, Poulakis V, Ferakis N, de Vries R, Witzsch U, Becht E. Induction of spermatogenesis in men with azoospermia or severe oligoteratoasthenospermia after antegrade internal spermatic vein sclerotherapy for the treatment of varicocele. *Asian J Androl* 2006 Sep; 8(5): 613-9.
- Kadioglu A, Tefekli A, Cayan S, Kandirali E, Erdemir F, Tellaloglu S. Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Urology* 2001 Feb; 57(2): 328-33.
- Gat Y, Bachar GN, Everaert K, Levinger U, Gornish M. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after internal spermatic vein embolization for the treatment of varicocele. *Hum Reprod* 2005 Apr; 20(4):1013-7.
- Lee HY. A 20-year experience with vasovasostomy. *J Urol* 1986 Aug; 136(2): 413-5.
- Dewire DM, Lawson RK. Experience with macroscopic vasectomy reversal at the Medical College of Wisconsin. *Wisconsin Med J* 1994 Mar; 93(3): 107-9.
- Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Fahmy I, Kamal A, Tawab NA, Amin YM. Fertilization and pregnancy rates after intracytoplasmic sperm injection using ejaculate semen and surgically retrieved sperm. *Fertil Steril* 1997 Jul; 68(1): 108-11.
- Nagy ZP, Verheyen G, Tournaye H, Van Steirteghem AC. Special applications of intracytoplasmic sperm injection: the influence of sperm count, motility, morphology, source and sperm antibody on the outcome of ICSI. *Hum Reprod* 1998 Apr; 13 Suppl 1: 143-54.
- Stalf T, Mehnert C, Hajimohammad A, Manolopoulos K, Shen Y, Schuppe HC, Diemer T, Schill WB, Weidner W, Tinneberg HR. Influence of motility and vitality in intracytoplasmic sperm injection with ejaculated and testicular sperm. *Andrologia* 2005 Aug; 37(4): 125-30.
- Bonduelle M, Aytöz A, Van Assche E, Devroey P, Liebaers I, Van Steirteghem A. Incidence of chromosomal aberrations in children born after assisted reproduction through intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998 Apr; 13(4): 781-2.
- Drummond M, Stoddart G, Labelle R, Cushman R. Health economics: an introduction for clinicians. *Ann Intern Med* 1987 July; 107(1): 88-92.
- Bonduelle M, Legein J, Derde MP, Buysse A, Schietecatte J, Wisanto A, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I. Comparative followup of 130 children born after intracytoplasmic sperm injection and 130 children born after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995 Dec; 10(12): 3327-31.
- Pavlovich CP and Schlegel PN. Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril* 1997; 67(1): 133-140.
- Donovan JF Jr, DiBaise M, Sparks AE, Kessler J, Sandlow JI. Comparison of microscopic epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection/in-vitro fertilization with repeat microscopic reconstruction following vasectomy: is second attempt vas reversal worth the effort? *Hum Reprod* 1998 Feb; 13(2): 387-93.
- Meng MV, Greene KL, Turek PJ. Surgery or assisted reproduction? A decision analysis of treatment costs in male infertility. *J Urol* 2005 Nov; 174(5): 1926-31.
- Van Voorhis BJ, Sparks AE, Allen BD, Stovall DW, Syrop CH, Chapler FK. Cost-effectiveness of infertility treatments: a cohort study. *Fertil Steril* 1997 May; 67 (5):830-6.

Spermatogonyal kök hücreler ve klinikte kullanımı

Doç. Dr. Ranan Gülhan Aktaş, Uzm.Dr. Arman Özdemir

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sperm ve oositlerin laboratuvarda üretimi ve bunların klinikte kullanımı konusunda son günlerde tüm dünyada bilimsel, etik ve politik anlamda çok sayıda toplantı düzenlenmektedir. Bu konu; medyayı da çok meşgul etmektedir. Derlememizde; in vitro ortamda sperm elde edilmesi konusundaki bilimsel çalışmaları incelemeyi ve bu konuda ne aşamaya gelindiğini özetlemeyi amaçladık.

Bilindiği gibi; erkek germ hücreleri, diğer adıyla spermatogonyal kök hücreler, kendilerini yenileyebilme kapasitesine sahiptir. Spermatogenetik serinin ileri aşamalarındaki hücrelere de dönüşebilme potansiyelindedirler. Bu özelliklerini temel alarak çok sayıda çalışma yapılmakta ve klinikte kullanımı tartışılmaktadır. Bu hücrelerin uygun şekilde kültürünün sağlanabilmesi, yine laboratuvar ortamında bu hücrelerin olgunlaşarak spermatid ya da spermilere dönüştürülmesi, bunların da üremeye yardımcı tedavi merkezlerinde anne adayından toplanan yumurtalara intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunda kullanılması tıpta erkek infertilitesinin tedavisi alanında sağlanan çok önemli gelişmeler olacaktır.

Nagano ve Brinster'in 1998 yılında yaptıkları çalışma önemli sonuçlar ortaya koymuştur (1). Fertil farelerin testislerinden spermatogonyal kök hücreler elde edilmiş, bu hücreler laboratuvar ortamında çoğaltılmış ve dondurulmuştur. Ardından da infertil farelere transplantasyonu gerçekleştirilmiştir.

İnsan da dahil çok farklı memelilerden alınan spermatogonyal kök hücrelerin fare seminifer tübüllerine transplantasyonu yapılmış ve bu hücrelerin replike olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaları esas alan araştırmacılar; bu hücrelerin kendilerini yenilemesi için gerekli büyüme faktörlerinin memeli dokularından elde edilebileceğini düşünmektedirler. Kubota ve arkadaşları spermatogonyal kök hücrelerinin hangi kültür şartlarında kendilerini yenileyebileceği ve hangi şartlarda farklılaşacağı konusunda yaptıkları çalışmalar sonucu bazı büyüme faktörlerinin etkilerini be-

lirlemişlerdir (2). Fare ve sıçanlarda spermatogonyal kök hücre elde ederek kendilerini yenilemeleri ve çoğalmaları için gerekli faktörleri belirlemeye çalışan çalışmalar devam etmektedir (3,4).

Fare embriyonal kök hücrelerinden gamet özelliklerini taşıyan hücreler elde eden çalışmalar da mevcuttur (5,6,7). Aflatoonian ve Moore (8)'un yayınladığı derlemede de; Clark ve ark.(9) ile Aflatoonian ve ark.(10)'nın yaptıkları çalışmalar temel alınarak insan embriyonal kök hücrelerinden de benzer şekilde gametler elde edilebileceği, ancak henüz bu çalışmaların erken aşamada olduğu belirtilmiştir. Young'ın derlemesinde de benzer gelişmelerden söz edilmekte, deneysel çalışmaların sonuçlarının standardizasyonu, kültür koşullarının net bir şekilde belirlenmesi gerekliliği üzerinde durulmakta ve etik sorunlara değinilmektedir (11).

Ellen ve Herman ile Geens ve ark. spermatogonyal kök hücre transplantasyonunun kanserli genç hastalarda tedavi sonrası fertilitate sağlanmasında çok önemli bir yol olacağını söylemektedirler (12 ve 13). Burada uygulanabilecek birkaç teknik mevcuttur: Fertil bir vericinin testisinden alınan hücre suspansiyonu; deneysel araştırmalarda yapıldığı gibi infertil alıcıya verilebilir. Burada vericide olabilecek patolojilerin alıcıya transferi önemli bir sorundur. Kontaminasyonu önleyebilmek için neler yapılabileceği tartışılmaktadır. Bir diğer teknik; spermatogonyal kök hücrelerinin in vitro kültürlerinin yapılması ve bunun alıcıya aktarılmasıdır. Bu konudaki araştırmaların sonuçları; gen terapisi ve organ rejenerasyonu çalışmalarında da faydalı olacaktır.

Bonilla ve Xu, sinek ve fare testislerinden 58 gen izole etmişler ve bunlardan 20 genin insanda da spermatogonik etkili homologlarını saptamışlardır (14).

Ogawa'nın yeni yayınlanan makalesinde; bu çalışmalarda bilinmeyen henüz çok olduğu, testisten elde edilen kök hücrelerin uygun koşullarda kültürünün gelecekte

gerek spermatogenezisin anlaşılmasında, gerekse erkek infertilitesi tanı ve tedavisinde kullanılmasında çok faydalı bilgiler vereceği belirtilmiştir (15).

Görüldüğü gibi son birkaç yılda bu konuda çok sayıda araştırma yapılmış ve çok önemli sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmaların ışığı altında belki de erkek infertilitesi tedavisi yakın gelecekte çok daha kolaylaşacaktır. Ancak sonuçların elde edilmesi ve tıpta uygulamaya geçilmesi aşamalarında toplumun her kesiminde ve çok farklı alanlarda hararetle tartışmalar yapılacağı kesindir.

Kaynaklar:

1. Nagano M, Brinster RL. Spermatogonial transplantation and reconstitution of donor cell spermatogenesis in recipient mice. *APMIS*. 1998; 106(1):47-55
2. Kubota H, Avarbock MR, Brinster RL. Culture conditions and single growth factors affect fate determination of mouse spermatogonial stem cells. *Biol Reprod*. 2004; 71(3):722-31
3. McLean DJ. Spermatogonial stem cell transplantation and testicular function. *Cell Tissue Res*. 2005; 322(1):21-31
4. Kubota H, Brinster RL. Technology insight: In vitro culture of spermatogonial stem cells and their potential therapeutic uses. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006; 2(2):99-108
5. Geijsen N, Horoschak M, Kim K, Gribnau J, Eggen K, Daley GQ. Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells. *Nature*. 2004; 8;427(6970):106-7.
6. Kehler J, Hübner K, Schöler HR. Derivation of germ cells from embryonic stem cells. *Ernst Schering Res Found Workshop*. 2006;(60):125-42
7. Kerkis A, Fonseca SA, Serafim RC, Lavagnolli TM, Abdelmassih S, Abdelmassih R, Kerkis I. In vitro differentiation of male mouse embryonic stem cells into both presumptive sperm cells and oocytes. *Cloning Stem Cells*. 2007; Winter;9(4):535-48
8. Aflatoonian B, Moore H. Germ cells from mouse and human embryonic stem cells. *Reproduction* (2006) 132 699-707
9. Clark AT, Bodnar MS, Fox M, Rodriguez RT, Abeyta MJ, Firpo MT & Pera RA 2004 Spontaneous differentiation of germ cells from human embryonic stem cells in vitro. *Human Molecular Genetics* 13 727-739
10. Aflatoonian B & Moore H. Human primordial germ cells and embryonic germ cells, and their use in cell therapy. *Current Opinion in Biotechnology* 2005 16 530-535
11. Lorraine E Young. Focus on stem cells in reproduction. *Reproduction* (2006) 132 671-672
12. Ellen G, Herman T. Is there a clinical future for spermatogonial stem cells? *Curr Stem Cell Res Ther*. 2007 Sep;2(3):189-95.
13. Geens M, Goossens E, De Block G, Ning L, Van Saen D, Tournaye H. Autologous spermatogonial stem cell transplantation in man: current obstacles for a future clinical application. *Hum Reprod Update*. 2008 Mar-Apr;14(2):121-30.
14. Bonilla E, Xu EY. Identification and Characterization of Novel Mammalian Spermatogenic Genes Conserved From Fly To Human. *Mol Hum Reprod*. 2008
15. Ogawa T. Reproductive stem cell research and its application to urology. *Int J Urol*. 2008 Feb;15(2):121-7.

Erkek infertilitesine genetik yaklaşım: Bir hasta nedeniyle

Uzm. Dr. G. Eda Utine¹, Yard. Doç. Dr. Kubilay İnci², Prof. Dr. Ali Ergen², Prof. Dr. Dilek Aktaş¹, Prof. Dr. Mehmet Alikaşifoğlu¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Genetik Ünitesi, ²Hacettepe Üniversitesi, Üroloji AD

İnfertilite sık görülen ve yardımcı üreme teknikleri, genetik ve benzeri alanlarda hızlı bilimsel ve teknolojik ilerlemeye karşın günümüzde önemini koruyan bir sorundur. İnfertilite nedeniyle başvuran çiftlerin %50'sinde etiyoloji erkek üreme sistemindeki patolojilerle ilişkili bulunmaktadır (1,2). Erkek faktörü olarak anılan bu duruma yol açan nedenler çok çeşitlidir ve genital enfeksiyonlar, genital bölge yaralanmaları, genitoüriner yapısal anomaliler, varikosel, geçirilmiş cerrahiler, kronik hastalıklar, hipogonadotropik hipogonadizm, inmemiş testis, spinal kord travmaları, ilaç kullanımı, toksik maddelere maruz kalma ve diğer çevresel faktörleri içerir (1,3). Bu çeşitlilik nedeniyle infertil erkeğin değerlendirilmesi sistematik olarak öykü, fizik muayene, semen analizi, gerektiğinde hormonal değerlendirmeyi ve bunların yönlendirdiği diğer analizleri içermelidir (2).

Erkek hastalarda infertiliteye yaklaşım, yukarıda belirtilen durumlara yönelik öykü alınması ile başlar. Fertilite öyküsü ve seksüel öykünün yanı sıra, sistemik hastalıklar, geçirilmiş cerrahiler ve enfeksiyonlar özellikle sorgulanmalıdır. Kullandığı ilaçlar, sigara ve gonadotoksinlere maruz kalma da öyküye dahil edilmelidir. Fizik muayenede genital bölgenin yanı sıra obezite, jinekomasti ve sekonder seks karakterleri de değerlendirilir. Testislerin hacmi sperm üretimi konusunda fikir verebilir. Vaz deferensin palpasyonu da altta yatan hastalık ve buna yönelik tetkikleri planlamak için önem taşır.

Fertilitenin gerçek bir ölçütü olmamakla birlikte semen analizi hâlâ uygun tedavi için en önemli veriyi sağlar. Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenmiş kurallara uygun olarak yapılmış semen analizinde, en az 2 ml semen hacmi, 20 milyon/mL üzerindeki sperm konsantrasyonu ve en az %50 oranındaki ileri hareketli motilite normal olarak kabul edilmektedir (2,4). Erkek infertilitesi nedeniyle değerlendirilenlerin %90'dan fazlasında sperm sayısı veya kalitesi düşük olarak bulunmaktadır (1). Sperm sayı-

sının 20 milyon/mL'nin altında olmasına oligozoospermi denir ve sperm sayısının 5 milyon/mL ve altında olduğu durumlar da ağır oligozoospermi olarak nitelenir.

Sperm konsantrasyonu 10 milyon/mL'den düşük bulunan ya da testosteron düşüklüğüne işaret eden klinik bulguları olan hastalarda hormonal inceleme yapılır (2). Endokrinopatiler infertil erkeklerin %10 kadarında bulunabilir, ancak %2'den azında klinik olarak anlamlı endokrinopatiler görülür (5). Bunlar arasında akromegali, Cushing hastalığı, hiperprolaktinemi, gonadotropin salgılayan pitüiter tümörler bulunur. Ayrıca hipogonadotropik hipogonadizme neden olan hipotalamik ve hipofizer lezyonların yanı sıra, Kallman sendromu, Prader-Willi sendromu, hemokromatozis gibi nadir hastalıklar da sorumlu olabilir. Kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları hipogonadotropik hipogonadizme neden olabilir. Hipotiroidizm, hipertirodizm ve diabetes mellitus da infertiliteye yol açan endokrinolojik hastalıklardandır.

İnfertil hastaların daha ileri değerlendirmesinde ejakülasyon sonrası idrar tetkiki, renal ve transrektal ultrasonografi ve vazografi, antisperm antikorları, sperm kromatin yapısı ve diğer özel testler yapılabilir. Ancak hastaların %60-75'inde infertilite nedeni bulunamamaktadır (6).

Sperm sayısı ve kalitesi düşük olan hastaların %60 kadarında infertilite genetik faktörlerle ilişkilidir (10). Genetik inceleme olanakları arttıkça erkek infertilitesine neden olarak genetik anomalilerin bilinenden daha sık olduğu belirlenmektedir. Ayrıca günümüzde in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ve testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile çok düşük sperm sayısına sahip olanlar ve hatta nonobstrüktif azoospermisi olanlar da çocuk sahibi olabilmektedir. Sperm konsantrasyonu azaldıkça spermde anöploidi ve kromozomal anomaliler saptanması olasılığı artar ve doğacak çocuklar bu anomalilerle etkilenebilir. Bu da infertilite nedeniyle başvuran çiftte verilmesi gereken genetik danışmanlığın öne-

mini artırmaktadır.

Sperm konsantrasyonu 10 milyon/mL veya daha düşük bulunan hastaların genetik açıdan değerlendirilmesi önerilir, ancak spermatogenezin bozulmuş olduğu tüm hastalar IVF/ICSI öncesinde genetik hastalıklar açısından değerlendirilmelidir (2). Sitogenetik anomaliler bulunması olasılığı testislerin küçük ve atrofik, FSH düzeylerinin yüksek olduğu azospermik hastalarda daha yüksektir (2). Bu hastalarda Y mikrolelesyonu analizi ve sitogenetik inceleme yapılması endikasyonu vardır.

Bu yazıda azospermi nedeniyle genetik inceleme yapılan bir hasta takdim edilerek, bu hastalara genetik yönünden uygun yaklaşım şekli gözden geçirilmiştir.

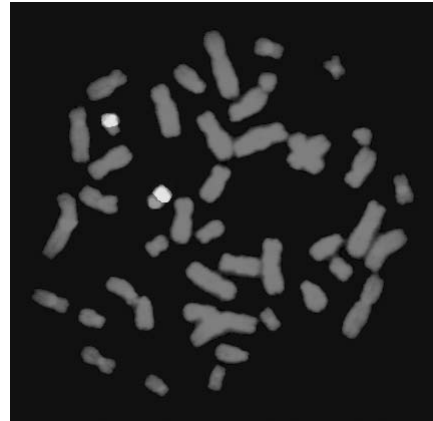
VAKA SUNUMU

Sekiz yıllık infertilite yakınmasıyla başvuran 33 yaşında erkek hasta, klinik değerlendirme sırasında azospermi saptanması üzerine karyotip analizi için genetik bölümüne danışıldı. Öyküsünden daha önceden önemli bir hastalık geçirmediği ve haftada bir kez sakal traşı olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde testis hacimleri normal ve vaz deferensler palpabl idi. Varikosel ya da başka bir skrotal patoloji tespit edilmedi. FSH 8,98 mIU/mL (1,37-13,58) ve testosteron 436 ng/dL (245-1600) bulundu.

Fitohemagglütinin ile uyarılarak standart kültür ve kromozom hazırlama protokollerine göre hazırlanmış periferik kan lenfositlerinden elde edilen ve GTG yöntemiyle bantlanarak 550 band çözünürlüğünde incelenen metafaz kromozomlarında hastanın karyotipi 45,X,t(Y;22) bulundu (Şekil 1). Saptanan kromozomal anomaliyi moleküler sito-



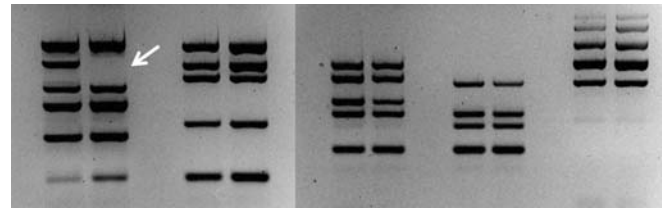
Şekil 1: GTG bantlama ile yapılan karyotip analizi 45,X,t(Y;22) yapısını göstermektedir.



Şekil 2: Metafaz plağı üzerinde fluoressan in situ hibridizasyon görünümü. Yeşil işaretli prob 22. kromozoma, kırmızı işaretli prob Y kromozomuna özgüdür.

genetik analiz yöntemiyle göstermek amacıyla, 22. kromozom ve Y kromozomu için üretilmiş ve farklı renklerde işaretlenmiş ticari problemler kullanılarak (QBiogene®) fluoressan in situ hibridizasyon (FISH) analizi yapıldı (Şekil 2).

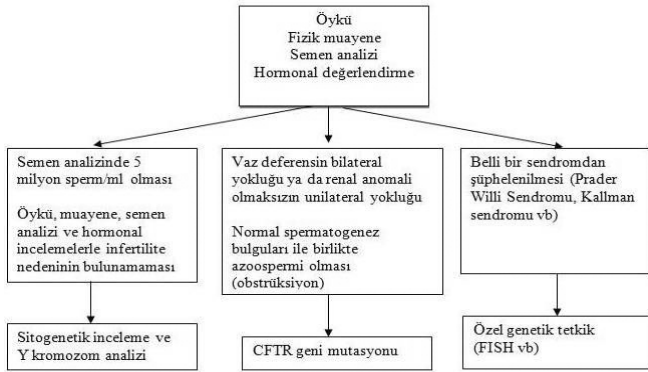
Ayrıca Y kromozomunda ilgili lokuslardaki mikrolelesyonların saptanması için DNA elde edilerek Y-mikrolelesyon analizi yapıldı. AZFa, AZFb, AZFc, DAZ, KAL-Y, SMCY lokusları ve RPM1, DFFRY, DBY spermatosis genleri multipleks PCR (ProMega®) ve agaroz jel elektroforezi yöntemleri kullanılarak analiz edildi. AZFc bölgesinde bulunan DYS240 lokusunda (SY157) delesyon saptandı (Şekil 3).



Şekil 3: Y mikrolelesyon analizinde multipleks PCR sonrası yapılan agaroz jel elektroforezi. AZFc bölgesinde DYS240 lokusunda (SY157) bulunan delesyon okla gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Erkek infertilitesindeki genetik nedenler kromozomal anomaliler, genetik geçişli hastalıklar, Y kromozomu mikrolelesyonları ve kistik fibrozis transmembran regülatör proteini kodlayan CFTR genindeki mutasyonlar olmak üzere dört ana grupta incelenir (7-10). İnfertil erkek hastaların etiyolojik değerlendirmesinde izlenecek genetik tetkik algoritması Şekil 4'te görülmektedir.



Şekil 4: İnfertil erkek hastaların etiyolojik değerlendirmesinde izlenecek genetik tetkik algoritması.

Kromozom anormalileri tüm infertil erkek hastalarda yaklaşık %5,1 oranında, düşük sperm sayısı görülen infertil erkeklerde ise %10 civarında saptanmaktadır (1,3). Bu oran azoospermik erkek hastalarda %13,7 ve oligozoospermik erkek hastalarda %4,6 civarında bildirilmiştir (1,11). Kromozom anormalileri sayısal (trizomi gibi) ya da yapısal (inversiyonlar veya translokasyonlar gibi) olabilir. Azoospermide cinsiyet kromozomlarıyla ilgili anomalilerin, oligozoospermide otozomal kromozomlarla ilgili anomalilerin daha sık görüldüğü bilinmektedir (1,3).

İnfertil erkeklerde görülen tüm kromozom anomalilerinin yaklaşık %70'i cinsiyet kromozomlarının sayısal anomalileri olarak görülür ve 47,XXY karyotipi (Klinefelter sendromu) bunların en az üçte ikisinden sorumludur (3,12). Klinefelter sendromlu hastalar normal erkek görünümünde olabileceği gibi, kadın tipinde vücut kıllanması, uzun kollar ve bacaklarla tipik Klinefelter sendromu görünümünde de olabilir. Sendrom sıklıkla Leydig hücre disfonksiyonu ile beraberdir. Bu nedenle testosteron seviyesi düşük ya da normal olabilir. Ancak FSH seviyeleri her zaman yüksektir.

Diğer sitogenetik anomaliler otozomal kromozomlar arasındaki veya Y kromozomu ile akrosentrik kromozomlar arasındaki translokasyonlar şeklinde görülür (3,12). Resiprokal dengeli translokasyon taşıyıcılığı %0,25 oranında görülür [13]. Dengeli translokasyona sahip bir birey tüm genetik bilgiye sahiptir ve tamamen normaldir. Ancak bu kişiler çocuk sahibi olduklarında çocuğa aktarılan genetik materyal fazla ya da eksik olabilir. Örnek olarak annede veya babada kromozom 21'i içeren dengeli translokasyon taşıyıcılığı bulunması çocukta Down sendromu görülmesinin nedenlerinden biridir.

Y kromozomu ile otozomal kromozomlardan biri arasındaki translokasyonlar genel toplumda 2000'de bir görülen nadir sitogenetik anomalilerdir (13,14). Bu translokasyonlar en sık olarak Y kromozomunun heterokromatik bölgesi ile akrosentrik kromozomlardan birinin (en sık olarak kromozom 15'in) kısa kolu arasında oluşur (15). Y kromozomu ile otozomal kromozomlar arasındaki translokasyonlar her zaman infertiliteye yol açmaz; bu durumun infertiliteye neden olması kırık bölgesinin, heterokromatik bölgenin distalinde yer alan ökromatik bölge (Yq11) üzerindeki AZF lokusunda bulunması ile açıklanmıştır (8). Ancak bu lokusun daha distalindeki (Yq12) kırıkların da infertiliteye neden olabileceği bildirilmiştir (16).

Spermatogenezin bozulduğu hastalarda ya da translokasyon taşıyıcısı kişilerde spermelerde kromozom anomalisi görülme olasılığı artar ve bunların FISH ile test edilmesi mümkündür (17, 18). Bu nedenle translokasyon taşıyıcısı bireylerde IVF/ICSI uygulamasında embriyo transferi öncesinde mutlaka preimplantasyon genetik testler yapılmalıdır. Ancak IVF ya da ICSI öncesi normal genetik yapıya sahip spermeleri anormal olanlardan ayırabilecek bir teknik henüz mevcut değildir.

İnfertilite kliniklerinde en sık görülen genetik hastalıklardan biri Kallmann sendromudur. Sık görülen formu X'e bağlı resesif geçiş gösterir ve Xp22.3 üzerinde yer alan KALIG1 genindeki mutasyona bağlıdır (19). Nadir görülen form ise otozomal dominant geçiş gösterir (20). Kallmann sendromunda hipogonadotropik hipogonadizme anosmi, yüz asimetrisi, yarı damak, renk körlüğü, sağırılık, inmemiş testis ve renal anomaliler eşlik edebilir. İnfertilite ile birlikte bulunabilen ve X'e bağlı resesif geçiş gösteren bir diğer hastalık olan Reifenstein sendromu androjen insensitivitesinin nadir görülen bir formudur. Bu hastaların herhangi bir genital anomali olmadan sadece infertilite ile başlaması çok nadir olarak görülebilir (21,22).

Y kromozomunun uzun kolunda 'azoospermi faktörü' veya 'AZF' adıyla bilinen üç bölgenin erkek fertilitesiyle ilgili olduğu bilinmektedir (5,14). AZFa, AZFb ve AZFc adlarıyla bilinen ve spermatogenezde önemli rolü olan bu üç bölgenin delesyonları azoospermik erkeklerde %12,2, oligozoospermik erkeklerde %3,4 oranında görülür (23). Delesyonlar bu bölgelerin farklı kombinasyonları halinde bulunabilir ve aynı tip delesyona sahip olan hastalarda spermatogenezde farklı derecede hasar görülebilir (24). AZF bölgelerindeki Y delesyonlarının spermatogenezde

yol açtıkları histopatolojik değişiklikler Sertoli cell only sendromundan matürasyon arrestine ve hipospermatogeneze uzanan bir değişkenlik gösterir. Delesyonun büyüklüğü arttıkça veya delesyon AZFa bölgesini içeriyorsa spermatogenez daha ağır etkilenmektedir. AZFa bölgesinin tam delesyonları Sertoli cell only sendromuna, AZFb bölgesinin tam delesyonları matürasyon arrestine, bu iki bölgenin kısmi delesyonları ile AZFc bölgesinin tam delesyonları hipospermatogenezden (oligozoospermi) Sertoli cell only sendromuna kadar değişen birtakım etkilere neden olabilir (25). Kişinin genetik altyapısının, karşı karşıya kaldığı çevresel etkenlerin veya germinal epitelin zaman içinde progresif regresyonunun bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (25).

Klinikte AZFa bölgesinin delesyonu daha sık olarak azoospermiye, AZFb ve AZFc bölgelerinin delesyonları daha sıklıkla oligozoospermiye veya sperm sayısının normal ancak yapısının bozuk olduğu durumlara (teratozoospermi) yol açmaktadır (1,26,27). AZFa bölgesinde delesyon olan nonobstrüktif azoospermi vakalarında şimdiye kadar TESE ile dahi sperm bulunamamıştır (25). AZFb bölgesinde olan delesyon yeterince büyükse bu da azoospermiye neden olabilir ve yine TESE ile dahi sperm bulma şansı çok düşüktür. Parsiyel AZFb delesyonlarında vakaların yaklaşık yarısında TESE ile sperm elde edilmesi şansı varken, komplet AZFb delesyonu olanlarda matür spermatozoa bulma olasılığı neredeyse hiç yoktur (28). AZFa ve AZFb bölgesi delesyonu olan azoospermik erkeklerde TESE ile sperm toplanması sırasında başarılı sonuçlar elde edilememesine karşın, AZFc bölgesinde delesyonu olan infertil erkeklerin %38'inde sperm analizi ile sperm saptanabildiği, diğerlerinin %75'inden TESE ile, %45'inden diagnostik biyopsi ile sperm elde edilebildiği gösterilmiştir (25). Yaş, serum FSH, LH ve testosteron düzeyleri ve testis hacminin cerrahi sperm toplanması konusunda prediktif değeri olmadığı gösterilmiştir (25).

En sık görülen delesyon tipi AZFc delesyonudur (%60), bunu %35 oranında AZFb, AZFb+AZFc veya AZFa+AZFb+AZFc delesyonları şeklinde görülebilen AZFb delesyonları izler, AZFa delesyonları %5'ten az görülür (23,26,27). AZFa, AZF b ve AZFc bölgelerindeki delesyonların moleküler analizi ile bu bölgelerde birtakım genler saptanmıştır. AZFa bölgesindeki DBY ve USP9Y, AZFb bölgesindeki eIF-1AY ve AZFc bölgesinde yer alan BPY2 ve DAZ genlerinin spesifik delesyonlarının da erkek infer-

tilitesinin nedeni olabileceği düşünülmüş, ancak daha önceki çalışmalarda sonuçlar bunu desteklememiştir (25).

Y kromozomundaki mikrodelesyonlar sadece fertilité üzerine etkisini gösterir, fenotipik olarak bir değişikliğe neden olmaz. AZFc bölgesinde delesyon tekrarlayan düşük yapan kadınların eşlerinde daha sık olarak görülmektedir (29). Y kromozomundaki genetik materyal sadece erkek çocuğa aktarıldığı için erkek çocuklar aynı durumdan etkilenir. Genellikle mikrodelesyon büyüklüğü aynı kalır, ancak delesyon büyüklüğünün arttığını gösteren çalışmalar da vardır (30). Spermatogenezin ciddi olarak bozulduğu infertil erkeklerde ICSI öncesi Y mikrodelesyonu da çalışılmalıdır.

Kistik fibrozis otozomal resesif geçiş gösteren fatal bir hastalıktır. CFTR geni 7. kromozomun kısa kolunda yer alır. Bu gen iyon kanalı olarak fonksiyon gören bir membran proteinini kodlar ve ejakülatör kanal, seminal vezikül, vas deferens ve epididimin distal 2/3'ünün oluşumunu etkiler. Kodladığı proteinin transmembran iyon kanalı olarak gördüğü işlev günümüzde oldukça iyi aydınlatılmış ve kistik fibrozis hastalığındaki genotip-fenotip korelasyonu büyük ölçüde kurulmuş olan CFTR genindeki bazı mutasyonların erkeklerde vas deferens obstrüksiyonuna bağlı azoospermiye yol açabildiği gösterilmiştir (3,31-33). Kistik fibrozis hastası olan veya konjenital vas deferens yokluğu saptanan infertil hastalarda kistik fibrozis mutasyonları için genetik test mutlaka yapılmalıdır. Vas deferensin bilateral palpe edilemediği hastaların %80'inde bu gende mutasyon bulunabileceği bildirilmiştir (2). Vas deferensin bilateral palpe edilemediği, obstrüktif azoospermisi olan hastanın bu mutasyonların varlığı açısından tetkik edilmeleri, erkekte CFTR geninde mutasyon bulunduğu anda da CFTR gen mutasyonunun araştırılması infertilitéye uygun yaklaşım yapılabilmesi ve doğru genetik danışma verilebilmesi için gereklidir. Tek taraflı vas yokluğu ise genellikle aynı taraf renal agenezi ile birliktedir. Bu erkekler genellikle fertildir. Renal abnormalite ile birlikte bilateral vas yokluğu olanlarda CFTR geninde mutasyon görülmemektedir. Vaz deferensin bilateral yokluğu ya da renal anomali olmaksızın unilateral yokluğu durumlarında CFTR gen mutasyonunun araştırılması gereklidir (34).

İnfertilité ile ilişkili sitogenetik anomaliler ve Y kromozomu mikrodelesyonları sıklıkla kişinin anne veya babasının germ hücrelerinde de novo olarak ortaya çıkan hatalara bağlıdır (9). Resiprokal ve robertsoniyan translokas-

yonlar, KALIG1 ve CFTR mutasyonları gibi bazı durumlar ise kalıtlılabilir değişikliklerdir.

Günümüzde infertiliteden sorumlu genetik nedenlerin tümü aydınlatılabilmüş değildir. Otozomlar üzerinde yerleşik çeşitli yeni lokusların tespit edilmesi gelecekte gelişmeler gözlenmesi beklenen alanlardan biridir. Ancak günümüzde rutin uygulamaya girmiş kolay ulaşılabilir tek-

niklerle kromozomların ince yapılarındaki pek çok değişikliğin saptanabilmesi mümkün olmaktadır. Bu nedenle sperm sayısında azalma ile ilişkili infertilitate yakınması olan erkek hastaların klinik değerlendirmesi sırasında, kromozomların sayısal / yapısal anomalileri ile Y kromozomu mikrodelsiyonlarının etiyolojik nedenler arasında önemli bir yer tuttuğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar:

1. Quilter CR, Svennevik EC, Serhal P, et al. Cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening of a random group of infertile males. *Fertil Steril* 2003;79(2):301-307.
2. Shefi S, Turek PJ. Definition and current evaluation of subfertile men. *Int Braz J Urol* 2006;32(4):385-397.
3. Dohle GR, Halley DJ, Van Hemel JO, et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod* 2002;17(1):13-16.
4. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
5. Sigman M, Jarow JP. Endocrine evaluation of infertile men. *Urology* 1997;50(5):659-664.
6. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalussy E, Rubin B. Recommendations of the ESHRE workshop on 'Unexplained Infertility'. *Anacapri, August 28-9, 1992. Hum Reprod* 1993;8(6):977-980.
7. Chandley AC. Chromosome anomalies and Y chromosome microdeletions as causal factors in male infertility. *Hum Reprod* 1998;13 Suppl 1:45-50.
8. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996;5(7):933-943.
9. Dohle GR, Veeze HJ, Overbeek SE, et al. The complex relationships between cystic fibrosis and congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical, electrophysiological and genetic data. *Hum Reprod* 1999;14(2):371-374.
10. Lilford R, Jones AM, Bishop DT, Thornton J, Mueller R. Case-control study of whether subfertility in men is familial. *Bmj* 1994;309(6954):570-573.
11. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996;11 Suppl 4:1-24; discussion 25-26.
12. Meza-Espinoza JP, Davalos-Rodriguez IP, Rivera-Ramirez H, Perez-Munoz S, Rivas-Solis F. Chromosomal abnormalities in patients with azoospermia in Western Mexico. *Arch Androl* 2006;52(2):87-90.
13. Nielsen J, Rasmussen K. Y/autosomal translocations. *Clin Genet* 1976;9(6):609-617.
14. Borie C, Leger J, Dupuy O, et al. Translocation (Y;22) resulting in the loss of SHOX and isolated short stature. *Am J Med Genet A* 2004;125(2):186-190.
15. Hsu LY. Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases. *Am J Med Genet* 1994;53(2):108-140.
16. Delobel B, Djelati R, Gabriel-Robez O, et al. Y-autosome translocation and infertility: usefulness of molecular, cytogenetic and meiotic studies. *Hum Genet* 1998;102(1):98-102.
17. Baccetti B, Collodel G, Marzella R, et al. Ultrastructural studies of spermatozoa from infertile males with Robertsonian translocations and 18, X, Y aneuploidies. *Hum Reprod* 2005;20(8):2295-2300.
18. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2005;20(2):437-442.
19. Franco B, Guioli S, Pragliola A, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* 1991;353(6344):529-536.
20. Santen RJ, Paulsen CA. Hypogonadotropic eunuchoidism. I. Clinical study of the mode of inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36(1):47-54.
21. Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, Trifiro MA. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility. *Reprod Biomed Online* 2005;10(1):42-48.
22. Tincello DG, Saunders PT, Hargreave TB. Preliminary investigations on androgen receptor gene mutations in infertile men. *Mol Hum Reprod* 1997;3(11):941-943.
23. Simoni M, Kamischke A, Nieschlag E. Current status of the molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions in the work-up of male infertility. Initiative for international quality control. *Hum Reprod* 1998;13(7):1764-1768.
24. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997;336(8):534-539.
25. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod* 2003;18(8):1660-1665.
26. Krausz C, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl* 2003;26(2):70-75.
27. Foresta C, Maro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001;22(2):226-239.
28. Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod*. 2000 Jul;15(7):1431-4.
29. Dewan S, Puscheck EE, Coulam CB, Wilcox AJ, Jeyendran RS. Y-chromosome microdeletions and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2006;85(2):441-445.
30. Lee SH, Ahn SY, Lee KW, Kwack K, Jun HS, Cha KY. Intracytoplasmic sperm injection may lead to vertical transmission, expansion, and de novo occurrence of Y-chromosome microdeletions in male fetuses. *Fertil Steril* 2006;85(5):1512-1515.
31. Chu CS, Trapnell BC, Currustin S, Cutting GR, Crystal RG. Genetic basis of variable exon 9 skipping in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA. *Nat Genet* 1993;3(2):151-156.
32. Mak V, Zielenski J, Tsui LC, et al. Cystic fibrosis gene mutations and infertile men with primary testicular failure. *Hum Reprod* 2000;15(2):436-439.
33. Kiesewetter S, Macek M, Jr., Davis C, et al. A mutation in CFTR produces different phenotypes depending on chromosomal background. *Nat Genet* 1993;5(3):274-278.
33. Augarten A, Yahav Y, Kerem BS, et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens in the absence of cystic fibrosis. *Lancet* 1994;344 (8935):1473-1474.

Gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji Neden çocuk yapıyoruz?

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi



Yaşamın esası “çoğalma” üzerine kurulmuştur. Çoğalmanın, bir yavru üzerinden sürmesi ise “üreme”dir. Varlığımızı, üremeye borçluyuz. Hatta üreme, yaşamımızın temelini oluşturur. Bir canlının solunum sistemi, sinir sistemi, gastrointestinal sistemi ya da duyu sistemleri olsun, hepsi de üremeye hizmet ederler. İlginç bir yoruma göre; “eğer bir yumurtanın bir başka yumurta üretme yolu tavuk ise, insanlar için de aynı durum söz konusudur (Keton 974)”.

Bir hücre zorunlu olarak çoğalır. Yani, “bugün çoğalmak istemiyorum” diyemez. İnsanı ele alırsak, spermatozoa, oositin kemotaktik faktörleri tarafından yönlendirilerek ona yaklaşır ve DNA’sını, oositin DNA’sının yanına bırakır. Dişi genital sistemi öyle gelişmiştir ki, spermin yolunu şaşırtmasına olanak tanımaz. Sperm ise oositi çevreleyen zona pellusida ile temas ettiğinde akrozom reaksiyonunu başlatır ve oositin zarlarını oluşturan moleküllerin arasında kendine bir yol açarak ilerler. Bu sırada ortamda ki progesteronun da etkisiyle hareketleri öyle hızlanır ki, daha ne olduğunu anlamadan kendini oositin ılık sitoplazması içerisinde yüzerken bulur. Tam bu sırada, spermin getirdiği sentrozom ikiye bölünerek, aralarında mikrotübüler iplikçikler oluşur. Bu iplikçikler, erkek ve dişinin kro-

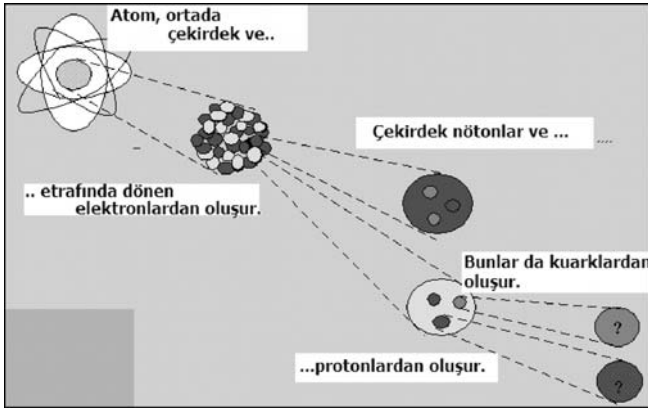
mozomlarını tuttukları gibi kendilerine çekerler. İşte böylece, iki cinsin DNA’ları birbirleri ile karışarak, yavrunun ilk iki hücresini oluşturur. İşte, çoğalma tamamen biyolojik kuralların bir sonucu olarak meydana gelir. Peki, bu biyolojik kurallar nasıl işlemekte?

Biyolojik sürecin elemanları moleküllerdir. Çoğalan hücre moleküllerden oluşmuştur. Bir molekül ise birkaç atomdan oluşmuş bir kümedir. DNA da bir moleküldür ve o da atomlardan oluşmuştur. O halde çoğalmanın yapıtaşları atomlardır. Bir diğer ifadeyle çoğalma, atomlar arasında geçen bir süreçtir. Bazı atomlar bir araya gelip bir küme oluşturuyor, bu da başka bir atom kümesiyle birleşiyor. Daha sonra bu küme tam ortadan ikiye bölünüyor ve her bir parça da yine bir başka atom kümesiyle birleşiyor. Ortaya iki adet, birbirinin aynısı atom kümesi çıkıyor. Olay böylece sürüp gidiyor. Bizim gördüğümüz ise, DNA’nın ikiye bölünmesi ve her bir zincirin, kendine eş bir DNA zinciriyle birleşiyor olması. Neticede 1 DNA’dan 2 DNA oluşması. Yani bir hücreden iki hücre olması: bildiğimiz çoğalma!

Atomun yapısına kısa bir bakış

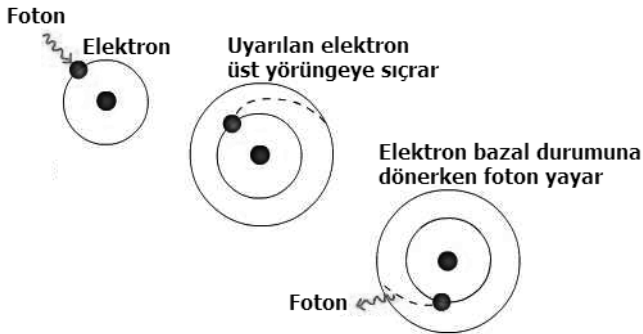
Hayat protein ve DNA demektir. Bu karmaşık moleküllerde mekanizma, atomların kuvantum özelliklerine göre işler. Artık biliyoruz ki biz ve de tüm dünya atomlardan oluşmuşuzdur. Atomlar ise ortada bir çekirdek ile etrafında dolanan elektron bulutundan meydana gelir. Çekirdekte proton ve nötron bulunur. Bunu da parçalarsak, en sonunda elimizde kuarklar dediğimiz, minicik parçacıklar kalır. Şimdilik daha fazla bölünmediklerini kabul ediyoruz. Elektronların da protonların da evrende sayıları, ilk oluştukları günden kaddır, yani sabittirler, değişmezler.

Elektronlar atomun görünen yüzüdür. Elimizde bir bardağı tutmamız, işte bu elektronlar sayesinde olur. Elimiz ile bardak arasındaki temas, el derisine ait elektronlarla



bardak yüzeyine ait elektronlar arasında gerçekleşir. Aslında aralarında gerçek bir temas bile yoktur. Hiçbir zaman iki elektron birbirine dokunamaz. Aralarında daima bir mesafe vardır. Bizim dokunuyor zannettiğimiz ise, elektronların birbirlerine fırlattıkları foton parçacıklarıdır. Demek ki işin aslı, bardak elimize dokunmaksızın, fotonların itmeleri, kakmaları yardımıyla havada asılı durmakta!

Negatif yüklü elektronların atomun çevresinde nerede duracakları ve ne yapacakları, atomun çekirdeğindeki pozitif yüklü protonların elindedir. Atomlar bir araya gelerek



Bir foton (ışık), kararlı durumdaki bir atomun dış yörüngesindeki bir elektrona çarpınca, onu uyarır. Uyarılan elektron da fotonun enerjisini alarak bir üst yörüngeye sıçrar. Hemen arkasından da tekrar bazal konumuna dönerken, dışarı bir foton yayar. İşte, ışık bu şekilde gözümüze ulaşır.

http://www.uwsp.edu/geo/faculty/ritter/geog101/textbook/energy/nature_of_electromagnetic_radiation_p_2.htm

molekülleri oluştururlar. Moleküller de bizi! Atomların molekülleri oluşturması, aslında elektron bulutları arasında gerçekleşen etkileşimlerdir. Elektronlar ise foton alışverişi yaparak etkileşime girer. Elektron bir foton yaydığında geri teper veya bir foton soğurarak tekme yer. İşte atomların içinde ve dışında olup biten sadece bunlardır (Gribbin 2008).

Bir de şunun altını çizelim; etrafımızda görüp hissettiğimiz her şey sadece ve sadece elektronlardan ve kuarklardan oluşmuştur. Aralarındaki haberleşmeyi ise foton, yani bildiğimiz ışık sağlar. Tüm olup biten ise üç şeydir:

1. Bir fotonun bir yerden bir yere gitmesi
2. Bir elektronun bir yerden bir yere gitmesi,
3. Bir elektronla bir fotonun etkileşimi

Son olarak, bütün bunları başımıza açan ünlü bir fizikçi den bahsedeceğim: Richard Feynman, 1918'de doğup, 1988'de ölen bu bilim insanı, çok saygı duyulan popüler bir hocaydı. Kuşkusuz en büyük başarısı da KED diye bilinen kuantum elektrodinamiği fikri olmuştur. Kendi bu kavramı "ışık ve maddenin tuhaf kuramı" şeklinde tanımlar. Bu çok önemlidir, çünkü elektronların birbirleriyle ve elektromanyetik ışımayla etkileşiminin dünyadaki hemen hemen her şeyi belirleyebileceğini açıklar. Aslında çok da alçakgönüllü olan Feynman bir keresinde "Fizik önemli değil", demiştir, "önemli olan sevgidir". Davetli olarak gittiği ABD'nin Cornell Üniversitesi'nde verdiği bir dizi konferansın sonunda cümlelerini "Doğanın sadece bir bölümünde olan bitenden yola çıkarak tümünde gelişecek olan şeyleri tahmin etmemize izin veren özellik, kanımca, doğanın yalınlığından ve bunu yol açtığı güzellikten kaynaklanmaktadır" diyerek tamamlamıştır (Feynman 1965/2005).

Şimdi soru şu; ortada elektron ve kuarklar var, aralarında da fotonlar dolaşıyor. Her şey KED kurallarına göre işliyor. Feynman da doğa yalın ve güzeldir diyor. İyi de, o halde bu kaos neden? Durduğumuz yerde dursak, rahatımız mı kaçır? Neden biz hâlâ bir şeylerin arayışı içerisindeyiz? Doğa neden üreme telaşı içerisinde didiniyor? Neden çoğalıyoruz?

Atomik birliğin en düzgün elemanı: DNA

Aslında yukarıdaki sorunun yanıtı kısaca: Düzen'dir. Organizma kendini bir düzen eğilimine doğru yoğunlaştırmıştır. Kuantum dünyasında atom altı parçacıklar tam anlamıyla belirsizlik içindedirler. İşte, organizmanın atomik bir karmaşaya düşmekten kurtulmasında tek etkenin, kuşkusuz iyi düzenlenmiş atomik birliğin en üst derecesini temsil eden kromozom molekülleri olduğu kabul edilmektedir. O halde kromozomlarımız, yani DNA'mız, dü-



zensizlikten düzen üreterek, varlığını sürdürebilmektedir. DNA da bir moleküldür ve o da atomlardan oluşmuştur. O halde çoğalmanın yapıtaşları atomlardır. Bir diğer ifadeyle çoğalma, atomlar arasında geçen bir süreçtir. Yukarıda da belirttiğimiz gibi, bazı atomlar bir araya gelip bir küme oluşturuyor, bu da başka bir atom kümesiyle birleşiyor. Daha sonra bu küme tam ortadan ikiye bölünüyor ve her bir parça da yine bir başka atom kümesiyle birleşiyor. Ortaya iki adet, birbirinin aynısı atom kümesi çıkıyor. Olay böylece sürüp gidiyor. Bizim gördüğümüz ise, DNA'nın ikiye bölünmesi ve her bir zincirin, kendine eş bir DNA zinciriyle birleşiyor olması. Neticede genetik malzeme kendini çoğaltmış olur: Yeni bir canlının dünyaya gelmesi! (Ditfurth 2007).

DNA molekülü azot (N), oksijen (O), karbon (C) ve fosfor (P) atomlarından oluşur. Atomlar da ortada bir çekirdek ve etrafında dönen elektronlardan. Çekirdek dediğimiz ise proton ve nötron dediğimiz yine bir çeşit parçacıklardan meydana gelmiştir. Elektronlar atomun etrafında belirli yörüngeler üzerinde yerleşmişlerdir. En dış yörüngede sadece 8 elektron yerleşebilir. İşte, en dış yörüngede 8'den az elektron varsa bu atom, diğer atomların elektronlarını ortaklaşa kullanarak, sayısını 8'e tamamlamak arzusunda. Bu şekilde, DNA molekülündeki atomlar "mecburen" bir araya toplanarak, dış yörüngelerini 8'e tamamlarlar ya da elektrik yüklerini dengeleyebilirler.

Üremek, yeni bir yavru yaparak, çoğalmak demektir. Önce DNA ikiye bölünecek, sonra her bir parçası, eksilen molekülleri bünyesine katarak yeni bir DNA oluşturacak. Sonuçta da, iki tane yeni hücre ortaya çıkacak. Atomik düzeyden olaya baktığımızda ise olay, DNA'yı oluşturan atomların önce birbirinden ayrılması, arkasından da diğer

atomlarla birleşmesidir. Yani, ayrılan ve yeniden birleşen parçacıklar sadece atomlardır. Diğer bir ifadeyle, atomları yapan elektronlardır. Elektronların neden durup dururken birbirlerinden ayrıldıklarını, aşağıdaki satırlarda daha detaylı inceleyeceğiz.

Çoğalma, DNA molekülünün ikiye bölünmesiyle gerçekleşmekteyse de, aslında bölünen sadece moleküldür. Oysa molekülü oluşturan atomlar bölünmezler, oldukları gibi kalırlar. Sadece bir atomla olan bağlantısını sonlandırıp, bir diğer atomla bağ yapmakta. Yani söz konusu olan sadece atomların birleşme ve ayrışmalarıdır. Atomlar bölünmez, çoğalırlar. Daha farklı bir ifadeyle yer değiştirirler. O halde üreme, yeni bir hücrenin ortaya çıkması değil, mevcut yapıtaşlarının değişik kombinasyonlar yapmasıdır. Bir şekilden bir başka şekle bürünmesi.

Bir atom, oluştuğu andan itibaren dengeli bir ömür sürmek, en sakın konumda kalmak ister. Buna atomun "kararlı durumu" adı verilir (Taylor 1996). En kararlı durumdaki bir atom, dış etkilerden tamamıyla yalıtılmış halde demektir. Elektronları hiçbir enerji harcamaksızın çekirdeği etrafında sakince dolaşır durur. Atom daima huzurlu, yani "kararlı" duruma geçmek arzusunda, yani yüklerini dengeleme arzusu. Bunun için üç seçeneği vardır: 1) fazla elektronlarını verebilir ya da dışarıdan elektron davet edebilir; 2) elektronlarını ortak kullanmak üzere başka atomlarla işbirliği yapabilir; veya 3) zıt yüklü atomlardan yardım isteyebilir. Biz bu durumları sırasıyla; iyonik bağlanma, kovalent bağlanma ve hidrojen bağı olarak isimlendiriyoruz. İşte, huzursuz bir atom bu 3 seçenekten birini kullanarak, düzenli bir yaşamı tercih eder.

Düzen, yaşamın açıklanmasında iyi bir yasadır. Schrödinger'e göre düzen üretmenin iki mekanizması vardır: "düzensizlikten düzen üreten istatistiksel mekanizma" ve "düzenden düzen üreten mekanizma" (Schrödinger 1969/1999). Şimdi bu kavramları biraz açalım.

Her şey şansa dayalı

Atomu oluşturan parçacıklar üç boyutlu dalga şeklinde hareket ederler (Karakale 2006). Dalgalar birleşip alanı oluşturur. Parçacık dalgasının piki en yüksek neredeyse, parçacık da büyük olasılıkla orada demektir. Bir elektronun çekirdek çevresinde dönerken bulunduğu yer de işte böyle bir olasılık hesabına dayanır. Her turunda bir başka yerde olabilir. Ama tur sayısı arttıkça, belirli bir yerde bu-

lunma olasılığı da artar. Bu da o atoma, bildiğimiz özelliğini kazandırır. Olasılık sonucu o atomun kazandığı özellikler, aynı şartlarda şekillenen diğer atomlarla bir araya geldiğinde ise, bildiğimiz moleküller ve sonuçta örneğin DNA ortaya çıkar. Bizim bir hücremizdeki DNA'nın ortaya çıkması belirli bir olasılıkta gerçekleşmiştir. Değişik de olabilirdi. Ama olmaz, çünkü alanda yer alan diğer atomlarla en iyi uyumu o olasılık içinde bulmuştur ve böyle de sürdürür. Dışarıdan bir uyarı geldiğinde ise, her an biçim değişebilir.

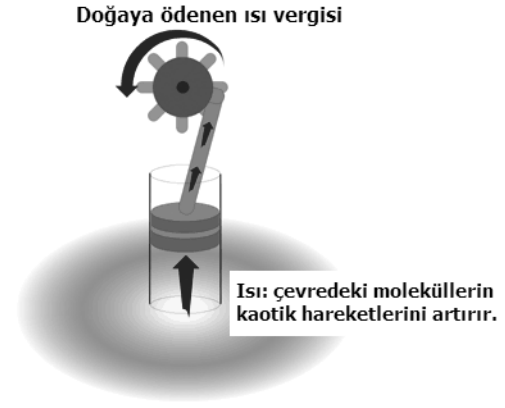
Olasılık sonucu o atomun kazandığı özellikler, aynı şartlarda şekillenen diğer atomlarla bir araya geldiğinde ise, bildiğimiz moleküller, ve sonuçta DNA ortaya çıkar. Bizim bir hücremizdeki DNA'nın ortaya çıkması belirli bir olasılıkta gerçekleşmiştir. Çünkü alanda yer alan diğer atomlarla en iyi uyumu o olasılık içinde bulmuştur ve böyle de sürdürür.

Bunu dengesi bozuk araba tekerleğine benzetebiliriz. Tekerlek hızla dönerken yalpalayarak döner. Hep belirli bir noktada yalpa yapar. Zaten balans ayarı yapılırken de böyle yalpa yaptığı nokta bulunarak, düzeltmeye gidilir. Yalpanın hep bir noktada belirmesinin nedeni, o noktada yalpaların üst üste binmeleridir. Benzer şekilde, elektronlar da çekirdek çevresinde dönerken, en sık nerede pik yapıyorlarsa, o pikler üst üste binerek bize elektronun en fazla olasılıkla bulunduğu yeri verir. Biz de elektron sanki oradaymış gibi görürüz. Oysa elektron her yerde olabilir, ama o noktada pik yaptığı için, sanki oradaymış izlenimini verir (Karakale 2006).

Entropiye giriş

Termodinami yasalarının en önemlisi entropidir. Dünyada olan her olay sonuçta evrenin entropisini artırır. Entropi; bir sistemin düzensizliğinin, rasgeleliğinin ya da kaosunun derecesini ifade eder. Düzensizlik ne kadar artarsa, entropi de o kadar artar. Düzenli sistemlerde entropi azalmıştır. Dünya üzerindeki her olay, bir sistemdir. Bu bir molekül kadar küçük olabileceği gibi, tüm evren kadar geniş de olabilir.

Örneğin sıcak bir tencereyi, soğuk bir leğenin içine daldırsak, tencere soğur, su ise ısınır. Bu gayet açık. Isı enerjisi su ve tencere arasında rasgele dağılmıştır. Asla tencerenin daha da ısınacağını suyun da donacağını düşünmeyiz. Tıpkı, kırılan bir vazonun kendi kendine onarıl-



mayacağı kadar açık. Çünkü ortamın entropisi artmıştır. Artan entropi, düzensizlik getirir. Böyle bir düzensizlik içinde ise vazonun yeniden düzenlenmesi ya da tencerenin ısınması, hiç kuşkusuz beklenmez.

Doğal olarak kendiliğinden gelişen her olay, daima enerjisini en alt düzeye indirmeye meyillidir. Tıpkı şelaleden akan suda olduğu gibi. Su, şelalenin kaynağındayken sahip olduğu potansiyel enerjisini gittikçe kaybedecektir. Buna karşılık, her doğal olay neticesinde evrenin düzeni bozulup, düzensizliği artar.

Aslında evrende enerji kaybolmaz, sabittir. Sadece şekil değiştirir. Olay bittiğinde kaybolan şey, sonrasında daha fazla iş yapacak olan enerjidir. Olay neticesinde kaybedilen enerjinin bir kısmı ısı enerjisidir. Başka bir ifadeyle "doğaya ısı şeklinde ödenen vergidir". Örneğin araba motorunda benzinin içindeki enerjinin sadece %20'si hareket için harcanırken, geri kalan %80'i ısı şeklinde atılır.

Her olay evrenin entropisini artırır demiştik. Ama işi yapan sistemin entropisinin artması gerekmez. Dünyadaki bir sistem iş yapıp daha kararlı bir hale geçtikçe, bunun bedeli çevresinin düzeninin bozulması olur. Dolayısıyla evrenin de entropisi artar, düzeni bozulur. İnsan vücudunu ele alalım. İnsan, sperm ile döllenmiş tek bir yumurta hücresinden gelişir. Önce zigot, bundan da embriyo oluşur. Neticede son derece düzenli yerleşmiş ve itina ile işleyen doku ve organlar yapılarak, insan bedeni ortaya çıkar. Yani, bir sistem olarak beden geliştikçe daha düzenli yapılır. Sonuçta entropisi de azalır. Bunu düzenli yapıya sahip bitki ya da hayvan yiyerek başarır. Besin maddeleri ise vücutta metabolize olarak, düzenli yapılarını kaybeder ve düzensiz artıklar şeklinde dışarı atılırlar. Bu düzensiz atıklar dışında vücut ısı da kaybeder. Gerek bozunmuş atıklarımız gerekse ısı ile, çevremizi saran hava moleküllerinin düzenini bozmuş oluruz (Boyer 2002).

Evet, çevrenin düzeni bozulur ama, enerji de kazanmış olur. Evrenin bir enerji kazanma kaynağı, işte canlıların yaydıkları bu entropidir. Schrödinger'e göre evren, düzensizliğini artırarak, bundan bir düzen oluşturmaya çalışır. Yani düzensizlikten düzen oluşması. Bunu biraz detaylandıralım.

Düzensizlikten düzen oluşması

Tek tek atomların davranışları olasılık hesaplarına göre işler. Olasılığın ise sonucu kesin değildir. Oysa atom sayısı arttıkça, olasılıkların tahmin edilebilir ya da tutarlı bir hal alması da daha fazla mümkün olur. Yani, atomların sayısı



arttıkça, oluşturdukları organizmanın davranışları da fizik kurallarına daha uygun hale gelir. Zaten düşünme, düzenli bir fiziksel işlev olup, yine düzenli işleyen materyallere (algılara) uygulanabilir. Ancak bu sayede içinde bulunduğu ortamın fizik yasalarına harfi harfine uyabilir. Yani sistemimiz, çevrenin fiziksel kanunlarıyla başa çıkabilmek için, kendisini belli bir fiziksel düzenliğe sahip kılmak zorunda hisseder (Schrödinger 1969/1999).

Özet olarak; atom sayısı arttıkça, atomların oluşturduğu topluluğun kararlılığı da artar. Bir tüp içine oksijen molekülleri koysak ve bunu da manyetik bir alana yerleştirek, oksijen moleküllerinin dipol eksenleri, alanın eksenine paralel bir doğrultuya yönelmeye başlarlar. Ama moleküllerin hepsi yönelmez, bir kısmı yönelir. Bu bir olasılık hesabıdır. Çünkü oksijen molekülleri hareket ettikçe

ortamın ısısı da artar ve artan ısı ise dipol eksenlerinin alana paralel değil, düzensiz açılanmalar yapmasını destekler, yani paralelleşmeye bağlı mıknatıslanma fonksiyonu zamanla bozulur; düzen bozulur! Ama biz tüpün büyüklüğünü artırırsak, moleküllerin de sayısını artırmış olacağımızdan, mıknatıslanmayı da artırırız, yani ortamın düzenini korumuş oluruz. Molekül sayısı az iken, mıknatıslanma hissedilemez ya da çok zayıf hissedilir. Oysa sayı arttıkça mıknatıslanmanın hissedilmesi de artar. O halde, molekül sayısı ne kadar çoksa, topluluğun düzeni de o kadar iyi olur. İnsanda da atom sayısı arttıkça, organizmanın düzeni artar.

Bir başka örnek ise, konsantrasyon-dilüsyon geçişidir. İçi su dolu bir kabın bir tarafına permanganat molekülleri koyalım. Dışarıdan bakınca, permanganat moleküllerinin yüksekten düşük konsantrasyona doğru geçtiğini görürüz. Oysa burada bilinçli bir geçiş yoktur. Gerek konsantre gerekse dilüe taraftaki moleküller hep aynı tarzda hareket ederek, her yöne eşit olasılıkla yönelirler. Ama molekül sayılarının çok olduğu yerde, doğal olarak daha fazla sayıda molekül yer değiştireceğinden, sanki yoğunluktan az yoğunluğa doğru bir hareket varmış izlenimi edinilir. Permanganat moleküllerinin sayısı arttıkça, konsantrasyonun eşitlenme şansı da o kadar fazla olacaktır. Örneğin konsantre dediğimiz kısımda sadece 2 molekül permanganat olsa, bunların dilüe tarafa doğru hareketlenme eğilimleri fark edilir olmayacaktı. Ama sayıları arttığı zaman, bu geçiş fark edilebilirlik mertebesine yükselir ve sistem düzenli çalışır hale gelir.

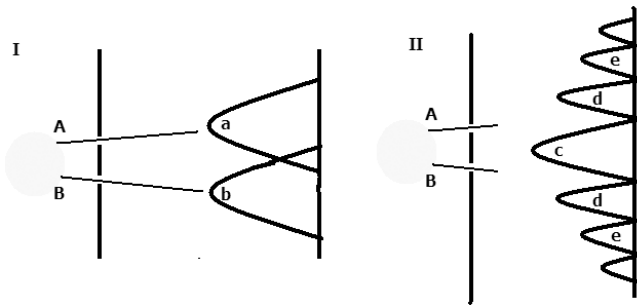
Kısacası, ortamdaki parçacık sayısının artışı, olasılıkları daha belirgin hale getirir. Bir parayı bir kez attığımızda, yazı %0 olasılıkla da gelebilir, %100 olasılıkla da. Bu çok belirsizdir. Ama aynı parayı 1000 kez atsak, aşağı yukarı %50 olasılıkla yazı, %50 olasılıkla da tura geleceğini rahatlıkla söyleyebiliriz. Demek ki denek sayısı arttıkça, olasılık da yükselmekte. Atomaltı parçacıklar da sayılarını artırarak, düzenli konuma geçme olasılıklarını artırabilirler. Atom sayısı artınca, birbirleriyle birleşerek molekülleri yaparlar ve bu sayede kararlılıklarını da artırmış olurlar. O halde mikrodünyada moleküller, parçalanarak ve birleşerek sabit bir düzene sahip olma telaşı içindedirler. Neticede, ortamdaki kararsız atomlardan, düzenli moleküller ortaya çıkacaktır. DNA'mız son derece düzenli bir moleküldür. Düzenli moleküllerin sayılarının artması, Grassmann'a göre, evrenin işleyişinde anahtar rol oynar (Grassmann

2001). Hayal gücümüzü de kattığımızda, canlıların çoğalmalarının evrensel bir anlamı bulunduğunu ileri sürmemiz hiç de yanlış olmaz!

Düzensiz atomaltı dünyası

Bir masa üzerinde duran bardağa baktığımızda, bardak olduğu gibi durur. Saatlerce baksak, bardak oradadır. Biri kalkıp ta “bu bardak şimdi dağılabilir” derse, pek de inandırıcı olmaz. Oysa bu sakince duran bardağın iç yapısı tamamen tesadüflere bağlıdır. Gerçekten de bardak birden dağılabilir. Bu imkansız değildir. Çünkü bardağı yapan atomlar, daha doğrusu elektronlar sürekli durum değiştirirler. Ne zaman ki çok sayıda atom bir küme oluşturur, o zaman “bardak” şeklinde olma olasılığı da artar. Eğer kümeyi oluşturan atom sayısı belirli bir eşik değeri geçerse, artık dağılma olasılığı sıfıra çok yaklaşmış demektir. Aynı şey DNA için de geçerli. Bir gen, bir kenarı 300 angström olan bir küp hacminde. Birkaç milyon atom içerdiği hesaplanmıştır (Schrödinger 1969/1999). Bu sayıda, biz DNA’yı gözle görebiliriz. Oysa daha küçük sayılara inildiğinde tam bir karmaşa söz konusudur. Gelin şimdi, bu atomaltı dünyanın karmaşasını, düzensizliğini izah etmeye çalışalım. Daha sonra da böyle bir düzensizlikten nasıl oluyor da düzenli dünyamızın oluştuğuna göz atalım.

Bir deney tasarlayalım. Bir levha üzerine, aralarında 0.1 mm mesafe bulunan iki yarık yapsak ve üzerine lambayla ışık göndersek ekranda ne görürüz? Eğer deliklerden sadece biri açıksa, karşıda bu yarık boyutlarında bir ışık alanı oluştuğunu görürüz. Oysa iki yarığı da açarsak, girişim deseni ortaya çıkar yani aydınlık ve karanlık bir dişi bant. Bunun izahı, ışık demetlerinin yapıcı ve yıkıcı girişim etkilerinde bulunmasıdır.



Işık kaynağının önündeki deliklerden sadece A deliği açıp, ışığı göndersek, a gibi bir ışık alanı oluştuğunu görürüz (I). Tam orta noktasında ışığın şiddeti birikmiştir. Sa-

dece B’yi açtığımızda da b gibi, benzer bir görüntü elde ederiz. Bunun anlamı, ışığı oluşturan fotonların parçacık gibi davranıp, tam karşı hizasında biriktiğidir. Oysa hem A hem de B’yi aynı anda açıp, ışığı göndersek, a ve b görüntüleri yerine, c, d, e gibi ışığın yoğunlaştığı bir görüntü elde ederiz (II). Tam ortasındaki c nereden çıkmıştır? Neden ışık, a ve b görünümünü değiştirip de, tam ortada, karanlık olmasını beklediğimiz c noktasında yeni bir birikim oluşturmıştır? A’dan ve B’den geçen ışık, neden c gibi alakasız bir alanda birikmiştir? Bu c nereden çıktı? Acaba ışık A ve B açıkken, bunu fark edip, yolunu mu değiştirdi? e’ler ve d’ler neden oluştu? İşte bütün bunların izahı, ışığın 2 delik de açıkken dalga şeklinde yayılmaya başladığıdır. Deliklerden geçtikten sonra da bir girişim yapıp, c, d ve e’ler gibi dalga girişim deseni vermiştir. Demek ki ışık şimdi bir dalga gibi yayılmakta (Gribbin 2008).

Aslında ışığı oluşturan fotonlar kütesizdir ve ışık hızında hareket eder. Ama aynı olay, kütlesi olan elektronlarla da meydana gelmekte. Elektron parçacıktır. Atomdan kopup, yayılır. 9×10^{-31} kg kütlelidir. Hızını değiştirebiliriz. Yani, elektrik yüklü mermiler gibidirler. Aynı 2 delik deneyi elektronlarla da yapılır. Sonuçta, elektron da dalga-parçacık ikilemi yapmaktadır. Elektron kaynağından parçacık gibi çıkar, deliklerden dalga gibi geçer ve karşısındaki hedefe parçacık olarak ulaşır.

Peki, elektronları göremiyoruz, sadece ölçümlerle anlayabiliyoruz. Elle tutulur, gözle görülür parçacıklar kullanırsak aynı sonuçları alır mıyız? Evet alırız. Helyum atomları ile yapılan deneylerde, aynı foton ve elektronlarla elde edilen girişim sonuçları gözlenmiştir. Atomlar elektronlardan 22 bin kat daha ağırdır: 9×10^{-26} kg. Çapı da milimetrenin 10 milyonda biri. Atomların tek tek fotoğrafları çekilmiş, TV ekranında gerçek zamanlı görüntüleri elde edilebilmiştir. Sonuç hep aynı: Tek bir atom da diğer parçacıklar gibi iki delikten aynı anda geçer ve kendisiyle girişime uğrar. Yani, bir atom aynı anda iki yerde de (burada iki delik hizasında) bulunabilmekte.

Kısacası, önünde tek delik varken, elektronlar o delikten geçmek zorundadırlar, başka seçenekleri yoktur. Bir girişim görüntüsü vermezler. Bir ışık yığını olarak parlak alan oluştururlar. Ama 2 delik de açıksa, elektron daha deliklere ulaşmadan, iki deliği de görür ve “düşünür”: Hangisinden geçeyim? Elektron karşıda bir girişim deseni oluşturmak istediği için, hangi delikten geçmesi konusunda bir “karar verir”. Yani, tek bir elektron ikinci deliğin o anda açık olup ol-

madığına göre deliklerden birine doğru bir yön seçecektir (Gribin 2008). Elektronlar, yanı başlarındaki dünyada olup bitenden kesinlikle haberdardılar. Einstein buna “hayalet işi uzaktan etki” demiştir. Elektronun nerede olduğu ve nereye gittiği hakkında sadece “yaklaşık” bir fikrimiz olabilir. Ne yapacağı belirsizdir. İşte düzensiz bir dünya. İlginç olanı, bu düzensizlikten, düzenli dünyamıza geçiştir.

Her şeyin başlangıcı: Büyük patlama; Big-Bang

13.7 milyar yıl önce Big-Bang ile evren oluştu. Evren 1 saniye yaşındayken içinde elektron, proton, nötron, nötrino ve foton vardı. Pekiyi, bu parçacıklar nereden geldiler? Işın aslı kesin bir bilgimiz yok. Ama bilinen şu ki, başlangıçta evren tekil bir noktaydı. Sıfır hacmindeydi. Ku-



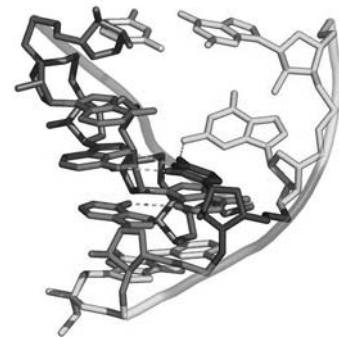
vantum mekaniğine göre “hiçlik”ten “bir şey (madde)” yaratmak olasıdır (Karakale 2006). Aslında bütün bu süreç içerisinde aynı anda ve eşit miktarda hem madde hem de karşı madde yaratılmış olabilir, ama bunlar kısa zamanda birbirlerini yok etmekteydiler. İşte, evren de böyle bir süreçte yaratılmış olabilir. Ama evren tam 300 000 yıl yaşındayken, 100 bin’de bir kadar bir düzensizlik ortaya çıkarak, madde karşı maddeden az bir miktar fazla kaldı ve bugünkü yapılanmanın başlangıcını oluşturdu. Bunun devamında da “canlılık” başladı. Yani, önce bir “düzen” vardı, sonra bir “düzensizlik” ortaya çıkıp maddeyi ve canlıyı yaptı ve hemen arkasından da kaybolan düzeni yakalamak için hâlâ devam eden olaylar başladı. Düzeni yakalayınca ne olacak sorusunun cevabı çok ilginç. Bunu kavramak için biyolojik anlamda bir madde parçasına ne zaman canlı dediğimizi açıklamalıyız.

Big-Bang ile birlikte proton ve nötronlar birleşmeye başlayarak, hafif elementler oluşmaya başladı: döteryum, helyum, gibi. Henüz elektronları bağlayamadıkları için, elementler sadece çekirdekten oluşmaktaydı. 3 dakika ile 300 000 yıl arasında evrende sadece atom çekirdekleri ve elektronlar vardı ve bunlar da yoğun bir ışınım alanı içerisinde serbestçe yüzmekteydiler. Daha sonra ısı 3000 dereceye düştüğünde, elektron ilk defa protonla birleşebildi ve ilk madde, yani nötr hidrojen meydana gelmişti. Işınım bitmiş, madde başlamıştı. 10 milyon yıl da böyle geçti. Atomlar birleşerek küçük çaplı maddeleri, bunlar da birbirlerine etkiyerek daha büyük cisimleri meydana getirdi.

Cisimlere ağırlık veren, işte aralarındaki bu etkileşimdir. Gezegenler arasındaki mesafenin karesi ile ters oranda artar. Evrendeki her maddeyi etkiler. Daima çeker, itmez. Çok uzaklara kadar ulaşabilir. Aynı mesafedeki iki cisim üzerine etkileyen kütleçekim kuvveti aynıdır. Örneğin, ayda bir çekiş de, tüy de aynı zamanda yere düşer. Bir proton da bir elektrona kütleçekimi ile etkiler, ama tesiri güçlü etkileşimden 10-38 kat, elektromanyetik kuvvetten ise 10-40 kez daha az olduğundan, etkisi fark edilemez. Ama, gezegenlerde olduğu gibi, bir araya toplanan parçacık sayısı arttığında, her birinin kütleçekim kuvveti birbirine eklenerek, inanılmaz büyüklükte bir güç oluşur. Yani, bir atomun içinde elektronlar, çekirdek etrafında elektromanyetik kuvvetle dengelenir. Bu parçacıkların kütleçekimleri de vardır, ama çok zayıftır. Ne zaman atomlar bir araya gelir ve insan gibi büyük kütlelere erişirler, o zaman kütle çekimi hissedilmeye başlar. Gezegen boyutuna eriştiklerinde ise artık çekim etkisi başlar.

Canlılığın temelinde termodinamik denge yatar

Canlı; hareket, çevresiyle materyal alışverişi ve benzeri bir “şey” yaptığı ve bunları da benzer koşullar altında “gidişi korumasını” beklediğimiz cansız bir maddeden çok daha uzun bir süre için yaptığı, zaman denmektedir (Schrödinger 1969/1999). Aslında burada tanımlanan olayın teknik ifadesi “metabolizma”dır, değişme veya alıp



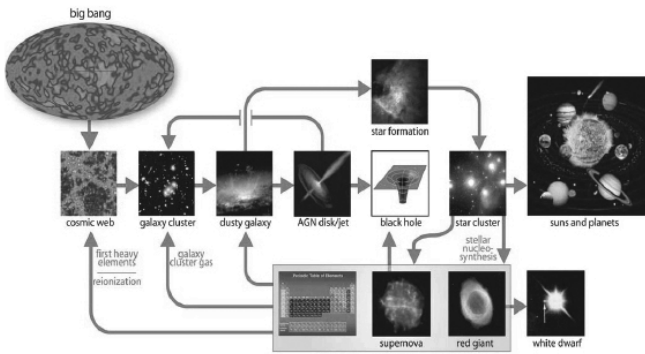
RNA’nın şekillenmesinde de termodinamik kurallar geçerlidir (Chen 2006).

verme olarak da çevrilebilir. Kısacası; materyal alıp vermedir. Eğer madde izole edilerek, tekdüze bir çevreye yerleşirse, bütün hareket çok çeşitli sürtünmeler neticesinde hızla durma noktasına gelir, elektrik veya kimyasal gerilim farkları eşitlenir, ısı iletimi ile sıcaklık tekdüze olmaya başlar. Bundan sonra bütün sistem yavaş yavaş ölüme, maddenin hareketsizliğe katlanışına doğru gider. İçinde olayların olduğu gözlenemeyen sürekli bir duruma ulaşılmış olunur ki, bu duruma “termodinamik denge” ya da “maksimum entropi” denilir. Canlı organizma yıkılmadan kaçınmak için dengesini koruyarak, hareketsiz duruma yılmaktan sürekli olarak sakınır. Yani canlı, termodinamik denge içine yıkılmamaya uğraşır.

Nedir bu termodinamik? Dışarıdan bakıldığında kuantum oldukça tekdüze ve karamsar bir dünya çizer. İşte bu karanlık dünyayı aydınlatıp, yaşamın güzelliğini gözler önüne seren bilim alanı termodinamiktir. Schrödinger’e göre hayata ait tüm gerçekleri bu yasa ile izah edebiliriz. Kısaca “ısının işlevi” diye de adlandırabiliriz.

Önce temel kavramları hatırlayalım: 1) Atom ortada bir çekirdek ve etrafında elektron bulutundan ibarettir. Her atom, belli bir dalga boyu ve frekansta titreşir. 2) Belli bir elektron, buradan evrenin taa öbür ucuna kadar her yerde bulunabilir. Nerede olduğu ise, bir olasılık hesabıdır. Tam olarak bir yerde olduğunu kesinlikle gösteremezsiniz. Yüzde 20 olasılıkla buradadır ya da yüzde 45 olasılıkla Mars’ta! 3) Termometreye baktığınızda, ortamın sıcaklığını ölçersiniz. Örneğin su 60°C gibi.

MADDE VE ENERJİ DÖNGÜSÜ



Evrende enerji korunur

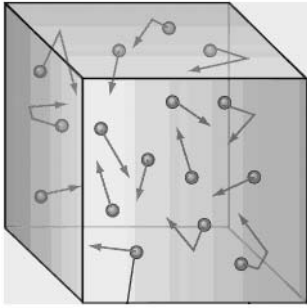
Üreme, aslında atomaltı parçacıklarının yapılarından gelen bir özelliktir. Çünkü bu parçacıklar sürekli olarak birbirlerinden ayrılır, hemen arkasından da tekrar birleşirler.

Bir protonu yapan 3 kuark birbirinden ayrılıp, yeniden birleşerek nötronu oluşturabilir. Tersi de olabilir. Sonuçta, kaybolan ya da artan proton sayısına göre, elektronlarla aralarındaki denge de değişerek, atomun yükü değişir. Yüğü değişen atom da artık başka bir atomla çift oluşturmaktadır. İşte doğanın kanunu bu: Sürekli hareket, sürekli değişim. Değişimin yakıtı enerjidir. Ama evrendeki toplam enerji hiçbir zaman değişmez. Sadece oradan oraya aktarılır. Enerji yoğunlaştığı zaman parçacıklar ortaya çıkar. Einstein’ın dediği gibi: $E=mc^2$, bunun anlamı “madde enerjidir”. Enerji sabit miktarda olduğuna göre, madde miktarı da sabit olmalıdır. Şekil sürekli olarak değişse bile, malzeme sabittir. Ne eksilir, ne de artar. Bunun adı “enerjinin korunumu”dur. Bu durumda üreme de, sabit enerjinin sadece biçim değiştirmesidir. Birbirlerine birleştiren enerjinin eksilmesi sonucu atomların birbirinden ayrılıp, başka atomlarla eşleşmesi. Neticede bizim gözlediğimiz ise, yeni doğan bir yavrudur (Ditfurth 2007).

Evrenimiz kapalı bir sistemdir, en azından bu gün böyle kabul ediyoruz. Dışarıdan ne enerji alır, ne de dışarıya enerji verir. Tıpkı su termosu gibi. Mevcut enerji ise, atomu oluşturan parçacıkların hareketinden doğar (kinetik enerji). Parçacıkları hareket ettiren şey ise, ısıdır. Daha açığı, atomu ısıtırsak titreşir ve etrafındaki diğer atomlara çarparak onları da titreştirir. İşte bu etki, enerjidir. Hareket şeklinde kendini gösteren, ısı enerjisi. Enerji verdiğimiz ise, termometre ile sıcaklığındaki artışa bakarak, gözölüyoruz. Ne kadar çok ısıtırsak, o kadar çok enerji verilmiş olur. Örneğin, elektrik ocağının üzerinde bir tencere koyduğumuzu düşünelim. Ocağın telinden elektrik geçtikçe, teldeki elektronlar hızlanır ve ocağın yüzeyindeki metalin atomlarına çarparak enerjilerini bunlara aktarır ve bu sefer metal yüzeydeki atomlar hareket ederler. Bunlar da tencerenin tabanındaki atomları titreştirir ve neticede sudaki atomlar titreşirler. Demek ki, ısı belli bir değerin üzerine çıkınca atomlar, yani elektronlar, titreşmeye başlıyor. Tersine, ısı düştükçe titreşimleri de azalacaktır. Ama en fazla -273°C’ye kadar ısıyı düşürebiliriz. Günümüzde daha soğuk dereceye erişilememiştir. Buna “0 derece Kelvin” denilir. Bu derecede atomlar titreşemezler, tam bir sessizlik içinde, oldukları yerde dururlar. 0 derece Kelvin’de bir atomun enerjisi 0’dır. Bunun formülü ise $1/2kT$ ’dir. “k” sabit bir sayı, T ise ısıdır. 0 derecede enerjisi de 0 olacaktır. Demek ki sıcaklığın mutlak bir sıfır değeri vardır. Buna yaklaşılabılır ama ulaşılamaz.

Dünyaya gelen her canlı sayesinde evrenin entropisi sürekli artar

Entropi, çok sayıda eleman içeren sistemlerin düzensizliğini ölçer (Yalçın 2008). Hawking ise entropiyi, bir sistemin içerdiği toplam bilginin ölçütü olarak tanımlamıştır (Hawking 2002). Bir tombala torbasında 10 tane fiş olsa, sırasıyla 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 çekilme olasılığı 3.628.800'dür, yani 3.628.800 kez fiş çeksek, bu sıralamayı elde edebiliriz. Oysa torbada 10 yerine 90 fiş bulunsa, aynı sıralamada fiş çekme olasılığı aklın alamayacağı kadar düşük olur. Demek ki, içinde 90 fiş bulunan bir sistemin entropisi, yani düzensizliği, 10 fiş bulunandan daha yüksektir.



Kapalı bir sistemde gaz moleküllerinin belli bir entropisi vardır. Moleküller sürekli olarak birbirlerine çarparak enerjilerini geçirirler.

Bir de entropi yasası vardır: Kapalı bir sistemin entropisi hep artar, en azından sabit kalır ama hiç azalmaz (Grassmann 2001). Bunun anlamı, bir maddeyi ısıtıp, enerjisini artırdığımızda, entropisi de o kadar artmıştır. Aynı cisim soğuduğunda ise entropisi azalır. "Entropi artışı (ΔS) = Enerji artışı (ΔE) / T (o anda maddenin sıcaklığı)"; ($\Delta S = \Delta E / T$). Diyelim bir cisim 20° sıcaklığında. Yanında da 10° sıcaklığında başka bir cisim var. İlk cisim soğurken, ikincisi biraz ısınır. Çünkü ilk cisim $\Delta E / 20$ kadar entropi kaybederken, ikinci $\Delta E / 10$ entropi kazanır. $\Delta E / 20 > \Delta E / 10$ olacağına göre, ortama bir miktar entropi fazlalığı geçecektir. Yani ortamın entropisi artacaktır. İşte bu nedenle kapalı sistemlerde entropi hep artar, ya da sabit kalır, ama azalmaz. Bu önemli. Çünkü canlıların hayatı bu entropi kazanımı ile yakından ilgilidir. Her bir canlı entropiye katkıda bulunur. Bunun bir diğer anlamı ise, dünyaya gelen her yavrunun entropiye, dolayısıyla çevreye katkıda bulunacağıdır. Çevre ise entropi için bir referans teşkil ettiğinden, canlı çevreyi, çevre de canlıyı uyarak, yaşam

devam edebilecektir.

"Her ne olursa olsun" diyor Hans Grassmann, "evrende olan her şey, toplam entropiyi artıracak şekilde gerçekleşir". Çünkü etkileşime giren iki şey mutlaka enerji alıp verecektir ve bu da neticede ortamın entropisini artıracaktır. Örneğin sıcak bir cisim, içindeki atomlar mevcut enerjileriyle sürekli titreştikleri için çevreye entropi verecek, ama kendi entropisi de azalacaktır. Çünkü ısı, yani enerjisi tükenecektir. Nereye kadar? Sıcaklığı 0 derece Kelvin, yani -273 °C olana kadar. Bu sıcaklıkta artık atomlar titreşemez, ne enerji verir ne de entropi. Terside doğrudur: çevre 0 derece sıcaklıkta artık entropi alamaz. Çevre için de o cismin önemi kalmamıştır. Ne çevre cismimizden haberdardır, ne de cismimiz çevreden. Demek ki, bir atom çevresinden enerji ya da ısı aldığı zaman entropi kazanır, aldığı entropiyi de diğer atomlara aktarabilir.

Burada ilginç bir husus var. Bir demir parçası düşünelim. İçinde 100 adet atom bulunsun. Bunun da 10 tanesine yetecek kadar enerji verelim. Her atom çevresindeki diğer atoma çarpıp, enerjisini aktarır. Bu böyle sürer gider. Ama hemen yanı başına ikinci bir demir parçası koyarsak, birincinin 10 atomu, bu demir içine de girerek, 5-5 iki demirde paylaşılmış olur. Şimdi ilk demirimizde 5 adet enerjili atom kalmıştır, enerjisi azalmıştır, yani entropisi azalmıştır. Bizim gördüğümüz sonuç: demirin soğuması. Ama bu 10 atomun iki demirdeki toplam $100 + 100 = 200$ atoma çarpıp enerji aktarma olasılığı artmıştır. Eğer olasılık artarsa, entropi de artar. Bunun nedeni $S = k \cdot \log W$ formülüdür. W; bir atomun enerjisini aktarabileceği atomların sayısıdır. Böylelikle 2 demir parçası olunca, ortamın toplam entropisi artıyor. Ama aynı zamanda ilk demirimizin entropisi azalıyor, yani soğuyor. Bir şişede bulunan gaz moleküllerinin belli bir entropisi vardır. Şişenin ağzını açıp da moleküller serbestleşirse, daha düzensiz duruma geçerler ve neticede entropileri artmış olur (Grassmann 2001).

Durumu özetlersek; evrenimiz kapalı bir sistem, yani dışarıya hiç enerji kaçmaz. İçindeki cisimler, yani bizler ya da başka varlıklar, sürekli enerji değiş-tokuşu yaparlar. Enerji verdikçe de çevrenin entropisi sürekli artar. Odun yanıp kül olur, enerjisi tükenir, ama çevreye de bir o kadar entropi sağlamış olur. Ne kadar çok entropi kaynağı varsa, doğa o kadar memnun olur, çünkü entropisini artırmıştır. Eğer evrenimiz açık bir sistem olsaydı, enerji sürekli kaçacak ve aynı örneğimizdeki ilk demir parçasında ol-

duğu gibi, entropisiz kalmaya mahkûm olacaktı. Sonunda da tükenip, gidecekti. Ama öyle olmuyor, sürekli canlılığını koruyabiliyor. Bunu da içindeki yaşayan varlıkların sağladığı enerjiye borçlu. Bir başka ifadeyle, kapalı sistem olan evrenimiz içinde bulunan dünyamız açık bir sistemdir. Bu sayededir ki, entropisi küçük, yani enerjisini çevresine verebilen durumlar mevcut olmuştur. İşte, dünyadaki yaşamın varlığı sayesinde, evrenin entropisi artmakta. Bir örnek daha: Bir termos içine (tıpkı evrenimiz gibi dışı kapalı bir sistem gibi düşünüyoruz), bir sıcak bir de soğuk su şişesi koyalım. Sıcak olan şişe soğudukça (artık dışı açık bir durumdur) entropisi azalır, ama termosun toplam entropisini de artırır.

Bilgi, yaşamın temel parçacığdır



Bir cisim, 0 derece Kelvin'de stabildir. Tüm atomları yerlerinde kıpırdamadan durur. Son derece düzenlidir. Isınmaya başladığında ise düzenlerini kaybedip, etrafa sıçramaya başlarlar. Tümüyü düzen içindelerken, her atomun nerede olduğunu kesinlikle bilebilirim. Ama ısınıp da entropisi artınca, artık nerede olduklarını bilemem, her yere

dağılmış olabilirler. Demek ki, düzen varken bilgi de vardır, düzen bozulunca bilgi de kaybolmaya başlar (Grassmann 2001).

Duran bir atomun nerede olduğunu biliyorsak, ortada o atoma ait bir bilgi var demektir. Bir atomun durağan enerjisinin de $E=1/2kT$ olduğunu biliyoruz. Yani, T sıcaklığında bir atomun E kadar ısı enerjisi vardır. Atom hareket ettiğinde işte bu enerjisini kullanır.

Hareket eden bir atomun enerjisi aynı zamanda $1/2mv^2$ formülüyle de ifade edilir. Burada m; kütle, v ise hızdır. Demek ki, bir atom ısındıkça, enerjisi artıyor. Serbest bıraksak, durmadan döner. Bir yere çarpsa, durmaz hemen diğer yöne gitmeye başlar. Atom yerine bir top düşünelim. Top sürekli hareket eder. Nerede olduğu konusunda bize bir bilgi veremez. Ama biz topun enerjisini alıp da onu durdurursak, artık nerede olduğu konusunda bize bilgi verebilir, yani bilgi sahibi olmuş olur. Demek ki,

bir topa ya da atoma bilgi kaydetmek istiyorsak, dışarıya enerji, ya da entropi vermelidir. Bunun miktarı da: Çekeceğimiz Entropi $(\Delta S) = 1/2kT (\Delta E) / T = 1/2k'$ dir. Bunun anlamı ise, en küçük bilgi biriminin $1/2k$ olduğudur.

Öyleyse, bir cismin entropisini $1/2k$ azaltırsak, onu daha düzenli bir duruma getirmiş oluruz. Çünkü enerjisi 0 derece Kelvin'e yaklaşmış, hareketi azalmıştır. Entropiyi azaltarak, daha düzenli hale getirmiş oluruz.

Biz bir şeyler öğrendiğimizde, beyin hücrelerimiz o bilgiyi kaydederler. Eğer yukarıdaki formülleri uygularsak beynimizin hücreleri, o bilgiyi kaydetmek için $1/2k$ kadar bir enerji çevreye vermiş olurlar. Bu enerji ile çevre de ısınır.

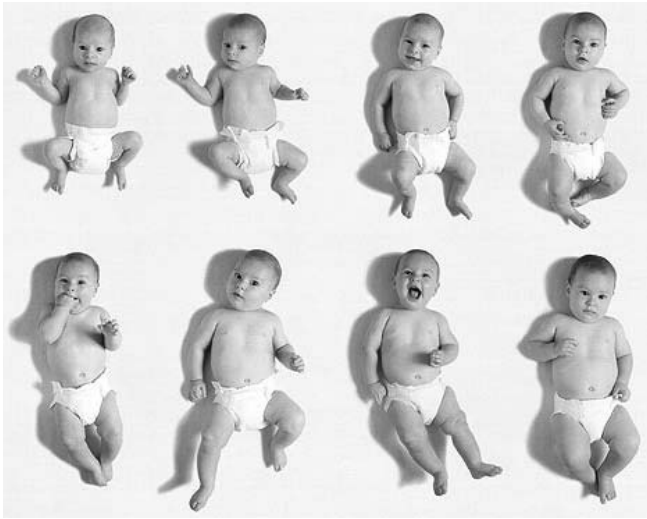
Grassmann'la göre bir bilginin kaydedilmesi için, anlaşılır olması gerekir. Örneğin "Kapi" yazısına bakınca, bunun benim için bir anlamı varsa, beyin hücrelerime kaydedilir ve bu sırada çevreye $1/2k$ kadar enerji verir, veya entropisini azaltır. Ama, "Şawe" diye anlamsız bir kelime görürsem, buna bir anlam veremem ve de hücreme kaydetmeyebilirim. O zaman da etrafa enerji vermem. Enerji verilmeyen bilgi ise kaydedilmemiş demektir. O halde, ancak bir referans sistemine göre bilgi anlam kazanarak kaydedilebilir, neticede çevreye enerji verilmiş ve hücre de entropi kaybederek düzenli bir durum içine girmiş olabilir. Tıpkı bir topun nerede olduğunu bilmem için, üzerinde gezindiği bir masanın var olması gerekliliği gibi. Masa yoksa, topun nerede olduğunu bilmem de olanaksızdır. Demek ki, bir hücrenin ya da atomların bilgi edinmeleri için, kendilerine referans olabilecek bir çevreye ihtiyaç vardır. Daha da açığı; bilgi edinebiliyorsak, bir dış dünyanın ve bir de kaydedecek ya da ölçüm yapabilecek bir sistemin de var olduğunu kabul ediyoruz demektir. Yani, bir çevremiz vardır.

Yaşam otonom bir olaydır. Bir çevirim söz konusudur. Her şey olur biter ve tekrar başlangıç durumuna döner. Bir top durup dururken hareket etmez. Ancak ona vurduğumuz zaman hareket eder. Hep vurursak hep hareket edecektir. Yani bir entropi üretmesi için tekme ihtiyacı vardır. Bu canlı bir yaşam değildir. Çünkü otonom değildir. Tekme olmazsa, durur. Entropi üretemez. Yaşam da aslında otonom değildir, çünkü güneş ışını olmazsa enerji olmayacak, kaslarımız vs. çalışamayacaktır. Duran topa benzerdik. Ama güneş parladığı sürece, yaşam otonom halde sonsuza dek sürer gider. Buna karşın biz de bilgi edinerek, ama anlamlı bilgi edinerek, enerji kaynağını sürdürebiliriz.

Her doğum, iyi bir yaşama katkıda bulunur

Biyolojide ilk öğretilen, enerji üretmek için yemek yediğimizdir. Yedikçe de enerji kazanırız. Eğer evrenin entropisini artırmak istiyorsak, hemen kazandığımız bu enerjiyi dışarı vermemiz gerekir. Bunu da sürekli koşarak yapabiliriz. Ama yapmıyoruz. Yapsak, besin maddeleri tükenince enerji de veremez hale gelirdik. Yaptığımız, enerjimizi depolamaktır. Az enerji harcayarak bunu depolayabiliriz. Ama sadece enerjiyi depolarsak, bu zaman da doğaya entropi veremeyeceğiz. Hem tutumlu olalım hem de evrene entropi sağlayalım diyorsak en akılcı çözüm yeni yavrular dünyaya getirmemizdir. İşte bu sayede evrenin entropisini sürekli artırabiliriz. Toplam entropi, yavru sayısı ile paralel artacaktır.

Evrende var olan her şey entropi üretmelidir. Yani, enerji vermelidir. Hiç bilgi edinmez ise, entropi de üretemeyecektir. Entropi üretmez ise, var olamayacaktır. Tıpkı, 0 derece Kelvin'deki demir gibi. Bilgi edinmek içinse, dış dünya ile iletişim kurmak zorundadır. Dış dünyanın var olması ise, enerji gerektirir. Enerjiyi de varlıklar sağlar. Varlık=enerji=dış dünya=varlık=enerji şeklinde uzar gider.



Atomlar, çevrelerindeki elektron bulutlarıyla bir bütündür. Elektronların nasıl olup da atom çekirdeğinin çevresinde toplandıklarını, daha önce anlatmıştık. İşte bu atomlar, otonom biçimde işleyecek bir çevirim oluşturmak üzere bir araya gelirler. Bu bir araya gelişi ise elektronların düzeni sağlar. Bu düzen sadece belirli koşulların oluşmasına

olanak tanır. Yani, belirli moleküllerin. Moleküller de birleşerek canlıyı oluşturdıklarına göre yaşam, atomların donanım özellikleriyle belirlenmiştir. Bu donanım ise, çevreden edindiği anlamlı bilgileri belleğinde tutarak, dışarı enerji verir ve bu sayede minimum enerji ile düzenli bir donanım kazanır. Kısacası, çevremizde bir dış dünya varsa, bizi oluşturan atomlar düzen içinde toparlanarak, rahatlar. Düşündüğümüz ve bir anlam verdiğimiz şeyler, molekülleri şekillendirir ve sonuçta içinde yaşamın olduğu organik dünyayı meydana getirir. Olmayan bir şeyi düşünemeyiz de. Etrafımızda ne varsa, onu düşünürüz ve kaydediriz (Grassmann 2001).

Doğal olarak sürüp giden olaylar, evrenin entropisinin çoğaltması için entropi yayılmasını ister. Entropinin yayılması için zorunlu olan düzensiz, atomların belirli bir donanım kazanmaları ile gerçekleşmiştir. Bu düzen "yaşam"dır. Yaşam ne kadar yaygınsa, doğa bundan o kadar memnun olur, çünkü evren enerjisini sürdürebilir. Açlık ve susuzluk duygularımız bizi, besinler ve su ile enerji kazanmamıza zorlarlar. Enerji ile, hücrelerimizi oluşturan atomlar bir düzen kazanacaklarına göre, duygularımız bir düzen oluşturmaya yardımcı olmaktadır. Enerji kazanımı bilgi edinmekle ve bilgi ise anlamlı ise bir kazanç sağlayacağına göre, bize güzel gelen, daha doğrusu düzenli uyarılar işimize yarar. Güzel bir müzik gibi. Güzel müzikte notalar uyum içinde düzenlenmiştir. Gürültüde ise düzensiz bir karmaşa vardır. Bu nedenle güzel müzik bize cazip gelir. Daha fazla kaydedelim ve bu sayede evrene entropi verip, biz de düzenli, huzurlu duruma geçelim diye. Duygular biyolojik yaşamı güvence altına alan son derece objektif işlevlerdir. Evrendeki en doğru yasaların kazanılmasını sağlarlar. Bu sayede dış dünyanın iyi işleyen bir parçası olarak kalmamız mümkün olur.

Anlattıklarımızdan çıkaracağımız sonuç, çevremizdeki evren ve canlıların bir bütün oluşturdıklarıdır. Aralarında sürekli bir iletişim vardır. Daima daha düzenli hallerini korumak için birbirlerini uyarırlar. İşte bu uyarım sayesinde de yaşam ortaya çıkar. Her ne kadar bu süreç otonom olarak işlemekteyse de, iyi bir yaşam sürmek için, iyi özelliklere sahip canlılar dünyaya getirme gayretinde olmalıyız. İşte, bilim ve teknoloji çılgınca ilerlerken, üreme tıbbı ile uğraşanlar bu konuyu daima akıllarında tutmalıdırlar.

Kaynaklar:

1. Gribbin J. Schrödinger'in Yavru Kedileri. Gerçekliğin Peşinde. Metis Yayınları, İstanbul, 2008.
2. Feynman R. Fizik Yasaları Üzerine. TÜBİTAK Yayınları, Ankara, 2005 (Orjinali yazar tarafından 1965 basılmıştır).
3. Grassmann H. Fizik ve Ötesi. (Bilimsel uyarlama: Y. Atakan) Evrim Yayınevi, İstanbul, 2001.
4. Schrödinger E. Yaşam Nedir? Canlı hücrenin fiziksel yanı. Evrim Yayınevi, İstanbul 1999 (Orjinali yazar tarafından 1945 basılmıştır).
5. Karakale R. Atomun İçinde. Güncel Yayıncılık. İstanbul 2006.
6. Yalçın C. Evren ve Yaratılış. Arkadaş Yayınları. Ankara, 2008
7. Hawking S. Ceviz Kabuğundaki Evren. Alfa Yayımlar Ltd. İstanbul 2002.
8. Chen G, Turner DH. Consecutive GA Pairs Stabilize Medium-Size RNA Internal Loops. Biochemistry, 45, 4025 -4043, 2006.
9. Dittfurth HV. Başlangıçta hidrojen vardı. Cumhuriyet Kitapları Popüler Bilim. İstanbul 2007.

10. Taylor JR, Zafaritos C. Modern Fizik. Arte Güven, İstanbul, 1996.
11. Boyer R. http://www.wiley.com/legacy/college/boyer/0470003790/reviews/thermo/thermo_intro.htm (2002)

Resimler

1. http://meditationiseasy.com/newtips/wp-content/uploads/2007/09/thinking_man.jpg
2. http://img.dailymail.co.uk/i/pix/2007/11_01/babiesG0211_468x372.jpg
3. http://www.schulenberg.com/gifs/kinetic_theory.gif
4. http://rnachen.googlepages.com/1jj2-helix38-loop-GUA-AAA.png/1jj2-helix_38-loop-GUA-AAA-full.jpg
5. http://www.nasa.gov/multimedia/imagegallery/image_feature_693.html
6. <http://www.intelligenceispower.com/CyclesOfMatterAndEnergy.jpg>

Varikoselli adolesanların semen kalitelerinin uzun dönemli takibi: Tedavi etmeli mi etmemeli mi?

Zampieri N, Corroppo M, Zuin V, Cervellione RM, Ottolenghi A, Camoglio FS.
Urology 2007 Nov; 70(5):989-983

İdiyopatik varikosel, hipofertil erkeklerde semen kalitesini etkileyerek üreme kapasitesini azaltan en önemli androlojik hastalıktır. Birçok çalışma varikosel ve hipofertilite/infertilite arasında ilişki olduğunu göstermekte ve semen kalitesinde varikosektomi sonrası önemli derecede düzelme olduğunu belirtmektedir. Çocukluk çağında diğer testise oranla etkilenen testis hacminde azalma olması cerrahi müdahale gerektirmektedir. Pediyatrik vakalarda birçok varikosektomi tekniği tarifleniyorsa da henüz referans gösterilebilecek standart teknik üzerinde görüş birliği yoktur. Çocuklarda preoperatif spermiyogram yapılamadığından varikosektomi yapılan vakalarda fonksiyonel düzelmeyi gösterebilecek referans veya prediktif bir değer bulunmamaktadır. Bu çalışma testiküler hipotrofisi olan veya olmayan pediyatrik hastalarda varikoselektominin rolünü, dikkatlice yapılan semen analizi ile değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Ocak 1999 - Ocak 2000 tarihleri arasında sol idiyopatik varikoseli olan 214 hasta çalışmaya alınmış. Ortalama yaşları 12 ± 3 yıl olan hastaların bilgilendirilmiş onam formları ailelerinden alınmış. Tanı anında grade 1 varikoseli olan hastaların hiçbirinde testiküler hipotrofi olmadığından çalışmaya dahil edilmemişler. Çalışmaya alınma kriterleri: Orşit, genital travma, testiküler torsiyon, inguinal bölge cerrahisi veya hormonal tedavi öyküsü olmaması, Doppler velosimetri ile gösterilen sürekli spermatik ven reflüsü (tip 4-5 Hirsh sınıflandırması) ve grade 2 veya 3 varikoseli olması şeklinde belirlenmiştir. Cerrahi yöntem ile tedavi edilen hastalar grup 1 (tanı anında testiküler hipotrofisi olan grade 2 ve 3 sol varikosel) ve grup 2 (tanı anında testiküler hipotrofisi olmayan grade 2 ve 3 sol varikosel) şeklinde ikiye ayrılmış. Grup 1'deki 104 hastanın 60'unda testiküler arter korunmuş, ancak 46 hastada tüm spermatik damarlar bağlanmış. Aynı şekilde grup 2'de yer alan 54 hastanın 30'unda arter korunurken 24'ünde tüm spermatik damarlar bağlanmış. Testiküler arterin korunup korunmamasına ise randomize karar verilmiş. Testiküler atrofisi ve ağrısı olmayan, cerrahi tedavi yapılmamış grade 2 veya 3 varikoseli olan 54 hasta ise her altı ayda bir takibe gelecek şekilde grup 3 olarak belirlenmiş. Bu gruptaki hastalarda hipotrofi başlangıcı saptandığında bir an

önce cerrahi tedaviye alınmış ve çalışma dışında bırakılmış. Dünya Sağlık Örgütü kriterleri esas alınarak hastalar 18 yaşına ulaştığında iki kez semen örneği alınarak aynı laboratuvarde değerlendirilmiş. Çalışma gruplarında arter korunarak veya korunmadan yapılan operasyonun, testiküler hipotrofi olup olmamasının ve cerrahi yöntemle tedavi edilip edilmemesinin semen kalitesi üzerine etkileri incelenmiş. Ki-kare testi, Student t testi ve Fischer'in kesin testi istatistiksel analiz için kullanılmış ve $p < 0.01$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Grup 1 hastaları iki alt gruba ayrıldığında (spermatik arteri korunan ve korunmayan), bu iki alt grup arasında spermiyogramın normal veya anormal olmasına göre anlamlı istatistiksel farklılık görülmezken, bununla birlikte motilite ve harekette (fonksiyonel sonuçlar) ise arter korunan alt grupta anlamlı farklılık olduğu görülmüş ($p < 0.01$). Cerrahi tedavi uygulanan grup 2 hastaları da spermatik arterin korunup korunmamasına göre iki alt gruba ayrıldığında aynı şekilde spermiyogramın normal olup olmamasına göre alt gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık görülmezken, grup 1'in aksine fonksiyonel değişkenler açısından da anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiş. Dış genital muayene, Doppler velosimetri ve skrotal ultrasonografi ile her 6 ayda bir takip edilen grup 3 hastaları, grup 1 ve grup 2 ile karşılaştırıldığında spermiyogramın normal veya anormal olmasına göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Pediyatrik hasta popülasyonunda varikoselin cerrahi işlem ile tedavi edilmesinin önemini gösterebilmek amacıyla halen randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmanın verileri ele alındığında varikoselin cerrahi yöntem ile tedavisinde en objektif endikasyonun testiküler hipotrofi olduğu vurgulanmaktadır. Yayınlanan diğer çalışmalarda spermatik arterin korunmasının fonksiyonel yararları halen tartışma konusu ise de, bu çalışmada testiküler hipotrofisi olan hastalarda arter korunmasının semen kalitesi üzerine yararlı etkileri olduğu vurgulanmaktadır.

Çeviri:

Dr. Alper Eken, Doç. Dr. Atilla Andoğan
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Varikoselektomiye giden hastalarda oksidatif stres biyo-belirteçleri ve hormonal profil

Hurtado De Catalfo G.E., Ranieri-Casilla A., Marra F.A., de Alaniz M.J.T. Marra C.A.,
International Journal of Andrology 30, 519-530, 2007

İnsanda varikozel olguları sıklıkla çok etkenlidir. Bunun yanında hormonal dengesizlik ve oksidatif stresin önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Tek taraflı sol varikozel insidansı genel popülasyonda %15, infertil popülasyonda ise %41'e ulaşmaktadır. Erkek infertilitesi ve varikozelin seminal plazmada artmış reaktif oksijen veya azot türevleri (ROS, RNS) ile olan ilişkisine yönelik birçok çalışma bulunmaktadır. Antioksidanların da hayvan çalışmalarında semen kalitesini korumada yardımcı olduğu daha önce gösterilmiştir. İnsanlar üzerinden yapılan çalışmalarda ise çelişkili veriler mevcuttur ve bu çalışmalarda hormonal durum, semen karakteristikleri ve antioksidan savunma sistemleri varikoselektomili hastalarda yeterince üzerinde durulmamıştır. Bu nedenle yapılan çalışmanın amacı sol varikoselektomiye gidecek hastalarda operasyon öncesi ve sonrasında bu parametrelerin ilişkilerini araştırmak olarak bildirilmiştir. Böylelikle antioksidan desteğinin hastalardaki faydaları ve oksidatif/hormonal biyo-belirteçlerin fertilité üzerindeki potansiyel belirleyiciliklerine yönelik olarak öngörüler sunabilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla sol varikozelli 36 hasta ve kontrol grubu olarak 33 sağlıklı erkek seçilmiştir. Hastaların tam fizik muayenesi yapılmış ve skrotal ek patolojileri olan ya da fertilitéyi etkileyebilecek ek hastalıkları olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalar semen analizi, hormonal analiz ve antioksidanların ölçümlerine tabi tutulmuş, skrotal USG ile hacim ölçümleri yapılmıştır.

Sonuç olarak hastalarda sağ ve sol testis hacimleri arasında fark izlenmemiştir. Cerrahi öncesinde çalışılan parametrelerde ejakülat hacmi dışındaki tüm sperm parametreleri sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuştur. Cerrahiden sonraki 3-6 ayda kontrol değerlerine ulaşmıştır. Varikoselektomi grubunda cerrahiden sonraki 1. ayda normale dönmüş düşük testosteron oranları izlenmiştir. Luteinizan hormon ve folikül stimulan hormon parametreleri

ise bifazik patern sergilemiştir. Her iki hormon da cerrahi öncesinde yüksek, cerrahi süreçte normal ve 6. ayda ise yine yüksek bulunmuştur. Oksidatif stres biyo-belirteçlerinden tiyobarbitürik asid reaktif maddeler cerrahi öncesinde hem serumda hem de seminal sıvıda yüksek bulunmuştur. Seminal plazmadaki değerler serumdan daha yüksek bulunmuştur. Varikoselektomi öncesinde nitrit-nitratlar yine yüksek bulunmuş, cerrahi sonrası 1-3 ay içerisinde normalleşmiştir. Yine aynı grupta spermatik vendeki nitrik oksit konsantrasyonu antekübital vene göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışılan parametreler içerisinde, bir antioksidan olan alfa-tokoferol oranları ise yine varikoselektomi grubunda düşük bulunmuş ve bu değerler 3 ay sonra normalleşmiştir. Aynı paterne askorbat ve retinol oranlarında da rastlanmıştır. Seminal plazmanın toplam antioksidan kapasitesi varikoselektomi grubunda operasyon sonrası 3. aya kadar daha düşük olarak izlenmiştir. Aynı bulgular serumdaki antioksidan ölçümlerinde de elde edilmiştir. Ancak spermatik venden elde edilen oranlar periferik vene göre %30 azalmış olarak bulunmuştur. Antioksidan enzim aktiviteleri spermatik vende varikoselektomi grubunda yüksek elde edilmiştir.

Sonuç olarak makalede oksidatif stres biyo-belirteçlerinin varikozel olgularında değişiklik gösterdiği, varikoselektomiyi takiben ise bunların normal düzeylere geldiği belirtilmektedir. Gözlemlenen bir diğer konu ise, hormonal değişikliklerin reaktif türevlerin Leydig ya da Sertoli hücrelerine olan dolaylı etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu bağlamda testosteronun varikoselektomili hastalarda potansiyel bir tanımlayıcı olabileceği düşünülmektedir.

Çeviri:

Dr. Çağrı Güneri

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Asemptomatik erkek infertilitesinde lökospemisi olan ve olmayan hastalarda cinsel yolla geçebilen patojenlerin prevalansı

Bezold G, Politch J.A., Kiviat N.B., Kuypers J.M., Wolff H., Anderson D.J.
Fertil Steril. 2007 May;87(5):1087-97. Epub 2007 Apr 11.

Bu retrospektif çalışmanın amacı cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların (STI), lökospemisi olan asemptomatik infertil erkeklerde prevalansının ölçülmesi, inflamatuvar belirtiler ve semen değişkenleri ile ilişkilerinin incelenmesi olarak bildirilmiştir. Asemptomatik erkeklerde sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), HPV, HBV, HSV-2, HHV-6 ve HIV-1 gibi virüsler ve Klamidya trachomatis gibi hücre içi bakteriler bulunabilmektedir. Semen mililitresinde 10 milyondan fazla beyaz küre lökospemi olarak tanımlanır. Lökospemi için en sık etken klamidyalar iken diğer viral patojenler bu açıdan ayrıntılı incelenmemiştir. Bunlar arasında HSV ve HIV-1 serum antikorları ile lökospemi birliktelik göstermiştir. Genital yol açısından asemptomatik olan 109 infertil erkek çalışmaya alınmıştır. Semen analizlerinin yanı sıra adı geçen viral ajanların ve klamidya türlerinin analizlerinde PCR-DNA kullanılmıştır. Semende ki STI DNA oranı toplamda %18.7 bulunmuştur. Lökospemi olan ve olmayan gruplarda sonuçlar benzer bulunmuştur. Bunlar arasında en sık olarak CMV izole edilmiştir (%8.7). Daha sonra ise sıklık sırasıyla HPV (%4.5), HSV (%3.7), HHV-6 (%3.7) ve Klamidya (%2.5) bulunmuştur. Patojenler yönünden pozitif DNA'ya sahip hastaların sperm motiliteleri anlamlı derecede azalmış bulunmuştur. Lökospemi ile birlikte sperm sayısında anlamlı düşüklük bulunmuştur. Patojenler arasında en çok motil sperm sayısını azaltan grup HSV grubu olarak bulunmuş, ancak HHV-6 grubunda ise paradoksal bir artış görülmüştür. Sperm sayımının en düşük olduğu grup ise HPV grubu olarak bulunmuştur. Motilite ve sperm sayısı dışındaki parametreler ile STI patojenleri arasında anlamlı ilişkiler saptanmamıştır.

Aksesuar seks glandı ve epididimal belirteçler arasında alfa-glukozidaz düzeyleri HSV ve kalmidya pozitif örneklerde, sitrat düzeyleri ise HSV pozitif örneklerde anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Polimorfonükleer lökosit (PMN), PMN elastaz ve IL-1beta gibi inflamasyon parametreleri lökospemi ile korelasyon göstermiştir. Semen hacmi ve hasta yaşı ise ilişkili bulunmamıştır.

Genital yol enfeksiyonlarının infertilite ile ilişkileri henüz netleşmiş değildir. Bunun yanında CMV'nin teratojenik olduğu bilinmektedir. Ancak çalışmada CMV'nin semen üzerinde orta derecede, olasılıkla epididimal olumsuz etkileri belirtilmiştir. Semen parametreleri ile en güçlü ilişki HSV'de izlenmiştir. Sperm sayımı, konsantrasyonu, motilitesi, alfa-glukozidaz ve sitrat düzeyleri en çok HSV ile ilişkili bulunmuştur. HSV'nin antiviral tedavisi ile fertilitte sağlanabildiği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir.

Sonuç olarak, yapılan moleküler çalışmada, STI patojenlerinin oranları beklenenden daha yüksek olarak bulunmuştur. Patojenlerin DNA'sı lökospemi ya da diğer belirtilerle ilişkili bulunmamıştır ancak azalmış sperm sayısı ve motilite ile ilişkili bulunmuştur. Bu veriler, asemptomatik infertilite olgularında genital yol enfeksiyonlarının önemi işaret etmektedir. Aynı zamanda bu enfeksiyonların tedavisi, bu hastaların doğacak çocuklarının sağlıklı olması bakımından da önem taşımaktadır.

Çeviri:

Dr. Çağrı Güneri

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Cerrahi sperm alımı: Ne yapılmamalı?

Sharif K, Ghunaim S

Fertility and Sterility. 2008, 89(1): 17-19

Azoospermi infertil çiftlerin %5'inde görülür. Son zamanlarda testiküler ve epididimal cerrahi sperm alımı (TESE ve PESA) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gelişimiyle azoospermiye bağlı infertiliteler başarıyla tedavi edilmektedir. Bazı infertil çiftler ise endikasyonu olmadan TESE-PESA/ICSI'ye gitmektedir. Yazarlar bu yazıda TESE-PESA/ICSI olgularında ne yapılmaması gerektiği hakkında tavsiyelerde bulunmuşlardır.

Gerçek azoospermi olduğu anlaşılan kadar TESE-PESA yapma: Rutin seminal vezikül sıvısı analizi çok subjektif bir testtir, santrifüj işlemi sonrasında birkaç sperm görülmesi (kriptozospermi) olağan dışı değildir. Tüm azoospermik olgularda TESE-PESA düşünmeden önce mutlaka pelleting yapılmalı ve bulunabilen sperm için TESE-PESA yapmadan ICSI düşünülmelidir.

Hipogonadotropik hipogonadizimli azoospermik erkeklerde TESE-PESA yapma: Azoospermik erkeklerin %1'inde hipogonadotropik hipogonadizim vardır. Bu erkeklerde hormon replasman tedavisi yapılana kadar TESE-PESA endike değildir. Doğru tedavi ile neredeyse tüm hastalarda spermatogenez indüklenir. Bu genelde 1 yıl sürer ve spontan gebelik birçok vakada meydana gelebilir.

Retrograd ejakülasyonu olanlarda TESE-PESA'ya ilk tedavi şekli olarak kullanma: Düşük volümlü ejakülatı (<1ml) olan azoospermik erkeklerde postejakülat idrar analizi ile retrograd ejakülasyon değerlendirilmelidir. İlk tedavi seçeneği olarak bu vakalarda α -mimetiklerle antegrad ejakülasyon sağlanmaya çalışılmalı, sağlanamazsa postejakülat idrardan uygun alınarak hazırlanan sperm ile gebelik sağlanmalıdır.

Genetik test ve değerlendirme yapmadan TESE-PESA ve ICSI yapma: Azoospermikli hastalarda %15'e varan oranlarda Klinefelter (47XXY) ve nadiren dengeli lokasyonlar gibi genetik anormallikler bulunur. Bilateral konjenital vaz, seminal vezikül yokluğu ve düşük volüm asidik ejakülatı olan azoospermik hastalarda kistik fibrozis transmembran aktarım regülatör geni test edilmelidir.

Islak preparatları inceleme imkânı olmadan TESE yapma: TESE testiste sperm olup olmadığının araştırılma-

sıdır. Bu iki şekilde olabilir: taze ıslak preparatın direkt incelenmesi ya da fikse edilmiş histolojik dokunun incelenmesi. Eğer ıslak preparatı hızlı bir şekilde inceleme imkanı yoksa sadece histolojik inceleme yapılabilir. Ama sperm histolojik preparatlardan daha fazla oranda ıslak preparatlarda bulunurlar.

Tek bir testis biyopsisi ya da unilateral testis biyopsisine güvenme: Non-obstruktif azoospermikli olgularda tek bir testis biyopsi yeterli değildir, multiple biyopsi örneklerinde %60'a kadar varan oranda sperm bulunabilir. Bunun yanı sıra bilateral testis biyopsisi mutlaka gereklidir, çünkü unilateral biyopsi sonrası %20 pozitif sonuç kaçırma oranı vardır.

Testis kendini toparlayana kadar uygun zaman geçmeden TESE yi tekrar etme: TESE sonrası testiste hematoma ve inflamasyon gibi geçici değişikliklerin olduğu iyi bilinmektedir. Bu değişiklikler testisin spermatogenetik yeterliliğini etkileyebilir.

Post testiküler azoospermiyi (obstruktif) cerrahi olarak düzeltmeden TESE-PESA yapma: Post-testiküler azoospermisinin en bilinen nedeni önceki cerrahidir (vazektomi). Cerrahi başarılı olursa gebelik elde edilebilir ya da ICSI için daha fazla şans olabilir. Ayrıca bu düzeltme cerrahisi maliyet açısından TESE-PESA ve ICSI'den daha iyidir.

TESE-PESA/ICSI uygulamaları azoospermiye bağlı infertilitede devrim yapmış ve sonuçları neredeyse ejaküle edilen sperm ile aynı seviyeye ulaşmıştır. Bunun sonucunda ise birtakım klinisyenler kendisini "gör ve tedavi et" (azoospermi gör TESE-PESA yap) politikası içinde bulmuştur. Azoospermide bu tedavi şeklinin kontrolsüz hızla gelişmesi ve yaygın uygulanması sonucunda klinisyenler basit ve potansiyel olarak yararlı tedavilerin yerine erkek infertilitesinde pahalı ve invaziv bir yöntem kullanmaktan dolayı suçlanmışlardır. Yazarlar bu makalede azoospermiye yaklaşımdaki potansiyel tuzaklara yer vermişlerdir.

Çeviri:

Op. Dr. Emre Huri, Dr. Özgür Yücel

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Yardımlı üreme teknolojisi çağında varikozel onarımının rolü

Cocuzza M, Cocuzza MA, Bragais FMP, Agarwal A.
Clinics. 2008;63:395-404.

Dünya sağlık örgütünün (WHO) çalışmasında infertil erkeklerde varikozel prevalansı %25.4 bulunmuş ve bunun testis hacminin azalması, düşük sperm sayısı ve azalmış Leydig hücre işlevi ile ilişkisi gösterilmiştir. Primer infertiliteden %35-50 sekonderden ise %81 oranında varikozel sorumlu tutulmuştur. Bu da varikozelin zaman içinde testis işlevlerini bozduğunu gösterir. Erkek faktörlü infertilitenin tedavisinde hedef gebelik oranını artırmaktır. Varikozektomi ise sperm kalitesini artırarak veya testis işlevindeki ilerleyici bozulmayı düzelterek çiftlerin fertilité potansiyelini artırır.

Varikozektominin güncel endikasyonları ve tedavisinin azoospermik hastalar ve ileri yaştaki kadınları ilgilendiren infertilitedeki yeri tartışmalıdır. Yazarlar varikozel ile semen kalitesi arasındaki ilişkiden yola çıkarak varikozel tedavisinin yardımcı üreme teknolojisi ile karşılaştırmalı maliyet etkinlik analizini yapmaktadırlar.

Çalışmada, palpe edilir varikozeli olan, çiftin infertil olduğu belirlenmiş olduktan sonra, kadın faktörünün olmadığı veya tedavi edilebilir olduğu durumlarda, erkek çiftin bir veya birden fazla anormal sperm parametresine sahip olması veya sonuçların sperm işlevinin anormal olduğunu gösterdiği durumların tümünün varlığında varikozel tedavisi için endikasyon olduğu hatırlatılmakta ve ek olarak evli olmayan ancak ileride fertilitésinden endişe duyan klinik varikozelli erkekler için de endikasyon verilmektedir. Testis atrofi olmaması ve sperm parametreleri normal olan infertil erkekler için tedavi endikasyonunun olmadığı ifade edilmektedir.

İnfertilitedeki varikozel tedavisi kararını verirken kadın partnerin yaşı, infertilite süresi ve kötü semen kalitesi önem kazanmaktadır. Çiftlere varikozel tedavisinden hemen sonra çocuk sahibi olamayacakları, semen kalitesindeki düzelme ve spontan gebelik için sırasıyla ortalama 5-7 ay gerekebileceği açıklanmalıdır. Tedavi öncesi sperm parametreleri ne kadar iyiye, sonrasında spontan veya

intrauterin inseminasyon ile gebelik ihtimali o kadar fazla olmaktadır. İnfertil erkekler için varikozel tedavisinde iyi prognostik faktörler; yüksek dereceli varikozel (grade 3), normal serum FSH değeri, total motilitenin >%60 olması, total motil sperm sayısının $>5 \times 10^6$ olmasıdır. Kötü prognostik faktörler ise; subklinik varikozel, Y kromozom mikrodilesyonları olması, testis atrofi, total motil sperm sayısının tedavi sonrası $<20 \times 10^6$ olmasıdır.

Varikozektomi veya yardımcı üreme teknolojisinin seçimi: çoklu gebelik ve ovaryan aşırı uyarılmanın (%20 hafif, %5 orta, <%1 ciddi derecede) medikal riskleri hastaya bildirilmelidir. %30-35 ikiz, %5-10 üçüz veya fazla gebelik olabilir. Bunlarda infant mortalitesi ve morbidite daha fazladır. Bu güvenlik faktörleri seçimde etkili olabilir. Maliyet-etkinlik de önemlidir. Varikozektomi çok daha ucuzdur. Amerika Birleşik Devletleri'nde maliyet, doğum başına ICSI için 89.091'e karşı varikozektomide 26.268 dolardır.

Varikozektomi yardımcı üreme teknolojisini nasıl etkiler? Alternatifler varikozektomi, intrauterine inseminasyon (IUI) ve in vitro fertilizasyon / intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (IVF/ICSI)'dur. Birden fazla çocuk isteyen aile için varikozektominin yararı önem kazanır. YÜT öncesi varsa varikozelin tedavisi önerilir. Obstruktif olmayan azoospermide ejakülatta sperm bulunmasını sağlayabilir, IVF/ICSI'de TESE/TESA ihtiyacını azaltır.

Amaç spontan gebelik olsa da varikozektominin diğer faydaları da gözardı edilmemelidir. Sperm parametreleri düzelme de IUI'daki gebelik oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. Bu da standart semen parametreleri dışında oksidatif stres ve sperm DNA bütünlüğünün önemini açığa çıkarır.

Azoospermik erkeklerde varikozektomi:

Tüm erkeklerde %1, infertil olanlarda %15 oranında görülür. Genellikle geriye dönüşümlüdür. Azoospermik-

lerde %5-10 oranında varikozel görülür. Spontan gebelik nadir olsa da varikoselektomi sonrası ejakülatta %21-55 oranında sperm bulunabilir. ICSI'deki başarı ejakülattan sperm alındığında biyopsi veya TESE ile alınana göre daha fazladır. Ancak bu olguların %55.5'i bir yıl içinde azospermiye dönerler. Bu nedenle bu olgularda başarı elde edildiğinde sperm dondurma önerilir.

Kadının yaşlı olduğu infertil çiftler için varikoselektominin yeri:

Yaşla birlikte birçok sebepten kadın fertilitesi azalır. Varikoselektomi sonrası gebelik ihtimali 6 aydan sonra ortaya çıkacağından kadın 37 yaşından büyükse ICSI tercih edilmelidir, çünkü bu yaştan sonra ICSI başarısı dramatik olarak düşmektedir. O'Brien ve ark. 35 yaşından büyük infertil kadınların eşlerinde mikrocerrahi varikoselektomi ile izlemi kıyaslamış, tedavi grubunda sperm sayısı ve toplam motilite belirgin olarak artmış, cerrahiden 30 ay sonra %35 kadın spontan, %6 da YÜT ile gebe kalmıştır (toplam %20 YÜT). Gözlem grubunda bu oranlar sırasıyla %25 ve %16 olarak ölçülmüştür.

Kanıtla dayalı tıp devrinde varikozel tedavisinin sonuçları:

Varikoselektomi ile sperm parametrelerinde %65 düzelme görülmektedir. Varikoselektomi sonrası fertilitiyi

inceleyen az sayıda randomize kontrollü çalışma vardır. Mevcut olanların kalitesi ve metodolojisi ise yeterli değildir. İlk çalışmada semen parametreleri düzelmiş olsa da gebelik oranı değişmemiştir. Ancak bu çalışmada varikozellerin yarısı grade 1 ve %25'i cerrahi değil embolizasyonla tedavi edilmiş. Ayrıca mikrocerrahi ile arter korumalı teknik kullanılmamış, gebelik oranları yazarların bildirdiğinden daha az çıkmıştır. İkinci çalışma daha iyi dizayn edilmiş, gözlem ve tedavi grupları arasında çaprazlama yapılmıştır. Varikoselektomi sonrası gebelik oranında ciddi artış gözlenmiştir.

Sonuç olarak, YÜT'leri hızlı sonuç vermekle birlikte maliyetin yüksek olması, sağlık risklerini beraberinde getirmesi, işlemin invaziv olması nedeniyle daha az tercih edilmektedir. Diğer yandan varikozel tedavisi birden çok çocuk isteği olan çiftler için kalıcı çözüm olabilmektedir. İyi planlanmamış ve randomize edilmemiş çalışmalar nedeniyle varikozel tedavisinin gebelik oranını arttırdığı kesin olarak gösterilememiştir. Ancak mevcut kanıtlar YÜT'ye göre düşük cerrahi risk ve ucuz maliyet nedeniyle varikozel onarımı ilk tercih olmalıdır.

Çeviri:

Yard. Doç. Dr. Ferhat Ateş,

Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Servisi

Menopoz ve cinsel yaşam

Öğr. Gör. Sevil Şahin, Öğr. Gör. Cefariye Uludağ Sözeri, Öğr. Gör. Reyhan Cevahir
Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu

GİRİŞ

Menopoz, son mensturasyondur ve doğurgan devreden doğurgan olmayan döneme geçiştir. Kadınlar menopoza klimakterium adı verilen üreme çağından over fonksiyonlarının gerilemesine bağlı, üreme yeteneğinin kayb olduğu çağa geçtiği bir yaşam döneminde yaşar (1,2).

Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü tarafından over aktivite kaybından dolayı menstruasyonun sona ermesi olarak tanımlanmaktadır. Menopoz yaşı toplumlar ve bireylere göre değişiklik göstermekle beraber genel olarak 45-55 yaşları arasında görülür. Ortalama olarak kadınlarda beklenen yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak postmenopozal dönemi yaşayan kadın oranında doğal olarak bir artış söz konusudur. 1990 yılı verilerine göre %40'ı endüstrileşmiş ülkelerde yaşayan 467 milyon kadının 50 yaş ve üzerinde olduğu hesaplanmaktadır. Bu sayının 2030 yılında 1200 milyon olacağı tahmin edilmektedir (1,2 ve 3).

Klimakterium, hormonal durumdaki değişikliklerin yanı sıra fizyolojik, psikolojik ve sosyal değişikliklerin de yaşandığı kritik bir dönemdir. Bütüncül bir yaklaşımla bakıldığında cinsellik, fizyolojik, emosyonel ve sosyal özellikler taşıyan, yaşamı ve iyilik halini etkileyen bir konumdur. Hormonal değişim, kişiden kişiye farklılık göstermesine karşın; yaşam tarzı, cinselliğe ilişkin deneyimler, kültürel faktörler, dini inanışlar, eşin durumu ve çevresel faktörler gibi kişisel değişiklik gösteren özellikler, klimakterik dönemdeki kadınların cinsel yaşamını etkilemektedir. Postmenopozal dönemde cinsel yaşamın nasıl olacağı kadının bu dönemi nasıl algıladığıyla da ilgilidir. Kadın menopoza her şeyin sonu olarak algılıyorsa cinsel yaşamını da yok sayabilir. Oysa bu dönemi nasıl kabul ediyor ve yaşam tarzını duruma uygun olarak düzenliyorsa cinsel yaşamını da sürdürecektir (1).

Menopoz, orta yaştaki kadınlarda cinsellikle ilgili değişikliklerin fiziksel ve anatomik etkileri olduğu kadar psiko-

lojik etkilerin de ortaya çıktığı bir dönemdir. Bu dönemde kadının cinsel yaşamını etkileyen değişiklikler;

1- Hormonal Değişiklikler

Menopozdan sonra en önemli hormonal değişimlerin başında östrojen düzeylerindeki azalma gelir. Bu azalma kadınlarda duygu durum değişikliğine, iyilik halinde kayba ve psikolojik yapıyı etkileyen fiziksel değişimlere, östrojen azalması ile ortaya çıkan deride elastikiyet kaybı, kuruma, kaşıntı, memelerde sarkma, saçlarda beyazlaşma, alopesi-a, pubik kıllarda azalma gibi değişiklikler, kadınlarda gençlik ve cazibesini yitirdiği düşüncesiyle kadın kimliği kaybına sebep olur. Östrojenler, kadında pek çok dokuda etkileri olan kadınlık hormonlarıdır. Hormon endokrin bezde yapılab kan dolaşımına verilen ve vücudun başka bir bölgesine giderek spesifik dokuda değişikliğe yol açan bir maddedir. Başlıca premenopozal hormon olan östrodiol, primer olarak yumurtalıklarda yapılır. Yumurtalıklar rahimin yanında iki adet olarak bulunmaktadır. Etki ettikleri organlar; beyin, kan damarları, ürogenital sistem, kolon, rektum, mesane, deri, kemik ve memedir. Menopozdan önce, kandaki östrojen seviyesi âdet dönemlerine göre farklılık göstermektedir. Menopozdan sonra yumurtalıklar hormon yapımını durdurduğundan östrojen seviyesi çok düşük seviyelere iner. Geri kalan bir miktar östrojen yağ dokusunda veya memenin kendisinde yapılmaktadır. Östrojen azalması sonucu ürogenital organlardaki değişikliklerde cinsel fonksiyon kaybına yol açar. Vajinal atrofi, kuruluk, yanma, infeksiyon ve disparoniye neden olarak kadının cinsel ilişkiden kaçınmasına yol açar (4).

2- Cinsel Kimlik Değişiklikleri

Bu dönemde cinsel kimlik değişiklikleri de ortaya çıkmaktadır. Meme ve genital sistemde değişiklikler nedeni

ile meme ve genital hassasiyet azalır ve mukoza atrofisi sonucu vajinada kuruluk oluşur. Koku, tat ve dokunma gibi duyu organlarında yaşlanmaya bağlı olarak duyu kaybı vardır (1,5).

Psikosomatik Hastalıklar

Psikiatrik hastalık öyküsü olan kadınlarda menopoza döneminde bu hastalıklarda alevlenme görülebilir. Hormonlardaki azalma ile birlikte menopoza döneminde özellikle depresyon ve anksiyete sık rastlanır. Hormonlardaki değişiklikler perimenopoz döneminde duygulanım bozukluklarının sık görülmesine neden olur. Duygulanım bozuklukları, anksiyete, uykusuzluk gibi durumlar östrojen tedavisine genellikle iyi cevap verirler. Klinik depresyonda ise antidepresan tedavi gereklidir. İki hafta süreyle çöküntü yaşamak ve önceden zevk alınan aktivitelere ilginin kaybolması tanıda önemlidir.

3- Cinsel Fonksiyon Değişiklikleri

Ürogenital problemler 50 yaşın üzerindeki kadınların üçte birini etkiler. Östrojen seviyelerindeki azalma vajen epiteli üretra ve mesane trigonunda atrofiye yol açarak, kaşıntı, dispareni ve sık idrara çıkma gibi yakınmalara neden olabilir. Östrojen düşüklüğü vajen epitelinde inceleme elastisitede azalma ve renk kaybına yol açar. Vajen ve serviksde kan akımı ve sekresyon azalır. Seksüel uyarılarla ısınma azalır. Vajinada daralma, pruritis ve irritasyon oluşur. Bu değişiklikler travma enfeksiyon ve ağrıya olan yatkınlığı artırır ve vajinal atrofi olarak adlandırılır. Düzenli seks hayatı olanlarda bu değişiklikler daha az görülür. Vajinal Ph sağlıklı asidik ortamdan alkali hale dönüşerek vajinal enfeksiyonların oluşumuna yatkın hale gelir. Östrojen tedavisiyle bu değişiklikler geriye dönerler.

Menopoz dönemindeki kadınlarda cinsel fonksiyon değişiklikleri de yaşanır. Libidoda değişim, genellikle azalma vardır. Elli yaş ve üzerindeki kadınlarda haftada bir veya daha fazla ilişki oranının % 20.3 olduğu bildirilmiştir.

4- Sağlık Durumu İle İlgili Değişiklikler

Menopoz, aynı zamanda yaşlanma ile birlikte seyreden bir olaydır. Bu dönemde kadınlarda ortaya çıkan sağlık sorunları da yaşamı etkileyecektir.

Postmenopozal dönemdeki kadınlarda ortaya çıkan yaygın cinsel şikâyetler;

- Seksüel cevabın azalması
- Libido kaybı
- Ağrılı cinsel ilişki
- Cinsel ilişki sıklığında azalma
- Eşite cinsel disfonksiyondur.

Cinsel Problemlerin Giderilmesinde Neler Yapılabilir?

Kadın menopozla birlikte vücut imajının kaybolacağını ve kadınlık fonksiyonlarının sona ereceğinin kaygılarını duyar. Artık cinsel çekiciliğinin kalmadığını düşünen kadın cinselliğe olan ilgisini de kaybeder. Gerçekte menopozla değişen olaylar bu şekilde değildir. Menopoz yaşlanmanın başlangıcı olmadığı gibi kadınlığın sonu da değildir. Bu olayların bilincinde olunduktan sonra menopozda cinsellik daha özgürce gebelik riski de olmaksızın yaşanabilir.

Sağlık Personeline Düşen Görevler Nelerdir?

Menopozda cinsel yaşamı yeniden canlandırmak ve cinsel isteği arttırmak amaçlarıyla bazı tedaviler uygulanabilir; bunlar,

- Bir engel yok ise uygulanacak Hormon Replasman Tedavisi (HRT) kısa bir sürede cinsel şikâyetlerin azalmasına yardımcı olacaktır. Bu tedavi ile kadınların büyük çoğunluğu menopoz öncesi cinsel isteğini geri kazanırlar.
- Vajende kuruluk ve çatlama gibi şikâyetleri azaltmak için lokal krem, fitil ve jeller şikâyetleri azaltmada yardımcı olacaktır.
- Libido (cinsel istek) güçlendirici birtakım ilaçlar uygulanabilir. Bu ilaçlar genital bölge kanlandırmasını artırarak cinsel isteği artırabilirler. Cinsel isteği ve orgazm duyusunu artıran bitkisel kökenli ilaçlar doktor istemine göre kullanılabilirler.
- Kadını rahatsız eden kronik (diyabet, kalp, tansiyon, depresyon vs.) varsa bunların kontrol altına alınması ve tedavisi gereklidir.
- Psikolojik destek tedavileri verilebilir. Uzman psikolog bu döneme ait kaygı ve şikâyetlerin giderilmesinde yardımcı olabilmektedir.
- Kegel egzersizleri; özellikle hormon tedavisi uygulan-

nan kadınlarda vajina duvarının güçlenmesini sağlayan egzersizler ile cinsel ilişki sırasındaki yakınmaları azalır.

- Menopoz döneminde kadınları önemli ölçüde rahatsız eden ve çoğu kez hekime yansımayan birçok cinsel sorun yaşanmaktadır.

Sağlık personelleri tarafından kadının cinsel sorunlarına empatik ve önyargısız olarak yaklaşılmalı, güven ve destek sağlanmalıdır.

Cinsellik, fiziksel ve emosyonel sağlığın önemli bir parçasıdır. Bu nedenle menopozal kadınların anamnezi alınırken cinsel anamnezde sorgulanmalıdır. Bu dönemdeki kadının cinsel sorunları ele alınırken eşin de katılımı sağlanmalıdır.

Cinsel sorunlar için yapılabilecekler ise; bireysel grup danışmanlığı, çiftlerin tedavisi, seksüel araçlar ve hormon tedavisidir (6).

Kaynaklar:

1. Oskay Ü.; "Menopoz ve Cinsellik", 2003. 2.Uluslararası- 9. Ulusal Hemşirelik Kongresi, Kadın ve Erkek Cinsel Sağlık Kursu, 9 Eylül.
2. Taşkın L.; Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, 2000, Sistem Ofset Matbaacılık, Ankara
3. Hill K.; "The demography of menopause",1996. Maturitas, Mar; 23(2):113-27.
4. Mouchamp E, Gaspard U.; "Inhibition of sexual desire associated with menopause", 1999 . Rev Med Liege. 54(5): 489-94.
5. Murray W.; "Decreased Libido in postmenopausal women", 2000. Nurse Pract Forum. Dec; 11(4): 219-24.
6. Haris, Ss., Davson- Hughes B.; "Caffine end Bone Loss in Healthy Postmenopausal Women", 1995, Modern Medicine, 3:10.

Etik açıdan gebeliğin sonlandırılması ve fetüs hakları

Öğr. Gör. Gaye Gündüz, Uzm. Hemş. Fergül Sayık, Öğr. Gör. Serpil Yedek
İstanbul Üniversitesi Bakırköy Sağlık Yüksekokulu

Özet

Yaşamın başlangıcı ve sonu hukuk, etik ve inanç sistemlerinin konusudur. Dini, hukuki ve etik açıdan yaşamın başlangıcı, fertilizasyon ve implantasyonla başlar. Fetüsü insan olarak tanımlayanlar kürtaja kesinlikle karşı çıkarlar. Bu görüşe göre; fetüs masum bir insandır. Gebeliğin sonlandırılmasına taraftar olanlar ise “sosyal nedenler” veya “psikolojik unsurlar” da dahil “kadının sağlığının korunmasına” öncelik verirler. Bazı görüşler ise, gebeliğin sonlandırılmasına karşı olmakla birlikte annenin sağlığının tehlikede olduğu durumlarda gebeliğin sonlandırılmasını kabul ederler.

Mevcut kanun ve yönetmeliklere göre istek halinde ve gerekli şartların varlığında 10 haftaya kadar gebelik tahliyesi mümkündür. Gebeliğin 22. haftasından sonra yapılacak tahliye girişimleri ciddi hukuk ve etik problemlere yol açabilecektir.

Gebeliğin sonlandırılması kararı verilirken özellikle etik ilkelerden olan özerklik, faydacılık ve zarar vermeme ilkeleri göz önünde bulundurulmalıdır. Gebelik tahliyesi; üzerinde değişik görüş ve inancın sergilendiği, geniş tartışmaların yaşandığı oldukça karmaşık bir konudur.

Etik açıdan gebeliğin sonlandırılması ve fetüs hakları

Etik sözcüğü, eski Yunanca’dan gelmektedir ve felsefenin bir koludur. İyi ile kötüyü ayırma eylemine, diğer bir açıdan da değer yargılarını yargılayan felsefe dalına “etik” denir. Bu alanda yapılan çalışmalar davranışlarımızın, tutumlarımızın, eylemlerimizin insani değerlerimiz açısından iyi, doğru, kabul edilebilir olup olmadıklarına ilişkin çalışmalardır (1-7).

Daha özet bir ifadeyle etik, doğru ya da yanlış davranışlar bilimidir. Etik; kuramsal yapısı ile ve uygulamaya yönelik olarak ele alınabilir. Kuramsal etik; sorumlulukların oluşumunu, amaç/hedeflerini, bu oluşumu etkileyen bilinç gibi faktörleri, gelişim sürecini inceler ve araştırır. Uygulamaya yönelik etik ise; mesleki görev ve zorunluluklarını, profesyonel tavır, tutum ve davranış kurallarını, bireyin kendine, ahlakına, diğer insanlara ve ülkesine karşı görev, sorumluluk ve yükümlülüklerini ele alır ve öğretir (7).

Gebeliğin sonlandırılması, avcı toplayıcı topluluklardan, kırsal kesimde yaşayanlara, gelişmekte olan ülkelere günümüzün modern olarak tanımlanan toplumlarına kadar hemen her toplumda tarihin her döneminde görülen bir durumdur. Fetüsün uterusun dışında yaşama yeteneğini kazanmadan gebeliğin sonlandırılması “kürtaj” veya “düşük” olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün tanımlamasına göre düşük sınırı 22. gebelik haftasıdır. Bu gebelik haftasından sonra gebeliğin sonlandırılması “doğum” tanımına girmektedir (3,8). Herhangi bir müdahale olmadan sonlanan gebelikler “kendiliğinden düşük”, müdahale ile sonlandırılması ise “isteyerek düşük” olarak tanımlanmaktadır (3).

Yaşamın başlangıcı ve sonu hukuk, etik ve inanç sistemlerinin konusudur. Dini, hukuki ve etik açıdan yaşamın başlangıcı, fertilizasyon ve implantasyonla başlar. Hukuk da zigotu canlı olarak kabul etmekle beraber potansiyel birey olarak görür. Oysa; Medeni Kanunun 17, 524, 525. maddelerine göre “Çocuk, ana rahmine düştüğü andan itibaren medeni haklardan istifade eder”, denmektedir. Fetüsün hakları implantasyon ile başlamakta ancak birey olabilmesi için canlı ve tam doğum şartı aranmaktadır (8-12).

Fetüsü insan olarak tanımlayanlar kürtaja kesinlikle karşı çıkar. Bu görüşe göre; fetüs masum bir insandır. Kürtaj ile insanın öldürülmesi ise cinayettir ve hiçbir zaman kabul edilemez. Hammurabi Kanunları’na göre Mezopotamya’da gebelik sonlandırma para cezası ile cezalandırılırken; Orta Asur Kanunları’nda ise ölüm cezası verildiği bilinmektedir (3). Yine Eski Yunan’da da Hipokrat Andı’ndaki “...kadınları çocuk düşürmek için vasıtalar temin etmeyeceğim ...” sözlerinden Hipokrat okulunun gebelik sonlandırmaya karşı olduğu düşünülebilir. Devin’e göre fetüs fertilizasyondan itibaren doğmuş olan bir insanla aynı statüdedir ve insan türünün bir örneğidir (tür ilkesi); zaman içinde düşünecek, konuşacak, sevecek ve adalet duygusuna sahip olacaktır (potansiyellik ilkesi). Gebeliğin sonlandırılmasına karşı olanlara göre; gebelik tecavüz, ensest ilişki vb sonucunda oluşa bile gebelik sonlandırılmaz (3).

Gebeliğin sonlandırılmasına taraftar olanlar ise “sosyal nedenler” veya “psikolojik unsurlar” da dahil “kadının sağlığının korunmasına” öncelik verirler. Bu görüşe göre fetüs bir insan/kişi değildir. Dolayısıyla kürtaj; apendektomi gibi organik bir maddenin bedenden ayrılmasıyla eşdeğerdir. Fetüs kadın bedeninin bir dokusu, parçasıdır. Bu nedenle üreme kararında olduğu gibi fetüs hakkında verilecek karar da kadına aittir. Bazı feminist yaklaşımlara göre; gebeliğin sonlandırılması kararında fetüsün durumunun değil, kadının fetüse karşı olan duyguları, partneri ile olan ilişkileri ve diğer çocuklarının içinde bulunduğu koşullar çerçevesinde gebeliği sonlandırma hakkının olduğunu savunulur. Tecavüz, ensest ilişki sonucu oluşan gebeliklerin ya da istenmeyen gebeliklerin sonlandırılmasının anne ve çocuk sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri azaltacağı düşünülür (3).

Bazı görüşler ise, gebeliğin sonlandırılmasına karşı olmakla birlikte anne sağlığının tehlikede olduğu durumlarda gebeliğin sonlandırılmasını kabul ederler. Bu görüşe göre fetüs, bir kişi olmamakla birlikte bu potansiyeli taşır, herhangi bir organik madde ile eşdeğer tutulamaz ve gebelik sonlandırma etik sorunlara neden olabilir. Gebeliğin sonlandırılmasının tecavüz, ensest ilişki savunulabilir nedenleri olmalıdır ve olabildiğince erken dönemde gerçekleştirilmelidir. Tarihte Eski Mısır’da gebeliğin sonlandırılması cezalandırılmakla birlikte bazı durumlarda hoşgörülebiliyordu. Günümüzde de yasa ile etik birlikte düşünülerek, kürtajın yasaklanması ile bu uygulamaların yasa dışı olarak uygunsuz koşullarda devam edebileceği ve kadın sağlığına tehlikeye atabileceğinden kürtaj yasal olmalıdır (3).

Gebeliğin sonlandırılması kararı verilirken özellikle etik ilkelerden olan özerklik, faydacılık ve zarar vermeme ilkeleri göz önünde bulundurulmalıdır. Mevcut kanun ve yönetmeliklere göre istek halinde ve gerekli şartların varlığında 10 haftaya kadar gebelik tahliyesi mümkündür (Nüfus Planlaması Hakkında 2827 sayılı kanun, 1983). Yaşamla bağdaşmayan anomaliler ile karşılaşıldığında ya da ge-

belik annenin hayatını tehdit ettiğinde/ edeceğinde 10-22 gebelik haftaları arasında gebelik sonlandırılmasının yapılması medikal, legal ve etik yönlerden uygundur. Ancak gebeliğin 22. haftasından sonra yapılacak tahliye girişimleri ciddi hukuk ve etik problemlere yol açabilecektir. Kürtaj uygulaması sırasında dikkat çeken en önemli etik unsur hastadan onam /rıza alınmasıdır (2,3,8).

Gebeliğin sonlandırılmasında yaşanan çevre ve kültür de önemlidir. Anne ve fetüs sağlığı açısından bir risk söz konusu değilken sadece doğacak çocuğun cinsiyeti nedeni ile gebeliğin sonlandırılması talebinde bulunulması bazı kültürlerde karşılaşılan etik sorunlardan biridir. Sağlıklı bir fetüsün sadece cinsiyeti nedeni ile yaşamının sonlandırılması etik açıdan kabul edilemez (3).

Gebelik sonlandırma; üzerinde değişik görüş ve inançların sergilendiği, geniş etik tartışmaların yaşandığı oldukça karmaşık bir konudur. Özerklik ilkesi; gebe kadının hekim tarafından tüm tıbbi olasılıklar hakkında bilgilendirildikten sonra kendi bedenini tıbbi açıdan ilgilendiren bir konuda karar verme hakkıdır. Fetüsün lehine kadının davranışını veya kararını etkilemek kadının özerkliğinde ihlal edeceğinden özerklik ilkesi açısından sorun oluşturur (2,3).

Fayda ilkesi ise gebelik sürecinin her aşamasında söz konusu olan bir ilkedir. Bu ilke, gebe kadını gebeliği süresince her türlü zarardan koruma yükümlülüğünü vurgular. Hekimin de aynı zamanda fetüse karşı faydalı olma yükümlülüğü vardır (2,3).

Eğer doğmamış olanlar “insan” veya “birey” ise “adalet ve zarar vermeme” ilkeleri kürtajın her türünü yasaklar. Doğmamış bir çocuğu öldürme istemi ve onun gelişimini engelleme de “zarar verme” girişimi olarak kabul edilir. Burada her canlının yaşama hakkı olduğu vurgulanmaktadır. Buna rağmen karşıt görüşte olanlar ise “kürtaj kişisel bir özgürlük durumudur ve yasal olarak kabul edilmesi gerekir; kürtaj yapılabilir ve bu olay tamamen kişisel bir tercihtir”, demektedirler (2,3).

Kaynaklar:

1. Aiken T.D., Catalano J.T.: *Legal, Ethical and Political Issues in Nursing*. F.A.Davis Company, Philadelphia, 1993.
2. Aydın E.: *Tıp Etiği*. Güneş Kitabevi Ltd.Şti, Ankara, 2006.
3. Hatemi H., Doğan H.: *Medikal Etik (Doğum, Ölüm Süreçleri ve Yaşamın Anlamı. Yüce Reklam /Yayın/Dağıtım AŞ, İstanbul, 2001.*
4. Kıvanç M.M.: *Hemşirelikte Etik*. İÜ.FNHYO Hemşirelik Dergisi, 13:50, p.126-131, 2003
5. Şatıroğlu M.H.: *Üreme Sağlığı Etiği*. 4.Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi Kongre Kitabı, Ankara, 2005.
6. Thompson I.E., Melia K.M., Boyd K.M.: *Nursing Ethics*. Third Edition, Churchill Livingstone, Newyork, 1996.
7. Velioglu P., Babadağ K.: *Hemşirelik Tarihi ve Deontolojisi*, Ed.Kazım Sezgin, TC.Anadolu Üniversitesi Yayınları No:562, Eskişehir, 1992
8. Şen C., Yayla M.: *Fetüs Hakları ve Korunması*. www.perinatology.org.tr/dergi/
9. Dölen İ.: *Abortuslarda Etik ve Yasal Sorunlar*. 4.Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi Kongre Kitabı, Ankara, 2005.
10. Akdeniz N. ve ark.: *Etik Kurul Kararı İle Gebelikte Tahliye Edilen 126 Olgunun Geriye Yönelik Değerlendirilmesi*, www.perinatology.org.tr/dergi/
11. Yiğit R.: *Fetüs-Yenidoğan Hakları ve Hemşirelik*. CU HYO Dergisi, 6:50, p.50-56, 2002.
12. Rippmann E.T.I.: *“Bir Hasta Olarak Fetüs”ün Tarihsel Gelişimi*. Çev.Yeşil Işıl Ülman. www.perinatology.org.tr/dergi/

Kadın orgazm fizyolojisi

Yard. Doç. Dr. Ergül Aslan

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu

Orgazm; Yunanca “şehvetli heyecan” anlamına gelen orgasmus sözcüğünden türemiştir. Cinsel gerilimin aniden azaldığı bir durumdur. Spazmlar, orgazmın artık etkileri olup vajinal spazmlar orgazmdan sonra bütün vücuda yayılan spazmların uzantısıdır (Kinsey ve ark., 1953). Kontraksiyonların izlediği kısa ve yoğun bir duygudur (Hite, 1976). Farklı bakış açılarından tanımı ise şöyledir.

Biyolojik Perspektif: Cinsel uyarıya refleks olarak oluşan sensorial ve motor yanıt (Kaplan, 1974). Uterin / vajinal kontraksiyonlarla oluşan istemsiz refleks hareketi (Reubens, 1982).

Psikolojik Perspektif: Cinsel uyarıya reaksiyon olarak oluşan, gittikçe artan hoşnutsuzluk duygusunun en yoğun olduğu noktanın subjektif algılanması (Londono ve Alzate, 1984).

Biyopsikolojik Perspektif: Periferik erojen bölgelerde uygun ve yeterli stimülasyonun beyindeki ilgili yerlerde toplanmasına reaksiyon olarak oluşan bir duygu (serebral nöronal discharge) (Alzate, 1985).

Orgazm fazı, sempatik sinir sistemi tarafından oluşturulan myotonik bir yanıttır. Uyarılma fazı sırasında olmuş olan gerilimin ani olarak boşalması şeklinde hissedilir. Bilinç bulanıklığının da eşlik ettiği kısa ve yoğun bir andır, cinsel duyguların en zevklisidir (1,2,4).

Kadınlarda orgazmı tetikleyen faktörler

- Genital ve genital olmayan çeşitli bölgelerin erotik stimülasyonu
 - Klitoris ve vajina (Halban’s fascia ve anterior duvar)
 - Periüretal glans, meme ve meme ucu ya da mons
 - İmgelerle canlandırma veya hayal kurma
 - Hipnoz
- Uyku esnasında da orgazm olabilir (1,2).

Orgazmın Objektif Belirtileri

- Cinsel aktivitedeki aşırı gerginliğin aniden durması ve

bunun sonucunda sakinleşme, kadınlarda orgazmın en bariz kanıtıdır (Kinsey ve ark.,1953)

- Orgazmın başlangıcı “havada asılı kalma” hissi gibidir (Masters ve Johnson, 1966). Orgazmın başlangıcının kadının mental olarak orgazmı hissettiği an mı yoksa fiziksel belirtinin görüldüğü an mı olduğu konusu tam olarak net değildir (1,2,5).

Objektif Belirtiler;

- Prospektif (yaklaşan) belirtiler
 - Labia minörde pembeden kırmızıya renk değişimi
- Gerçek orgazm esnasında meydana gelen belirtiler
 - Vajinal ritmik kontraksiyonlar (pelvik çizgili kaslar)
 - Uterin kontraksiyonlar
 - Anal sfinkter kontraksiyonları
 - Prolaktin salınımı
- Orgazm sonrası (retrospektif) belirtiler
 - Areola dekonjesyonu (hızlı, areolada buruşma)
 - Artan plazma prolaktin düzeyini koruma
 - Vajinal nabız amplitüdünde artış (1,2)

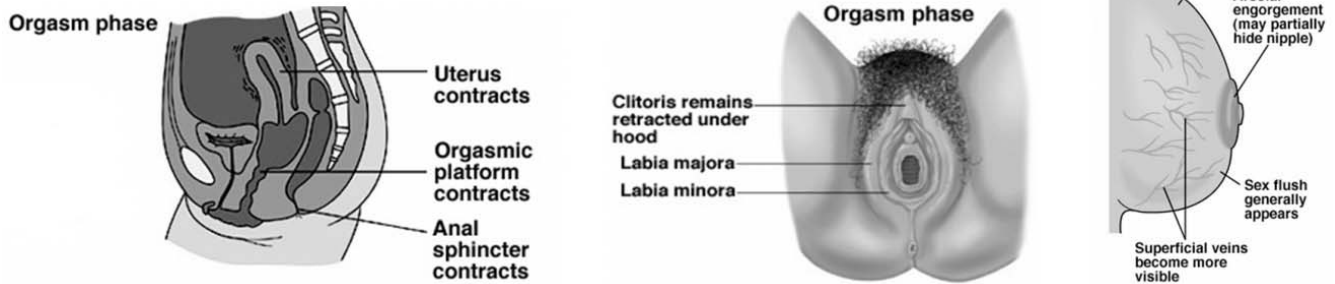
Ekstragenital belirtiler;

Solunum	Orgazm başlangıcında maksimuma ulaşır (>40/dk)
Kan basıncı	Orgazm başlangıcında maksimuma ulaşır, sonra azalır (sistolik +30-80 mmHg, diastolik +20-40 mmHg)
Kalp hızı	Orgazm başlangıcında maksimuma ulaşır, sonra azalır (110-180/dk)
Ateş basması, kızamıklık	Epigastrium üzerinde, göğüs ön duvarından boyun ve yüze yayılan yüzeysel makülo-papüler (vazokonjestif) cilt kızamıklığı, orgazmda en yoğundur
Terleme	Kadınların %33’ünde sırt ve göğüs bölgesinde olur
Memeler/	+0,5-1 cm uzama, +0,25-0,5 cm’lik

meme uçları	tabanda genişleme olur. Meme üst kadrantındaki deri en hassas iken, areola daha az, meme ucu en az duyarlıdır
Areola	Konjesyonda hızlı olarak azalma olur, buruşma görülür. Orgazm olmazsa areola daha yavaş küçülür ve buruşma olmaz
Ses çıkarma	İç çekmeler, inlemeler, hırıltılar olur
Myotoni	Boyun, yüz, kol ve bacaklarda kontraksiyonlar olur

ta refleks klonik kasılmalar meydana gelir;

- Vajina, perine, anüs ve orgazmik platformu çevreleyen kasların çok sayıda (3-15 kez) 0.8 saniyelik (5-60sn.), ritmik, refleks kontraksiyonlarından oluşur
- Kontraksiyonlar orgazm hissinden birkaç saniye sonra başlar. Sayısı kişiden kişiye değişir ve pelvik taban kas gücü ile de ilişkilidir
- Uterusa uzayan bir kontraksiyon izlenir (1,2,4,5).



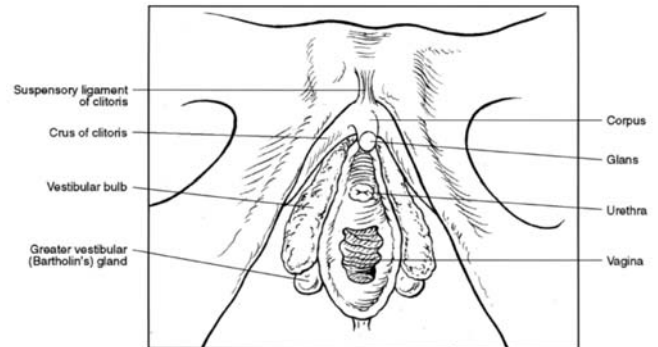
Şekil 1: Orgazm esnasında üreme sistemi ve memelerde meydana gelen değişiklikler

Genital / Pelvik Belirtiler;

Klitoris	Glans (%50) ve shaftta tümensans, klitoral katlantının altından retraksiyon
Labia major	İncelme ve perine üzerine yassılaşma
Labia minor	Çapta genişleme, renk değişiklikleri, lubrikasyon
Vajina	Kan akımı, basınç, lubrikasyon, yüzey pO_2 , Na^+ ve Cl^- , uzama (+2,5 cm), utero servikal yükselme ile birlikte çadırılaşma (genişlik +3,75 - 4,25), pelvik çizgili kas kontraksiyonları nedeniyle dışta üçte birlik bölümde (orgazmik platform) ritmik kontraksiyonlar
Uterus	Pelvis'e doğru yükselme, düz kasta ani kontraksiyonlar
Serviks	Hemen orgazm sonrası oluşan, 20-30 dakika süren os dilatasyonu
Rektal sfinkter	Vajinal kontraksiyonlara eş zamanlı kontraksiyonlar

Kas gerginliğinin azalmasıyla birlikte pelvik ve perineal kaslarda ritmik kasılmalar olur. Sempatik sinir sistemi etkisinde olan levator ani ve bağlantılı kaslarda ve uterus-

Klitoris;



Şekil 2: Klitorisin yapısı

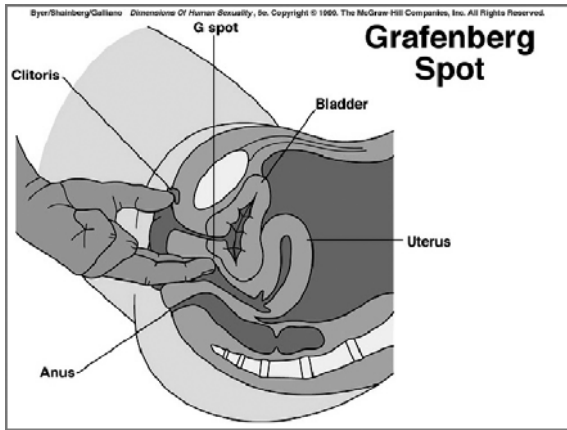
2-4 cm uzunluğunda ve 1-2 cm genişliğinde "gövde", 5-9 cm uzunluğunda bir çift "Krura", yarım ay ya da üçgen şeklinde 3-7 cm uzunluğunda ve spongiyöz doku özelliği taşıyan "vestibüler bulbus" 2-3 mm uzunluğunda "glans" bölümlerinden oluşmaktadır (Şekil 2).

Klitoris parasempatik olarak L2-S2'den köken alan lumbosakral segmentlerden, sempatik olarak ise hipogastrik superior pleksustan innerve edilir. Pudental ve hipogastrik sinirler duyu inervasyonunu sağlar. İmmünohisto-

kimyasal çalışmalarla kompleks sinir ağında nitrik oksid sentetaz (NOS) vb nöropeptidler tanımlanmıştır (1,3).

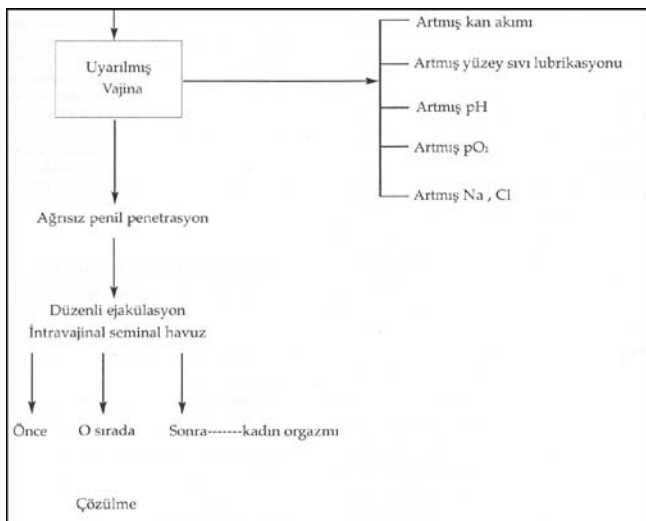
Vajinal;

Anterior vajinal duvar, posteriora göre daha yoğun innervasyona sahiptir. Distal bölgede proksimale göre daha fazla sinir lifi bulunmaktadır. Filiform yapıdaki bu lifler kas tabakası ve geniş kan damarlarını penetre eder ve besler (Şekil 3). Utero-servikal yükselme ile oluşan çadırlaşma, semenin dekoagülasyonu ve spermelerin kapasitasyonunun başlaması için zaman tanır ve düşük kaliteli spermelerin fallop tüplerine hızla taşınmasını azaltır (1,4,5).



Şekil 3: Grafenberg noktası

Cinsel aktivitede vajinanın uyarılması ile aşağıdaki değişiklikler yaşanır.



Orgazm sırasında oluşan vajinal müsküler kontraksiyonlar, orgazm süresi bakımından “Düzenli ritmik kontraksiyonlar (ort. orgazm süresi 13 sn.)”, “Önce düzenli

sonra düzensiz kontraksiyonlar (ort. orgazm süresi 50.6 sn.)” ve “Orgazm sırasında düzensiz kontraksiyonlar (ort. orgazm süresi 24.4 sn)” olarak belirlenmiştir (1).

Serviks;

Tek başına stimüle olmaz. Serviks stimülasyonu penisin hareketi ile serviksin deplasmanıdır. Deplasman, uterusun çok hassas olduğu düşünülen peritona sürtünmesine neden olur (Grimes, 1999).

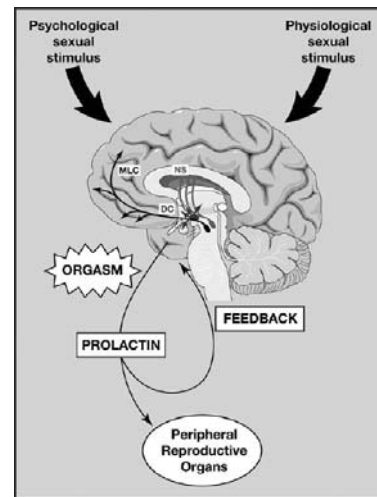
Hormonal Belirtiler;

Anterior hipofiz Prolaktin sekresyonunda artma

Posterior hipofiz ADH (Vasopressin) ve oksitosin sekresyonunda artma

Oksitosin Oksitosin düzeyi ile ilgili orgazm memnuniyeti arasında ilişki bulunmamaktadır. Seks hormonları ile sinerjistik etki göstererek orgazm sırasındaki kontraksiyonlardan sorumlu olabilir

Prolaktin Orgazmdan sonra artar ve 60 dak. sürer. Özellikle meme uçlarının dokunularak uyarılmasıyla salınır. Refrakter periyotta inhibisyonu sağlar (Kruger ve ark., 2002) (Şekil 4)

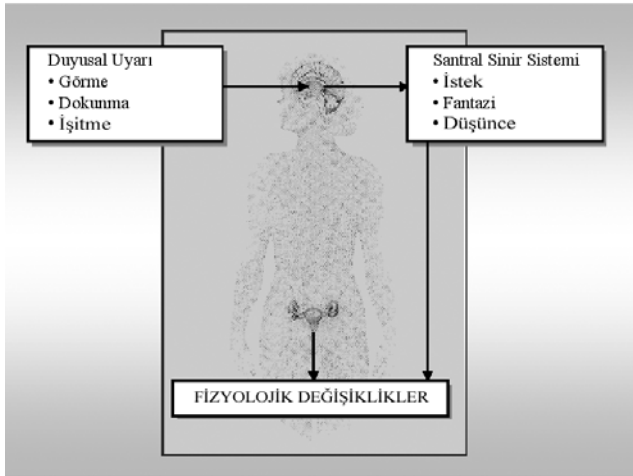


Şekil 4: Orgazmda prolaktin sekresyonunun etkisi

Orgazm sonrası artan prolaktin üreme fonksiyonu ve uyarılmaları akut olarak düzenlemede rol oynar. Prolaktin salınımı periferik üreme organlarını etkiler ve santral sinir sisteminde dopaminerjik sistemlerle feedback olur. Prolaktin hipotalamik ve dopaminerjik nöronlardan gelen do-

paminerjik sinyalleri inhibe eder. Hiperprolaktinematik kadın ve erkeklerde cinsel istek baskılanır (Şekil 4) (1,5).

9 erkek ve kadında prolaktin hormonunun cinsel siklus-taki değişimini araştırmak üzere, deneklerden normal film, pornografi ve orgazm sırasında kan örnekleri alınmış ve prolaktin seviyesi belirlenmiştir. Uyarılma ile prolaktin seviyesi anlamlı düzeyde artmazken orgazmda prolaktin seviyesinin arttığı gösterilmiştir (Krüger ve ark., 2002) (1,4).



Şekil 5: Orgazmda santral sinir sistemi

Santral sinir sistemi;

Cinsel uyarı esnasında pek çok alanda aktivasyon görülmektedir (İnferior frontal lob, Cingulate girus, İnsula girus, Korpus kallosum, Talamus, Nükleus kaudatus, Globus pallidus, İnferior temporal lob, Amygdala vb.). Limbik sistem öğrenme ve hafızada rol oynar. Orgazm ve koitus öğrenilebilen aktivitelerdir (Şekil 5) (1,3).

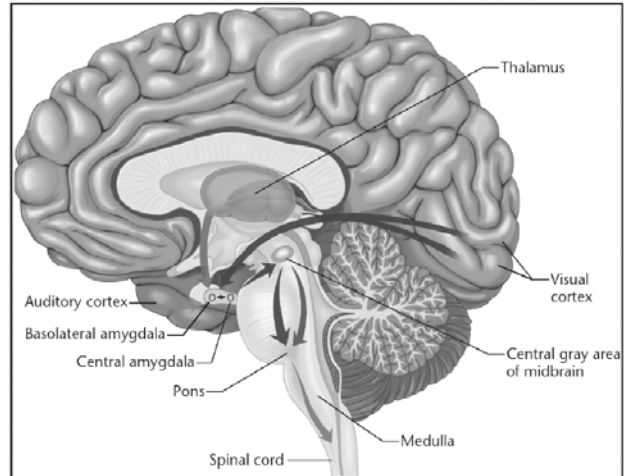
Spinal Kord;

Genital organlar, pelvik sinir, hipogastrik sinir, para-vertebral sempatik zincirden oluşan otonom sinir sisteminin parasempatik ve sempatik dalları (kan akımı ve istemsiz düz kas kontrolü), somatik sinirler (pelvik splanknik dallardan ve sakral pleksustan köken alan pudental sinir) tarafından innerve edilir (istemli yani çizgili kas kontrolü). "Spinal patern jeneratöre" input pudental sinirin sensoriyal dalından gelmektedir. Output pudental motor nöronlar aracılığıyla iskiokavernöz ve bulbokavernöz kaslara, üretral ve anal sfinkterlere ve pelvisin çizgili kaslarına ve hipogastrik ve pelvik sinirler aracılığıyla sempatik ve parasempatik preganglionik nöronlara gönderilir (Şekil 6) (1,3).

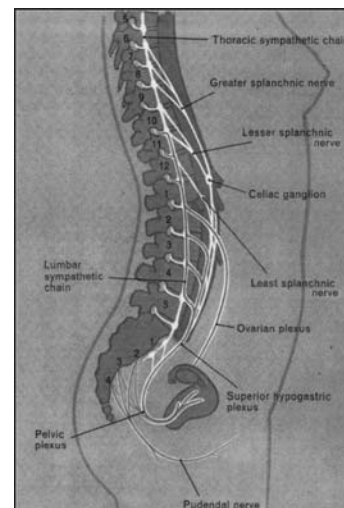
Nöropeptidler;

VIP (vazoaktif intestinal peptid), PHM (peptid histidin metiyonin), NPY (nöropeptid Y), CPON (NPY'nin C peptidi), CGRP (kalsitonin gen ilişkili peptid) ve P maddesi

- NOS enzimi (nitrik oksit sentetaz), vazodilatasyonla kan akımı ve tümeseanstan sorumlu
- NPY/CPON vazokonstrüksiyonla, venöz dönüşü engeller ve engorjmanı sağlar



- VIP, PHM vazodilatatör etki
- Substance P, CGRP ve NO (nitrik oksit) duyu görevi veya kapiller permeabiliteyi etkiler (1,4).



Şekil 6: Orgazmda prolaktin sekresyonunun etkisi

Nörotransmitterler;

Nöronlar arasında ve nöron ile başka bir hücre arasında iletişimi sağlayan kimyasallardır (Dopamin, serotonin,

asetil kolin, GABA-Gama aminobürik asit). Kesin rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, orgazm sırasında motor fonksiyonda görev alır, cinsel isteği artırır, kapiller permeabilityi etkiler ve periferel değışikliklere yol açar. Vi-perjik etki gösterir (tonüsü azaltma, relaksasyona neden olma) (1,4).

Orgazmda beyin aktivitesinin incelenmesi rCBF (Regional Cerebral Blood Flow), fMRI (Fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme), BOLD-PET (Blood Oxygenation Level Dependent) yöntemleri ile yapılmaktadır. Araştırmalar genellikle erkekler üzerinde yapılmıştır. Cinsel uyarılma esnasında beyin aktivitesinin incelendiği ilk çalışmada, kadınlara erotik ya da nöral görsel stimülasyonlar verilirken çekilen kan basıncına bağlı manyetik rezonans görüntüleri kullanılmıştır (BOLD fMRI). Erotik filme cevap olarak orta derecede cinsel uyarılma olmuştur. En fazla aktivasyon gerçekleşen alanlar, inferior temporal lob, anterior cingulat, girus, insular korteks, korpus, kollosum, talamus, kaudat, nukleus, globus pallidus ve inferior frontal lob olmuştur (Karama ve ark., 2002). BOLD fMRI ile yapılan diğeri bir çalışmada, erkek öğrenciler erotik filme kız öğrencilerden daha fazla cinsel uyarılma bildirmişlerdir. Her iki cinsiyette de beş alanda bilateral aktivite artmıştır. Bu alanlar medial prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, anterior cingulat, korteks, insular korteks, oksipitotempo-

ral kortekstir. Ayrıca, amyglada ve ventral striatum aktivitesi artmıştır (Karama ve ark., 2002) (1,2,3).

Orgazmda cinsiyet farklılıkları;

Kadınlar çok kısa zaman aralıklarıyla çok sayıda, uzun süren orgazmlar yaşayabilirler ("status/extend orgazm"). Bunun nedeni erkekte refrakter dönemde prolaktin salınımıdır. Pelvik kas kontraksiyonlarında farklılıklar kaydedilmiştir. Erkeklerde, kadınlarda görülmeyen bölünmüş ritmik bir patern vardır. Erkeklerde, bir kere başladıktan sonra seksüel stimülasyon dursa bile orgazm gerçekleşir. Kadınlarda klitoral ya da vajinal orgazmın ortasında stimülasyon durursa orgazm da durur (1,2).

Orgazmın üremedeki rolü;

Spermilerin servikal kanala ve fallop tüplerine daha hızla taşınmasına olanak sağlar. Ejakülasyondan önce orgazm olması yararlı olabilir. Bir dakika üzeri sürelerde sperm retansiyonu daha artar. Orgazmın indüklediği hareketler, serviksin seminal sıvı ile kaplanmasını, müküsle seminal sıvının karışmasını ve serviksin seminal sıvı içinde kalma süresini arttırmayı sağlar. Artan prolaktin kalsiyumun spermilerin içine girişini etkileyerek, kapasitesini artırır. Doğum esnasında da anterior vajinal duvardaki erotik bölgelerin uyarılması acıyı azaltabilir (1,2).

Kaynaklar:

1. Meston CM, Hull E, Lewin RJ, Sipski M, Kadın orgazmı, Ed. TF Lue, R Basson, R Rosen ve diğ., Seksüel Tıp Erkek ve Kadında Seksüel Fonksiyon Bozuklukları, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2006, s.785-850.
2. Levin RJ, The physiology and pathophysiology of the female orgasm, Ed. I Goldstein, CM Meston, SR Davis, Traish AM, Women's Sexual Function and Dysfunction Study, Diagnosis and Treatment, Taylor & Francis, London & Newyork, 2006, s.228-234.
3. Levin R, Riley A, The physiology of human sexual function, Psychiatry, 6:3;90-94.
4. Krüger THC, Hartmann U, Schedlowski M, Prolactinergic and dopaminergic mechanisms underlying sexual arousal and orgasm in humans, World J Urol 2006;23:130-138.
5. Levin RJ, Berlo W, Sexual arousal and orgasm in subjects who experience forced or non-consensual sexual stimulation – a review, Journal of Clinical Forensic Medicine 2004, 11;82-88.

Kronik kalp yetmezliği olan kadın ve erkeklerde cinsel işlev bozukluğu prevalansı ve klinik ilişkisi

Schwarz ER, Kapur V, Bionat S, Rastogi S, Gupta R ve Rosanio S.
International Journal of Impotence Research, September 2007

Kalp yetmezliği prevalansı yüksek ve sık görülen bir kardiyovasküler hastalıktır. Böbrek veya karaciğer yetmezliği gibi pek çok diğer kronik hastalıkta olduğu gibi, kalp yetmezliği olan erkeklerde de cinsel işlev bozukluğu prevalansı yüksektir. Ancak kesin rakamlar bilinmemektedir ve kalp yetmezliği olan kadınlardaki veriler eksiktir. İskemik kardiyomiyopati ve kalp yetmezliğine yol açabilecek koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişimine katkıda bulunan risk faktörleri, erkek cinsel fonksiyon bozukluğu gelişiminde de risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Özellikle diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve sigara içmek hem kardiyovasküler bozukluklar hem de erkek cinsel işlev bozukluğuyla ilişkilidir. Ek olarak, tiyazid diüretikler, digoksin ve beta blokerlerin erkeklerde cinsel fonksiyonu kötüleştirebileceği ve hatta cinsel işlev bozukluğuna yol açabileceğine inanılmaktadır. Kalp hastalığı ile eş zamanlı cinsel işlev bozukluğu olan pek çok erkekte cinsel işlev bozukluğunun tedavi edilmediği düşünülmektedir. Bundan dolayı, kardiyak hastalarda cinsel durumla ilişkili endişeleri ve olası tedavi seçeneklerini ortaya koymak önemlidir. Bu çalışma kompanse kronik kalp yetmezliği olan hastalarda sıklıkla olduğundan daha az oranda bildirilen kadın ve erkek cinsel işlev bozukluğu prevalansına ışık tutmak üzere tasarlanmıştır.

Cinsiyete özgü bir sorgulama formu, daha önceden kullanılan cinsel işlev bozukluğu anketlerinden modifiye edilerek hazırlanmıştır. Böylelikle cinsel işlev bozukluğu prevalansı ve demografik dağılımı ile olası tedavi beklentilerini saptamak amaçlanmıştır. Altı aydan uzun süredir ve New York Heart Association sınıf I-III kalp yetmezliği nedeniyle medikal tedavi almakta olan, soruları okuyup anlama yeteneğine sahip, katılmaya gönüllü yetişkin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalarda cinsel olarak aktif olmayla birlikte evli veya düzenli bir ilişki olma şartı

da aranmıştır.

Bu koşulları karşılayan 100 hasta çalışmaya katılmıştır. Cinsel işlev bozukluğu kadınlarda %87 oranında saptanırken erkeklerde %84 olarak bulunmuştur. Kadınların %80'i azalmış lubrikasyon bildirmiştir. Bu da %76'sında görülen sık başarısız cinsel ilişki ile sonuçlanmıştır. Hastaların %36'sı cinsel aktivitenin mevcut kardiyak durumlarına zarar vereceğini düşünmekteydiler. Kadınların %75'i, erkeklerin %60'ı hiçbir zaman olası cinsel problemleri hakkında doktorları tarafından soru sorulmadığını ifade etmişlerdir. Erkeklerin %52'si cinsel aktiviteyi mevcut durumlarında yaşam kalitesinin gerekli bir yönü olarak düşünmekteydiler ve %61'i cinsel işlevi iyileştirecek tedavilere ilgi duymaktaydı.

Bu çalışmanın sınırlamalarından biri kalp yetmezliği olmayanlardan oluşan bir kontrol grubunun olmamasıdır. Ayrıca bu çalışmada kullanılan modifiye sorgulama formundaki cevaplar ürolojik, jinekolojik veya psikiyatrik daha ileri araştırmalarla doğrulanmamıştır. Bundan dolayı, bu çalışma tanımlayıcıdır, ancak analitik değildir ve cevaplar sağlamaktansa daha fazla soru ortaya çıkarabilir.

Cinsel işlev bozukluğu kronik kompanse kalp yetmezliği olan erkek ve kadınlarda yüksek prevalansta görülmektedir. Hastaların pek çoğunda yaşam kalitesinde azalmaya yol açmaktadır. Pek çok hasta cinsel işlev bozukluğunu iyileştirmek için tedavi almaya ilgi duymasına rağmen, tedavi seçenekleri nadiren tartışılmakta ve başlatılmaktadır. Uygun teşhis ve tedavi için sağlık hizmeti sağlayıcıların özel ilgi ve duyarlılığı gerekmektedir.

Çeviri:

Op. Dr. M. Burak Hoşcan

Başkent Üniversitesi Üroloji AD, Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi

Cinsel uyarılma bozukluğu olan kadınlarda klitoral hacim cevabının MRI ile ölçülmesinde PDE5 inhibitörlerinin etkisi: İlaç cevabını değerlendirme için potansiyel tekniklerin uygunluk çalışması

Yang CC, Cao YY, Guan QY, et al.
IJIR, 20:105-110, 2008.

Kadınlarda cinsel cevabın araştırılmasında en problemli alanlardan biri genital uyarılma cevabını ölçmedeki yetersizliklerdir. Erkeklerde penis ereksiyonun objektif olarak değerlendirilme kolaylığına karşın kadınlarda uyarılma dönemindeki değişiklikleri doğrudan gözlemlemenin çeşitli zorlukları vardır. Klitoral - vajinal kan akımı ölçümü, genital termografi ve somatosensorial testler gibi birçok ölçüm yöntemine rağmen genital organların anatomik ve fizyolojik ölçümleri yeterli olarak yapılamamaktadır. Kadın cinsel uyarılma bozukluğu (FSAD), kişi ya da cinsel partnerinde sorun olarak algılanan, kalıcı ya da tekrarlayıcı şekilde genital kayganlaşma cevabını oluşturamama veya sürdürememe olarak tanımlanır. Bu çalışmanın amacı FSAD tanılı bir grup kadında klitoral hacim değişikliklerini belirlemede manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tekniklerinin kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

FSAD tanılı, 31-58 yaş aralığında, 8'i premenopozal, 4'ü postmenopozal toplam 12 kadın çalışmaya alındı. Hormonal bozukluk, gebelik, lohusalık, hormonal içerikli ve/veya uyarılma bozukluğu yapan ilaç kullanımı, psikiyatrik bozukluklar, primer olarak cinsel istek-orgazm-ağrı bozukluğu varlığı, klostrofobi ve diğer MRI için kontrendikasyonu olan kadınlar çalışmaya alınmadı. Hastalar 50 mg

sildenafil ve plasebo kollarına çift kör olarak randomize edilip dönüşümlü olarak, her hasta için 2 seans olacak şekilde (siklusun 7-12. günleri arasında) MRI çekimleri yapıldı. Çekimden 1 saat önce hastalar sildenafil aldılar. Toplam 45 dk.'lık süreyle önce bazal, sonra erotik ve takiben tekrar bazal odiovizüel uyarı sırasında 3'er dk.'lık aralıklarla MRI çekimleri uygulandı.

Ortalama klitoral hacim, sildenafil alınan dönemde 1282 mm³, plasebo döneminde ise 849 mm³ olarak ölçüldü, fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Subjektif uyarılma skorlarında her iki ilaç döneminde fark bulunmadı.

Bu çalışma kadın cinsel fonksiyolarına vazodilatör ilaçların etkisini değerlendirmek için planlanmış değildir. Buradaki amaç vazodilatör ajanın sağlayacağı genital kan akımı artışının MRI'ın tanısal gücünü artırıp artırmayacağını değerlendirmektir. Sonuç olarak odiovizüel cinsel uyarılara klitoral cevabın MRI ile ölçümü, FSAD'lı kadınlarda vazodilatör ilaç alımını takiben meydana gelen klitoral hacim değişikliklerini objektif olarak ölçümünü sağlayabilir.

Çeviri:

Doç. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Kadın cinsel fonksiyon indeksi: İyileştirme için metodolojik eleştiri ve öneriler

Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C.

Journal of Sex & Marital Therapy, 2007;33:217-224.

Son 10 yılda kadın cinsel disfonksiyonlarının klinik yönetimine daha fazla dikkat çekilmektedir. Rosen ve arkadaşlarının geliştirdiği “Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi” (Female Sexual Function Index-FSFI mükemmel üslubu, açık ölçek yapısı, nispi kısalığı ve kolay yanıtlanabilirliğinin yanında, birçok dilde geçerliliği güvenilirliği yapılmış ve kabul görmüş bir ölçektir. Bu makalenin amacı, bu ölçekteki puanlama problemlerini tanımlamak ve bunları düzeltmeye yönelik tavsiyelerde bulunmaktır.

Rosen’in makalesinin ekinde indeks maddelerine verilen puanlar belirtilmiştir. Ölçekteki maddeler sıklık, yoğunluk ve doyumun derecesi açılarından “birden beşe” kadar puanlanmaktadır. Tümünde olmasa da, maddelerin çoğunda “sıfır” puanı verilen seçenek yer almaktadır (12 maddede “Hiç cinsel aktivitede bulunmadım”, üç maddede de “İlişkiyi kabul etmedim” seçenekleri). Bu tarz bir puanlama hem yapısal hem de istatistiksel problemlere yol açmaktadır. Bazı ölçek maddelerindeki sıfır kategorisinin yanıtlar ile ilişkisi açık değildir. Bu nedenle, sıfır kategorisi yanıtlarının, disfonksiyonun en uç derecesi olarak yorumlanması yerine “kayıp değer=missing value” olarak değerlendirilmesi daha uygundur.

Bazı araştırmacılar (Çayan, 2004) çalışmalarında sıfır kategorisinin kullanımını minimize etmişlerdir. Örneğin; cinsel olarak aktif olmayan vulvar eksizyon yapılmış olan bir grup kadınla, sağlıklı kontrol grubu kadınların karşılaştırıldığı çalışmada; eksizyonlu kadınlarda sıfır kategorisi sayısının artması nedeniyle aralarındaki fark çok fazla bulunmuştur. Bunun yanında eşinde erektil disfonksiyon (ED) olan kadınlarda da cinsel disfonksiyon bulgularının oldukça yüksek olması beklenebilen bir sonuçtur. Bu örneklerde de görüldüğü gibi, sıfır kategorisinin sayısındaki artış, disfonksiyon skorlarını gerçekte olduğunun çok üzerinde gösterebileceğinden istenilen düzeyde istatistiksel değerlendirme yapılamaz. Rosen ve arkadaşlarının geliştirdiği “Erektil Disfonksiyon İndeksi” de (Index of Erectile Function-IIEF- 1997) sıfır kategorisi ve puanlama şekli benzerlik göstermektedir.

FSFI’da değişkenlerdeki sıfır kategorisi alt boyut puan-

larının (cinsel istek, uyarılma, orgazm, ağrı gibi) ve total ölçek puanının hesaplanmasında da istatistiksel olarak sorun yaşanmaktadır Sıfır kategorisi “missing value” olarak ele alınıp hesaplandığında ve karşılaştırmalar yapıldığında daha anlamlı sonuçlar elde edildiği görülmüştür.

İlk sıfır kategorisiz üç maddeyi takiben “Son dört hafta içinde, partneriniz ile veya kendi kendinize (masturbasyon gibi) herhangi bir çeşit cinsel aktiviteye girdiniz mi?” sorusu eklenebilir. Bu sorunun yanıt seçenekleri; 0= Hiç cinsel aktivitede bulunmadım (ne partnerimle ne kendi kendime), 1= Sadece partnerimle cinsel aktivitede bulundum, 2= Sadece kendi kendime cinsel aktivitede bulundum, 3= Hem partnerimle hem de kendi kendime cinsel aktivitede bulundum şeklinde olabilir. Bu soruda “0” seçeneğini işaretleyen kişi cinsel aktivite ile ilgili diğer maddeleri atlayabilir. Alternatif olarak tüm maddeler “Partnerle cinsel aktivite” olarak sınırlanabilir veya bazı maddeler kendi kendine masturbasyon anlamında açıklanabilir. Bilindiği gibi partnerle cinsel fonksiyon ve kendi kendine masturbasyon ile cinsel fonksiyon oldukça farklıdır. Diğer yandan FSFI’nın sadece kadına doldurtulmayıp, partnerinin de son dört hafta içindeki cinsel aktivitesini değerlendiren birkaç maddeden oluşan kısa bir soru formunun eklenmesi de önerilmektedir.

Önerileri özetleyecek olursak; (1) madde 16’nın yerinin madde 1’den önce olması, (2) madde 15’e sıfır kategorisinin eklenmesi, (3) sıfır kategorili ilk üç maddeden sonra atlama sorusu niteliğinde yeni bir madde eklenmesi, (4) ölçekteki madde yanıtlarına ayrı ayrı bakarak, tüm sıfır yanıtlarının “missing value” olarak değerlendirilmesi ve sıfır yanıtlarının ayrıca analiz edilmesi, (5) alt boyutların ve tüm ölçeğin puanları hesaplanırken, sıfır yanıtlı maddelerin karşılaştırılmasında tahmin prosedürlerinin izlenmesi. Bu çalışmada üzerinde durulan öneriler ve değişikliklerin yapılan ileri testlerle desteklendiği belirtilmektedir.

Çeviri:

Yard. Doç. Dr. Dilek Aygün

Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu

Doğumun cinsel fonksiyonlara etkisi

Botros SM et al.

Obstetrics & Gynecology, vol. 107, no. 4, April 2006.

Fizyolojik ve psikolojik faktörler, kadınların cinsel fonksiyonlarını etkiler. Kadınların %25'i postpartum 6. aya kadar cinsel fonksiyonlarının azalmış olduğunu belirtmelerine karşın, bu konuda önceden yapılmış net çalışmalar yoktur. Cinsel fonksiyonlar, kadınların pelvik sağlıklarını yönünden önemlidir. Bu çalışma ikiz kadınlarda doğum ve doğum şeklinin cinsel fonksiyonlar üzerindeki uzun süreli etkilerini değerlendirmektedir.

Üç yüz kırk iki ikiz kardeş (n=684) üzerinde yapılan bu çalışmada Pelvik Organ Prolapsusu/Üriner İnkontinans Cinsellik Soruları (PISQ-12), İnkontinansın Etkilerini değerlendiren ölçek ve Pelvik Taban Kas gerginliğini ölçen envanter kullanılmıştır. Veriler 2003-2004 İkizler Günü Festivalinde toplanmıştır. Her bir soru 0-4 arası puanlanmış olup en yüksek skor en iyi cinsel fonksiyonları göstermektedir. Toplam 31 maddeden oluşan sorular emosyonel, fiziksel ve partner ilişkisi olmak üzere 3 alt kategoriye ayrılmıştır. Çalışmaya katılan kadınlar şimdiki ve son 6 ay içindeki cinsel fonksiyonlarına ilişkin cevaplar vermişlerdir. Örneklem analizinde regresyon analizi yapılmıştır.

İki yüz yetmiş bir tek yumurta ikizinin (n=542) 352'si cinsel olarak aktif, 190'ı da aktif değildi. Cinsel olarak aktif olan kadınlar büyük oranda premenopozal dönemde ve multipardı. Cinsel aktivitesi olmayanların %68 eş kaynaklı, %11'inin cinsel isteksizlik, %7'sinin partnerinin iktidarsızlığı, %2'sinin eşinin cinsel isteksizliği ve %12'de çeşitli faktörler olduğu belirtilmiştir.

Cinsel olarak aktif olan kadınların %13.4'ü cinsel isteksizlik ve %16.7'si orgazmı ilgili problem yaşamamış, %6.42'si cinsel birleşme sırasında hiç heyecan hissetmemiş, %7'si genellikle ağrı hissetmiş ve %2'si ise idrar kaçırma deneyimlemiştir. Vajinal yolla doğum yapan ikiz kardeşler arasında ne epizyotomi ne de doğum operasyonu cinsel yaşam kalitesini değiştirmemiştir (p= .553). İri bebek, vücut kitle indeksi ve histerektominin cinsel fonksiyonlar üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Ayrıca

doğum sayısı ve yaştan artmasıyla beraber cinsel birleşme sırasındaki heyecanda da azalma olduğu belirtilmiştir.

Cinsel fonksiyonlar fizyolojik, psikolojik ve eş ile ilişkili faktörlerden etkilenir. Yapılan bazı çalışmalarda, vajinal doğum yapan kadınların kısa dönemdeki cinsel fonksiyonları ile sezeryanla doğum yapanlar arasında fark olmadığı belirtilmektedir.

Cinsel fonksiyonların psikolojik etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda, doğumdan sonraki ilk yıl içinde cinsel ilişki sıklığı ve cinsel istekte azalma olduğu belirtilmiştir. Barret ve ark. cinsel isteğin postpartum ilk 3 ay süresince azaldığını, sonra prepartum dönemdeki seviyesine tamamen dönmeksizin postpartum 6. ayda yükseldiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, doğum şeklinin (vajinal veya sezeryan) cinsel ilişki sıklığına açık bir etkisinin olmadığı daha çok psikolojik faktörlerden etkilendiği görülmüştür. Hannah ve ark. ve Hartmann ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmalarda da, ne epizyotominin ne de doğum şeklinin disparenia riskini etkilemediği belirtilmiştir. Buna karşın; Signorella ve ark. postpartum 6 aylık dönemde disparenia'nın en güçlü risk faktörünün emzirme ve yardımla doğum olduğunu belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, epizyotomi ve forseps uygulamasının doğum sonrası cinsel fonksiyonlara iyi veya kötü herhangi bir etki yapmadığı görülmüştür. Çocuk sahibi olma, uzun vadede cinsel fonksiyonları etkilemiş görünmektedir - emosyonel durum ve ilişkilerdeki değişiklikler, pelvik taban kaslarının etkilenmesinden daha fazla oranda etkilemektedir.

Çeviri:

Arş. Gör. Fatma Coşar,

Prof. Dr. Hediye Arslan

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu,

Doğum ve Kadın Hastalıkları AD