

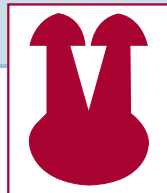
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Aralık 2009

Sayı 39



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

ANDROLOJİ

BÜLTENİ

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

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

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ

Prof. Dr. Önder Yaman

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Prof. Dr. Selahittin Çayan

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Prof. Dr. Barış Altay
Uzm. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR

Doç. Dr. Cüneyt Adayener

YÖNETİM KURULU

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

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Prof. Dr. Barış ALTAY
Uzm. Dr. Memduh AYDIN

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

REDAKTÖR

Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

EJAKÜLASYO PREKOKS

Prof. Dr. Ahmet METİN
Prof. Dr. Haluk EROL
Prof. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU

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

TEMEL ARAŞTIRMA

Prof. Dr. Hakan KILIÇARSLAN
Doç. Dr. Mustafa Faruk USTA
Doç. Dr. Ahmet SOYLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı, Antalya
Malatya Park Hospital, Üroloji Kliniği, Malatya

REKONSTRÜKTİF CERRAHİ

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

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Van

PROSTAT VE CİNSELLİK

Prof. Dr. Ramazan AŞCI
Prof. Dr. Levent PEŞKİRCİOĞLU
Doç. Dr. Murat ÇAKAN
Doç. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ
Doç. Dr. Altuğ TUNCEL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara
SB Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 3. Üroloji Kliniği, Ankara

ED VE FARMAKOTERAPİSİ

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

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

YAŞLILIK VE CİNSELLİK

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

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

İNFERİLİTE

VARİKOSEL

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

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

ANDROLOJİ LABORATUVARI

Doç. Dr. Engin KANDIRALI
Uzm. Kimyager Gülşen AKTAN

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

YARDIMLA ÜREME TEKNİKLERİ

Prof. Dr. Barış ALTAY
Doç. Dr. Lütfi TUNÇ
Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR

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

PEDİATRİK ANDROLOJİ

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

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

OBSTRÜKTİF İNFERTİLİTE

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

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

KADIN İNFERTİLİTESİ

Prof. Dr. Erkut ATTAR

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

ENDOKRİNOLOJİ

Prof. Dr. İsa ÖZBEY
Doç. Dr. Sadık GÖRÜR

Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Hatay

GENETİK

Prof. Dr. Nihan Erginel-UNALTUNA

İstanbul Üniversitesi Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

GELİŞİMSEL ÜREME VE SEKSÜEL BİYOLOJİ

Prof. Dr. Kaan AYDOS

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

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

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

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

Kadın – Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

CERRAHİ HASTALIKLAR

Yrd. Doç. Dr. Dilek AYGİN

Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya

KARDİYOLOJİK HASTALIKLAR

Öğr. Gör. Dr. Hicran YILDIZ

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

PSİKİYATRİ

Prof. Dr. Sevim BUZLU
Yrd. Dr. Leyla KÜÇÜK

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

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

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

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

ONKOLOJİK HASTALIKLAR

Yrd. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

DİYABET

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

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

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

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

Bakixanov.23 Azərbaycan Tiib Universiteti Baku-370022, Azərbaycan
Azərbaycan Mərkəzi Klinik Hastanesi Üroloji Kliniği, Azərbaycan
State Specialized Center Of Urology (Uzbekistan) Chief Of Andrology Department, Özbekistan
Taşkent Diploma Sonrası Eğitim Enstitüsü – Taşkent Üroloji Merkezi, Özbekistan
Lefkoşa Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği – Cengiz Topel Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Prof. Dr. M. Murad BAŞAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

BİR PORTRÉ

Uzm. Dr. Memduh AYDIN

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Yayıncı
Yerküre Tanıtım ve
Yayıncılık Hizmetleri A.Ş.
Cumhuriyet Cad. 48/3B
Pegasus Evi, Elmadağ
Taksim 34367 İstanbul

Tel. : (0212) 240 28 20
Faks : (0212) 241 68 20
www.yerkure.com.tr

Baskı
Bilnet Matbaacılık ve
Reklamcılık A.Ş.

Üçpınar Cad. No: 89 Bulgurlu Mah.
Küçükçamlıca Üsküdar 34696 İstanbul
Tel : (0216) 444 44 03
Fax : (0216) 327 15 44

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

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

Değerli Meslektaşlarım,

Yoğun akademik çalışmaların ortasında sizlere söz verdiğimiz gibi bültenimizi zamanında çıkarabilmenin mutluluğunu yaşamaktayız. Bu sayımızda erkek cinsel sağlığı ile ilgili 4 derleme, 11 güncel makale özeti; 3 infertilite derlemesi, 5 güncel makale özeti; 2 kadın cinsel sağlığı derlemesi ve 4 güncel makale özetini bulacaksınız. Bilimsel içeriğinin yüksek olduğunu düşündüğümüz bu yayınların bilgi alışverişinde faydalı olacağını ümit etmekteyiz. Yeni yılla birlikte yoğun akademik faaliyetlerde Türk Androloji ailesi olarak hep beraber olmayı diler saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Önder Yaman

Bölüm Editörleri	II
Yazım Kuralları	IV
Sunuş	V
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e	
Gecikmiş ejakülasyon ve anejakülasyon Uzm. Dr. Metin Öztürk	263
Kronik hastalıklar ve erektil disfonksiyon beraberliği Dr. Önder Cangüven, Dr. Cemal Göktaş, Dr. Rahim Horuz, Prof. Dr. Selami Albayrak	267
Prostat cerrahisi ve cinsel işlev bozukluğu Prof. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu	270
Hipospadias: Etiyolojik gözden geçirme Dr. Evren Süer, Prof. Dr. Tarkan Soygür	273
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i	
Alt üriner sistem semptomları ve erektil disfonksiyon tedavisinde alfuzosin ve sildenafil kombinasyonu monoterapiye üstündür Çeviri: Dr. Altuğ Tuncel, Dr. Kemal Ener, Doç. Dr. Ali Atan	276
Radikal prostatektomi sonrası erken dönemde transüretal alprostadil kullanımı başarılı cinsel aktivite ve erektil fonksiyonun geri dönüşümünü potansiyel olarak kolaylaştırır Çeviri: Doç. Dr. Fikret Erdemir, Doç. Dr. Bekir Süha Parlaktaş	278
Sildenafil sitrat ve penil enjeksiyon tedavisine yanıt veren hastalarda memnuniyet karşılaştırması Çeviri: Dr. Ömür Aydın, Doç. Dr. Ali Atan	279
Günlük iki doz vardenafilin benign prostat hiperplazisine bağlı alt üriner sistem yakınmalarında etkisini değerlendirmek için yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışma Çeviri: Dr. Murat Topcuoğlu, Doç. Dr. Murat Çakan	280
Sildenafil sitrat vücut kitle indeksi (VKİ) ve alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) şiddetinden bağımsız olarak erektil fonksiyon ve AÜSS'de iyileşme sağlar Çeviri: Dr. Mehmet Mercimek, Prof. Dr. Ramazan Aşçı	281
Şüpheli penil fraktür için yapılan penil eksplorasyon sırasında gözlenen dorsal ven yaralanmaları Çeviri: Dr. Emre Ulukaradağ, Prof. Dr. Ahmet Metin	283
Erektil disfonksiyonlu hastalarda yeni selektif fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü Udenafil'in etkinlik ve güvenilirliği Çeviri: Doç. Dr. Fikret Erdemir	284
C-tipi natriüretik peptid penil direnç arterlerini hiperpolarize eder ve gevşetir Çeviri: Doç. Dr. Hasan Cem Irkılata	285
Kardiyovasküler hastalıktan bağımsız olarak sigara içimi ile erkek erektil işlev bozukluğu arasında bir ilişki var mı? Toplum tabanlı kesitsel çalışmanın bulguları Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Ferhat Ateş, Doç. Dr. Cüneyt Adayener	287
Erektil disfonksiyonu olan multiple sklerozlu erkeklerde sildenafil sitrat'ın güvenilirlik ve etkinliğinin incelenmesi: Bir çift-kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma Çeviri: Dr. Cem N. Yüçetürk, Doç. Dr. Murat Çakan	288
Erkeklerde yaşam şekli değişikliklerinin erektil işlev üzerine etkileri Çeviri: Dr. Abdullah Çirakoğlu, Doç. Dr. Cüneyt Adayener	290

İNFERTİLİTE

D e r l e m e

Sperm hazırlama yöntemleri ve sperm hareketliliğini arttıran yöntemler

Uzm. Kimyager Gülşen Aktan291

Sperm kriyoprezervasyonu ve ICSI başarısı üzerine etkisi

Uzm. Tıbbi Biyolog Bilge Özsaıt295

Spermin şifresi: "RPMNAFMVW"

Prof. Dr. Kaan Aydos299

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI328

KONGRE TAKVİMİ329

G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i

Obezitenin artış gösterdiği erkeklerde gonadal fonksiyonlar ve azalmış babalık oranları

Çeviri: Dr. Şahin Bağbancı, Doç. Dr. Ayhan Karabulut330

İdiyopatik ağır oligoastenoteratozoospermik erkeklerde sperm dizomi

Çeviri: Dr. M. Burak Hoşcan, Prof. Dr. Yaşar Özgök331

Fertil ve infertil erkeklerde seminal plazma survivin

Çeviri: Doç. Dr. Altuğ Tuncel, Doç. Dr. Ali Atan332

Epitelyal sodyum kanallarının blokajı astenoospermili hastalarda motiliteyi artırmaktadır

Çeviri: Dr. Koray Erten, Doç. Dr. Fikret Erdemir333

Kısa spermatik damarı bulunan inmemiş testisli hastalarda spermatik damarları koruyarak yapılan aşamalı orşiopeksi

Çeviri: Doç. Dr. Murat Çakan335

BİR PORTRE

Prof. Dr. Ramazan Aşçı336

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

D e r l e m e

Hipertansif olgularda cinsel işlev bozukluğu

Yrd. Doç. Dr. Esmâ Demirezen337

Spinal kord lezyonu olan kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu

Doç. Dr. Abdullah Armağan, Yrd. Doç. Dr. Sedat Soyupek, Op. Dr. Burak Hoşcan340

G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i

Yaşlılıkta cinsellik ve evliliğe bakış açısı: Bir güncelleme

Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Ayşe (Sayan) Çevirme, Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün342

Cinsel aktif postmenopozal kadınlarda vulvovajinal atrofi kadın cinsel fonksiyon bozukluğu ile güçlü bir korelasyona sahiptir

Çeviri: Uzm. Dr. Mehmet Gülüm344

Vücut kitle indeksi, idrar kaçırma ve kadın cinsel işlev bozukluğu: Postmenopozal kadın sağlığını nasıl etkiler

Çeviri: Doç. Dr. Ercan Yeni345

Kadınlarda parmak duyarlılığı, tekli mastürbasyon sıklığı ile değil, eşli cinsel davranışları ile ilişkilidir

Çeviri: Dr. Osman Ergün, Doç. Dr. Abdullah Armağan346

Gecikmiş ejakülasyon ve anejakülasyon

Uzm. Dr. Metin Öztürk

Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 2.Üroloji Kliniği

Giriş

Gecikmiş ejakülasyon ve anejakülasyon erkek seksüel disfonksiyonları içinde en az rastlanan ve en az anlaşılmış bozukluktur (1). Hayat boyu süren gecikmiş ejakülasyon ile ilgili olarak yapılmış, kanıta dayalı tıp açısından, iyi dizayn edilmiş çalışmalar yok denecek kadar azdır. Bunun nedeni sıklığının relatif olarak az olmasının yanı sıra, klinisyenlerin, bu problemin hayat kalitesi üzerindeki olumsuz etkisini yeterince anlayamamış olmalarına bağlanabilir (2). Hala bir erkeğin gecikmiş ejakülasyonunun problem olmadığını, hatta partnerini birden fazla kez doyuma ulaştırmak için avantaj olduğunu düşünen klinisyenler olabilir. Ancak gerçekte pek çok erkek ejakülasyon ve orgazm olmamasından veya geç olmasından dolayı rahatsızdır. Aynı durum partner için de geçerlidir. Birçok kadın partneri için yeterince çekici olmadığını hatta başka bir partnere ihtiyaç duyduğunu düşünebilir. Ayrıca uzun süren koitus her iki taraf için de ağırlı olabilmektedir. Anejakülasyon durumu söz konusu ise tabloya fertilizasyon problemi de eklenmektedir (1).

Ejakülasyon ve orgazm erkeklerde genellikle birlikte olmasına rağmen aslında iki ayrı fenomendir. Ejakülasyon primer olarak genital organlarda, orgazm ise, ejakülasyona bağlı olsa bile, primer olarak beyinde gerçekleşmektedir. Bu ikisinin ayrı olaylar olduğunun bir göstergesi de, anestetik ejakülasyondur. Bu kişilerde fizyolojik olarak normal, propulsif ejakülasyon olmasına rağmen orgazmik sensasyon yoktur (3).

Gecikmiş ejakülasyonun %0 ile 39 arasında görüldüğünü bildiren yayınlar olmasına rağmen bunların çoğu tartışmalı veya subgruplarda yapılmış çalışmalardır. Genel kabul %3-11 arasında görüldüğü şeklindedir (4). Görülme sıklığı artan yaş ve alt üriner sistem semptomları ile bazı yazarlara göre de sildenafil kullanımının artmasıyla artmaktadır (5,6).

Tanım

Amerikan Psikiyatri birliğinin Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4. Edition Text Revision (DSM-4 TR) gecikmiş ejakülasyonu (ve anorgazmiyi), kişileri strese sokacak şekilde, normal bir seksüel uyarılma fazını takiben, persistan veya rekürren olarak orgazma ulaşamama veya geç ulaşma olarak tanımlamaktadır. Gecikmiş ejakülasyon, retrograd ejakülasyonla karıştırılmamalıdır. Retrograd ejakülasyonda, mesane boynu kapanmasındaki yetersizlik nedeniyle, ejakülasyon üretra yerine mesaneye gitmektedir, bu tabloda ejakülasyon olmamasına rağmen orgazm korunmuştur (7).

Bu tanımlama çok sık kullanılmasına rağmen, eleştirilebilir birçok yönü vardır. Normal seksüel uyarının ne olduğu belli değildir ve partner doyumu dikkate alınmamaktadır.

Hastalığın ilk ortaya çıkış zamanına göre primer veya sekonder, olarak ikiye ayrılmaktadır. Gecikmiş ejakülasyon her durumda, her partnerle, her seksüel aktivite de ortaya çıkıyorsa global veya generalize, bazı durumlarda veya bazı partnerlerle ortaya çıkıyorsa durumsal, bazen ortaya çıkıyorsa intermittan gecikmiş ejakülasyondan söz edilebilir (1).

Etiyoloji

Her ne kadar birbirinden tam olarak ayrılamasa da etiyolojik faktörler biyojenik ve psikojenik olarak gruplandırılabilir.

Biyojenik etiyolojide, genital bölgeye gelen sinirleri etkileme potansiyeli olan tüm girişimler, travmalar, ilaçlar (özellikle SSRI grubu) ve hastalıkların rol alabileceği öne sürülmektedir. Spinal kord yaralanması, multipl skleroz, pelvik cerrahi (retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, imperfore anüs operasyonu vb.) diyabet, konjenital anomaliler (Müller / Wolf kanal artıkları gibi), yaşlanma, düşük

penil hassasiyet, ejakulatuar refleks duyarlılığında azalma, alkol ve endokrinolojik problemler (hipogonadizm, hiperprolaktinemi gibi) faktörler suçlanmaktadır (7,8,9).

Psikojenik etiyolojide ise, her ne kadar kontrollü çalışmalarla kanıtlanmamış ve teorik temellere dayalı olsa da, birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında partnere karşı bilinçaltı saldırganlık veya kızgınlık, hamile bırakma korkusu, seksüel beklenti ve gerçek arasındaki uyumsuzluk, herhangi bir dine koyu bağlılık, partnerle genel ve seksüel iletişim problemi, sınırlı cinsel deneyim, aşırı masturbasyon, performans anksiyetesi, partner sadakatsizliği, stresli yaşam, psikoseksüel travma, sıklıkla ve sedanter hayat sayılabilir (1,10,11,12).

Güncel yaklaşım ise, ejakülasyon zamanının belirlenmesinde, hem biyolojik hem de psikolojik davranışsal etkenlerin önemli olduğu şeklindedir. Bu yaklaşıma göre ejakülasyon zamanının bazı parametreleri genetik olarak önceden belirlenmiş olsa da, gerçek zaman durumsal, psikolojik-davranışsal ve partner-ilişki değişkenlerinin tümünün etkisiyle ortaya çıkar (1,11).

Tanı

Hasta değerlendirilirken ayrıntılı anamnez alınmalı ve psikoseksüel bölüm özellikle sorgulanmalıdır. Geçirilmiş ve mevcut hastalıklar (özellikle diyabet, genitoüriner cerrahi ve enfeksiyonlar), ilaç kullanımı, genel stres düzeyi, başka bir seksüel problem olup olmadığı, dindarlık düzeyi ve cinselliğe etkisi, algıladığı partner çekiciliği, seksüel fantezileri, performans anksiyetesi, masturbasyon sıklığı ve paterni, daha önce denediği tedaviler, kendisi ve partnerin problemi nasıl algıladığı, partnerle genel olarak ilişkisi ve partnerde herhangi bir seksüel disfonksiyon olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ayrıca sekonder gecikmiş ejakülasyon ise, problemin başlangıç dönemindeki hayat tarzı değişiklikleri, hastalık, ilaç kullanımı ve psikolojik sıkıntılar önemli olabileceğinden üzerinde durulmalıdır (5,6).

Tedavi

Tedavi seçenekleri psikiyatrik yaklaşım, medikal tedavi, penil vibrasyon tedavileri ve elektro ejakülasyon olarak sınıflandırılabilir. Tedavide hipnoz ve Tantrik seks gibi uzak doğu öğretilerinin kullanılabileceğini söyleyenler yazarlar da olmasına rağmen, bu konudaki literatür son de-

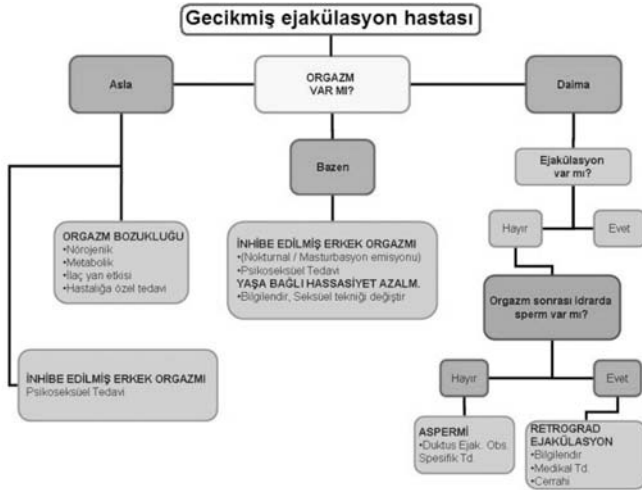
rece sınırlıdır (4).

Psikiyatrik yaklaşımda öncelikle self eksplorasyonla kişinin nasıl uyarıldığını keşfetmesi sağlanmaya çalışılır. Fantezi ile birlikte self stimülasyon teknikleri uygulanabilir. Burada fantezi hastanın inhibitör düşünceleri uzak tutmasını kolaylaştırır. Performans anksiyetesi gidermek veya azaltmak için, partnerini memnun etme aşırı-çabaları ortaya konup gerekirse azaltılabilir. Genel anksiyeteyi azaltmak için relaksasyon – desensitizasyon teknikleri uygulanması, partnere karşı bilinçaltı negatif duygular tespit edilirse bunların uzaklaştırılması, uyarılma tercihleri hakkında partnerle iletişimlerinin cesaretlendirilmesi tedavide yardımcı olabilir (4,13).

Medikal Tedavi

Mos ve ark. 1990 yılında yaptıkları çalışmada, daha önce seksüel deneyimi olmayan 278 faredede, seksüel fonksiyonu incelemişlerdir. Bu fareler, 15 dk süreyle dişi farelerle karşılaşmış ve bunlardan 23 tanesinin başarılı seksüel birleşme gösterdiği, kalan 255 fareden 211'inin seksüel aktivite göstermesine rağmen ejakülasyon olmadığını tespit etmişlerdir (2). Daha sonra bu farelere 5-HT_{1A} reseptör agonisti verildiğine (bu reseptörlerin uyarılması striatum ve ventral hipokampustaki ekstrasellüler serotonin düzeylerinde azalmaya neden olur) seksüel aktivitelelerinde düzelme görülmüş, özellikle selektif 5-HT_{1A} reseptör agonisti olan 8-OH-DPAT (8-Hydroxy-2-dipropylamino-tetralin) ve flesinoxan verildiğinde seksüel aktivite düzeyinin normal farelerle eşit hale geldiği tespit edilmiştir (2,14,15). Ancak bu maddeler, henüz ilaç haline getirilememişlerdir. Parsiyel 5-HT_{1A} reseptör agonisti olan buspiron ve ipsapirone verildiğinde de seksüel fonksiyonda düzelme olduğu görülmüştür. α_2 -adrenesepor antagonisti yohimbin ve idazoxan'ın da ejakülasyon süresini kısalttığı görülmüştür (2). Melatonin de hiposeksüel ratlarda seksüel davranış üzerinde olumlu etkisi gösterilmiş ajanlardan biridir (16). Seksüel inaktif farelerde, paraventriküler nükleus bölgesinde, oksitosin mRNA ekspresyonunun diğer farelere göre azaldığı gösterilmiştir. Ancak oksitosinin seksüel davranıştaki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (2). Amantadin (santral dopamin salınımını artırır), siproheptadin (serotonin ve histamin agonisti) ve yohimbin ile yapılmış özellikle serotonin reuptake inhibitörlerinin kullanımı ile başlayan anejakülasyon ve gecikmiş ejakülasyonda

etkili olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (4,17,18). Ayrıca bethanecol'un de (muskarinik etkili kolinerjik ajan) antidepresanların neden olduğu gecikmiş ejakülasyonda etkili olduğunu gösteren yayınlar vardır (2) (Şekil 1).



Şekil 1: Gecikmiş ejakülasyon tanı ve tedavi şeması

Penil Vibrasyon Tedavisi (Penile Vibratory Stimulation)

Spinal kord yaralanması olan hastaların büyük çoğunluğu masturbasyon veya seksüel uyarı ile ejakülasyon sağlayamazlar. Ancak yaralanması T10 üzerinde olan hastaların yaklaşık %80'i intakt ejakulator reflekse sahiptir ve penil vibrasyon tedavisi ile ejakülasyon sağlayabilirler (19).

Vibrasyon diski frenulum bölgesine 2.5-3 dk süre ile uygulanır. Ejakülasyon olmazsa 1-2 dk dinlendirilip tekrar stimülasyon yapılır. Genellikle 10 sn-45dk arasında projektıl ejakülasyon elde edilir. Farklı amplitüd ve frekanstaki penil vibrasyon tedavisi (PVS) uygulamalarındaki ejakülasyon oranları araştırılmış ve en yüksek başarı oranı 2.5 mm amplitüd ve 100 Hz frekans uygulandığında görülmüştür (20).

İrritasyon gibi lokal yan etkiler ve ereksiyon, abdomen ve bacakta kas spazmları görülebilir. T6 üzerindeki spinal lezyonu olan hastalarda PVS sırasında otonomik disreflek-

si gelişmesi açısından dikkatli olunması gerekir. Böyle bir durumda işlem öncesi nifedipin başlanması ve kan basıncı monitörizasyonu gereklidir (20). Son zamanlarda PVS tedavisinin başarısız olduğu durumlarda aynı anda iki vibratör veya abdominal elektrik akımının yararlı olabileceği öne sürülmüştür (21,22).

Elektroejakülasyon

Elektroejakülasyon, transrektal olarak, prostat ve veziküla seminalis düzeyinde anterior rektal duvara temas edecek şekilde yerleştirilen elektrikli prob aracılığıyla uygulanır. Elektrik akımı dalga paterninde ve ejakülasyon sağlanana kadar 1-2 V artışlarla verilir (20). Genel olarak dalgalar arasında 100 mA'lık bazal akım verilir ancak son yıllarda dalgalar arasında akımı tamamen kesmenin antegrad akımı kolaylaştırdığı şeklinde yayınlar vardır (23). 5-25 V ve 100-600 mA'lık akımın oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir (24). Genellikle propulsif ejakülasyon yerine aralıklı semen salınımı şeklinde ejakülasyon elde edilir. İşlem öncesi ve sonrasında rektoskopi ile lezyon olup olmadığı değerlendirilmelidir. Ayrıca duysal sinirleri parsiyel olarak korunmuş hastalarda işlem oldukça rahatsız edici olduğu için spinal veya genel anestezi gerekebilir. Spinal kord yaralanmasında başarı oranı %60-100 arasında verilmektedir (20). Ayrıca multipl skleroz ve diyabetik nöropati gibi ejakülasyon bozukluğu görülen durumlarda da başarı ile uygulanmaktadır. Elektroejakülasyon spinal kord yaralanması olan hastalarda son derece etkili olmasına rağmen PVS basit, noninvazif, anestezi gerektirmeyen bir yöntem olduğu için ilk seçenek olmalıdır. Her iki tedavi yöntemi de, kanser tedavisi gibi durumlarda pubertal çocuklarda eğer ejakülasyon ile sperm veremiyorsa kriyoprezervasyon için kullanılabilir (25).

Tüm bu bilgiler ışığında, gecikmiş ejakülasyonla başvuran bir hastada kullanılabilecek basit tanı ve tedavi şeması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Gecikmiş ejakülasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Etki	Gerektiğinde	Düzenli
Amantadine	Santral dopamini artırır	100-400 mg	75-100 mg (2x1 veya 3x1)
Bupropion	Norepinefrin, Dopamin, Serotonin reuptake inhibitörü	75-150	75 mg (2x1 veya 3x1)
Buspirone	5-HT1A agonisti	15-60 mg	5-15 mg (2x1)
Siproheptadin	Serotonin ve histamin agonisti	4-12 mg	İstendiğinde
Yohimbine	$\alpha 2$ adrenerjik antagonist	5-10 mg	5 mg (3x1)

Sonuç

Gecikmiş ejakülasyon, en çok ihmal edilmiş olan sek-süel fonksiyon bozukluğudur. Takım çalışması ve yeterli

zaman ayrıldığında başarıyla tedavi edilebilmektedir. Bu konuda toplum bilincinin gelişmesi ve henüz deneysel aşamada olan etkili ajanların kullanıma girmesiyle, gittikçe daha çok hasta tedavi alma şansını yakalayacaktır.

Kaynaklar:

1. Perelman MA, Rowland DL. Retarded ejaculation. *World J Urol.* 2006;24(6): 645-52.
2. Waldinger MD, Schweitzer DH. Retarded ejaculation in men: an overview of psychological and neurobiological insights. *World J Urol.* 2005;23(2): 76-81.
3. Williams W. Anaesthetic ejaculation. *J Sex Marital Ther.* 1985;11(1): 19-29.
4. Richardson D, Nalabanda A, Goldmeier D. Retarded ejaculation - a review. *Int J STD AIDS.* 2006;17(3): 143-50.
5. McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, Perelman M, Rowland D, Waldinger M, Xin ZC. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med.* 2004;1(1): 58-65.
6. Richardson D, Goldmeier D; BASHH Special Interest Group for Sexual Dysfunction. Recommendations for the management of retarded ejaculation: BASHH Special Interest Group for Sexual Dysfunction. *Int J STD AIDS.* 2006;17(1): 7-13.
7. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Fisher AD, Balercia G, De Scisciolo G, Pizzocaro A, Giommi R, Chiarini V, Forti G, Maggi M. Psychobiological correlates of delayed ejaculation in male patients with sexual dysfunctions. *J Androl.* 2006;27(3): 453-8.
8. Witt MA, Grantmyre JE. Ejaculatory failure. *World J Urol.* 1993;11(2): 89-95.
9. Master VA, Turek PJ. Ejaculatory physiology and dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2001;28(2): 363-75.
10. Perelman MA. FSD partner issues: expanding sex therapy with sildenafil. *J Sex Marital Ther.* 2002;28 Suppl 1: 195-204.
11. Perelman MA. A new combination treatment for premature ejaculation: a sex therapist's perspective. *J Sex Med.* 2006;3(6): 1004-12.
12. Rowland DL, Keeney C, Slob AK. Sexual response in men with inhibited or retarded ejaculation. *Int J Impot Res.* 2004;16(3): 270-4.
13. Jannini EA, Simonelli C, Lenzi A. Sexological approach to ejaculatory dysfunction. *Int J Androl.* 2002;25(6): 317-23.
14. Mos J, Van Logten J, Bloetjes K, Olivier B. The effects of idazoxan and 8-OH-DPAT on sexual behavior and associated ultrasonic vocalizations in the rat. *Neurosci Biobehav Rev.* 1991;15(4): 505-15.
15. Haensel SM, Mos J, Olivier B, Slob AK. Sex behavior of male and female Wistar rats affected by the serotonin agonist 8-OH-DPAT. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;40(2): 221-8.
16. Drago F, Busa' L. Acute low doses of melatonin restore full sexual activity in impotent male rats. *Brain Res.* 2000;878(1-2): 98-104.
17. Keller Ashton A, Hamer R, Rosen RC. Serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction and its treatment: a large-scale retrospective study of 596 psychiatric outpatients. *J Sex Marital Ther.* 1997;23(3): 165-75.
18. Steele TE, Howell EF. Cyproheptadine for imipramine-induced anorgasmia. *J Clin Psychopharmacol.* 1986;6(5): 326-7.
19. Nelson CJ, Ahmed A, Valenzuela R, Parker M, Mulhall JP. Assessment of penile vibratory stimulation as a management strategy in men with secondary retarded orgasm. *Urology.* 2007;69(3): 552-5.
20. Sonksen J, Ohl DA. Penile vibratory stimulation and electroejaculation in the treatment of ejaculatory dysfunction. *Int J Androl.* 2002;25(6): 324-32.
21. Kafetsoulis A, Ibrahim E, Aballa TC, Goetz LL, Lynne CM, Brackett NL. Abdominal electrical stimulation rescues failures to penile vibratory stimulation in men with spinal cord injury: a report of two cases. *Urology.* 2006;68(1): 204.e9-11.
22. Brackett NL, Kafetsoulis A, Ibrahim E, Aballa TC, Lynne CM. Application of 2 vibrators salvages ejaculatory failures to 1 vibrator during penile vibratory stimulation in men with spinal cord injuries. *J Urol.* 2007;177(2): 660-3.
23. Brackett NL, Ead DN, Aballa TC, Ferrell SM, Lynne CM. Semen retrieval in men with spinal cord injury is improved by interrupting current delivery during electroejaculation. *J Urol.* 2002;167(1): 201-3.
24. Ohl DA, Bennett CJ, McCabe M, Menge AC, McGuire EJ. Predictors of success in electroejaculation of spinal cord injured men. *J Urol.* 1989;142(6): 1483-6.
25. Müller J, Sønksen J, Sommer P, Schmiegelow M, Petersen PM, Heilman C, Schmiegelow K. Cryopreservation of semen from pubertal boys with cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2000;34(3): 191-4.

Kronik hastalıklar ve erektil disfonksiyon beraberliği

Dr. Önder Cangüven, Dr. Cemal Göktaş, Dr. Rahim Horuz, Prof. Dr. Selami Albayrak
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Erektil disfonksiyon (ED); erkekte cinsel aktiviteyi gerçekleştirmek için gerekli olan penil ereksiyonun ara sıra veya sürekli olarak sağlanamaması durumu olup, bu duruma sürekli denilebilmesi için en az üç ay geçmiş olması gerekir.

Erektil disfonksiyon patofizyolojisinde nörolojik, psikojenik, vasküler ve endokrin bozukluklar, yaşlanma, kronik böbrek veya karaciğer yetmezliği gibi faktörler rol oynayabilir. İyatrojenik nedenler arasında ise cerrahi, radyoterapi ve ilaçları saymak mümkündür.

Erektil disfonksiyon birçok patofizyolojik olayla birlikte görülmektedir. ED'nun yaşlanma ile birlikte ortaya çıkışında birden fazla mekanizma rol oynamaktadır. Bu süreçte önceleri psikojenik nedenlerin ön planda olduğuna inanılırken, sonraları organik nedenlerin yüzdesele olarak daha fazla yer tuttuğu gösterilmiştir.

Nörojenik Erektil disfonksiyon

Sinir sistemimizin (merkezi veya periferik) çeşitli hastalıklar veya ilaçlar nedeniyle etkilenmesi ED'a yol açabilmektedir. Bu grup hastalar nörojenik ED olarak tanımlanmaktadır. Nörojenik erektil disfonksiyon tüm ED'lar arasında %10-20 arasında bir yer tutmaktadır(1,2). Nörojenik ED periferik, spinal ve supraspinal seviyelerdeki patolojilerden kaynaklanabilir.

Periferik lokal nedenler arasında travma ve geçirilmiş operasyonları göstermek mümkün iken, periferik nöropatiye yol açan nedenler arasında değişik toksik maddeler (ağır metaller gibi), metabolik bozukluklar (Diabetes Mellitus, alkolizm, hipo/hipertiroidizm), enfeksiyon hastalıkları (viral, lepra gibi) ve Sistemik Lupus Eritematosus, hemokromatoz gibi diğer hastalıklar yer almaktadır.

Spinal nedenler arasında spinal kord yaralanması, Multiple Skleroz, syringomiyeli, araknoidit, bel fıtığı, miyelo-displazi ve tümörler sayılabilir. Supraspinal seviyede ise tümörler, ensefalit, inme, Parkinson, bunama, olivoponto-

serebellar dejenerasyon ve epilepsi sorumludur.

Multisistem atrofi (MSA), serebellar ve Parkinsonizm semptomları gösteren ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Üriner semptomlar ve erektil disfonksiyon semptomları bu gruptaki hastalarda görülen ilk belirtilerendir. Yapılan bir çalışmada MSA bulunan hastaların tamamında ED olduğu gösterilmiştir (3).

Vasküler Erektil disfonksiyon

Cinsel ilişkiye girebilmek için yeterli bir arteriyel giriş ve venooklüzif mekanizmaya gereksinim vardır. Arteriyel hastalığın en sık sebebi aterosklerozdur. Aterosklerozun risk faktörleri yapısal ve edinsel olarak ikiye ayrılabilir. Yapısal nedenler yaş, cinsiyet, ailesel kalıtım; edinsel risk faktörleri ise hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diabetes mellitustur (DM). ED ve kardiovasküler hastalıklar hipertansiyon, DM, sigara içmek ve hiperkolesterolemi gibi ortak risk faktörlerine sahiptir (4). Bu da ED'un vasküler hastalığın bir başka versiyonu olarak gösterilmesine yol açmıştır (5).

Massachusetts yaşlanan erkek çalışmalarında (MMAS) hipertansiyon, ED gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Hipertansiyon sonrası görülen kardiyovasküler komplikasyonlar ED prevalansını daha da çok artırmaktadır (6).

Çeşitli nedenlerle hastaneye başvuran hastalar arasında koroner arter hastalığı olanların %70,3, hipertansiyon olanların %67,8'inde ED bulunmuştur (7).

Arterioskleroz, hipertansiyon veya bunlara yol açan hiperkolesterolemi nedeniyle arteriyel kan akımının azalması, organik nedenli ED'un %40-80'inden sorumludur (7,8).

Endokrin Bozukluklar ve Erektil disfonksiyon

Diabetes Mellitus

Erektil disfonksiyon diyabetik erkeklerde sık bildirilen

bir hastalıktır. Epidemiyolojik çalışmalar, bir erkekte diyabet bulunması durumunda ED riskinin üç kat arttığını göstermektedir (%9,6 - %28) (9). DM patofizyolojik etkisini sinir sistemini (periferik veya merkezi), endotel fonksiyonu ve düz kas kontraktilesini etkileyerek gösterir.

Diyabetli erkeklerde erektil disfonksiyon öyküsü genellikle yavaş bir süreç ile oluşur. Diyabetli hastaların %50-78'inde orta ve ileri derecede ED olduğu gösterilmiştir (7,8,10). Diyabet hem ana arterlerdeki ateroskleroz hem de mikroanjyopati ile ilişkilidir. Diyabetin süresi ve regüle olup olmaması, ED'un ortaya çıkma süresini etkiler. Hatta bazen DM tanısı ED şikâyeti ile başvuran hastaların tetkikleri sırasında saptanabilmektedir.

Hiperprolaktinemi

Serum prolaktin seviyesindeki ciddi yükselmeler ED'a yol açabilir. Bu konudaki patofizyoloji tam aydınlatılmamış olsa da, prolaktin GnRH seviyesini düşürerek LH, FSH ve testosteron seviyesinde azalmaya yol açmaktadır. Endokrinolojik ED olgularında etiyolojik faktör olarak hiperprolaktinemi görülme sıklığının %13,7 olduğu bildirilmiştir (13).

Hipo/hipertiroidizm

Hipotiroidizmin endokrin erektil disfonksiyon olguları içindeki oranı %3-6 arasında değişmektedir (13,14). Tiroidle bağlı bozukluklarda ED görülse de, tiroid hormonlarının normale dönmesi ile bu durum düzelebilmektedir. Cinsel işlev bozuklukları arasında ejakülasyon sorunlarının (geç boşalma gibi) yüksek oranda görülmesi tiroid hormonları ile ejakülasyon bozuklukları arasındaki ilişkiyi gündeme getirmiştir (15).

Kronik Böbrek Yetmezliği

Diyalize giren KBY hastalarının yarısından fazlasında erektil disfonksiyon görülmektedir. Böbrek yetmezliğinin evresine göre ED görülme sıklığı %20-70 arasında değişmektedir. Diyalize girilmesi veya organ nakli gerçekleştirilmesi bu durumu fazla değiştirmemektedir. Risk artan yaş, diyabet ve Angiotensin Converting Enzim inhibitörlerinin kullanılmaması ile artar (11,12).

Kronik karaciğer yetmezliği ve ED

Kronik karaciğer yetmezliğinde (KY) hayat kalitesi oldukça kötüdür. KY olanlarda ED görülme sıklığı ise %50 ile %92 arasında değişmektedir. Karaciğer sirozunda bu oran %92'dir. Stabil kronik karaciğer hastalığı bu oranların dışındadır (16). Serum proteinlerinde ciddi bir değişiklik olması tabloyu erektil disfonksiyon yönüne çevirmektedir (17).

Pulmoner hastalıklar ve ED

Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları olanlarda erektil disfonksiyon görülme oranı %11,3-%28,3 arasında değişmektedir (18,19). Zorlu ekspirasyon hacimleri (Forced expiratory volume-FEV1) 0,55-2,1 lt arasında olanlarda ise bu oran %75'lere çıkmaktadır. Bir başka deyişle, ilişki sıklığının ve libidonun hastalık öncesine göre dörtte üç oranında azaldığı gözlenmiştir (19). Oral sildenafil kullanan kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, ereksiyonda iyileşme ile beraber spirometride FEV1'de %24 oranında iyileşme gözlenmiştir.

Psikiyatrik hastalıklar ve ED

Psikiyatri polikliniklerine başvuran hastaların %70,5'inde ED görülmektedir. Başlangıçta hastalığa bağlı olan bu durum, antipsikotiklerin tedavi amacıyla verilmesi ile devam etmektedir. Yeni çıkan antipsikotiklerde bu oran gittikçe azalmaktadır.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri depresyon tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubudur. Bu grupta tedavi gören hastaların %50'sinde erektil disfonksiyon görülmektedir (20,21).

Kronik hastalıklar ve erektil disfonksiyon beraberliği yukarıda belirtildiği gibi, bütün organlarda görülebilmektedir. Bu birliktelik hastalıkların direkt etkisi olabildiği gibi, hastalığa bağlı yaşam kalitesinin azalması ile de oluşabilmektedir. Bu nedenle primer hastalığı tedavi etmek sadece hastalığı değil, yaşam kalitesini arttırarak erektil disfonksiyonu engelleyecektir.

Kaynaklar:

1. Abicht JH. Testing the autonomic system. In: Jonas U, Thon WF, Stief CG. Erectile dysfunction. Berlin: Springer Verlag; 1991:187-94.
2. Aboseif S, Shinohara K, Borirakchanyavat S, Deirmenjian J, Carroll PR. The effect of cryosurgical ablation of the prostate on erectile function. *Br J Urol* 1997;80: 918-22.
3. Kirchhof K, Apostolidis AN, Mathias CJ, Fowler CJ. Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study. *Int J Impot Res*. 2003; 15(4):293-8.
4. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: Results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina study. *J Urol* 2001;166: 569-74.
5. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, Khan MA, Jeremy JY, Morgan RJ, Mikhailidis DP. Nitric oxide and penile erection: Is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res* 1999;43: 658-65.
6. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40-69 years old: Longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000;163: 460-3.
7. Haczynski J, Lew-Starowicz Z, Darewicz B, Krajka K, Piotrowicz R, Ciesielska B. The prevalence of erectile dysfunction in men visiting outpatient clinics. *Int J Impot Res*. 2006 ;5
8. T.Lue, F.Guiliano, S.Khoury, R.Rosen. *Clinical Manual Of Sexual Medicine Sexual Dysfunctions In Men*. 2nd International Consultation On Erectile And Sexual Dysfunctions
9. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151: 54-61.
10. Rosen RC, Wing R, Schneider S, Gendrano N. Epidemiology of erectile dysfunction: the role of medical comorbidities and lifestyle factors. *Urol Clin North Am*. 2005;32(4):403-17.
11. Kleinclauss F, Kleinclauss C, Bittard H. Erectile dysfunction in renal failure patients and renal transplant recipient. *Prog Urol*. 2005 Jun;15(3):447-55.
12. Soykan A, Boztas H, Kutlay S, Ince E, Nergizoglu G, Dilekoz AY, Berksun O. Do sexual dysfunctions get better during dialysis? Results of a six-month prospective follow-up study from Turkey. *Int J Impot Res*. 2005;17(4):359-63.
13. El-Sakka AI, Hassoba HM, Sayed HM, Tayeb KA. Pattern of endocrinal changes in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2005;2(4):551-8.
14. Sarac B, Yildirim MK, Bagcivan I, Kaya K, Kilicarslan H, Yildirim S. Effect of hypothyroidism on the nitrenergic relaxant responses of corpus cavernosal smooth muscle in rabbits. *Int J Urol*. 2006;13(1):58-63.
15. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12): 6472-9.
16. Toda K, Miwa Y, Kuriyama S, Fukushima H, Shiraki M, Murakami N, Shimazaki M, Ito Y, Nakamura T, Sugihara J, Tomita E, Nagata C, Suzuki K, Moriwaki H. Erectile dysfunction in patients with chronic viral liver disease: its relevance to protein malnutrition. *J Gastroenterol*. 2005;40(9):894-900.
17. Simsek I, Aslan G, Akarsu M, Koseoglu H, Esen A. Assessment of sexual functions in patients with chronic liver disease. *Int J Impot Res*. 2005;17(4):343-5.
18. Koseoglu N, Koseoglu H, Ceylan E, Cimrin HA, Ozalevli S, Esen A. Erectile dysfunction prevalence and sexual function status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Urol*. 2005;174(1):249-52
19. Fletcher EC, Martin RJ. Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1982;81(4):413-21.
20. Sullivan G, Lukoff D. Sexual side effects of antipsychotic medication: Evaluation and interventions. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41: 1238-41.
21. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: A critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19: 67-85.

Prostat cerrahisi ve cinsel işlev bozukluğu

Prof. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Yaşlanan erkeği en çok etkileyen en sık iki rahatsızlık benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı alt üriner sistem yakınmaları ve erektil disfonksiyondur (ED). Her ikisi de yaşam kalitesi üzerine belirgin etkilere sahiptir. Alt üriner sistem yakınmalarıyla ED'un ilintisi son yıllarda çok dikkat çeken bir durumdur. Erektil disfonksiyon yanında ejakülasyon anomalileri, orgazma ulaşmada güçlük, azalmış libido ve genel memnuniyetsizlik de vardır. BPH belirtilerinin ve cinsel disfonksiyonun bazı yönlerinin aynı ana fizyolojik temellere dayanabileceğinin tanımlanması BPH'ya yaklaşıma bakışı, içine cinsel işlev bozukluklarını da alan yaşam kalitesi konularının da göz önüne alınmasını gerektirecek şekilde değiştirmiştir.

Prostata bağlı olabilecek alt üriner sistem yakınmalarını hangi şekilde tedavi edersek edelim hastamızın cinsel-lik açısından ortaya çıkabilecek sorunlarını paylaşmak ve mümkünse hastanın isteğini ön plana alarak tedavi seçenekleri sunmak gerekmektedir.

Benign Prostat Hiperplazisi Cerrahisi ve Cinsel İşlev Bozuklukları

BPH'nın cerrahi tedavisinde altın standart halen transüretral rezeksiyonla prostatektomidir (TUR-P). Açık prostatektomi de uygun hastalarda seçilebilecek standart yöntemlerden birisidir. Son yıllarda lazer teknolojilerinin daha yaygın bir şekilde prostat cerrahisinde kullanıldığı görülmektedir. Lazer teknikleriyle uygulanan cerrahiler sonrası cinsel işlev bozukluklarının daha az olduğu öne sürülmektedir. Halen uzun dönemli ve uygun çalışmaların sonuçlarına gereksinim vardır. Uygulanan cerrahi yöntemler ve cinsel işlev bozukluklarıyla ilişkileri aşağıda ayrıntılarıyla açıklanmıştır.

Transüretral Rezeksiyonla Prostatektomi ve Cinsel İşlev Bozukluğu

Transüretral rezeksiyonla prostatektomi sonrası farklı

oranlarda ED bildirilmektedir. Bunun nedenleri çalışma düzenine, değerlendirme araçlarının farklılığına bağlı olabilir. Son çalışmalarda bazı olguların cerrahi girişim sonrası ED'unda düzelme olduğu bildirilmektedir. Mishriki ve arkadaşlarının çalışmasında TUR-P yapılan 280 olgunun 73'ü ameliyat öncesi cinsel aktif olarak bulunmuştur(1). Bu olguların hepsi ameliyattan sonra halen cinsel olarak aktifleşmiş. Yani sıra ameliyat öncesi ED'u olduğunu bildiren olguların %17'si ereksiyon kalitesinde ve cinsel işlevlerinde düzelme bildirmişlerdir.

2003 AUA kılavuz panelinin tek kollu meta-analizinde TUR-P sonrası öngörülen ED sıklığı medyan %10 iken kontrol grubunda bu oran %2'dir (2). Yine bu çalışmaya göre medyan ejakülatuar disfonksiyon sıklığı TUR-P sonrası %65 iken kontrol grubunda %2 olarak belirlenmiştir.

Poulakis ve arkadaşlarının 500'den fazla olguyu değerlendirdikleri çalışmada TUR-P ile ilgili ED'a neden olabilecek risk faktörlerini belirlemişlerdir (3). Bu çalışmada IIEF-5 sorgulaması kullanılmış ve sorgulama sonucuna göre ameliyat öncesi ED oranı %65 iken ameliyat sonrası %77'ye yükselmiştir. Ameliyat sonrası ortaya çıkan %12'lik ED oranındaki ana nedenler diyabetes mellitus ($p=0.003$, $r=3.67$) ve ameliyat sırasında gözlenen kapsüller perforasyon ($p=0.002$, $r=1.12$) olarak saptanmıştır.

Taher'in 2004 yılında bildirdiği çalışmada objektif ve subjektif parametrelerle TUR-P sonrası ED sıklığını ve ED gelişmesindeki risk faktörleri belirlenmiştir (4). IIEF-5 skoru 16'nın üzerinde, uykuda en az 10 dk süreyle penisin uç ve kök sertliği %55'in üzerinde olan olgular değerlendirmeye alınmıştır. Olguların 63'ü değerlendirme için uygun bulunmuş ve bunların %14'ünde ameliyat sonrası ED saptanmıştır. Ameliyat sonrası ED gelişen olguların ameliyat öncesi IIEF-5 skorları ve Nokturnal Penil Tümesans parametreleri diğerlerine göre daha düşük olarak belirlenmiştir. Diyabetes mellitus belirgin bağımsız risk faktörü olarak görülmüştür. Risk faktörleri olmayan olgularda cinsel işlev

açısından TUR-P'nin güvenli bir işlem olduğu bildirilmiştir.

Açık Prostatektomi ve Cinsel İşlev Bozukluğu

Açık prostatektomi yapılan olguların %3-5'inde erektil disfonksiyon ortaya çıkar. Yaşlılarda gençlere göre daha sıktır. Cerrahi sonrası hastaların %80-90'ında retrograd ejakülasyon olur.

Gacci ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ortalaması 68 olan 60 BPH'li olgu IPSS, ICS-BPH ve IIEF sorgulamalarıyla ameliyat öncesi ve suprapubik prostatektomiden 6 ay sonra değerlendirilmiştir(5). Yaşın hem üriner hem de cinsel semptomlarla ilişkili en önemli prognostik faktör olduğu bulunmuştur. Bu olgularda ICS-QOL skorları belirgin şekilde düzelerken, IIEF ve ICS-Seks skorlarında ameliyat sonrası belirgin düzelleme olmamıştır, ancak cinsel istekte ve cinsellikle ilgili genel memnuniyette belirgin artış olduğu saptanmıştır.

Lazer Prostatektomi ve Cinsel İşlev Bozukluğu

Malek ve arkadaşlarının 2005 yılında bildirdikleri çalışmada KTP lazerle prostatektomi sonrası yeni gelişen ED olmadığını ancak %26'sında retrograd ejakülasyon olduğunu bildirmişlerdir (6). Retrograd ejakülasyonun az olması mesane boynunda yaşayan liflerin kalmasına bağlı olabilir. Umut verici olmalarına rağmen KTP lazerle prostatektomi sonrası çalışmaların uzun süreli sonuçları henüz tam olarak belli değildir.

Diğer Yöntemler

Transüretral prostat insizyonu daha çok küçük prostatlı olgularda uygundur. Retrograd ejakülasyon bu olgularda sorun olabilir ama TUR-P'den belirgin şekilde az olduğu bildirilmiştir. Örneğin Riehmman ve arkadaşlarının çalışmasında retrograd ejakülasyon oranları insizyon sonrası %35 iken TUR-P sonrası %65 olarak bildirilmiştir (7).

Transüretral vaporizasyonla prostatektomi son yıllarda morbiditesi daha az olabileceği düşünülerek başvuru yöntemlerinden birisidir. Haamadeh ve arkadaşları vaporizasyon ve rezeksiyon yapılan 52'ser hastayı kıyaslamışlardır (8). Ameliyattan 3 yıl sonra TUR-P grubunda %11, vaporizasyon grubunda %17 ED saptanmıştır. Retrograd ejakülasyon oranları TURP'de %89 iken diğer grupta %72

olarak bildirilmiştir.

Mcallister ve arkadaşlarının çalışmasında ise erektil işlev bozukluğu ve retrograd ejakülasyon oranları TUR-P sonrası %9 ve %59, TUV-P sonrası ise %17 ve %35 olarak bildirilmiştir (9).

Radikal Prostatektomi ve Cinsel İşlev Bozukluğu

Ülkemizde de radikal prostatektomi/sistektomi uygulamaları son yıllarda belirgin şekilde artmış ve artmaya devam etmektedir. Bu olgularda ejakülasyon yokluğu ameliyatın komplikasyonu değil doğal bir sonucudur. Erektil disfonksiyon ise cerrahi tekniklerin düzelmesi, cerrahların tecrübesinin artması ve yeni tedavi uygulamaları ile azaltmakta ve azalmaya devam etmektedir. Radikal prostatektomi sonrası ereksiyonun %16 ila 86 arasında geri döndüğü bildirilmektedir (10). Bu geri dönüş için süre 6-24 ay arasındadır. Bu nöropraksi periyodunda doğal ereksiyonların yokluğu kavernozaal hipoksiye yol açmaktadır. Bu durumun ED patofizyolojisindeki en önemli olay olduğu ortaya çıkmıştır. Bu nedenle yeni yaklaşım ameliyat sonrası erken dönemde penil kan akımını artırıcı tedavilerin başlamasıdır. Erken dönemde başlanan tedavilerle sağlıklı doğal ereksiyona kavuşma süresi kısaltmakta ve doğal ereksiyona kavuşan olgu oranı artmaktadır.

Yorum

Yaşam kalitesinin öneminin iyice ön plana çıktığı çağımızda hastaya yaklaşım gittikçe daha farklı ve olumlu bir hal almaktadır. Alt üriner sistemle ilgili yakınmaları olan olgularda hangi tedavi yapılırsa yapılsın, hastalara ortaya çıkabilecek olası cinsel işlev bozuklukları hakkında bilgi vermek gerekmektedir. Tedaviyi uygulayan hekimin yöntemlerin riskleri hakkında ayrıntılı bilgisinin olması kendisini yasal açıdan da güvenceye alacaktır. Günümüzde lazer gibi fazla invaziv olmayan girişimler hastalar tarafından daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır ancak cinsel işlev açısından halen bilimsel olarak tatminkar yayınlar yoktur. Hastalara işlemler/tedaviler hakkında bilgi verilirken olası ejakülasyon sorunları da anlatılmalıdır. BPH ve cinsel işlevle ilgili çalışma yaparken tedavi öncesi sorunu olanları da değerlendirmeye almanın faydası olabilir. Tedaviye bağlı sorunu çıkanlarla tedavi sonucu sorunu azalanlar belki de birbirini dengeleyecektir.

Kaynaklar:

1. Mishriki SF, Cohen NP, Mawas A, Gibbons B. TURP can improve your sex life. *J Urol* 2001; 165: 366. [abstract 1501]
2. AUA Practice Guidelines Committee, AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations, *J Urol* (2003);170: 530-547.
3. Poulakis V, Ferakis N, Witzsch U, de Vries R, Becht E. Erectile dysfunction after transurethral prostatectomy for lower urinary tract symptoms: results from a center with over 500 patients. *Asian J Androl*. 2006 Jan;8(1):69-74.
4. Taher A. Erectile dysfunction after transurethral resection of the prostate: incidence and risk factors. *World J Urol*. 2004 Dec;22(6):457-60.
5. Gacci M, Bartoletti R, Figlioli S, Sarti E, Eisner B, Boddì V, Rizzo M. Urinary symptoms, quality of life and sexual function in patients with benign prostatic hypertrophy before and after prostatectomy: a prospective study. *BJU Int*. 2003 Feb;91(3):196-200.
6. Malek RS, Kuntzman RS, Barrett DM. Photoselective potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the benign obstructive prostate: observations on long-term outcomes. *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1344-8.
7. Riehmman M, Knes JM, Heisey D, Madsen PO, Bruskewitz RC. Transurethral resection versus incision of the prostate: a randomized, prospective study. *Urology* 1995; 45: 768-75.
8. Hammadeh MY, Madaan S, Hines J, Philp T. 5-year outcome of a prospective randomized trial to compare transurethral electrovaporization of the prostate and standard transurethral resection. *Urology*. 2003 Jun;61(6):1166-71.
9. McAllister WJ, Karim O, Plail RO, Samra DR, Steggall MJ, Yang Q, Fowler CG. Transurethral electrovaporization of the prostate: is it any better than conventional transurethral resection of the prostate? *BJU Int*. 2003 Feb;91(3):211-4.
10. Nandipati KC, Raina R, Agarwal A, Zippe CD. Erectile dysfunction following radical retropubic prostatectomy : epidemiology pathophysiology and pharmacological management. *Drugs Aging*. 2006;23(2):101-17.

Hipospadias: Etiyolojik gözden geçirme

Dr. Evren Süer, Prof. Dr. Tarkan Soygür
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Hipospadias çocuk ürologları tarafından en sık karşılaşılan klinik problemlerden bir tanesidir. Modern serilerde erkek bebekler için belirtilen insidansı 2-4\1000 kadardır (1). Sık görülmesi ve cerrahi tedavisinde büyük ilerlemeler sağlanmasına rağmen hipospadias etiyolojisi henüz bir netlik kazanmamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar, etiyoloji ile ilgili endokrin, genetik, çevresel ve diğer faktörleri ortaya koymaya yönelik önemli katkılar sağlamaktadır.

Erkek üretrasının gelişimi hormona bağımlı olup gestasyonun 8-14. haftalarında olmaktadır (1,2). Üretrayı da içeren eksternal genitalyanın gelişimi dihidrotestosterona (DHT) bağımlıdır. Testosteronu (T), DHT'a çeviren enzim 5alfa redüktazdır (5AR). Genital bölgede en sık bulunan tipi ise 5AR tip-2'dir (2). Bu enzim 2p23 bölgesindeki genler tarafından kodlanır (2,3). DHT'nun etkisini gösterebilmesi için androjen reseptörlerine (AR) ihtiyaç vardır. Bu reseptörler Xp11-12 bölgesindeki genler tarafından kodlanmaktadır (2,3). Bütün bu komponentler normal dış genital yapı ve erkek üretrasının gelişimi için son derece kritiktir.

Birçok çalışma hipogonadotropik ve hipergonadotropik hipogonadizmin hipospadias ile olan ilişkisini açıklamaya çalışmıştır. Bu çalışmalar, hipospadiaslı çocuklarda normal çocuklara oranla Beta human koryonik gonadotropin (HCG) uyarısına bazal T salınım cevabının daha düşük olduğunu, luteinize edici hormon salgılayıcı hormon (LHRH) agonisti ile oluşan LH salınım cevabının ise normal çocuklara oranla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (2-6). Bu çalışmalar, aynı zamanda hipospadiasın derecesinin artması ile birlikte görülen endokrin anomalilerin sıklığının da arttığını göstermektedir (4,5). Müllarian inhibe edici faktörün (MIF) hipospadiaslı erkek çocuklarda, normal çocuklara göre, daha yüksek olduğu gösterilmiştir (6). Muhtemelen, MIF'in endojen T sentezinin bir inhibitörü olarak hipospadias gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Erişkin hipospadiaslılarda yapılan çalışma-

larda yine yukarıda bahsedilen sonuçlara benzer bulgular elde edilmiştir (7,8). Bununla birlikte; birçok çalışma sonunda ise yukarıda bahsedilen bulguların hiçbirine ulaşılamamış, herhangi bir endokrinolojik anomali açığa çıkarılamamıştır (9-11). Genel olarak bakıldığında ise, çalışma sonuçlarının çoğu izole hipospadiaslı erkek çocukların önemli bir kısmında androjen bağımlı endokrin bir bozukluk görülebileceğini göstermiştir. Ancak halen kabul edilen görüş; androjenlerin etiyolojide önemli rol oynadıkları fakat hipospadias etiyolojisinin multifaktöryel olduğu şeklindedir.

Tekrar 5AR enzimine bakılacak olursa; genital bölgede bu enzimin korpus spongiosumun stromasında bulunduğu gösterilmiştir (12,13). 46XY erkeklerde 5AR geninin her iki alelinin birden mutasyona uğraması, erkek yalancı hermafroditizm ve bununla birlikte hipospadiasa yol açar. Yaklaşık 100 hipospadiaslı erkeği içeren bir çalışmada, bu erkeklerin %10'unda en azından 5AR enziminin gen alellerinden birinde mutasyon olduğu saptanmıştır (14). Çin'de yapılan bir başka çalışmada aynı oran %13 olarak bulunmuştur (15). Bu çalışmalar, 5AR enzimidaki kısmi defekt ve yetersiz DHT seviyelerinin herhangi başka bir klinik bulguya yol açmadan izole hipospadias gelişimine neden olabileceğini göstermiştir. Bunlardan bağımsız olarak, 5AR enziminin gecikmiş ekspresyonu da hipospadias gelişimi için ayrı bir risk olarak değerlendirilebilir. Üretral gelişimin kritik olduğu gestasyonun 8-14. haftalarında bu gecikmiş ekspresyon, hipospadias gelişiminde rol oynayabilir. Birkaç günlük gecikme hafif hipospadiasa yol açarken, gecikme arttıkça hipospadiasın ciddiyeti artar (14,15).

AR, DHT'la bağlanarak sinyalin hücre çekirdeğine taşınmasına ve hücrenin cevabının oluşmasında aracı bir rol oynar (16,17) ve X kromozomuna bağlı bir gen tarafından kodlanırlar. Mutasyonlar X'e bağlı resesif olarak taşıyıcı annelerden aktarılır (16-18). Anneler çocukların yarısına

bu geni aktarır, erkekler klinik olarak aktif, kızlar ise taşıyıcı olurlar. AR mutasyonu olan androjen rezistan erkekler, intraabdominal testis ve şüpheli genital yapı ile kendilerini belli ederler. Bazı olgularda androjen rezistansı daha hafif olup şüpheli genital yapı kendini izole hipospadias olarak gösterir (17-19). Hipospadiaslı çocuklarda AR mutasyonuna yönelik yapılan çalışmalarda; mutasyon insidansının %5 civarında olduğu bulunmuştur (16-20). Bu olguların çoğu şiddetli hipospadias olarak klinik bulgu verirler. AR mutasyonları izole hipospadiasın nadir bir etiyolojik faktörü olup, etiyolojide rol oynayan testosteron biyosentez defektleri (%40-66) ve 5 AR enzim defektlerinden (%10-13) çok daha az görülür (18,19).

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) uygulanan gebelerde gebeliği desteklemek için progesteron kullanılmaktadır. Progesteron 5AR enzimi için önemli bir substrat olup; T'nun DHT'a dönüşümü için kompetitif bir inhibisyon oluşturur. Bu nedenle YÜT'nin hipospadias gelişimi için önemli bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda YÜT'leri ile doğan erkek bebeklerde hipospadias görülme oranının kontrol grubuna göre 5-10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (21,22). Sıçanlarda hamilelik sırasında progesteron verilerek yapılan bir çalışmada, progesteron verilen sıçanlarda verilmeyenlere göre hipospadias görülme oranı belirgin olarak artmaktadır (23).

Ailesel yatkınlık hipospadias için kabul edilebilir bir görüştür. Hipospadiaslı erkek çocuğa sahip ailelerde ikinci erkek çocukta bu anomalinin görülme oranı %10-17 dir (23,24). Babasında hipospadias olanlarda ise bu insidansın %7 olduğu bildirilmektedir (23,24). Bazı ırklarda da hipospadias insidansı farklı bulunmuştur. Günümüzde, birçok araştırmacı hipospadiasın otozomal resesif ya da otozomal dominant geçiş gösterebileceğini bildirir de bugünkü bilgiler bu genetik geçişin heterojen ve poligenik olduğunu desteklemektedir.

Çevresel faktörler de hipospadias gelişiminde önemlidir (25,26). Endokrinopatiye neden olabilecek çevresel

estrogenler ve antiandrojenler bu faktörler arasında sayılabilir. Hipospadias gelişiminde muhtemel rol oynayabilecek çevresel östrojenler arasında DDT, toksik maddeler ve bitkisel östrojenler sayılabilir (25,26). Bunlara ek olarak bazı antifungal ilaçlar antiandrojenik etkileri ile hipospadias gelişiminde rol oynayabilir. Deneysel çalışmalar bir antiandrojen olan vinklozolin'in hipospadias gelişimi üzerinde rol oynadığını göstermiştir (25,26). Bir başka antifungal olan prosimidon'un da hipospadiasa neden olduğu bildirilmiştir (26).

Hipospadias oluşumuna yol açabilecek diğer faktörler; anne yaşının ileri olması, annedeki erken menarş öyküsü, baba yaşının genç olması ve annenin kokain kullanımı olarak sıralanabilir. Bugün için annenin kullandığı tütün, alkol ve doğum kontrol hapları ile ilgili direkt bir birliktelik ortaya konulamamıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hipospadias insidansının 1970-93 yılları arasında ikiye katlandığı ve şiddetli hipospadias formlarında artma olduğu gösterilmiştir (27). Avrupa'dan özellikle İngiltere ve Macaristan'dan toplanan veriler ABD'dekine benzer bir artışın bu ülkelerde de mevcut olduğunu göstermektedir (28,29). İnsidandaki bu artışa, bu tip anomaliler ile doğan bebeklerin daha sağlıklı kayıt sistemleri sayesinde bildirilmeleri neden olabilir. Buna karşılık, tek başına bu faktörün etkili olabileceği kabul görmektedir. Bu artışın muhtemel diğer nedenleri arasında yardımcı üreme tekniklerinin artan şekilde kullanılması ve hipospadias etyolojisinde yukarıda bahsedilen çevresel faktörlere maruz kalınmasında yaşanan artışın üzerinde düşünülmelidir.

Sonuç olarak izole hipospadias için risk faktörleri arasında; endokrin anomaliler (hipogonadizm, 5AR mutasyonları, AR mutasyonları), yardımcı üreme tekniklerinin artan kullanımı (İVF, progesteron kullanımı), baba ya da erkek kardeşte hipospadias olması, çevresel faktörler (çevresel östrojenler, pestisidler, fito-östrojenler), çevresel antiandrojenler (fungusidler) sayılabilir.

Kaynaklar:

1. Belman AB: Hypospadias without chordee. 2002, In :Clinical Pediatric Urology, 4th ed 1061-1092.
2. Allen TD, Griffin JE. et al: Endocrine studies with advanced hypospadias. 1984, J Urol. 131: 310-314.
3. Nonomura J, Fujieda K, Sakakibara N: Pituitary and gonadal function in prepubertal boys with hypospadias.1984, J Urol, 132: 595-598.
4. Shima H, Ikoma F, Yabumoto H et al: Gonadotropin ve testosteron response in prepubertal boys with hypospadias . 1986, J Urol,135: 539-542.
5. Aarson IA, Cakmak MA, Key LL: Defects of the testosterone biosynthetic pathway in boys with hypospadias.1997, J Urol, 157: 1884-1888.
6. Austin PF, Siow Y, Fallaw ME: The relation between mullerian inhibiting substance and androgens in boys with hypospadias . 2002, J Urol 168: 1784-1788.

7. Raboch J, Pondelickova J, Starka L: Plasma testosterone values in hypospadias. 1976, *Andrologia* 8: 255-258.
8. Gearhart JP, Donohue PA, Brown TR et al: Endocrine evaluation of adults with mild hypospadias. 1990, *J Urol*, 144: 274-277.
9. Walsh PC, Curry N, Mills RC et al: Plasma androgene response to HCG stimulation in prepubertal boys with hypospadias and cryptorchidism. 1976, *J Clin Endocrin Met*, 42, 52-59.
10. Feyaerts A, Forest MG, Morel Y et al: Endocrine screening in the consecutive patients with hypospadias. 2002, *J Urol*, 168: 720-725.
11. Boehmer AL, Nijman NL, Lammers BA: Etiological studies of severe and famalial hypospadias. 2001, *J Urol*, 165: 1246-1254.
12. Levine AC, Wang JP, Ren M et al: Immunohistochemical localization of 5-alpha reductase 2 in the male reproductive tract and adult prostate. 1996, *J Clin Endocrin Met*, 81: 384-389.
13. Kim KS, Liu W, Cunha GR et al: Expression of androgene receptor and 5 alpha reductase type 2 in the developing human fetal penis and uretra. 2002, *Cell Tiss Res* 307:145-153.
14. Silver RI, Russell DW: 5 alpha reductase type 2 mutations are present in some boys with isolated hypospadias. 1999, *J Urol*, 162:1142-1145
15. Zhou L, Mei H, Liu T et al: Identification of mutations SRDA5A2 gene and SRY gene in patients with hypospadias. 1999, *Chung-Hua Chih* 16:311-314.
16. Batch JA, Evans BA, Hughus IA, et al: Mutations of androgen receptor gene in perineal hypospadias. *Journal of Medical genetics*. 1993, 30: 198-201.
17. Hiort O, Klauber G, Cendron M, et al: Molecular characterization of the androgen receptor gene in boys with hypospadias. 1994, *Eur J Pediatr*, 153: 317-321.
18. Allera A, Herbst MA, Griffin JE, et al: Mutations of the androgen receptor coding sequence are infrequent in patient with isolated hypospadias. 1995, *J Clin Endocrin Met* 80, 2697-2699.
19. Sutherland RW, Wiener JS, Hicjs JP et al: Androgen gene mutations are rarely associated with isolated penile hypospadias. 1996, *J Urol*, 156:828-831.
20. Muroya K, Sasagawa I, Suzuki Y et al: Hypospadias and receptor gene: mutation screening and CAG repeat length analysis. 2001, *Mol Hum Repr*, 7: 409-413.
21. Macnab AJ, Zouves J: Hypospadias after asisted reproduction incorporating in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. 1991, *Fertil Steril*, 56:918-922.
22. Silver RI, Rodriguez R, Chang TS: Invitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. 1999, *J Urol*, 161:1954-1957.
23. Bauer SB, Retik AB, Coldny AH: Genetic aspects of Hypospadias. 1981, *Urol clin North Am*, 8:559-564.
24. Bauer SB, Bull MJ, Retik AB: Hypospadias a familial study. 1979, *J Urol*, 121:474-477.
25. Ostby J, Monnoson E, Kelce WR et al: Enviromental antiandrogens:low doses of fungicid vinclosolin after sexual differentiation of the male rat. 1999, *Toxicol Industrial Health*, 15: 48-64.
26. Gray LE, Ostby JS, Kelce WR: Developmental effects of enviromental antiandrogem:vinclozolid alters sex differentiation of the male rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1994, 129:46-52.
27. Poullazzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ: Hypospadias trends in two US surveillance systems. 1997, *Pediatrics*, 100: 831-834.

Alt üriner sistem semptomları ve erektil disfonksiyon tedavisinde alfuzosin ve sildenafil kombinasyonu monoterapiye üstündür

S.A.Kaplan, R.R.Gonzalez, A.E.Te
Eur Urol 2007, 51:1717-1723

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve seksüel disfonksiyon, yaşlanan erkek popülasyonunda oldukça yaygın olup, yaştan ve kardiyovasküler komorbiditelerden bağımsız olarak birbiriyle yakın ilişkilidir. AÜSS ve seksüel disfonksiyon arasındaki ilişki, son zamanlarda dört teori tarafından da desteklenmektedir. Bunlar; (1) otonomik hiperaktivite ve metabolik sendrom hipotezi, (2) prostat ve peniste nitrik oksit sentetaz/nitrik oksit (NOS/NO) sıklık-guanin monofosfat yolağındaki değişiklikler, (3) Rho-kinaz aktivasyonu/endotelin yolağı ve (4) pelvik ateroskleroz'un fizyopatolojik sonuçlarıdır.

Plasebo kontrollü çalışmalarda, selektif alfa1-adrenoreseptör blokerü olan alfuzosin'in, 10 mg/gün kullanımının, AÜSS'da, hızlı ve etkili bir düzelme sağlamasının yanı sıra özellikle ciddi AÜSS'ları olan erkeklerde, seksüel disfonksiyonu da düzelttiği belirtilmiştir. Deneyisel çalışmalarda, alfuzosinin, kavernoöz cisim üzerine doğrudan gevşetici etkisinin olduğu ve apomorfinin, proerektil etkisini artırdığı yönünde bulgular elde edilmiştir. Diğer taraftan, kavernoöz cismin düz kas ve damarlarındaki gevşemede önemi bilinen NO ve fosfodiesteraz-5 (PDE-5) izoenzimleri, insan prostatında tanımlanmıştır. PDE-5 inhibitörlerinin, AÜSS'nı iyileştirdiği yönündeki kanıtlar artmaktadır.

Bu çalışmada alfuzosin (10 mg/gün) ve PDE-5 inhibitörü olan sildenafil sitrat (25 mg/gün) tek başlarına ve kombine olarak kullanılmıştır.

Çalışmaya toplam 62 hasta alındı. Randomize olarak, 20 hastaya 10 mg/gün alfuzosin, 21 hastaya 25 mg/gün sildenafil, 21 hastaya da, her iki ilacın kombinasyonu, 12 hafta boyunca verildi. Çalışmayı 55 hasta (%89) tamamlarken, 7 hasta yan etkiler nedeniyle tamamlayamadı. Hastalar başlangıçta ve 12 hafta sonunda tekrar değerlendirildi. AÜSS, Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS), maksimum idrar akım hızı (Qmax) ve işeme sonrası idrar hacmi (PVRİ) ile değerlendirildi. İşeme günlüğü kullanılarak, idrar sıklığı ve noktüri kaydedildi. Erektile fonksiyon,

Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi (IIEF)'in ilk 5 sorusu ile değerlendirildi. Aynı zamanda, 3 (penetrasyon sıklığı) ve 4'üncü (sürdürülebilir ereksiyon sıklığı) sorulara verilen yanıtlar, ayrı olarak analiz edildi.

IPSS, 12 hafta sonunda, alfuzosin grubunda %15.6, sildenafil grubunda %16.9 ve kombinasyon grubunda en fazla olmak üzere, %24.1 oranlarında düzeldi. Benzer şekilde, idrar sıklığı ve noktüri, alfuzosin grubunda (%26.4 ve %37.9) ve kombinasyon grubunda (%34.4 ve %41.9) belirgin olarak azaldı. Ancak, sildenafil grubunda, belirgin düzelme olmadı (%14.3 ve %19.2). Qmax ve PVRİ değerlerinde de alfuzosin ve kombinasyon gruplarında anlamlı düzelme varken, sildenafil monoterapisinde anlamlı düzelme izlenmedi.

IIEF Erektile fonksiyon skoru, alfuzosin tedavisi ile %16.7 düzelirken, sildenafil grubunda %49.7, kombinasyon grubunda da %58.6 ile en fazla düzelme sağlandı. IIEF 3 ve 4'üncü sorulara verilen yanıtların skorları, alfuzosin grubunda %27.3 ve %33.3, sildenafil grubunda %41.7 ve %59.1 artarken, en fazla artış %65.2 ve %68.2 ile yine kombinasyon grubunda sağlandı.

Amerikan Üroloji Birliği kılavuzlarına göre, alfa1-adrenerjik blokerler, AÜSS tedavisinde en etkili monoterapi olarak kabul edilmektedir. Bu ajanlar, erektil fonksiyonu AÜSS'yi düzelterek indirekt yoldan veya kavernoöz cisimler üzerine doğrudan etki ederek düzeltebilmektedir. Alfa-1 adrenerjik ajanlar, korpus kavernoöz düz kasında kontraksiyon (detümesans) ve relaksasyon (ereksiyon) arasındaki dengeye etki ederek, erektil disfonksiyonun düzelmesine katkıda bulunuyor olabilirler. Bununla beraber, alfa-1 adrenerjik blokerlerin aşırı hipotansif etkileri, penil dolum basıncını azaltarak, erektil fonksiyonu engelleyebilmektedir. Alfuzosin, insanlarda minimal hipotansif etkiler göstermekte ve bu nedenle doz titrasyonu yapmadan kullanılabilir. Deneyisel modellerde, önceden alfa1-adrenerjik agonist tarafından kontrakte edilmiş, tavan izole korpus kavernoöz düz kasının gevşemesinde,

alfuzosin, en az fentolamin ve sildenafil kadar potent bulunmuştur. AÜSS 'ı olan erkeklerde yapılan çalışmalar, alfuzosin ve doksazosin'in cinsel fonksiyon üzerine yararlı etkileri olabileceğini bildirmektedir. Bu nedenle, semptomatik benign prostat hiperplazisi olan 678 erkek hastanın alındığı çift-kör bir çalışmada doksazosin'in her iki formu da (XL ve standard), IIEF erektil fonksiyon skorunda iyileşme sağlamıştır. Bu iyileşme, beraberinde seksüel disfonksiyon olan erkeklerde, daha belirgin olmuştur. AÜSS'ı olan 3076 erkeğe 1 yıl süre ile alfuzosin 10 mg/gün verilerek yapılan başka bir çalışmada, ED ve ejakülasyon bozukluklarında (azalmış ve ağırlı ejakülasyon), anlamlı iyileşmeler olduğu belirtilmiştir. Bu farklılıklar, başlangıçta ciddi AÜSS olanlarda daha belirgin olmuştur. Alfa-1-adrenerjik blokerlerin, seksüel disfonksiyondaki yararının kesin olarak doğrulanabilmesi için, daha geniş plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

PDE-5 inhibitörleri, ED tedavisinde ilk basamakta yer alıp, benzer şekilde NOS/NO yolağı ile AÜSS üzerine de yararlı etkileri olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. PDE-5 izoenzimleri ve NO, insan prostatında gösterilmiştir. Nitrik oksit, izole mesane ve üretra düz kasının gevşemesinde önemli bir mediatör olmakla beraber, prostatik düz kas tonusunu düzenlemektedir. Plasebo kontrollü bir çalışmada, orta-ciddi AÜSS olan 281 erkek hastaya, tadalafil (5

mg/gün 6 hafta, takiben doz artımı ile 20 mg/gün 6 hafta) veya plasebo verilmiştir. Altı hafta 5 mg tadalafil kullanımında IPSS belirgin düzelmiştir (2.8'e karşın 1.2 puan). 12 hafta sonunda 20 mg kullanımda ise daha belirgin bir düzelme izlenmiştir (3.8'e karşın 1.7). Başka bir çalışmada, orta-ciddi AÜSS ve ED'u olan 366 erkek hastaya, sildenafil (2 hafta 50 mg, takiben 10 hafta 100 mg) veya plasebo verilmiştir. Sildenafil grubunda, plasebo ile karşılaştırılınca, IPSS'te belirgin azalma olduğu kaydedilmiştir (6.32'ye 1.93). İlginç olarak bu iki çalışmada, semptomlardaki düzelmenin yanında, maksimal idrar akım oranlarında anlamlı artış kaydedilmemiştir.

Alfa1-bloker (alfuzosin 10 mg/gün) ile PDE-5 inhibitörünün (sildenafil 25 mg/gün) kombinasyonu güvenli olup, bu çalışmada, AÜSS ve seksüel disfonksiyonu olan erkeklerde, işeme ve cinsel fonksiyonu düzeltmek için en etkin tedavi olarak tespit edilmiştir. Bu verileri doğrulamak ve AÜSS ve ED'de kombinasyon tedavisinin rolünü aydınlatmak için, daha geniş plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çeviri:

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

Radikal prostatektomi sonrası erken dönemde transüretral alprostadil kullanımı başarılı cinsel aktivite ve erektil fonksiyonun geri dönüşümünü potansiyel olarak kolaylaştırır

Raina R, Pahrajani G, Agarwal A, Zippe CD.
BJU Int 2007, 100:1317-1321

Sildenafil sitrat gibi oral fosfodiesteraz inhibitörleri (PDE5) erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde standart tedavi yaklaşımı olarak kullanılmaktadırlar. Bununla birlikte, bu tedavi, bazı hastalarda kontrendike olup bir kısım hastada da etkisizdir. Bu ilaçların etkisiz olduğu hastalar, genellikle radikal prostatektomi (RP) operasyonu sonrası ED gelişen hastalardır. Radikal prostatektomi sonrası ED gelişen hastalarda vakum cihazı, intraüretral injeksiyon ve transüretral alprostadil (PGE1) gibi standart tedavi seçenekleri bulunmaktadır. İntraüretral alprostadil PGE1'den üretilmiş olup ED tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.

İki taraflı sinir koruyucu RP, organa sınırlı prostat tümörlerinde yaygın olarak uygulanan bir operasyondur. Bununla birlikte sinir koruyucu cerrahi sonrası geçici nöropati olması kaçınılmaz olup bu dönem 9-24 aya kadar uzamaktadır. Teorik olarak RP sonrası erken dönemde ED'ye yönelik olarak farmakoterapi uygulaması korpus kavernozumun vasküler perfüzyonunu sürdürür ve sonrasında korporeal hipoksi ve fibrozisi inhibe etmektedir. Mon-torsi, RP sonrası erken dönem intrakavernöz injeksiyon uygulamasının spontan ereksiyonları sağlamada önemli olduğunu bildirmiştir. Buradan hareketle, RP sonrası erektil fonksiyonun sağlanması için lokal tedavinin verilmesinin etkin olup olmadığı akla gelmektedir. Buna göre, RP sonrası oluşan ED tedavisinde lokal alprostadil uygulaması etkili olabilir. Bundan dolayı, bu çalışmada araştırmacılar, RP sonrası MUSE (Medicated Urethral System for Erections) ile erken farmakoterapi verilmesinin erken cinsel aktiviteyi kolaylaştırıp kolaylaştırmadığını ve noktörmal ereksiyonları düzeltip düzeltmediğini araştırmışlardır.

Bu çalışmada Ağustos 2002 ile Ekim 2004 tarihleri arasında, RP öncesi cinsel olarak aktif oldukları bilinen ve iki taraflı siniri korunan toplam 165 erkek hasta içinden cinsel olarak aktif olan 91 hasta incelenmiştir. Toplam 56 hastaya MUSE verilirken 35 hasta tedavisiz kalmıştır. Hastaların operasyon öncesi cinsel aktiviteleri SHIM (Sexual Health Inventory for Men) skorumla sistemi ile değerlendirilmiştir. Hastaların SHIM skorları, operasyon öncesi or-

talama 19.65 iken operasyon sonrası ortalama 4.27 olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama yaşı 59 yıl ve ortalama takip süresi de 6 ay idi. Toplam 6 aylık tedavinin sonunda MUSE kullanmaya devam edenlerde başarılı cinsel ilişki oranı %74 ve ortalama SHIM skoru da 18.9 olarak saptanmıştır. Yine bu hastaların büyük bir kısmının ilave tedavi kullanmadıkları saptanmıştır. Çalışmada, 56 hastanın hemen hepsi penil ağrı ve yanma tariflerken bu hastaların bu yakınmalar dolayısı ile %32'sinin tedaviyi bıraktığı anlaşılmıştır. Tedavi edilmeyen grupta ise 6 ay sonunda yeniden spontan ereksiyonu kazanma oranı %37 olarak saptanmıştır. Bu olgularda ortalama SHIM 15.8 iken olguların %71'inin bu ereksiyonlarından memnun olmadığı ve yardımcı tedavileri istediği anlaşılmıştır.

RP sonrası oluşan ED'nin vasküler ve nöronal hasara bağlı olarak meydana gelen korpus kavernozumdaki hipoksi nedeniyle olduğu bilinmektedir. RP'de korpus kan akımındaki azalmaya bağlı olarak oluşan fibrozisin hipoksiye neden olduğu belirtilmektedir. Fibrozis, azalmış düz kas gevşemesine bağlı olarak kan akımını daha da azaltır. Bununla ilişkili olarak RP sonrası kan akımının artırılması hipoksiyi azaltacağı söylenebilir. Böylece fibrozis önlenecik ve spontan ereksiyonlar kolaylaşacaktır. PGE1, MUSE'nin aktif içeriğidir. Aktif vazodilatör olup potansiyel olarak RP sonrası kan akımını artırmaktadır. Bu çalışmada MUSE ile tedavi edilenlerde spontan ereksiyonların daha çabuk geri döndüğü anlaşılmıştır.

Bu çalışmada, MUSE tedavisinin penil fonksiyonları geri getirmede etkili olduğu saptanmıştır. Ancak bu etkinin alprostadilin korpus kavernozumdaki kan akımını artırıp artırmamasına bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Buna karşın, erken dönemde intraüretral MUSE verilmesinin spontan penil ereksiyonları sağlamada etkili olduğu saptanmıştır.

Çeviri:

**Doç. Dr. Fikret Erdemir, Doç. Dr. Bekir Süha Parlaktaş
Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

Sildenafil sitrat ve penil enjeksiyon tedavisine yanıt veren hastalarda memnuniyet karşılaştırması

JP. Mulhall ve J Simmons
BJU Int 2007, 100:1313-1316

Erektile disfonksiyon, Amerika'da 20 milyondan fazla erkeği etkileyen yaygın bir ürolojik problemdir. Çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Bunlardan en popüler olanları oral farmakoterapi ve intrakavernozal enjeksiyondur. Bunların etkileri ve yan etkileri konusunda birçok çalışma olmasına rağmen, tedavi memnuniyeti konusunda karşılaştırmalı bir çalışma yoktur.

Erektile fonksiyonu değerlendirmek için birçok sorgulama formu geliştirilmiştir. IIEF (The International Index of Erectile Function), medikal tedavinin erektile fonksiyon üzerine olan etkisini, EDITS (The Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction), medikal tedavi sonrası hasta ve partner memnuniyetini değerlendirmektedir.

Hasta memnuniyet kriterleri tam olarak belirlenebilmiş değildir. Memnuniyet sadece yeterli ereksiyona bağlı olmayıp multifaktöriyel bir durumdur. Bu çalışmada ICI (İntrakavernozal enjeksiyon) ve sildenafil tedavisi sonrası memnuniyet karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

ICI ile tedavi edilen 300 hastaya sildenafil kullanımı ile penetrasyon ve ilişkiye girmek için yeterli olan rijiditeye ulaşma konusunda memnuniyetlerini değerlendirmek üzere karşılaştırmalı bir sorgulama formu düzenlenmiştir. Toplam 300 hastadan 178'inin formları değerlendirmeye alınmıştır. Erektile fonksiyon domain skoru 22 taban alındığında, hastaların 139 (%79)'unun sadece ICI'a, 11 (%6)'inin sadece sildenafille yanıtının olduğu görülmüştür. Otuz yedi hasta ise her iki tedaviden de yanıt almaktadır. Sildenafil ve ICI tedavisi sonrası erektile fonksiyon domain skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ancak IIEF memnuniyet skoru ve EDIT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

Laumann ve arkadaşları, ED'li hastalarda genel popülasyona göre duygusal ve fiziksel memnuniyetin daha düşük olduğunu rapor ettiler. Bir başka çalışmada, toplumun %98'inin, seksüel memnuniyetin herhangi bir yaşta hayat

kalitesini etkilediğini göstermiştir.

Memnuniyet komplike bir konudur. Penil rijidite, yanıtın devamlılığı, yan etkiler, yanıtın derecesi ve partner memnuniyeti gibi bir çok faktörden oluşmaktadır. Günümüzde iki sorgulama şekli tedaviye olan yanıtı memnuniyeti değerlendirmektedir. EDIT sadece tedavi sonrası yanıtı, IIEF ise hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası yanıtı değerlendirmektedir. Bu çalışmada her ikisi de kullanılmıştır.

Hatzichristou ve arkadaşları, ICI ile tedavi edilen 155 hastaya 1 yıl sildenafil tedavisi uygulamış ve 3 ayda kendi istedikleri tedaviyi seçme konusunda özgür bırakmıştır. Sonuçta hastaların %27'si sildenafil tedavisine devam etmeye, %12'si ise her iki tedaviyi de kullanabileceklerine karar vermiştir. Düşük doz ICI tedavisi alan hastalarda sildenafille doğru bir meyil vardır.

Yazarların hipotezine göre, erektile yanıt hastanın tercihi ile yakından ilişkilidir. Yüksek doz ICI ajanları kullanan hastaların sildenafil yanıtı daha düşük olmakta ve EDIT skorları sildenafil kullanımına göre daha yüksek olmaktadır.

Giuliano ve arkadaşları düşük doz ICI ajanları ile tedavi edilen 176 hastaya sildenafil başlamış ve hastaların %69'unun EDIT skorunun sildenafil grubunda aynı ya da daha yüksek olduğunu tespit etmiştir.

Sonuç olarak ileride yapılacak olan çalışmalar, hasta memnuniyetini etkileyen diğer faktörleri tespit etmeye yönelik olacaktır. Bu çalışmada, valide edilmiş enstrümanlar kullanılarak, ICI tedavisinde memnuniyetin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Çeviri:

Dr. Ömür Aydın, Doç. Dr. Ali Atan

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

3. Üroloji Kliniği

Günlük iki doz vardenafilin benign prostat hiperplazisine bağlı alt üriner sistem yakınmalarında etkisini değerlendirmek için yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışma

Christian G.S, Hartmut P, Dieter N, Manfred B, Ernest U.
Eur Urol 2008, 53(6):1236-1244

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat bezinin büyümesi ile karakterize, primer risk faktörü artan yaş olan ve alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) yol açan bir hastalıktır. Günümüzde, alfa blokörler ve 5-alfa redüktaz inhibitörleri kullanılan ilaçla tedavi alternatifleridir. Fosfodiesteraz enzimlerinin, NO-cGMP-protein kinaz yolağının regülasyonunda yer aldıkları, prostat stromal hücre proliferasyonunu in-vitro ortamda inhibe ettikleri ve mesane, üretra, prostat düz kasında gevşemeye yol açtıkları iyi bilinmektedir. Sildenafil ve tadalafilin alt üriner sistem semptomları üzerine tedavi edici etkilerini gösteren ve kullanımını destekleyen çalışmalar mevcut iken; randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bu çalışmada günlük 2 doz vardenafil verilmesinin BPH ve AÜSS olan hastalarda irritatif ve obstrüktif semptomlar üzerine iyileştirici etkisi ile yaşam kalitesine olan katkısı incelendi.

En az 6 aydır BPH/AÜSS öyküsü mevcut, 45-64 yaş arası ve IPSS ≥ 12 olan hastalara randomize olarak günde 2 doz vardenafil 10 mg veya plasebo verildi. AÜSS değerlendirilmesinde primer parametreler maksimum idrar akım hızı (Qmax), ve toplam IPPS skoru iken, işeme sonrası hacim (PVR), IPSS irritatif ve obstrüktif alt skorları, BPH hayat kalitesi anketi 9 (Urolife) (Qol-9) sekonder değerlendirme parametreleri olarak belirlendi. Erektile fonksiyon değerlendirilmesinde IIEF-EF skorlama sistemi kullanıldı.

Değerlendirilmeye alınan ve demografik özellikleri benzer olan 215 hastanın 105'i vardenafil, 110'u plasebo tablet aldı. Vardenafil alan grupta, plasebo grubuna göre IPSS skorlarında anlamlı düzelme izlendi ($p=0.0013$). Qmax değerlerinde her iki grupta da küçük artışlar izlenirken, gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.5614$). Total IPSS skorları obstrüktif ve irritatif olarak ayrı ayrı incelendiğinde vardenafil alan grupta, plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olan tedavi avantajı gösterildi ($p=0.0081$ ve $p=0.0017$). PVR değerlerin-

deki değişim açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.6994$). Toplam 8 haftalık tedavi sonunda IIEF skorlarında beklenildiği gibi vardenafil alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeltilmeler izlendi ($p=0.001$). Urolife Qol-9 toplam skor değerlendirilmesinde iki grup arasında, vardenafil alan grup lehine istatistiksel anlamlı fark izlendi ($p<0.0001$). Çalışma süresince vardenafilin sebep olduğu düşünülen herhangi bir ciddi yan etki izlenmedi.

PDE-5 inhibitörlerinin, AÜSS'a anlamlı tedavi edici etkileri daha önceden yapılan çalışmalarda gösterilmesine rağmen, bu çalışmada Qmax ve PVR ölçümleri, mesane çıkım obstrüksiyonu üzerine PDE-5 inhibitörlerinin, anlamlı etki yapmadıkları göstermiştir. NO-cGMP yolağının regülasyonunda PDE-5 inhibitörlerinin önemi bilinmekle birlikte, AÜSS ve mesane çıkım obstrüksiyonu üzerine etkilerinin sonuçları, daha ileri çalışmalarla desteklenmelidir. Donatucci ve arkadaşları, 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada benign prostat hiperplazisi olan hastaların %37-41'inde IIEF skorlarının 10'un altında olduğunu göstermişlerdir. BPH ve erektile disfonksiyon arasında tam bir ilişki saptanamamasına rağmen bu ilişkide; rho-kinaz aktivasyonu, artmış sempatik etki, prostat ve korpus kaverno- sum dokusundaki NO-cGMP yolağındaki değişimlerin etken olabileceği düşünülmüştür. Vardenafil iyi tolere edilmesi, ciddi yan etki profilinin olmaması ve hem erektile disfonksiyonda hem de BPH/AÜSS tedavisinde anlamlı düzeltilmelere sebep olması nedeniyle, erektile disfonksiyon ile birlikte BPH/AÜSS olan hastalarda umut verici bir tedavi seçeneği olabilir.

Çeviri:

Dr. Murat Topcuoğlu, Doç. Dr. Murat Çakan

S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Sildenafil sitrat vücut kitle indeksi (VKİ) ve alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) şiddetinden bağımsız olarak erektil fonksiyon ve AÜSS'de iyileşme sağlar

McVary KT, Siegel RL, Carlsson M.
Urology 2008, 72(3):575-579

Eretil disfonksiyon (ED) ve AÜSS erkeklerde yaşa bağlı sık görülen durumlardır. Epidemiyolojik veriler ED ve AÜSS'nin benzer yaş ve prevalansa sahip olduğunu göstermekte ve bu iki durum arasında bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca birçok çalışma AÜSS'nin yaş, diyabet, hipertansiyon, kardiyak hastalık, hiperkolesterolemi, inme, fiziksel aktivite azlığı, sigara ve depresyon gibi ED için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

AÜSS'nin en sık nedenlerinden birisi olan benign prostat hiperplazisi (BPH) ile ED arasında ilişki olabilir. BPH/AÜSS genellikle 5-alfa redüktaz inhibitörleri veya alfa1-adrenerjik blokörler ile tedavi edilir. Prostat, üretra ve mesanede PDE5 içeren fosfodiesterazların ekspresyonu, PDE5 inhibitörlerinin BPH/AÜSS'nin tedavisinde etkili olabileceğini akla getirmektedir. Bir randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada ≤ 100 mg/gün sildenafilin ED ve AÜSS'de önemli düzelme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca obezite ile ED ve BPH arasında artmış sempatik tonus ve azalmış nitrik oksit sentaz (NOS) sentezinin aracılık ettiği bir ilişki gösterilmiştir. Özellikle 60 yaş üzeri erkeklerde santral obezite ED ile sıkı korelasyon göstermektedir. Bu çalışmada sildenafil sitratın obez hastalarda AÜSS

ve ED üzerine etkileri araştırılmıştır

Amerika Birleşik Devletleri'nde BPH'ye bağlı AÜSS ve ED'si olan erkeklerde sildenafil ile 12 haftalık plasebo kontrollü çift kör bir çalışma düzenlenmiştir. Olgular VKİ ≥ 30 kg/m² olanlar obez, 25-30 kg/m² olanlar aşırı kilolu, <25 kg/m² olanlar normal kilolu olarak sınıflandırılmıştır. IIEF-EF skorunun ≤ 25 olması ED ve IPSS skorunun ≥ 12 olması AÜSS olarak kabul edilmiştir. Olguların maksimum idrar akım hızları (Qmax) ölçülmüştür. PSA değeri 10 ng/ml ve üzerinde olan ve prostat kanseri tanısı almış veya kanser şüphesi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Randomize edilen hastalara cinsel aktiviteden 0,5-1 saat önce günde tek doz 50 mg sildenafil sitrat veya plasebo verilmiştir. İki hafta sonra 50 mg/gün doza dönme şansı verilerek sildenafil dozu 100 mg'a yükseltilmiştir. Günlük 50 mg sildenafil dozunu tolere edemeyen hastalarda tedavi durdurulmuştur. Olguların semptomlarının şiddetine ve ağırlıklarına göre sildenafilin etkisi hesaplanmıştır.

Sildenafil ve plasebo gruplarına katılan olguların yaş, VKİ'leri, ED ve AÜSS şiddetleri benzer bulunmuştur (Tablo 1). VKİ'ne bağlı olmaksızın plaseboya göre sildenafil tedavisi alan olguların IIEF skorlarında ve erektil fonksiyon-

Tablo 1:

	Plasebo (n:180)			Sildenafil (n:189)		
Yaş	60.0 $\pm$ 8.5			60.0 $\pm$ 8.7		
Ortalama IIEF5	13.2			13.4		
Ortalama IPSS	20.5			20.8		
AÜSS şiddeti (%)						
Orta (8-19)	47			44		
Şiddetli (>20)	53			56		
	VKİ: <25	VKİ: 25-30	VKİ: >30	VKİ: <25	VKİ: 25-30	VKİ: >30
Olgu dağılımı (%)	17	43	34	19	48	29
IIEF5	14.5	13.8	11.9	14.9	14.3	11.1
IPSS	18.9	21.6	20.0	22.5	20.2	20.7
Depolama	8.1	9.5	9.2	9.2	9.0	9.4
İşeme	10.7	12.1	10.9	13.3	11.1	11.4
Qmax(ml/s)	14.3	13.7	16.1	17.3	3.3	15.5

larında belirgin düzelme saptanmıştır ($p<0.0001$). Plasebo ile karşılaştırıldığında sildenafil tedavisi ile şiddetli AÜSS'lerdeki iyileşme orta derecedeki AÜSS'lerdeki iyileşmeden daha belirgindir. Şiddetli AÜSS'li olgularda sildenafil ve plasebo ile IPSS de sırasıyla -8.6 ve -2.4 oranında düzelme görülürken ($p<0.0001$), orta derecede AÜSS'leri olanlarda bu oranlar sırasıyla -3.6 ve -1.7 ($p=0.06$) olarak bulunmuştur. VKİ'den bağımsız olarak sildenafil alan erkeklerde plaseboya göre IPSS skorunda belirgin düzelme saptanmıştır ($p\leq 0.02$). Sildenafil ve plasebo ile IPSS de obezlerde -8.9 ve -5.4; aşırı kilolularda -7.3 ve -3.2 ve normal kilolularda -7.1 ve -0.84 oranında düzelme saptanmıştır. Tedavi ile tüm grupların maksimum idrar akış hızları arasında belirgin fark gözlenmemiştir.

Bu çalışmada günlük sildenafil tedavisinin bazal VKİ ve AÜSS şiddetinden bağımsız olarak ED ve AÜSS'leri

önemli oranda düzelttiği gösterilmiştir. VKİ'lerine göre hastalar alt gruplara ayrıldığında obez erkeklerin aşırı ve normal kilolu erkeklere göre ED'leri daha şiddetlidir. Ancak aşırı kilolu erkeklerin bazal maksimum idrar akış hızı değerleri obez ve normal kilolu erkeklerden daha düşük bulunmuştur. VKİ gruplarında bazal total IPSS, depolama ve işeme skorlarında farklılık yoktur. Olgular AÜSS şiddetine göre gruplandırıldığında şiddetli AÜSS'leri olanlarda sildenafil ile olan düzelme orta derecede AÜSS'leri olanlara göre daha belirgin bulunmuştur. Sildenafil ile AÜSS'lerdeki düzelme, maksimum idrar akım hızında belirgin değişiklik olmadan ortaya çıkmaktadır.

Çeviri:

Dr. Mehmet Mercimek, Prof. Dr. Ramazan Aşçı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Şüpheli penil fraktür için yapılan penil eksplorasyon sırasında gözlenen dorsal ven yaralanmaları

Yosef YB, Greenstein A, Beri A, Lidawi G, Matzkin H, ve Chen J
J Sex Med 2007, 4:1142-1146

Penil fraktürü nadir görülen bir durum olmasına rağmen tedavi edilmediği takdirde erektil disfonksiyona neden olabilir. Bu hastalar genellikle bir klik sesi ve bunu takip eden ağrı ve detümesans tarif ederler. Tedavi genelde erken dönemde eksplorasyon ve tunika albugineanın tamiri şeklindedir.

Bu sekiz yıllık çalışmaya ereksiyon sırasında penis travması nedeniyle peniste hematoma gelişmiş 18 erkek (ortalama yaş 38, yaş aralığı 20-55) hasta alınmıştır. Tüm hastaların detümesansı ve penil hematoma takiben ciddi derecede ağrı yakınması vardır. Tüm vakaların fizik muayenesinde penis flak ve çeşitli boyutlarda subkutanöz hematoma saptanmıştır. Hiçbir hastada işeme güçlüğü ve hematüri tesbit edilmemiş, hastaların ikisi izleme alınmış ve diğer 16 hastaya 17 acil eksplorasyon uygulanmıştır. Eksplorasyon genel anestezi altında sirkumferensiyel subkoral insizyon ve penil derinin soyulması ile gerçekleştirilmiş, penisin her iki yanındaki tunika albuginea ve penil üretra yaralanma yönünden incelenmiştir. Sonuçlar retrospektif olarak etioloji, semptomlar, fizik muayene bulguları, cerrahi eksplorasyon bulguları olarak ayrı ayrı kaydedilmiştir. Eretil fonksiyon, erektil disfonksiyonun medikal tedavisi, penil kurvatürle ilgili bilgiler takip sırasında toplanmıştır. Onyedinci vakanın dokuzunda tunika albuginea sağlam olmasına rağmen dorsal vende rüptür vardır. Hematom temizlenip rüptüre ven ligate edilmiştir. İşlemlerden birinde tunikal veya vasküler yaralanma tesbit edilememiştir. Diğer yedi vakada tunika albugineada yırtık saptanmıştır. Hiçbir hastada üretral yaralanma veya suspansuar ligament yaralanması gözlenmemiş ortalama kırk aylık takipte (4-91 ay) ikisi takip hastası, ikisi tunikal

yırtıklı ve biri venöz yırtıklı olmak üzere beş hastada erektil disfonksiyon gelişmiştir. Eretil disfonksiyon gelişen hastaların hepsi 40 yaş üzerinde hastalardır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi sünnetli hastalardır. Araştırmacılara göre sünnetli kişilerde venöz yaralanma ihtimali tunika albuginea yırtılmasından daha sık görülmektedir. Seksüel ilişki sırasında penisin damarları korpus kavernoza ile tunika albuginea ve kadın pelvisinin kemik çerçevesi arasında sıkışmaktadır. Penil derinin ilişki sırasında çekilmesi de penil arter veya venlerin lase-rasyonuna neden olabilir.

Görüntüleme yöntemlerinin penil fraktür şüphesi olan hastalardaki faydası tartışmalıdır. Ultrasonografi tanı ve yaralanmanın lokalizasyonunun saptanmasında yardımcı olabilir. İntrakavernozal metilen mavisi enjeksiyonu ile de lokalizasyon saptanabilir. MRI ile elde edilen sonuçlar daha güvenilirdir. Kavernoza grafisinin dezavantajı invaziv bir teknik olmasıdır.

Makaleye göre; dorsal ven yırtıkları penil fraktürü taklit edebilir. Hikaye ve klinik bulgulara bakılarak eksplorasyon yapılabilir. Ancak hastaların yarısından azında tunika albuginea yırtığı nedeniyle cerrahi gerekir. Hematomun boşaltılması ve kanayan damarın tamiri ile genellikle iyi sonuç elde edilir. Tunikal yırtığı olan hastalarda onarım mutlak gerekli olmasına rağmen, sadece venöz yaralanma olanlarda konservatif tedaviyle de aynı sonuçlar alınabilir.

Çeviri:

Dr. Emre Ulukaradağ, Prof. Dr. Ahmet Metin
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji AD

Erektile disfonksiyonlu hastalarda yeni selektif fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü Udenafil'in etkinlik ve güvenilirliği

Paick JS, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Lee SW, Ahn TY, Choi HK, Suh JK, Kim SC.
J Sex Med. 2008;5:946-53.

Sildenafil'in klinik kullanıma girmesiyle beraber erektil disfonksiyonun (ED) değerlendirilmesinde önemli gelişmeler olmuştur. Bilindiği üzere siklik nükleotid sinyal yolu nitrik oksit (NO) düz kasları gevşetici etkisine aracılık etmektedir. Bu nedenle, siklik guanozin monofosfatın (cGMP) yıkımını katalize eden fosfodiesteraz tip 5 enziminin (PDE5) inhibisyonu sildenafil sitratın esas etki mekanizmasını oluşturmaktadır. Erektile disfonksiyon tedavisinde halen kullanılan iki ilaç olan tadalafil ve vardenafilin başarısı %60-80 olarak bildirilmektedir. Tadalafil ve vardenafil gibi PDE5 inhibitörleri ile beraber yeni ajanlarla ilgili gelişmeler hala devam etmektedir.

Udenafil, yeni geliştirilen etkili ve selektif bir PDE5 inhibitörü olup aynı zamanda cGMP hidrolizini de inhibe etmektedir. Alındıktan sonra 1-1.5 saat içerisinde en yüksek etkinliğe ulaşmakta olup yarılanma zamanı 11-13 saat kadardır. Buna göre, hızlı ve uzun etkili olduğu söylenebilir. Udenafilin izoenzim selektivitesi sildenafille benzerdir. Tadalafilin aksine, PDE11'e etki etmemektedir. Ayrıca, günlük dozun güvenli olarak 400 mg'a kadar çıkabileceği faz 1 ve faz 2 çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada, udenafilin değişik derece ve etiyolojilere sahip ED'li hastalarda 12 hafta boyunca kullanılmasının etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir.

Kore'de 9 ayrı kliniği kapsayan çok merkezli çalışmada, hastalar, çift kör, randomize, paralel gruplu, plasebo kontrollü olarak değerlendirilmiştir. Hastalar, plasebo, 100 mg ve 200 mg udenafil alanlar olmak üzere randomize gruplara ayrılıp 4 haftada bir ve tedavi bitiminden sonrada 6-7. günler değerlendirilmiştir.

Hastaların yaşları 19 ile 79 arasında değişmekte olup en az 6 aylık ED hikayeleri bulunmaktaydı. Peniste anatomik defekt, spinal kord travması, radikal prostatektomi, pelvik cerrahi, hiperprolaktinemi, düşük testosteron, kontrolsüz diyabetes mellitus, ciddi psikiyatrik bozukluk, aktif peptik ülser, hematolojik, renal ya da karaciğer bozukluğu, son 6 ayda kardiyovasküler hastalık, kalp krizi, stabil olmayan anjina, yaşamı tehdit eden kardiyak aritmi, alkolizm öyküsü ve madde kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Olguların ED değerlendirmesi Uluslararası Erektile Fonksiyon Skalası (IIEF) kullanılarak yapıldı.

Hastaların 54'ü plasebo, 56'sı 100 mg udenafil ve 54'ü de 200 mg udenafil alan gruptaydı. Hastaların çalışma öncesi demografik ve klinik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak fark saptanmadı. Plasebo, 100 mg udenafil ve 200 mg udenafil kullanan hastalarda IIEF'in 11'in üzerinde olma oranları sırası ile %72.22, %82.46 ve %82.14 olarak saptandı. Hastaların %70'inden fazlasında daha önce PDE5 kullanım öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların ortalama yaşları üç grup için sırası ile 55.7 yıl, 53.6 yıl ve 54.6 yıl olarak saptandı. Çalışma sonunda plasebo grubu hariç diğer iki grupta erektil fonksiyonlarda anlamlı artış saptandı. Bundan başka 100 mg ve 200 mg udenafil alan grupta da fark bulunmaktaydı. Toplam 12 haftalık tedavi sonunda 100 mg ve 200 mg udenafil tedavisi alan gruplarda IIEF skorlarında ortalama artış oranları sırası ile 7.52 ± 0.87 ve 9.93 ± 0.94 olarak tespit edildi. Buna göre tedavi sonrası ortalama IIEF skorları 100 mg ve 200 mg udenafil kullanan hastalarda sırası ile 22.2 ve 24.2 olarak saptanmış olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Bundan başka, başarılı penetrasyon oranları her üç grup için sırası ile %53.4, %88.8 ve %92.4 olarak belirtilirken cinsel ilişki sırasında ereksiyonu sürdürme ve başarılı olma oranları sırası ile %15.4, %70.1 ve %75.7 olarak bildirilmiştir. Çalışma sırasında yalnızca iki hasta ilaca bağlı yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakmıştır. Toplam yan etki oranı plasebo grubunda %5.6 olarak bildirilirken 100 mg ve 200 mg udenafil kullanan gruplarda sırası ile %19.3 ve %37.5 olarak saptanmıştır. En sık görülen yan etkiler, yüzde kızarıklık ve nazal konjesyon olup sıklıkla hafif ve orta derecede oldukları belirtilmektedir.

Udenafil'in 100 mg ve 200 mg verilmesi ile toplam 12 haftanın sonunda IIEF ile yapılan değerlendirmede hafif ve orta derecede ED yakınması olan hastalarda anlamlı düzeltilmeler sağlanmıştır. Dahası, udenafil kullanımı, düşük yan etkileri nedeniyle etkili ve güvenilir görüldüğünden ED yakınması olan hastalarda bir başka alternatif ilaç olarak düşünülebilir.

Çeviri:

Doç. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

C-tipi natriüretik peptit penil direnç arterlerini hiperpolarize eder ve gevşetir

Attila K, Istvan K, Janos P, Zoltan M, Iren K, Andras V, Ulf S, J G Papp, L Pajor
J Sex Med 2008, 5(5):1114-1125

Endotel, korpus kavernosum ve penil küçük arterlerin düz kas gevşemesinde önemli bir merkezdir. Ayrıca ereksiyon ve erektil disfonksiyonda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. C-tipi natriüretik peptit (CNP) vasküler endotel hücrelerinde vardır ve insan kan damarlarında güçlü bir vazodilatatördür. İnsan ve bazı hayvan türlerinden elde edilen korpus kavernosumda CNP reseptörlerinin olması, CNP'nin penil ereksiyondan rol oynadığını destekler. Bu çalışmanın hipotezi CNP'nin hiperpolarizasyona neden olması ve insan penil arterlerinde endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör (EDHF) tipi gevşemeye neden olabileceğidir. İzole edilen arterlerde CNP'nin hiperpolarizasyona neden olup olmadığı araştırmak için membran potansiyeli ölçüldü ve penil arterler EDHF yolağının varlığı ve yokluğunda incelendi.

Penil erektil doku transseksüel operasyon uygulanan olgulardan (ortalama yaş 29, yaş aralığı 18-49, N=14) elde edilmiştir. Penis eksize edildi ve hemen buz soğuşunda (-4 °C) fizyolojik tuz solüsyonu (FTS)'na konuldu. Penil arterler dikkatlice diseke edildi ve yapışık bağ dokudan temizlendikten sonra elektrofizyolojik ölçümler yapıldı. Preparatların kasılabilirliğini denemek için, iki kere fenilefrin (PE, 10µM) uygulandı. İntakt endotel varlığı, ACh (10µM) eklenmesiyle fenilefrini (10µM) takiben sabit bir kasılma oluşturmasıyla değerlendirildi. %50'den daha fazla gevşeme endotel sağlamlığının bir kanıtı olarak alındı.

ACh ve CNP'nin indüklediği hiperpolarizasyonlar:

İstirahatte ve ilaç kullanılmamış arteryel preparatlarda ki düz kas membran potansiyeli -44.8 ± 1.3 mV (N=12) idi. Endoteli sağlam preparatlarda CNP'nin gevşetici konsantrasyonlardaki infüzyonu ($1.4 \mu\text{M}$) düz kas membran potansiyelini 2.5 ± 0.5 mV hiperpolarize ederken (N=10), ACh infüzyonu membran potansiyelini 5.2 ± 0.9 mV hiperpolarize etmiştir (N=6). Endotelin mekanik olarak ayrılma-

sı ACh'in uyardığı hiperpolarizasyonu bozarken (0.2 ± 0.3 mV, N=7), CNP'nin uyardığı hiperpolarizasyon değişmedi (2.4 ± 0.6 mV, N=10).

ACh Gevşemesinde EDHF Yolağı Blokörlerinin Etkisi:

ACh, fenilefrin ile kasılan penil arterlerde konsantrasyona bağımlı gevşemeyi uyardı. NO sentez inhibitörü (L-NOARG, 100µM) ve siklooksijenaz inhibitörü (indometazin, 10 µM) ile inkübasyon, ACh gevşemesini anlamlı olarak azalttı. Rezidüel ACh gevşemesi, L-NOARG ve indometazin varlığında, arterlerin orta akımlı Ca^{+2} 'un aktive ettiği K^+ kanal blokörü olan charybdotoksin ile inhibe edildi, düşük ve orta akımlı Ca^{+2} 'un aktive ettiği K^+ kanal blokörü olan apamin ve charybdotoksin kombinasyonu ile ortadan kaldırıldı. Rezidüel ACh gevşemesi, düz kas içeriye düzenleyici K^+ kanalları ve Na-K ATPaz blokerleri olan baryum klorid (30 µM) ve ouabain (5µM) kombinasyonu tarafından ortadan kaldırıldı.

CNP'nin Uyardığı Gevşemenin Özelliği:

L-NOARG ve indometazin varlığında fenilefrin ile kontrakte olmuş endotelli arterlerde, CNP konsantrasyon bağımlı olarak ($0.01-1 \mu\text{M}$) gevşemeleri uyardı. CNP için konsantrasyon-cevap eğrileri 3 kata kadar yeniden üretilebildi (N=4) ve endotelsiz preparatlarda değişmedi (N=2,). L-NOARG ve indometazin varlığında ve yüksek hücre dışı K^+ (80µM) ile kasıldığında, CNP gevşemesi anlamlı olarak küleştirdi.

ACh ve CNP'nin Uyardığı Gevşemede BKca Kanalları ve NPR-C Sorumludur:

ACh ve/veya CNP'nin uyardığı gevşemede BKca kanallarının tutulup tutulmadığını test etmek için kan da-

marları iberiorotoksin ile inkübe edildi. İberiotoksin varlığında ACh ve CNP için konsantrasyon cevap eğrileri paralel kontrol deneyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldı. NPR-C'nin penil küçük arterlerde olup olmadığını açıklamak için seçici NPR-C agonisti cANF4-23 uygulandı. cANF4-23 insan penil küçük arterlerini $1\mu\text{M}$ $\%32\pm12$ (N=4)'lük maksimal gevşeme ile uyardı ve buna karşın CNP $1\mu\text{M}$ 'de arterleri $68\pm\%11$ (N=5) gevşetti.

Bulgular, ilk defa, CNP'nin insan penil küçük arterlerinde EDHF katkılı vazodilatasyon özellikleri gösterdiğini destekleyen kanıtlar ortaya koymuştur. Bu nedenle doğrudan elektrofizyolojik ölçümler, CNP'nin penil arteriyel düz kasını hiperpolarize ettiğini göstermiştir. Endotel bağımlı vazodilatatör ACh'nin benzeri olan CNP, NO sentetaz ve siklooksijenaz inhibisyonundan sonra da gözlenen güçlü gevşemelere neden olur. Bu EDHF tipi gevşemeler, kalsiyumun aktive ettiği K^+ kanal blokörleri olan sırasıyla apamin ve charybdotoksin ile baryum ve oubain kombinasyonu varlığında ve bloke edici içeriye düzenleyici K^+ kanalları ve Na-K ATPaz varlığında inhibe edilmiştir.

tir. Bu çalışma ACh'in insan penil arterlerinde endotel bağımlı hiperpolarizasyonuna neden olduğuna dair bir kanıt sunar ve bu bulgu, insan penil arterlerinde EDHF'nin ACh cevaplarına zıt etkilerini ilk defa gösterir. Bu çalışma apamin-chrybdotoksin kombinasyonu aynı zamanda EDHF varlığını doğrular şekilde, insan penil arterlerinde ACh'in uyardığı EDHF tipi gevşemeyi inhibe ettiğini göstermiştir.

Sonuç olarak, mevcut bulgular, penil düz kaslarda hiperpolarizasyona neden olması nedeniyle, CNP'nin insan penil rezistan arterlerinde bir EDHF özelliği gösterdiğini ortaya koymaktadır. CNP, Ca^{++} 'un aktive ettiği K^+ kanalları, içeriye düzenleyici K^+ kanalları ve Na-K ATPaz blokerlerine duyarlı güçlü gevşemelere neden olur. Bu yolağın düzenlenmesi erektil disfonksiyonun tedavisinde yeni tedavi modalitelerine yol açabilir.

Çeviri:

Doç. Dr. Hasan Cem İrkılata

GATA Üroloji AD

Kardiyovasküler hastalıktan bağımsız olarak sigara içimi ile erkek erektile işlev bozukluğu arasında bir ilişki var mı? Toplum tabanlı kesitsel çalışmanın bulguları

Chew K-K, Bremner A, Stuckey B, Earle C, and Jamrozik K.
J Sex Med 2009;6:222-231.

Sigara içiminin kalp damar hastalıklarının (KDH) patofizyolojisi ile ilişkisi ve erektile işlev bozukluğu (EİB) için risk etkeni olduğu önceden gösterilmiştir. Sigara içmemiş olanlarla kıyaslandığında içicilerde EİB daha sık görülür. Orta ve ciddi EİB görülme olasılığı da artar. Ancak sigara içiminin kalp damar hastalığından bağımsız olarak EİB için bir risk faktörü olup olmadığı konusunda bir görüş birliği yoktur.

Sigara içimi, EİB ve KDH arasındaki ilişki 1580 kişinin katıldığı toplum tabanlı kesitsel çalışma olan Batı Avustralya Erkek Sağlığı Çalışması'nın verileri kullanılarak araştırılmıştır. Bu çalışma, 2001-2002 yılları arasında yapılmıştır. Bu çalışmada seçmen listesinden yaş gruplarına göre dağıtılmış rastgele seçilmiş erkeklerle posta ile soru formları gönderilmiş ve yanıt alınanlardan uygun olanlar seçilmiştir. Formlarda sosyodemografik özellikler ile sigara içme alışkanlıkları ve ED değerlendirmesi için 5 soruluk uluslararası erektile işlev indeksi (IIEF-5) kullanılmıştır. Erkekler için cinsel sağlık envanteri (SHIM) olarak da bilinen IIEF'te skor 22-25 olanlar normal veya yeterli erektile işlevine sahip, <22 olanlar EİB olarak tanımlanmıştır. Skor 17-21 olanlar hafif, 12-16 hafif-orta, 8-11 orta dereceli ve <8 ciddi EİB grubunda sayılmıştır.

Batı Avustralya'lı erkekler arasında EİB'nin sık olduğu doğrulanmış ve KDH olan erkeklerin EİB için yüksek olasılık taşıdıkları da tespit edilmiştir. Hiç sigara içmemiş olanlarla kıyaslandığında halen içmekte olanlar ve herhangi bir

zamanda içmiş olanlarda EİB'nin olasılık oranı anlamlı derecede daha yüksek çıkmıştır. Benzer biçimde ciddi EİB'nin uyarlanmış olasılık oranı önceden sigara içmiş olanlar arasında belirgin olarak yüksek bulunmuştur. İstatistik olarak anlamlı olmasa da yaşla ilişkili EİB olasılık oranı halen içmekte olanlarda içilen sigara sayısı ile orantılı artmaktadır. Önceden sigara içmiş ve bırakmışlar arasında yaşla ilişkili EİB olasılık oranı sigarayı bırakalı 6-10 yıl olanlarda 5 veya daha az ve 10'dan fazla yıl bırakanlara göre daha yüksek bulunmuştur. KDH olmayan hiç sigara içmemişler ile kıyaslandığında, önceden sigara içmiş ve bırakmış olanlar ve herhangi bir zamanda sigara içmiş olup KDH olmayanlar arasında yaşla ilişkili EİB olasılık oranı yaklaşık 1.6 kat yüksek bulunmuştur.

Hiç sigara içmeyenler ile kıyaslandığında, sigara içip bırakmış veya halen içmekte olanlar arasında ED ile ilişkili olasılık anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur. Sigara içimi ile ED arasındaki ilişki, sigara ile KDH arasındaki ilişkiden bağımsız bulunmuştur ve KDH etkisinden olmadığı anlaşılmıştır. Sigara içip bırakanlarda görülen ED paterni göstermiştir ki, aktif sigara içiciliği ile ED arasında bir latent dönem mevcuttur, bu da sürecin başlangıçta sigara içimi ile tetiklendiğini göstermektedir.

Çeviri:

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

Erektile disfonksiyonu olan multiple sklerozlu erkeklerde sildenafil sitrat'ın güvenilirlik ve etkinliğinin incelenmesi: Bir çift-kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma

Safarinejad MR.

J Urol 2009, 181:252-258

Multiple Skleroz (MS) inflamatuvar, hücresele otoimmün bir hastalık olup Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde genç ve orta yaşlı erişkinlerde en sık nörolojik sakatlık nedenidir. Başlangıç yaşı 20-40'dır. Seksüel disfonksiyon MS'in sık görülen bir özelliğidir ve hastaların %53.2'sinde erektil disfonksiyon (ED) rapor edilmiştir. MS'li hastalarda görülen ED'nun gerçek etiyojisi hala tartışma konusudur. Ereksiyon nörovasküler bir olaydır ve beyin, spinal kord veya kavarnöz ve pudental sinirleri etkileyen hastalık veya disfonksiyonlar ED'a neden olur. MS demyelinizan bir hastalıktır. Beyin ve spinal korddaki beyaz cevherin jeneralize demyelinizan lezyonları erektil disfonksiyona yol açar. Erektile disfonksiyonu olan MS'li hastalarda sildenafil ve plasebo kullanılarak yapılan önceki çalışmalarda sonuçlar şaşırtıcı olarak birbirinden farklıdır. Sildenafil alan hastalarda en yüksek %89 oranında ereksiyonda iyileşme rapor edilmiştir. Bu çalışmada MS'li hastalarda sildenafil sitratın ED tedavisindeki güvenilirlik ve etkinliği incelenmiştir.

Yaşları 18-50 arasında değişen ve ED şikayeti olan 203 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların en az 5 yıldır McDonald kriterlerine uyan remisyon ve relapslarla seyreden kesin MS tanısı vardı. Standart nörolojik incelemeler Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) kullanılarak yapıldı. Hastaların EDSS skorları 0-4 arasında idi ve önceki 1 yıl içinde en az 1 relaps geçirmişlerdi. Tüm hastalarda ürodinamik çalışma, PEPs (Pudental Nevre Cortical Somatosensory Evoked Potentials), TEPs (Tibial Nevre Cortical Somatosensory Evoked Potentials) ve 1,5 tesla MR ile beyin ve spinal kord MRI uygulandı. Hastaların MRI'nda en az 2 lezyon vardı. Hastalar son 1 aylık sürede relapssızdı ve steroidleri kesilmişti. Çalışmaya en az 6 aydır ED sorunu olan ve bir bayan partner ile 6 ay veya daha uzun süredir düzenli cinsel ilişkisi olan hastalar alındı. Hiçbir hasta fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ile tedavi

edilmemişti. Hastalara fizik muayene, EDSS'yi de içeren nörolojik inceleme, tam kan sayımı, rutin kan biyokimyası, LH, FSH, testosteron, prolaktin, ve estradiol analizleri yapılmış, renkli Doppler ultrasonografi ile vaskülojenik ED vakaları ekarte edilmiştir. Hastalar IIEF ve SEP sorgulamalarıyla değerlendirildi. Hastalar cinsel stimulyasyondan 45 dakika ile 2 saat öncesinde 50-100 mgr sildenafil (102 hasta = grup1) veya benzer bir rejimle plasebo (101 hasta = grup 2) almak üzere 2 gruba randomize edildi. Hastalara evde en az 24 doz/girişim kullanmaları söylendi. Birincil sonuç ölçümleri IIEF-Q3, IIEF-Q4, SEP-2 ve SEP-3'e göre yapıldı. Ayrıca cinsel ilişkideki girişim sayısı, başarıya ulaşmış girişim sayısı ve ilaç yan etkileri de sorgulandı. Toplam 203 hasta çalışmaya katılmış ama sadece 180 tanesi (sildenafil grubunda 88, plasebo grubunda 92) çalışmayı tamamlamışlardır.

Sildenafil alan hastaların %32.8'de, plasebo alanların ise %17.6'da ereksiyonda düzelme rapor edilmiştir (p=0,04). SEP-2'e olumlu yanıt sildenafil alan grupta %29,4 iken plasebo alanlarda %18,8 bulunmuştur (p=0,04). Başarılı cinsel girişim oranı sildenafil için %12-26, plasebo için ise %9-21 bulunmuştur (p=0,04). Yapılan ürodinamik çalışmalarda hastaların 104'de (%51.2) bozukluk saptanmış ancak Pearson korelasyon çalışmalarında ED ile bozuk ürodinamik bulgular arasında belirgin bir korelasyon gösterilememiştir. Aynı zamanda sildenafille pozitif yanıtın da herhangi bir ürodinamik bulgu ile korelasyonu saptanmamıştır. Katılımcıların %18.7'sinde normal PEP saptanmış, anormal PEP sonuçları ile hastalığın süreci, ED'un ciddiyeti, IIEF'nin EF skoru ve sildenafille yanıt ile belirgin bir korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde TEP, hastaların %82.8'de bozuk idi ve bozuk TEP sonuçları ile IIEF nin EF skoru ve sildenafille yanıt arasında da belirgin korelasyon bulunmuştur. Tüm klinik değişkenler, PEP ve TEP sonuçları ve ürodinamik bulgular

bağımsız değişkenlere eklendiğinde sildenafille pozitif yanıt oranı PEP ($r=-0.83$, $p=0.001$) ve TEP ($r=-0.74$, $p=0.01$) sonuçları ile predikte edilebilmiştir. Sildenafil alan 24 hastada (% 23,5) 81 adet, plasebo alan 9 hastada (%8,9) 31 adet yan etki gözlenmiştir ($p=0,01$).

Yanıtsız PEP'i olan hastaların neredeyse hiçbirinde 100 mg sildenafil tedavisine tatminkar bir yanıt alınamamıştır. Del Popolo ve Guliana'nın çalışmalarında spinal kord zedelenmesine bağlı ED'si olan hastalarda tadalafil'e yanıt alınmışken bu çalışmada MS'li önemli bir hasta grubunun ED'de sildenafille yanıt vermedikleri bulunmuştur. ED'nin etyolojisinin de sildenafille yanıtta önemli bir etkisi vardır: nörojenik nedenli ED'li hastalar psikojenik ve vasküler ED'u bulunan-

lara göre belirgin olarak daha az yanıt vermektedir.

Plasebo ile kıyaslandığında MS'lilerde sildenafilin erektil disfonksiyondaki akut etkisi çok az olmuş, dolayısıyla da MS'lilerde erektil disfonksiyonun rutin tedavisinde önerilemeyeceği sonucuna varılmıştır. Bu bulgu ile sildenafilin etki etmediği başka bir mekanizmanın varlığı veya sildenafilin etkisine rezistans olduğu düşüncesi uyanmıştır. Sildenafilin başarısız olduğu önemli sayıdaki hastada uygun tedavi modaliteleri henüz oluşturulamamıştır.

Çeviri:

Dr. Cem N. Yüçetürk, Doç. Dr. Murat Çakan

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, 2. Üroloji Kliniği

Erkeklerde yaşam şekli değişikliklerinin erektil işlev üzerine etkileri

Esposito K., Ciotola M., Giugliano F., Maiorino M., Autorino R., De Sio M., Giugliano G., Nicoletti G., D'Andrea F., Giugliano D.,
J Sex Med 2009;6:243–250

Eretil disfonksiyon (ED), erkeklerin yaşam kalitesini bozan önemli bir sebeptir. Prevalansı yaşla birlikte artar. Kesitsel bir çalışmada ciddi ED prevalansı 40-49 yaş arası erkeklerde %5, orta düzeyde ED %17 iken, 70-79 yaş arası erkeklerde ise bu oranlar %15 ve %34'tür. Bir çalışmada fiziksel aktivite ve yaşam şeklinin erektil işlevi etkilediği gösterilmiştir. Örneğin Vücut Kitle İndeksi (VKİ) > 28.7 olan erkekler VKİ 25 altında olanlara göre %30 daha fazla ED riski taşımaktadır. Kilo verme, egzersiz, stresin azaltılması, sigarayı bırakma gibi yaşam şekli değişiklikleri ED'yi düzeltebilmektedir. Mevcut çalışmada ED olanlarda ve ED için risk faktörleri taşıyanlarda yaşam şekli değişikliklerinin erektil işleve olan etkisi değerlendirilmiştir.

Metabolik sendrom olup olmamasına bakılmaksızın VKİ >25 olanlar ve çalışma boyunca takiplerine devam edenler çalışmaya alınmışlardır. Toplam 209 erkek iki gruba ayrılmış, 104 hasta müdahale grubu olarak belirlenmiş, geri kalanlar ise kontrol grubu olarak tanımlanmıştır. Müdahale grubuna, kilo verme, diyet kalitesini artırma ve fiziksel aktiviteyi artırmakla ilgili ayrıntılı bilgi verilmiştir. Müdahale grubundaki hastalar diyetisyenle ilk yıl 7 defa, sonrasında 3 ayda bir görüşmüşler ve dayanıklılık egzersizlerine (yürüme, jogging, yüzme gibi) uyumları kontrollerde ve diyet günlükleriyle denetlenmiştir. Her iki grup 2 yıl boyunca takip edilmişlerdir.

Kontrol grubundaki hastalara sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitelerini artırmak için genel önerilerde bulunulmuş fakat kişisel özel programlar verilmemiştir. Başlangıçta ve sonraki kontrollerde tüm katılımcılara kan basıncını da içeren fizik muayene yapılmış ve erektil işlevleri değerlendirilmiştir.

İlk yıl içinde ortalama vücut ağırlığında azalma, müdahale grubunda 9.2±5.1 kg, kontrol grubunda 2.8±3.7 kg

olarak bulunmuştur. Bel çevresi, açlık plazma glukoz düzeyi, trigliserit düzeyi, sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri müdahale grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca müdahale grubunda glukoz, insülin, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinin önemli miktarda düştüğü ve HDL kolesterol düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır.

Başlangıçta müdahale grubunda 35 (%34), kontrol grubunda 38 (%36) kişide normal erektil işlev varken 2. yılın sonunda müdahale grubunda 58 (%56), kontrol grubunda ise 40 olguda (%38) normal erektil işlev saptanmıştır. Müdahale grubunda yaklaşık hastaların 1/3'ünde normal erektil işlev geri dönerken, kontrol grubunda ise bu oran 1/10 düzeyinde kalmıştır.

Bu çalışma erektil işlevin sadece yaşam şekli değişikliği ile düzelebileceğini ispatlamaktadır; müdahale grubunda 22 kişide (%32) ED'de düzelme saptanırken kontrol grubunda ise sadece 5 kişide (%7) ED'de düzelme olmuştur.

Obezite ve metabolik sendrom ED için iki risk faktörüdür ve her ikisi de sağlıklı yaşam şekline kaynaklanır. Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışmasında ED prevalansının aşırı kilodan doğrudan etkilendiği görülmüştür. Kötü beslenme ve sedanter yaşamın da ED için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Farmakolojik olmayan tedavi ile risk altındaki erkeklerde erektil işlevde düzelme sağlanması mümkündür. Kişilerin kalori alımlarının sınırlanması, beslenmelerini düzeltmeleri ve fiziksel aktivitelerini artırmaları sağlıklı vücut ağırlığının sağlanmasına yardımcı olmaktadır.

Çeviri:

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

Sperm hazırlama yöntemleri ve sperm hareketliliğini arttıran yöntemler

Uzm. Kimyager Gülşen Aktan

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Androloji Laboratuvarı

Semen, prostat epididim, seminal veziküller, bulbo-üretral bezlerin salgılarından oluşan içinde sperm bulunan viskoz bir karışımdır (1). Yardımlı üreme teknikleri uygulamalarında kullanılmak üzere spermin semenden ayrılması için uygulanan yöntemlerin tümü Sperm Hazırlama (Sperm processing) teknikleri başlığı altında toplanabilir.

Bu amaçla uygulanan yöntemler

- Yıkama
- Yüzdürme (Swim – up)
- Density gradient centrifugation (yoğunluk farkı ile santrifüj)
- Filtrasyon (glass wool filtrasyon) (2).

Yöntemlerin temel amacı, spermin biyokimyasal ve hücrel kontaminasyonlardan kurtarılmasıdır. Bu temizleme işleminin başarı göstergesi elde edilen spermelerin yüksek oranda ileri hareketli ve normal morfolojili olmasıdır.

Sperm hazırlama işlemleri sperm veya semen alımı ile başlanır. Dünya sağlık örgütünün ön gördüğü cinsel perhiz süresi 2–7 gün olmakla beraber sayı ve motilite dengesi açısından ideal süre 2–3 gündür. Semen alınma şekli mastürbasyonla olmalıdır.

Bazen fizyolojik ve patolojik engellemelerden dolayı numune veremeyen hastalar sperm motilitesi üzerine olumsuz etki yapmayacak kondom kullanabilir (2). Spermin seminal plazmadan ayrılması önemlidir.

Yıkama

Sıvılaşan semen örneğine yıkama solüsyonu ilave edilerek iyice karıştırılır. İki kez santrifüj edilerek supernatant atılır. Pellet 0,5 ml medyum ile resuspanse edilerek inseminasyon için hazırlanır. Bu işlemde değişik yıkama medyumları kullanılır. Sperm yıkama çözeltisi olarak WHO (1999) da sperm motilitesini ve canlılığını 37 °C’de 18 saat destekleyebilecek diğer solusyonlar kullanılabilir. Kullanılacak medyum; Modified tubal fluid, Ham’s F–10 Earle’s

media, Biggers Whitten olabilir (2).

Santrifujun gücü ve süresi spermin kalitesine göre değişmektedir. Ağır oligozospermik kişilerde ikinci yıkama iptal edilirse daha yüksek sayıda sperm elde etmek mümkündür. Uygulaması kolay bir yöntem olmakla beraber semende sperm sayısı ve motilitesi iyi olmalıdır. Bu teknikte yüksek sperm konsantrasyonu elde edilebilir ancak motilite oranı yüksek değildir. Ayrıca yıkama sonrasında debris ve lökositlerin tam olarak uzaklaştırılması da mümkün olmamaktadır. Lökositler ile defektif ve ölü spermatozoalar sahip oldukları lizozomal enzimleri ve reaktif oksijen radikallerini hücre dışına salarak motil spermatozoaya ve oosite zarar verebilmektedir (3,4).

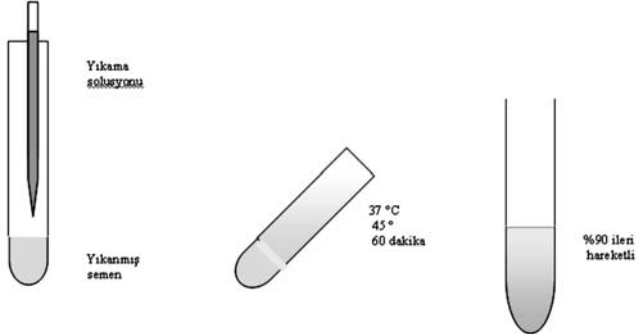
Basit yıkama işlemi sırasında ejakülat içindeki tüm hücreler santrifüj etkisiyle çöktürülmektedir. Çöken hücreler içinde hücrel atıklar, lökositler vardır ve bunların yüksek seviyede reaktif oksijen türlerini (ROS) ürettiği bilinmektedir (5). ROS lipid peroksidasyona sebep olur ve sperm fonksiyonlarında bozulma olur, sperm DNA yapısında bozulma ve fertilizasyon başarısı düşer (5).

Yüzdürme (Swim up)

In vitro fertilizasyonda kullanmak amacıyla Mahedavan ve Baker orijinal olarak yüzdürme metodunu tanımlamışlardır (6). Bu yöntem dünyadaki IVF laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Çünkü uygulanması kolay, maliyeti düşük ve yüksek oranda hareketli sperm elde etmek kolaydır.

Yöntemin uygulanışı; Steril 15 ml’lik santrifüj tüpündeki semen üzerine (1 ml) özenli bir şekilde desteklenmiş Earle’s medyum (1,2 ml) yayılır. Bu şekilde 37 °C’de 45° açı ile bir saat inkübe edilir sonra tüp dik konuma getirilir. Ejakülat içinde bulunan spermier medyum içine doğru hareket ederler ve bekleme süresi sonunda üstteki 1 ml medyum+hareketli spermierden oluşan süspansiyon elde

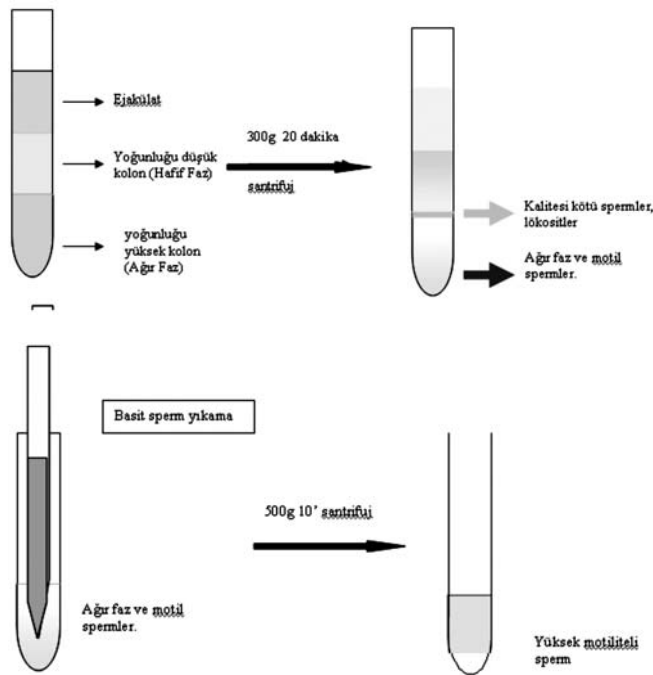
edilir. Sperm konsantrasyonu ve sperm fonksiyonunun değerlendirilmesi için bu süspansiyon üzerine 8 hacim Earle solüsyonu konur ve 500 g'de 5 dakika santrifüj edilir. Pellet 0,5 ml Earle medyumı ile tekrar süspanse edilir (1).



Yüzdürme metodu normozoospermik kişilerin semine uygulamada tercih edilebilir. İşlem sonrası motilite oranı %90'dan fazladır.

Yoğunluk farkı ile ayırma

Yoğunluk farkı ve santrifüjü temel alan tek veya daha fazla tabakadan oluşan yöntemdir (7). Yoğunluk tüpün dibinden yukarı doğru çıktıkça azalır ve en üst tabakanın üzerine ejakülat yayılır. Tek kolon kullanılıyorsa (discontinuous) yoğunluğu belli bu kolon üzerine ejakülat yayılır. Santrifüj işlemi 15–20 dakika sürer ve tüpün dibinde hareketli sperm yönünden zengin pellet toplanır. Pellet ayrılır ve basit yıkama işlemi sonrası yardımcı üreme tekniğinde kullanılmaya hazır hale gelmiş olur.



Bu yöntem uygulanırken ilk kullanılan solüsyon Ficol olmuş ve IUI, IVF ve ICSI yöntemlerinde kullanılmıştır. Sonra yaygın kullanım alanı bulan polivinilprolidon kaplı silika partiküllerden oluşan Percol olmuştur. Zamanla Nycondex, iohexol, yani radyoaktif madde omniopak kullanılmıştır.

En çok kullanılan sperm hazırlama yöntemleri basit yıkama yüzdürme ve yoğunluk farkı ile sperm ayırmadır. Bunların yanında;

Glass wool filtrasyon yöntemi:

Bu yöntem glass wool (8) ve Glass bead (9) ile dolu kolon üzerine semenin yayılması ile yapılmaktadır. Bu yöntemde Glass wool fiber 3 ml'lik şırınga içerisinde 3 mm derinlikte yerleştirilerek 15 ml'lik santrifüj tüpüne konulur. Semen örneği medyum ile yıkanarak pellet 0,5 ml medyum ile resuspanse edilir. Glass wool medyum ile yıkandıktan sonra yıkanmış semen örneği glass wool üzerine konulur (8). Hareketsiz olan sperm ve diğer hücreler glass woola yapışırlar. Motil sperm ise glass woola yapışmazlar. Burada kullanılan glass wool 15 mg dır veya glass bead tercih edilirse bunların her birinin çapı 75–10 µm'dır (2).

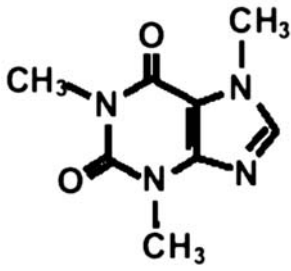
Motilitesi düşük ve oligospermik örnekler için ideal yıkama yöntemi değildir. Fakat ileri hareketli spermeleri ayırmak için iyi bir yöntemdir. Glass wool metodu swim up veya gradient ile (10,11), ayırma kadar etkili bir metoddur (12).

Sperm hareketliliğinin devamı için kullanılabilecek kimyasallar

Spermin hareketliliğinin uzun süre devam etmesi ve motilitenin artması için sperm bazı kimyasallarla muamele edilir.

CAMP'nin hidrolizini sağlayan fosfodiesteraz pentoksifilin ile inhibe olur hücre içi cAMP'yi arttırarak endojen ATP kullanımını kolaylaştırarak motiliteyi arttırdığı düşünülmektedir. 2-deoksiadenozin ise adenilat siklazı aktive ederek hücre içi cAMP düzeyini artırır. Bu da spermelerini motilitesi artırır. Spermin motilitesi hiperaktivasyonu (13) önemli oranda artmakla beraber fertilizasyon ve gebelik oranlarında gelişme olmadığı görülmektedir (14,15).

Sperm motilitesini uzun süre devam etmesini sağlamak için cAMP hidrolizini inhibe eden metil ksantin türevleri kullanılabilir. Bu sayede hücresel cAMP seviyesi ve buna bağlı olarak motilitede artış ve sperm fonksiyonlarında da artış gözlenebilir.

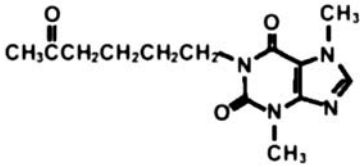


Kafein 1.3.7-trimetil-2,6-dioxopurin Gabers ve arkadaşları insan sperm motilitesinin kafein ile arttığını belirtmiş (16) ancak Harrison ve arkadaşlarının yatığı çalışmada ise sperm motilitesinin arttığı ancak sperm plazma

membranına zararlı etkilerinin olduğu belirtilmiştir (17).

Daha sonra yapılan çalışmalarda kafein ile inkübasyon sonucunda sperm motilitesinin arttığı ancak sperm fonksiyonunu gösteren zonasız hamster oositlerine penetrasyon testi sonuçlarının düşük yüzdede elde edildiği, fertilizasyon oranının düştüğü, embriyo gelişiminin azaldığı gösterilmiştir (14,18,19).

Pentoksifilin



Fosfodiesteraz inhibitörüdür. Pentoksifilin etkisiyle biriken cAMP, sperm kuyruğundaki protein fosforilasyonunu indükleyen cAMP

ye bağımlı kinazları stimüle eder, böylece sperm motilitesinde artış görülür. Kardiovasküler hastalığı olan kişilerde sistemik tedavisi için kullanılmaktadır (20). Pentoksifilin inkübasyonu ile hem dondurulmuş hem de taze semende sperm motilitesinde artış olmaktadır (21,22). Pentoksifilinin normozoospermik kişilerde etkili olmadığı ancak diğerlerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Sperm motilitesindeki artış ile birlikte akrozom reaksiyonunda da artış olduğunu belirten çalışmalar ve aksini söyleyen çalışmalar var-

dır (23,24). Pentoksifilinin sperm ve embriyo etkilerini görmek için yapılan hayvan deneyleri sonucunda zararlı olduğunu göstermişlerdir (25,26,27). Lacham-Kaplan Trounson ise embriyonik gelişime, spermin 3mM pentoksifilin ile kısa inkübasyonunda negatif etkinin olmadığını belirtmiştir (28).

Pentoksifilinin zararlı etkileri tartışmalı bir konudur. Fosfodiesteraz ailesi yedi enzimden oluşur. PDE1 ve PDE4 insan sperminde bulunmaktadır. Akrozom reaksiyonu ve motilite gibi sperm fonksiyonlarını stimüle eder. Yardımlı üreme uygulamalarında kullanmak için daha fazla çalışma yapılmalıdır (29).

Kallikrein

Son on yıldır sperm motilitesi ve fonksiyonu üzerine etkisi tartışılmaktadır. Prostata spesifik insan glandüler kallikreini seminal plazmada bulur ve doku kallikreininin 500 kat daha az etkilidir. Gerhard ve arkadaşlarının yaptığı çalışma inseminasyon programında kallikrein kullanıldığında sperm motilitesinde anlamlı artış olduğunu rapor etmişlerdir. Sevikal mukusta spermin aldığı yolun az ve gebelik oranlarının düşük olduğunu belirtmişlerdir (30).

Bikarbonat

Fallopian tube ten fazla miktarda salgılanan bikarbonat spermin respirasyonunu artırır, kapasitasyonu etkiler ve akrozom reaksiyonunu indükler. Fizyolojik değişiklikler olurken sperm hücrelerine Ca iyonunun akışı gereklidir. Yardımlı üreme tekniklerinde sperm hazırlamada kullanılan solüsyonlarda yüksek seviyede bikarbonat bulunması spermilerin ileri hareketini artırır (31-34).

Kaynaklar:

1. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. (1999) Fourth Edition. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
2. Geyter CD, Geyter MD, Meschede D, Behre H.M: Assisted Fertilization. Nieschlag E, Behre H.M (Eds): Andrology Male Reproductive Health and Dysfunction, 2nd edn, Berlin 2001, pp 337-364.
3. Hill D, Surrey E: The Andrology Laboratory. Infertility and Reproductive Medicine Clin of North Am 10:587-596, 1999
4. Taşçı AI, Samastı M: sperm processing, İnfertilitede Laboratuvar ve uygulamalar Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı Tıp Dizisi 1, 59-65, 1997)
5. Ford WCL: The roles of oxygen free radicals in the pathology of human spermatozoa: Implications of IVF. In: Clinical IVF Forum; Current Views in Assisted Reproduction (Edited by: Matson PL, Lieberman BA). Manchester University Press, UK 1990, 123-139
6. Mahadevan M, Baker G: Assessment and preparation of semen for in vitro fertilization. In: Clinical In Vitro Fertilization Edited by: Wood Ctrouson A. Springer -Verlag, Berlin 1984: 83-94
7. Bolton VN, Braided PR: Preparation of human spermatozoa for in vitro fertilization by isopycnic centrifugation on self-generating density gradients. Arch Androl 1984, 13:167-176.
8. Paulson J, Polakoski K: A glass wool column procedure for removing extraneous material from the human ejaculate. Fertil Steril 1977; 28:178
9. Daya S, Gwatkin RBL, Bissessar H: Separation of motile human spermatozoa by means of glass bead column. Gamete Res. 1987;17:375-380
10. Van der Ven HH, Jeyedran RS, Al-Hasani S, Tannerhoff A, Hoebbel K, Diedrich K, Krebs D, Perez-palaez M: Glass wool column filtration of human semen :relation to swim up procedure and outcome of IVF. Human Reprod 1988; 3:85-88

11. Katayama KP, Stehlik E, and Jeyedran RS: In vitro fertilization outcome: glass wool-filtred sperm versus swim up. *Fertil Steril* 1989; 52:670-672
12. Rhemrev J, Jeyendran RS, Vermeiden JP, Zaneveld LJ: Human sperm selection by glass wool filtration and two-layer, discontinuous Percoll gradient centrifugation. *Fertil Steril*. 1989; 51(4):685-90.
13. Imoedemhe DA, Sique AB, Pacpaco EL, Olazo AB: The effect of caffeine on the ability of spermatozoa to fertilize mature human Oocytes. *J Assist Reprod Genet*. 1992; 9(2):155-60.
14. Tournaye H, Janssens R, Verheyen G, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A: An indiscriminate use of pentoxifylline does not improve in-vitro fertilization in poor fertilizers. *Hum Reprod*. 1994; 9(7):1289-92.
15. Dimitriadou F, Rizos D, Mantzavinos T, Arvaniti K, Voutsina K, Prapa A, Kanakas N: The effect of pentoxifylline on sperm motility, oocyte fertilization, embryo quality, and pregnancy outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*. 1995; 63(4):880-6.
16. Garbers DL, Lust WD, First NL, Lardy HA: Effect of phosphodiesterase inhibitors and cyclic nucleotides on sperm respiration and motility. *Biochemistry* 1971, 10:1825-1831.
17. Harrison RF, Sheppard BL, Kaliszer M: Observations on the motility, ultrastructure and elemental composition of human spermatozoa incubated with caffeine. II. A time sequence study. *Andrologia* 1980, 12:434-443
18. Hammit DG, Bedia E, Rogers PR, Syrop CH, Donovan JF, Williamson RA: Comparison of motility stimulants for cryopreserved human semen. *Fertil Steril* 1989, 52:495-502.
19. Scott L, Smith S: Human sperm motility-enhancing agents have detrimental effects on mouse oocytes and embryos. *Fertil Steril* 1995, 63:166-175
20. Tournaye H, Devroey P, Camus M, Van der Linden M, and Janssens R, Van Steirteghem A: Use of pentoxifylline in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 1995, 10:72-79.
21. Yovich JM, Edirisinghe WR, Cummins JM, Yovich JL: Preliminary results using pentoxifylline in a pronuclear stage tubal transfer (PROST) program for severe male factor infertility. *Fertil Steril* 1988, 50:179-181
22. Lewis SEM, Moohan JM, Thompson W: Effects of pentoxifylline on human sperm motility in normozoospermic individuals using computer-assisted analysis. *Fertil Steril* 1993, 59:418-423.
23. Tesarik J, Mendoza C, Carreras A: Effects of phosphodiesterase inhibitors caffeine and pentoxifylline on spontaneous and stimulus-induced acrosome reaction in human sperm. *Fertil Steril* 1992, 58:1185-1189
24. Nassar A, Mahony M, Blackmore P, Morshedi M, Ozgur K, Oehninger S: Increase of intracellular calcium is not a cause of pentoxifylline-induced hyperactivated motility or acrosome reaction in human sperm. *Fertil Steril* 1998, 69:748-754.
25. Centola GM, Cartie RJ, Cox C: Differential response of human sperm to varying concentrations of pentoxifylline with demonstration of toxicity. *J Androl* 1995, 16:136-142.
26. Tournaye H, Van der Linden M, Van den Abbeel E, Devroey P, Van Steirteghem A: Effects of pentoxifylline on in-vitro development of preimplantation mouse embryos. *Hum Reprod* 1993, 8:1475-1480.
27. Tournaye H, Van der Linden M, Van den Abbeel E, Devroey P, Van Steirteghem A: Effects of pentoxifylline on implantation and post-implantation development of mouse embryos in vitro. *Hum Reprod* 1993, 8:1948-1954.
28. Lacham-Kaplan O, Trounson A: The effects of the sperm motility activators 2-deoxyadenosine and pentoxifylline used for sperm microinjection on mouse and human embryo development. *Hum Reprod* 1993, 6:945-952.
29. Ralf R Henkel and Wolf-Bernhard Schill, *Sperm preparation for ART, Reproductive Biology and Endocrinology* 2003, 1-22
30. Gerhard I, Roth B, Eggert-Kruse W, Runnebaum B: Effects of kallikrein on sperm motility, capillary tube test, and pregnancy rate in an AIH program. *Arch Androl* 1990, 24:129-145.)
31. Boatman DE, Robbins RS: Bicarbonate: carbon-dioxide regulation of sperm capacitating, hyperactivated motility, and acrosome reactions. *Biol Reprod* 1991, 44:806-813.
32. Foley CW, Williams WL: Effect of bicarbonate and oviduct fluid on respiration of spermatozoa. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967, 126:634-637
33. Brackett BG, Mastroianni L: *Composition of oviductal fluid*. (Edited by: Johnson AD, Foley CW). Academic Press Inc., New York 1974, 135-159.
34. Sabeur K, Meizel S: Importance of bicarbonate to the progesterone-induced human sperm acrosome reaction. *J Androl* 1995, 16:266-271

Sperm kriyoprezervasyonu ve ICSI başarısı üzerine etkisi

Uzm. Tıbbi Biyolog Bilge Özsaıt

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite Bilim Dalı, IVF Ünitesi

Giriş

Hücrelerin canlılıklarını kaybetmeden dondurulması ve saklanması işlemi kriyoprezervasyon olarak isimlendirilmektedir. İnsan spermlerinin dondurulması yolundaki ilk uygulamalar 1776 yılında yapılmış ve 1950'li yıllarda intrauterin inseminasyon ve dondurulmuş spermilerin kullanılması ile ilk gebelik elde edilmiştir (1). Günümüz teknolojisi ile yardımla üreme laboratuvarlarında embriyo ve gamet hücreleri başarı ile dondurulmakta ve çözülerek kullanılmaktadır. Sperm kriyoprezervasyonunun, özellikle şiddetli erkek infertilitesinin tedavisinde tartışılmaz bir yeri bulunmaktadır.

Sperm kriyoprezervasyonunun endikasyonları

Yardımla üreme tedavisi kapsamında gerekli olduğu durumlarda hastanın spermeleri dondurularak saklanabilmektedir. Bu teknik en yaygın olarak şiddetli oligozoospermi durumunda semenin, azoospermi durumunda da biyopsi örneklerinin dondurulması şeklinde uygulanmaktadır. Biyopsi ile genital kanallardan elde edilen testiküler ya da epididimal spermelerin kriyoprezervasyonunun yapılması, planlanan diğer tedavi sikluslarında bu örneklerin çözülerek kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Bu yaklaşım, hastaya uygulanan girişimsel operasyon sayısını azaltmaktadır. Yardımla üreme tedavisi kapsamında sperm kriyoprezervasyonunun uygulandığı diğer durumlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Sperm kriyoprezervasyonunun önemli yarar sağladığı bir diğer hasta grubu gonadotoksik tedavi (kemoterapi, radyoterapi) gören erkek bireylerdir. Kullanılan gonadotoksik ajanının dozu ve tedavi süresine bağlı olarak bazı hastalarda sperm üretimi geri dönüşümsüz olarak etkilenmekte ve bu nedenle azoospermi gözlenmektedir (2). Gonadotoksik tedaviye başlanmadan önce sperm para-

metrelerinin değerlendirilmesi ve sperm kriyoprezervasyonunun uygulanması "fertilitenin korunması" için bir alternatif sağlamaktadır. Bu hasta grubu içerisinde, ejakülat elde edilemeyen yetişkin ya da prepubertal hastalarda testiküler doku/testiküler sperm dondurulması uygulanabilmektedir (3). Ancak, prepubertal hastalarda testiküler dokunun dondurulması daha sonra doku transplantasyonunu ya da spermatidlerin in vitro maturasyonunu gerektirmektedir. Her iki işlem de rutin olarak klinik uygulamada yer alacak kadar kesin sonuçlara sahip değildir.

Donasyon amacı ile sperm örneklerinin arşivlenerek saklanması, sperm kriyoprezervasyonunun uygulandığı alanlardan bir diğeridir. "Sperm bankacılığı" olarak isimlendirilen bu uygulama ülkemizde yasal değildir. Ülkemiz ve diğer ülkeleri de kapsayacak şekilde sperm kriyoprezervasyonunun uygulandığı durumlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Sperm kriyoprezervasyonunun endikasyonları

1. Testiküler veya epididimal biyopsi sonrasında sperm kriyoprezervasyonu
2. Şiddetli oligozoospermi varlığında tedavi siklusu öncesinde kriyoprezervasyon
3. Yardımla üreme tedavisi esnasında erkek eşin tedavi merkezinde bulanamayacağı durumlar
5. İnfertilite ile ilişkili cerrahi uygulamalar öncesinde semenin kriyoprezervasyonu
6. Gonadotoksik tedavi öncesinde sperm kriyoprezervasyonu
7. Donasyon amacı ile sperm kriyoprezervasyonu ("sperm bankaları")

Türkiye ve diğer ülkelerde sperm kriyoprezervasyonunun uygulandığı klinik durumlar özetlenmiştir. Bu maddelerden sonuncusu olan sperm bankacılığı ülkemizde yasal değildir. Diğer yandan, yardımla üreme tedavisi esnasında erkek eşin tedavi merkezinde bulanamayacağı durumlarda sperm dondurulması tercih edilen bir uygulama değildir.

Sperm kriyoprezervasyonu hakkında yasal düzenlemeler

Sperm kriyoprezervasyonu dünyada çeşitli ülkelerde

farklı yasal uygulamalar veya sınırlandırmalar ile düzenlenmektedir. Genel olarak toplumların etik değerlerine göre şekillenen bu yasal düzenlemelere göre bazı ülkelerde sperm kriyoprezervasyonu tamamen yasal yaptırımlarla kontrol altına alınmış iken, bazı ülkelerde bu konuda herhangi bir yasa bulunmamaktadır. Ülkemizde, 2005 tarihli Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Yönetmeliğine göre, bireylerin tıbbi zorunluluk gerektiren durumları haricinde, diğer bir deyişle sperm bankaları oluşturacak şekilde, sperm dondurulması ve saklanması yasaktır (4).

Sperm dondurulurken mutlaka hastaya işlemin doğası hakkında detaylı bilgi verilmeli ve hastadan bu işlemi kabul ettiğine ve teknikler hakkında bilgilendirildiğine dair imzalı belge alınmalıdır. Bu belge hastanın örnekleri hakkındaki bilgileri içeren kriyoprezervasyon kayıt formları ile beraber arşivlenmelidir.

Sperm kriyoprezervasyon teknikleri

Kriyoprezervasyon, hücrelerin canlılığını kaybetmeden dondurulup saklanması işlemidir. Kriyoprezervasyonun başarılı olması, diğer bir deyişle canlılık oranının en düşük seviyede etkilenmesi, uygun dondurma koşullarının sağlanması ile ilişkilidir.

Herhangi bir dondurma işlemine başlanmadan önce örneğin hazırlanması gerekmektedir. Sperm, hastanın infertilite nedenine bağlı olarak, ejakülattan, epididimisten ya da testislerden elde edilebilir. Ejakülattan elde edilen sperm, direkt semen halinde ya da sperm hazırlığı sonrasında hücre süspansiyonu şeklinde dondurulabilir. Benzer şekilde, testis biyopsisi sonrasında doğrudan testiküler doku dondurulabildiği gibi, doku diseksiyonu ve sperm hazırlığı sonrasında hücre süspansiyonu şeklinde de dondurma yapılabilir.

Kriyoprezervasyon sürecinde sperm, maruz kaldığı ortamda başta osmotik basınç ve buz kristallerinin kontrolsüz olarak meydana gelmesi olmak üzere birçok faktör hücre stresine ve ölümüne neden olabilmektedir (5). Bu nedenle, eğer kriyoprezervasyon laboratuvarında yeni bir teknik olarak oturtuluyorsa, dondurma protokollerinin uygun sonuçları verecek şekilde dikkatlice düzenlenmesi gerekmektedir. Kullanılan protokollere ek olarak, hücre stresinin ve ölümünün az seviyede tutulması için "kriyoprotektan" olarak isimlendirilen kimyasal solusyonlardan yararlanılmaktadır. Kriyoprotektanlar temel olarak hücre

içi buz kristallerinin oluşumunun engellenmesi ve hücre dışına su çıkışının (osmolarite) kontrol altına alınması için kullanılmaktadır (5). Sperm dondurulmasında ilk kullanılan ve günümüzde de en yaygın olarak tercih edilen kriyoprotektan gliseroldür. Diğer yandan, Yolk Buffer (lipoprotein, fosfolipid, kolesterol karışımı), dimetil sülfoksit (DMSO), şekerler (sükroz, rafinoz), makromoleküller (HSA) ve bunların gliserol ile kombinasyonları da kullanılmaktadır.

Kriyoprezervasyon sürecinin başlangıcı, hazırlanan örneğin kriyoprotektan ile birleştirilmesidir. Sperm dondurulmasında kriyoprotektan kullanımı embriyo ve oosit dondurma sürecinde olduğundan daha az karmaşıktır. Eğer ticari ürün kullanılıyorsa, üretici firma tarafından önerilen yöntem kullanılabilir. Ancak, elde edilen sonuçlara göre yöntemde değişimler de yapılabilir. Genel olarak, hücre süspansiyonları dondurulurken örnek eşit hacimde kriyoprotektan ile birleştirilir. Kriyoprotektan damla damla eklenir ve her damladan sonra örnek yavaşça pipetleterek karıştırılır. Daha sonra kriyoprotektanın özelliğine göre belirlenen bir süre (10-15dk), dengelenme amacı ile oda ısısında beklenir. Daha sonra dondurma işlemine geçilir.

Günümüze kadar birçok sperm dondurma yöntemi geliştirilmiştir. Ancak, yapılan araştırmalar genellendiğinde bir tekniğin diğerine karşı kesin bir üstünlüğünün olduğu gözlenmemiştir (6,7). Bu nedenle kesin basamaklara sahip standart bir dondurma ve çözme tekniğinden söz etmek mümkün değildir. Kullanılan yöntemler arasında en yaygın olarak tercih edilenler, sıvı azot buharında yavaş dondurma, kontrollü cihazlarla dondurma ve hızlı dondurmadır. Bu üç yöntemin birbiri arasında en temel farklılığı kullanılan soğutma hızıdır.

Sıvı azot buharında yavaş dondurma yönteminde, sıvı azot buharından yararlanılmaktadır. İzolasyonlu bir kutu içerisinde bulunan sıvı azotun yaklaşık 2cm yukarısına yerleştirilen yatay bir düzenek üzerinde örnekler 1 saat süre ile soğumaya bırakılırlar. Sıvı azot buharının bu yükseklikteki soğutma hızı yaklaşık olarak 20-40 °C/dk'dır (8). Bu süre sonunda örnekler doğrudan sıvı azota daldırılarak dondurulurlar. Örnekler, kullanılabilecek kadar sıvı azotta saklanırlar. Kontrollü cihazlarla uygulanan dondurma işleminde, prensib sıvı azot buharında uygulanan dondurma yöntemine benzemektedir, ancak farklı olarak bilgisayar donanımlı sistemler kullanılmaktadır. Hızlı dondurma yöntemi

minde ise örnek ya doğrudan sıvı azota daldırılmakta ya da kontrollü cihazlarda daha yüksek bir soğutma hızı kullanılmaktadır.

Şiddetli oligozoospermisi olan ya da testis biyopsisi sonrasında az sayıda sperm elde edilen hastalarda uygulanabilecek daha detaylı bir teknik, spermlerin boş zona pellusida içerisinde toplanması ve dondurulmasıdır (9). Ancak bu teknikte hastanın eşinin oositleri kullanılmaktadır ve uygulanabilmesi için oosit sayısının yürümekte olan yardımcı üreme tekniklerinin başarısını etkilemeyecek kadar fazla sayıda olması gerekmektedir.

Dondurulan spermin çözülmesi

Örnek, soğutma hızına bağlı olarak ya 37°C'de ya da oda ısısında çözülmemektedir. Sıvı azot buharında dondurulan örnek için oda ısı tercih edilmektedir. Örnek çözüldükten sonra kriyoprotektanın uzaklaştırılması amacı ile yıkama solusyonu ile yıkanır ve sonrasında doğrudan kullanılabilir.

Kriyoprezervasyon ve çözme sonrasında canlı spermlerin oranı dondurma tekniğinin başarısı, örneğin uygun şekilde hazırlanması ve spermlerin kalitesi ile ilişkilidir (1,5,10). Çözme işleminden sonra değerlendirilen vitalite oranları, kriyoprezervasyon öncesinde yapılan analizlerin sonuçları ile karşılaştırılarak vitalite kaybı (canlılık oranı) hesaplanır. Çözülmenin hemen ardından yapılan vitalite değerlendirmesi bize kriyoprezervasyon sonrasındaki canlılık oranını verirken, takip edilen belli sürelerde yapılan analizler yaşam süresinin nasıl etkilendiği hakkında bilgi vermektedir.

Spermlerin çözülmesi sonrasında gözlenen en belirgin özellik azalmış motilitedir. Kriyoprezervasyon-çözme sonrasında motilitede ortalama %50 (11), sperm kinetiğinde ise %30 oranında azalma (12) olduğu belirtilmektedir. Diğer yandan, yapılan çalışmalarda özellikle infertil hastalarda normal morfoloji oranlarında azalma olduğu ve DNA kırımlarında artış olduğu belirlenmiştir (13). Bu nedenle, özellikle az sayıda sperm bulunan örnekler dondurulurken kullanılan yöntemlerin çok iyi düzenlenmiş olması büyük önem taşımaktadır (10).

Sperm kriyoprezervasyonu ve ICSI

Kriyoprezervasyon sonrasında çözülen örneğin kalitesi uygun ise (ileri hareketli sperm sayısı, normal morfoloji yüzdesi) intrauterin inseminasyon veya yardımcı üreme tekniklerinden in vitro fertilizasyon uygulanabilir. Ancak genelde, yardımcı üreme laboratuvarlarında kriyoprezervasyonu yapılan örnekler ya biyopsi sonrasında elde edilen spermlerdir ya da sperm konsantrasyonu düşük olan ejakülat örnekleridir. Bu tip örnekler çözüldükten sonra canlı sperm seçimi yapılmakta ve ICSI ile fertilizasyon gerçekleştirilmektedir. Kriyoprezervasyon-çözme sonrasında motil sperm mevcut ise canlı sperm seçimi oldukça kolay olmaktadır. Motil spermlerle gerçekleştirilen ICSI sonrasında fertilizasyonun ve iyi kalite embriyo gelişiminin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (14). Ancak kriyoprezervasyondan önce ileri hareketli sperm oranı çok düşük ise ya da hiç yoksa çözme sonrasında da motil sperm bulma oranı oldukça düşük olmaktadır (10). Motilitenin olmadığı örneklerde canlı spermleri tespit etmek için, hiposmotik ortamlardan yararlanılabilir (HOS testi). Petri kabında yapılan bu testte ters-mikroskop altında, canlı olduğu belirlenen spermler mikroenjeksiyon pipeti ile toplanmakta ve yıkama mediumunda yıkandıktan sonra doğrudan ICSI için kullanılmaktadır.

Yardımla üreme tekniklerinde taze ve dondurulmuş spermlerin kullanılmasının karşılaştırıldığı çalışmalarda fertilizasyon, embriyo gelişimi ve gebelik oranları arasında çok farklı sonuçlar bulunmaktadır (14-17). Ancak, fertilizasyonun ve embriyo gelişiminin sağlanması için öncelikle canlı spermin seçilmesi gerekmektedir.

Sonuç

Günümüzde, sperm kriyoprezervasyonu yardımcı üreme tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Kriyoprezervasyonun başarılı olması, çözme sonrasında canlı sperm oranının yüksek olması ve fertilizasyon, iyi kalite embriyo gelişimi ve gebelik oranlarının uygun olması anlamına gelmektedir. Başarının sağlanması için kriyoprezervasyon protokollerinin en uygun şekilde düzenlenmesi ve kullanılması gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Royere D, Barthelemy C, Hamamah S, Lansac J. Cryopreservation of spermatozoa: a review. *Hum Reprod Update* 1996; Nov-Dec;2(6):553-9.
2. Howell SJ and Shalet SM. Testicular function following chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2001;7:363-369
3. Hovatta O. (2003). Cryobiology of ovarian and testicular tissue. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(2):331-42.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Üremeye yardımcı tedavi merkezleri yönetmeliği. 2005 (www.saglik.gov.tr)
5. Woods EJ, Benson JD, Acqa Y, Critser JK. Fundamental cryobiology of reproductive cells and tissues. *Cryobiology* 2004;48(2):146-56.
6. Paras L, Freisinger J, Esterbauer B, Schmeller N, Szlauer R, Jungwirth A. Cryopreservation technique: comparison of Test yolk buffer versus SpermCryo and vapour versus computerised freezing. *Andrologia* 2008;Feb;40(1):18-22
7. Stanic P, Tandara M, Sonicki Z, Simunic V, Radakovic B, Suchanek E. Comparison of protective media and freezing techniques for cryopreservation of human semen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; Jul;91(1):65-70.
8. Yildiz C, Ottaviani P, Law N, Ayearst R, Liu L, McKelvie C. Effects of cryopreservation on sperm quality, nuclear DNA integrity, in vitro fertilization, and in vitro embryo development in the mouse. *Reproduction*, 2007;Mar;133(3):585-95.
9. Cohen J, Garrisi GJ, Congedo-Ferrara TA, Kieck KA, Schimmel TW, Scott RT. Cryopreservation of single human spermatozoa. *Hum Reprod* 1997;May;12(5):994-1001.
10. AbdelHafez F, Bedaiwy M, El-Nashar SA, Sabanegh E, Desai N. Techniques for cryopreservation of individual or small numbers of human spermatozoa: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2009; Mar-Apr;15(2):153-64
11. Nallella KP, Sharma RK, Allamaneni SS, Aziz N, Agarwal A. Cryopreservation of human spermatozoa: comparison of two cryopreservation methods and three cryoprotectants. *Fertil Steril* 2004; Oct;82(4):913-8
12. Keel BA, Webster BW, Roberts DK. Effects of cryopreservation on the motility characteristics of human spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1987; Sep;81(1):213-20.
13. Donnelly ET, Steele EK, McClure N, Lewis SE. Assessment of DNA integrity and morphology of ejaculated spermatozoa from fertile and infertile men before and after cryopreservation. *Hum Reprod*. 2001;Jun;16(6):1191-9.
14. Konc J, Kanyó K, Cseh S. Deliveries from embryos fertilized with spermatozoa obtained from cryopreserved testicular tissue. *J Assist Reprod Genet* 2006;23(5):247-52.
15. Aoki VW, Wilcox AL, Thorp C, Hamilton BD, Carrell DT. Improved in vitro fertilization embryo quality and pregnancy rates with intracytoplasmic sperm injection of sperm from fresh testicular biopsy samples vs. frozen biopsy samples. *Fertil Steril* 2004;82(6):1532-5.
16. Wu B, Wong D, Lu S, Dickstein S, Silva M, Gelety TJ. Optimal use of fresh and frozen-thawed testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic patients. *J Assist Reprod Genet* 2000;22:389-394.
17. Ben-Yosef D, Yorgev L, Hauser R, Yavetz H, Azem F, Yovel I, Lessing JB, Amit A. Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1999;14(7):1794-801.

Spermin Şifresi: "RPMNAFMVW"

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi

"Quam Vehiculum Spiritus cujusdam summe volatilis ac animal, conceptioni, i.e. Ovo Faemineo contactum vitaliem imprimentis"

Nadir Bulunan Kitaplar Dükkânı

Adrian Harrington'un "Nadir Bulunan Kitaplar Dükkânı", antika meraklılarının hiç sıkılmadan bütün günlerini geçirebilecekleri, eski eser satıcılarıyla dolu, Londra'daki Kensington Church Street üzerinde, Melon Place'nin hemen köşesinde yer alır. Bu bölge, Londra'nın "en fazla ziyaret edilen yerler" listesinin üst sıralarındaki yerini yıllardır korumaktadır. Adrian Harrington'un küf kokan rafların-

kitabın adı "Catalogue & Description of the Natural and Artificial Rarities"dir. Kitabı, araştırmamızın başlangıç noktası yapan neden, içerisinde Nehemiah Grew'e [1641-1712] ait bir mektubun da bulunmasıdır. Mektup, üremeyle ilişkin bilimsel düşüncüyü 19. yüzyılın ortalarına kadar bölecek olan savaş çizgilerini çekmesi bakımından önemlidir.

1660'lar, düşünürlerin yalnızca buluş yapmakla ilgilenmeyip, aynı zamanda bilimsel dernekler de kurarak buluşlarını desteklemeye başladıkları yıllardır. Londra, işte bu değişikliklerin merkeziydi. Royal Society of London, yani Londra Kraliyet Akademisi, 1664'de derneğin sekreterinin belirttiği gibi "amacı; kullanmak ve uygulamak, doğayla ilgili bilgileri, gözlem ve deneylere dayanarak iletirmek olan, doğal bilgiyi geliştirmek için bir grup yaratıcı ve bilgili insanın oluşturduğu" bir kurumdur. Kral II. Charles'in desteğiyle ama ne yazık ki ilgisizliğiyle kuruldu-



Resim 1: W. Rawlins tarafından basılan, N. Grew'e ait 1681 yılına ait kitap. Kapak yazısı "N.Musaeum Regalis Societatis or a Catalogue & Description of the Natural and Artificial Rarities belonging to the Royal Society and preserved at Gresham Colledge." (1)

dan birinde, üzerinde Royal Society'nin kurucusu Daniel Colwal'ın resmi bulunan ve günümüzdeki değeri yaklaşık 2.500 Euro olan ilginç bir kitap dikkat çeker (Resim 1). Londra'da 1681 yılında W. Rawlins tarafından basılan bu



Adrian Harrington Rare Books London Est. 1971

ğu ilk günlerinde bile demek 200'den fazla üyeye sahipti. Kurumun yayın organı ise Philosophical Transactions'dır (Felsefi Tutanaklar). 1665'den başlayarak neredeyse her ay çıkan, 24 sayfadan ibaret ve o zamanlar altı pense satılan saygın bir dergidir. İlk çıktığında sahibi ve editörü, Royal Society'nin de sekreteri olan Henry Oldenburg'du (Cobb 2006).

Mikroskop 17. yüzyılın sonlarında Hollanda'da icat edilmişti. Kadında Graff folliküllerinin kâşifi olan De Graff'ın, 1673 Nisanı'nda, Oldenburg'a gönderdiği bir mektup, bilim tarihinde yeni bir dönemin de başlangıcını yazıyordu: "Savaşın gürültüsü dolayısıyla beşeri ve felsefi çalışmaların buradan henüz uzaklaştırılmadıklarını kolayca anlayabilmeniz için, size şimdi Leeuwenhoek adında çok marifetli bir kimsenin mikroskop aracılığıyla ne başardığını bildireceğim". Hollandalı van Leeuwenhoek (Resim 2), aslında ne bir doktor, ne de öğrenciydi. Kırk bir yaşında,



Resim 2: Antony van Leeuwenhoek (2)

kumaşçı dükkânında kumaş, düğme ve kurdele satıyordu. Akademik bir eğitimi yoktu. Ama zamanla, Avrupa'nın her yerinden gelen ziyaretçilere evindeki ufak mikroskobu ile görsel ziyafetler çekerek, Royal Society'nin en üretken üyelerinden biri olacaktı.

Leeuwenhoek'un neden bir mikroskop kullanmaya başladığını hiç kimse bilemez (Resim 3). Büyük olasılıkla sattığı kumaşların dokusunu incelemek istemişti. Ya da yaratıcılığını ve el becerisini kullanmak hevesindeydi. Her ne olursa olsun bu esnaf, araştırmalarına devam ederek Philosophical Transactions dergisine düzenli olarak birtakım mektuplar göndermeyi sürdürdü. Ancak, Leeuwenhoek'un asıl atağı, 1676'nın ilkbaharında biberin neden

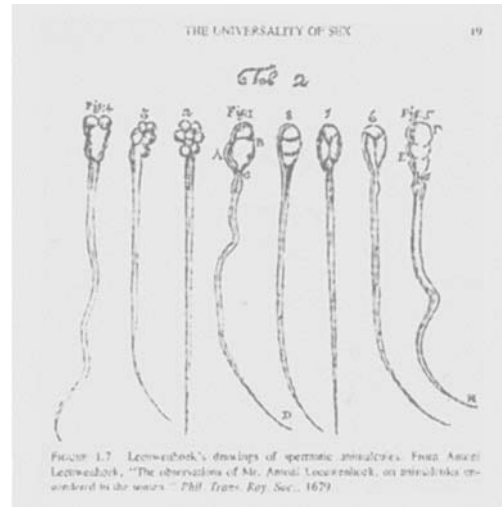


Resim 3: İlk mikroskopik incelemeler.

acı olduğunu araştırması sırasında gerçekleşti. Eğer bunu ortaya çıkarsaydı, Uzakdoğu'dan ithali gereken biberin yerine, daha ucuza mal olabilecek bir ürün de bulunabilecekti. Oysa O'nun tek mercekli basit mikroskobunun X150'lik büyütmesi altında gördükleri, çok farklıydı: Bunlar kendi ifadesiyle "bir bitin gözünün uzunluğunun onda biri kadar küçük hayvancıklardı". Gerçekten de tek hücreli protistaları ilk tanımlayan Leeuwenhoek olmuştur. Philosophical Transactions'da yazının yayınlanmasının takiben Royal Society "olağandışı" şeklinde yorumladığı bu bulgulardan o kadar heyecanlanmıştı ki, Henry Oldenburg kendisine değişik beden sıvılarına da bakmasını ve bulgularını kanıtlamasını istedi. Şimdi sıra, biber suyundan çok daha gizemli bir şeye gelmişti:

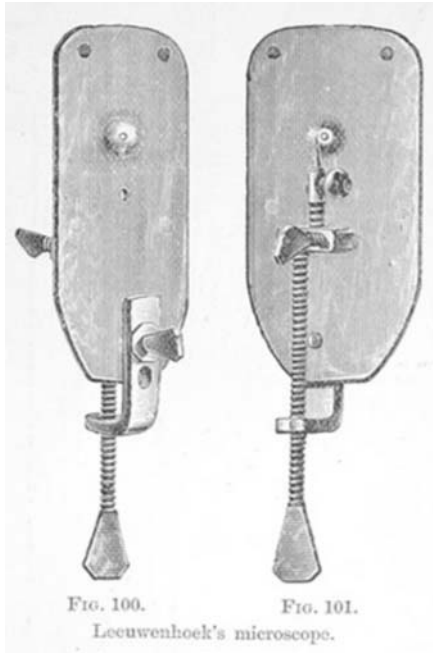
İnsan Menisi

"...bu meni kendi açısından herhangi günahkâr bir yolla elde edilmemiştir, karı-koca ilişkisinde doğanın ona



Resim 4: 1678 yılında Philosophical Transactions'da yayınlanan, Antony van Leeuwenhoek'a ait değişik hayvan spermleri (3).

verdiğinin fazlası kullanılmıştır.” Leeuwenhoek bu sözleri söyleyerek, bilim tarihinin en önemli buluşlarından birini gerçekleştirmesinde zamanın inançlarına ters düşecek bir harekette bulunmadığına Royal Society’i ikna etmeyi başarır. Meniyi, eşi Cornelia ile ilişkisi sırasında, ejakulasyonu takiben “altı nabız atışından” daha kısa bir süre sonra alır ve bir kapiller tüpe koyarak mikroskobuna takar. Parlak mum ışığının mercekten yansıyan titrek görüntülerini aynen şu ifadeyle tanımlar: “...çok sayıda canlı hayvan-



Antoni van Leeuwenhoek'un ilk kez kullandığı basit mikroskobu. Mercek, üst plakadaki küçük deliğe yerleştiriliyordu. İncelencek nesnenin, deliğin hemen yanındaki demirin ince ucuna oturtulması gerekiyordu. Nesne, burgu ve mengene kullanılarak hareket ettiriliyordu. Aletin tümü yaklaşık 8 cm uzunluğundadır. Mercek, kor halindeki camdan çekilen çubuğun küçük bir damla biçiminde uzatılıp sonra mücevherci cılasıyla cilalanmasıyla yapılan minik bir cam küreden oluşmaktaydı. Ama parlak güneş ışığı, bakanın gözünü son derece yormaktaydı. Cisimdeki en ufak bir oynama, zaten dar olan görüş alanından hemen çıkmasına yol açtığı için, mikroskobik incelemeler çok zahmetli bir işlemdi (4).

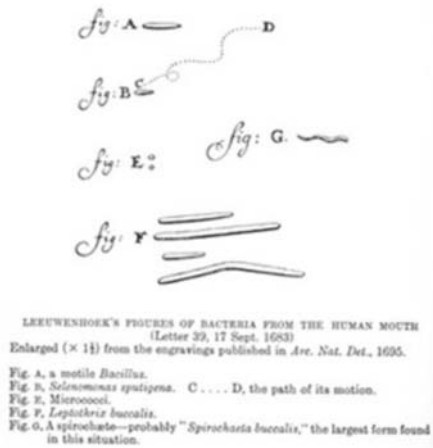
cıklar... gövdeleri yuvarlak ama önde künt ve arkada bir nokta durumunu alıyor ve uzun ve ince bir kuyruğu buluyor. Hayvancıklar yılanbalıklarının suda yüzerken yaptığı gibi kuyruğun yılan benzeyen bir hareketiyle ilerliyorlar” (Cobb 2006) (Resim 4).

Leeuwenhoek meni ile ilgili ilk gözlemlerini her zamanki gibi Philosophical Transactions’a gönderir. Ancak makale ulaşmadan 2 ay önce Oldenburg ölmüş, editörlük işine Nehemiah Grew bakıyordu; şu “Nadir Bulunan Ki-

taplar Dükkanı”nda bir yazısına rastladığımız bilim adamı! Grew, bulguları önce kuşkuyla karşıladı. Öyle ya, o zamana kadar benzerin mutlaka benzeri doğurmayacağı, farelerin tahıldan üredikleri ya da böceklerin çürüme sonucu ortaya çıktıkları gibi düşünceler henüz terk edilmeye başlanmış ve bunun yerine üremenin kadın yumurtası içinde zaten var olan öğelerin bir araya getirilmesiyle gerçekleştiği inancı gündemdeyken, biri ortaya çıkıyor ve menideki hayvancıklardan bahsediyordu. Bunun üzerine Grew, merakları gidermek üzere Leeuwenhoek’dan köpek ve at gibi hayvanların da menilerine bakmasını önerdi. Leeuwenhoek da, hemen mikroskobunun başına geçerek çalışmalarına başlar ve 1678’in mart ve mayıs aylarında Philosophical Transactions’a bununla ilgili gözlemlerini gönderir. Artık her şey çok açıktı. Grew, menideki bu hayvancıkların doğrudan üremeyle ilgili olduklarını kabul etti. –“Meni, dölleme yeriyle, yani kadın yumurtasıyla yaşamsal bir temasta bulunan çok hafif ve değişken belli bir özün aracıdır.” diyerek, görüşünü ortaya koyar.

Grew, yumurta-merkezli üreme ile çelişen bu durumu, “Catalogue & Description of the Natural and Artificial Rarities” kitabının sayfalarında, özgün Latincesi “Quam Vehiculum Spiritus cujusdam summe volatilis ac animalis,

PLATE XXIV



Leeuwenhoek’in ağız ortamındaki bakterileri gösteren çizimleri.

concepcioni, i.e. Ovo Faemineo contactum vitaliem imprimantis” olan ve “menin, dişinin yumurtası olan embriyonun maddesi üzerine yaşamsal bir damga vurduğu” anlamına gelen ifadeyle perçinler. İşte, spermin oositi idare eden ve onu yeni bir yaşama hazırlayan gizemli baş aktör olduğu hakkında geçmişten gelen ilk intibalar bunlardı!..

İlerleyen yıllarda Leeuwenhoek, köpek ve tavşanları inceleyerek, küçük hayvancıkların başlangıçta düşünüldüğü gibi peniste üretilmekten çok uzak olarak, testislerin içinde neredeyse her yerde bulunabileceklerini kanıtlar. 1683'e gelindiğinde olayı iyice açıklamıştır: -"İnsan yumurtadan gelmez, erkek sperminde bulunan küçücük bir hayvancıktan gelir!."

İşte, Adrian Harrington'un "Nadir Bulunan Kitaplar Dükkânı"nda bulduğumuz eserindeki günümüzden 320 yıl önceye ait bilgiler, spermin canlıların soyunun devam etmesindeki önemini ilk sinyallerini zihnimize yerleştirdi. Sperm, benzer bir canlıdan yine benzerini oluşturuyor ve bunu yaparken de embriyo üzerine "damga" vurmaktaydı. Grew burada "damga" ifadesini son derece bilerek kullanmıştı. Hiç kuşkusuz konunun moleküler detayları hakkında fazla bir bilgisi yoktu. Elindeki sınırlı kaynaklar başlıca doğa ve ruhun fiziksel temellerini savunan Aristotelesçi görüşlerden ibaretti. Yıllarca yaptığı gözlemlerin O'nda uyandırdığı kanı, buydu: "Spermin embriyoya bilgi taşıdığı." Daha çok yakın tarihlerde, Wayne State Üniversitesi'nden Stephen Krawetz'in geçtiğimiz yıllarda ortaya çıkardığı, spermatozoanın içinde bekleyen RNA'ların sessiz sedasız biçimde embriyoya taşıdıkları "şifreler", tam 3 asır önce fark edilmişlerdi. Grew'in anlatmak istediği bu taşınan "bilgi" ne olabilirdi? Daha doğrusu, hücreleri çoğalmaları, diğer ifadeyle yaşamaları için zorlayan ve nesiller boyunca spermin içinde taşınan bu "Yaşamın Sırrı" ne olabilirdi?

Yaşamın Sırrı

İlginçtir ki, araştırmamızın bu noktasında aradığımız sorunun izlerini, Londra'daki bir duvar levhasında bulduk.



Resim 5: Eagle Pub'in dış duvarında, DNA'nın keşifleri Francis Crick ve James Watson anısına asılı amblem (5).

Levhada yazan aynen şuydu: "YAŞAMIN SIRRI". Asılı olduğu yer ise Eagle Pub adında, Cambridge'de Bene't Street üzerinde yapılmış, sık ziyaret edilen bir mekândı. Burayı ilginç kılan özellik, bir zamanlar Cambridge Üniversitesi'nin Fizik Bölümü olarak hizmet veren ve 1874 yılında 7. Devonshire dükü William Cavendish'in yardımlarıyla kurulmuş olan "Cavendish Laboratuvarı" ile aynı semtte yer alıyor olmasıdır. Cavendish laboratuvarı ise, DNA'nın mucidi olan Francis Crick'in bir zamanlar fizik eğitimi aldığı okuldu. Yakın olması nedeniyle Crick, öğle yemeği için sık sık Eagle Pub'a giderdi.



Cambridge'de Eagle Pub'ın cepheden görünüşü. Kapının yanında, meşhur "anı levha" görülmekte.

İşte, yine 1953'ün bir şubat gününde Crick, Amerikalı genç bir biyolog olan en yakın arkadaşı James Watson ile birlikte laboratuvardan koşarak çıktı, müdavimi olduğu Eagle Pub'a girdi ve barda oturanlara "Dostlar, yaşamın sırrını buldum!" diye bağırdı. Crick'in kendine özgü tutumuna alışmış olan dostları dışında, çok az kişi buna inandı. Crick, yıllar sonra bu anı şöyle açıklıyor: "O ilk şaşkın bakışları unutamıyorum, gerçi bilim dünyasındaki şaşkınlığın geçmesi yıllar aldı."

Aslında hemen hepimiz, 1953'den beri, James Watson ve Francis Crick'in DNA molekülünün neye benzediğini ve kendisini nasıl kopyalayarak bir kuşaktan diğerine bilgi aktardığını açıklayan kanıtları ile yetiştik. Philosophical Transactions editörü Grew de, bize nesiller arasındaki bu aktarımın spermier aracılığıyla yapıldığını söylemekteydi. Oysa 1870'lere gelindiğinde, embriyo hücresinin oluşturulmasında oosit ve sperm hücrelerinin eşit katkıda bulundukları kesinleşti. Tabii ki yaprak bitleri, hiç erkeklerle olmaksızın sadece dişilerin partenogenetik bölünmeleriyle üreyebilirler. Ama eğer bu üreme şekli bir avantaj sağlamış olsaydı, bugün tüm canlılarda yaygın olan eşeyli üreme değil, partenogenetik üreme olurdu. Demek ki,

spermin oosite taşıdığı ve oluşacak yeni hücrenin çok güçlü olmasını sağlayan “bir şeyler” olmalıydı...

Sperm ve oositin ortak katkılarıyla eşeyli üremenin başarılı olmasının nihai açıklaması, bu tip üremenin yavruların genetik değişkenliğini fazlasıyla artırması ve değişkenlik artışının da hayatta kalma savaşında çok sayıda avantajı beraberinde getirmesidir. Aynen hastalıklara karşı du-



Bilimin en önemli buluşlarından birini gerçekleştirdiklerinde Crick 36, Watson ise 24 yaşındaydı. Watson, aldığı bursla Prof. Crick'in asistanı olarak Cambridge Üniversitesi'nde çalışıyordu.

yarlılıkta azalmanın yıllar süresince gelişmesinde görüldüğü gibi (Mayr 2000). İyi de, burada aklımızı karıştıran bir soru henüz cevaplanamadı: Madem ki oosit partenogenetik üremeyi tercih etmedi, o halde spermden ne bekliyor olabilir?

İlginçtir; Francis Crick, “Life Itself: Its Origin and Nature” (Yaşamın Kendisi: Yaşamın Kökeni ve Doğası) adlı kitabında, Dünya'daki yaşamın ileri bir uzay uygarlığından gelen bir uzay gemisinden bırakılan mikroorganizmalarla başladığını savunmuştu. Hemen arkasından da kişisel fikirlerinin “spekülatif” olduğunu itiraf eden Crick, kimi zaman yanılabilceğini de şu sözlerle kabul etmişti: “Her zaman, her şeyi doğru bilen bir kimse, belli ki pek bir şey yapmamıştır” (6). Her ne olursa olsun, Crick'in bile nesillerin sürmesinde sadece DNA'ya dayanan bir izahtan tatmin olmaması, bizlerin, hücrelerin çoğalma gayretlerinin altında yatan gizli kalmış nedenleri araştırma merakımızda ne kadar haklı olduğumuz konusunda ikna etmeye yetmişti.

17 mart 1953'te Crick 12 yaşındaki oğluna şöyle yazdı: “Sevgili Michael; Watson ve ben muhtemelen çok önemli bir keşif yaptık. Şu an biz DNA'nın bir kod olduğuna inanıyoruz. Yani, bazların sıralanışı diğer bir genden bir geni farklı yapar. Artık doğanın genlerin kopyasını nasıl

yaptığını görebilirsin. Çünkü iki zincir iki ayrı zincire ayrılırsa her bir zincir yeni bir zincir yapar. Adenin daima Timidin, Sitozin ise daima Guanin ile birleşir. Diğer bir deyişle; biz esas kopyalama mekanizmasını bulduğumuzu düşünüyoruz. Bizim heyecanlı olduğumuzu anlayabilirsin.” (7).

“- Deoksiribo Nükleik Asit tuzu için bir yapı önermek isteriz...”

Bu mektubu yazmadan önce keşiflerini Eagle Pub'da ilk kez duyuran iki bilim adamının 1953 yılında Nature dergisinde 900 kelimeden oluşan makalelerinin yayınlanmasıyla bilim adına önemli bir karanlık bölüm de aydınlanmış oldu. Makale şöyle başlıyordu: “Deoksiribo Nükleik Asit tuzu için bir yapı önermek isteriz...” Buna göre DNA; adenin, guanin, sitozin ve timin olarak adlandırılan 4 tane kimyasal bileşenden oluşuyordu. Bunlar da belirli çiftler halinde bir arada bulunmaktaydı. Ama nasıl ve ne şekilde idiler?

Bunun üzerine Watson ile Crick, molekül şekillerine göre kartonlar kestiler. Tıpkı yapboz oyununda olduğu gibi bu karton parçalarının hangisinin hangisine uygun olduğunu araştırdılar. Deneye deneye, DNA'nın sarmal oluşturacak şekilde modelini yaptılar. Sonuç mükemmeldi. Çünkü başlangıçtan o güne dek DNA hakkında bilinen her şey yaptıkları bu modele tıpatıp uygulanabiliyordu (8). Spermin oosite taşıdığı bilgi, işte bu iplikçiklerin içinde gizlenmiş olmalıydı. Ama iş sanıldığı kadar basit işlemiyordu. Tek başına bırakılan DNA iplikçikleri hiçbir zaman kendi kendilerini çoğaltmadılar. Bir şeylerin çoğalma emrini vermesi gerekiyordu. Bu emir nereden geliyor olabilir?

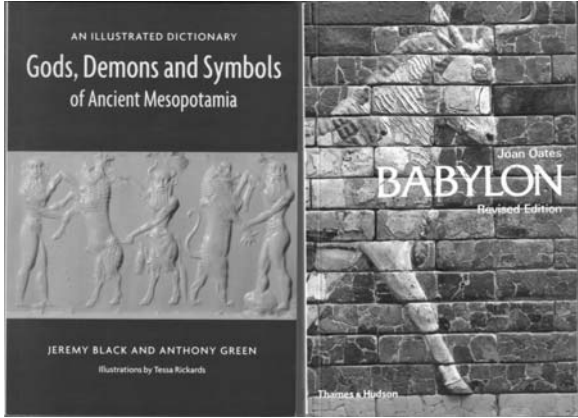
“Yaşamın sırrını delmek için DNA'nın yapısının belirlenmesi şarttır”. Bu sözler James Watson'a ait. Watson, DNA'nın yapısını belirledi ama nasıl oluyor da kendi kendini çoğaltabiliyor olduğunu izah edemedi. DNA, bilgileri depolayan ama kendi başına kullanışlı bir şeye dönüştüremeyen bir temel eleman olarak görünmektedir. DNA, referans merkez elemandır, ama baş aktör nedir? Nasıl oluyor da kendi kendine ikiye bölünüyor?

Watson ve Crick bize DNA'nın bir molekül, bir makromolekül olduğunu; yani birbirine bağlı milyarlarca atomdan oluştuğunu söylediler. DNA'mız birbirine sarılmış bir çift iplikçikti. Birbirine sarılmış bu bir çift iplikçik ile 1953 yılında tanışmış olduk. Acaba DNA'nın yapısı ile gerçek-

ten de ilk kez mi tanışıyorduk? Sakın bu şema daha önce-
leri de biliniyor olmasın?...

Kadim Sümer Bilimi

Bunu araştırmak üzere yazılı kaynaklara baktığımızda karşımıza Cambridge Üniversitesi McDonalds Arkeoloji Enstitüsü'nden Dr. Joan Oates'in 1979 yılında basılan; "Babylon" adlı kitabı çıktı (Resim 6,7). Kitabın 167. sayfa-



Resim 6: Joan Oates'in 1979 yılında basılan; "Babylon" yani "Babil" adlı kitabı.

sında birbirine sarılmış iki yılan motifi dikkat çeker. Motif, bir taş vazodan alınmış. Stephen Herbert Langdon ise "The Mythology of All Races: Semitic" adlı kitabının 285. sayfasında 88 numaralı resimde bu figürü çizim deseninde yorumlamakta (Resim 8). Zecharia Sitchin (2000), resimde görülen çift sarmallı yılan motifinin aslında Sümer tanrı-krallarından doğa ve fertilité tanrısı olarak bilinen Ningişzidda'yı tarif ettiğini önermekte. Demek ki üreme konusunda kaynağa inmek için kadim Sümer'e, ya da kendi halkının söylediği gibi Şumer'e, gitmemiz gerekiyor; çünkü bu uğraşların kayıtlara geçirilmesi ilk orada, Sümer'de başladı (10). Malum, tarih Sümer'le başladı..

Ningişzidda daha ileriki yıllarda Mısır tanrısı Tod olarak yazılarda geçer, Yunanlılar ise Hermes olarak bahsederler. Her nasıl anılırsa anılsın, O'nu ilginç kılan, arasındaki Sarmal Yılanlar amblemi olmuştur. Ningişzidda aslında EN.Kİ'nin oğludur. EN.Kİ de Sümer tanrılarında olup, yılan-bakır-şifa-genetik konularıyla ilişkilendirilir. İşte, her ne kadar sadece yoruma dayandırılrsa da, ilk "üreme-genetik" kavramıyla aslında günümüzden 4000 yıl önce karşılaşırız!

Sümerler; M.Ö. 3500 - M.Ö. 2000 yılları arasında, medeniyetin beşiği olarak bilinen "Muhafızların Ülkesi"nde,



Resim 7: Babylon kitabındaki yılan sarmalı figürü (9).

yani Mezopotamya'da yaşamışlardı. Fırat ve Dicle arasında kalan "Nehirler Arasındaki Topraklar; Mezopotamya"da ortaya çıkan sayısız medeniyetin de temelini yine Sümerliler atmıştır. Ayrıca yazı ve astronomi de ilk kez Mezopotamya'da bu Şinar diyarında ortaya çıkmıştır (11).

Sümerlere ait bütün bu bilgileri; 1845'de İngiliz arkeologların, bu günkü Irak sınırları içerisinde yer alan, Asurluların başkenti Ninova'da yaptıkları kazılar sonucunda, MÖ 688-627 yılları arasında hüküm sürmüş Babil Kralı Asurbanipal'in büyük kütüphanesinin yıkıntıları arasında



Resim 8: Birbirine sarılmış yılan motifinin bir yorumu.

buldukları tabletlerden edinmekteyiz. British Museum görevlisi George Smith bu kırık tabletleri bir araya getirip, ilk defa The Chaldean Genesis (Yaratılışın Kalde Yorumu) adıyla bir kitapta 1876 yılında yayınladı. Benzer şekilde 1902'de Almanlar da kazılar yaptı ve aynı tarihsel değer-
de tabletler çıkardılar. Bu tabletlerin çevirileri ise 1902'de, yine British Museum'dan olan L.W. King tarafından The Seven Tablets of Creation (Yedi Yaratılış Tableti) adlı kitap-

ta toplandı. Kalde Yorumu'nun Asurca versiyonu olan bu kitap günümüzde Enuma Eliş, diğer adıyla "Yaratılış Destanı" olarak bilinmektedir (Sitchin 2007). Bu tabletleri British Museum'da görebilirsiniz. Tabletler, bir zamanlar astronomi ve matematik konularında insanların ne kadar çok çalıştıklarını ve neredeyse şimdi bildiklerimizin aynısı bilgiye sahip olduklarını göstermesi bakımından önemlidir. Diğer yandan Sümer dilinin deşifre edilmesine de büyük katkısı olmuştur.

Tabletlerin izi bizi Philadelphia'daki "Pennsylvania Arkeoloji ve Antropoloji Müze Üniversitesi"ne götürdü. Burası, arkeoloji konusunda dünyanın en ünlü 10 müzesinden biridir. Müzede Sümerce ve Akadca yazılmış 30 000'in üzerinde kil tableti görmek mümkün. Biz de araş-



Resim 9: En eski tıp metinleri, günümüzden yaklaşık 5000 yıl önce bir Sümer hekiminin üzerine yazdığı kil tabletlerde karşımıza çıkar (12).

tırmamızda, bu tabletler arasında günümüzden yaklaşık 5000 yıl önce bir Sümer hekimi tarafından yazılan en eski tıp metnini bulduk (Resim 9).

Metin, Sümerlilerin özellikle sodyum klorür ve potasyum nitrat ile çalışmalar yaptıklarını ortaya koyar. Ayrıca, karaciğer, göz, solunum yolları hastalıkları, ateşlenme, gonore, gece körlüğü, kulak hastalıkları, böbrek taşları, şok ve çeşitli mikrobik hastalıklar konusunda da birikimleri vardı. Vücut ateşinin ölçülmesinde ve nabız saymakta ustalaşmışlardı. Tedavi de ise yine son derece tutarlı yollarla ilaç uygulayabiliyorlardı. Kısacası Sümerler tıp konusunda oldukça ileri düzeyde bilgiye sahip olmalıydılar. Daha önce bahsettiğimiz EN.Kİ için Sümerler BUZUR ifadesini kullanmaktaydılar ki bunun anlamı "gizleri çözen" dir. Sitchin bize Enuma Eliş'in Sümerce versiyonunda geçen "Dolanmış Yılan" ifadesinin EN.Kİ'yi ifade ettiğini ve

bu konulardaki bilgi ve sembolünü oğlu Ningişizda'ya miras bıraktığını önerir. Sümer silindir mühürlerinde sık olarak karşımıza çıkmakta. Bugün de tıp ve şifanın sembolü olarak dolanmış yılanlar ambleminin kullanılıyor olması ilginçtir. Sitchin (2000), dolanmış yılanın DNA'nın çift sarmal yapısını tanımladığını ileri sürer.

Sümer metinlerinin deşifre edilmesi ile üreme hakkındaki şaşırtıcı bilgiler edinmekteyiz. Hatta laboratuvar şartlarında bir çocuğun dünyaya getirilişinin çok açık biçimde seçilebildiği bir figür, biraz hayal gücümüzü kullanarak ilk tüp bebek denemesi şeklinde de yorumlanabilir! (Resim 10) (Sitchin 2001).

Üreme konusunda daha eski bir başka kaynak ne yazık ki yok. Ama DNA'nın çift sarmal yapısının bütün çağlarda



Resim 10: Sümer mühürlerinde bulunan bu figür, laboratuvar kapları bulunan ve yeni doğmuş bir çocuğu tutup kaldıran bir tanrıçayı göstermekte.

merak konusu olduğu da şüphe götürmez. Metinlerden, Sümerlerin DNA'nın üremedeki öneminden haberdar oldukları anlaşıyor.

O dönemki bilgileri çerçevesinde, en az bu günkü kadar üreme konusunda fikir üretmiş olmaları, hayret vericiydi. Dolayısıyla da, gametlerin "ölümsüzlük sırrı" konusundaki araştırmalarımızı, tarihin derinliklerinde araştırmanın yanlış olmayacağı kanısına kapıldık.

MÖ 1000 sıralarında Eski Mısırlılar da, kuluçkadaki yumurta içinde civciv gelişimini, bir başka omurgalı canlı olan memeli embriyosunun gelişimi ile karşılaştırabiliyorlardı (Mayr 2008). 19. yy başlarına geldiğimizde ise August Weisman'ın (1834-1914) "Biyolojik Ölümsüzlük" fikri akılları karıştırdı (Alberts 2002). Weisman'a göre germinal hücreler gelişimin erken dönemlerinde vücut (soma) hücrelerinden ayrı yaşamaya başlamaktaydılar. Dolayısıyla da beden iki farklı plazmadan oluşuyor olmalıydı: vücut geliştirecek somatoplazma ile nesilden nesile aktarılan germ plazması. Germinal plazma hücrenin çekirdeğinde

yer almaktaydı. Bu, vücudun tamamının gelişmesine yetecek materyal taşıyordu. Hücre bölünürken, kendine lazım olan maddeleri alıp, ileride o yönde geliyordu. Örneğin kalp hücresi olacaksa, germinal plazmanın sadece kalp için gerekli kısmını alıyordu. Gametler ise vücut hücrelerinden gelişmiyordu, bunlar anne-babadan gelirken, onların germ plazmalarıyla geliyorlardı. Ve bu plazmayı da aynen koruyarak, nesilden nesile taşıyorlardı. Yani Weisman “ölümsüz germinal plazma”dan bahsediyordu. Her ne kadar günümüzde plazmanın kalıtımı diye bir olayın olmadığı anlaşılmışsa da, ileride “Ölümsüz Genlerin Kalıtımı” için bir görüş sağlamış olması önemlidir.

Gerçekten, yakın tarihli çalışmalar da insan sperm hücrelerine spesifik ve rasgele olmayan tarzda kromozom yapılanması göstermiştir (Mudrak & Zalensky). Buna göre her kromozomun hücre içerisinde tercih ettiği bir yer vardır ve kromozomların birbirlerine göre konum almaları gelişigüzel değildir. Boyama problemleri kullanılarak yapılan FISH, kromozom X ve kromozom 6'nın tercihan sperm çekirdeğinin ön kısmında, kromozom 18'in sperm kuyruğunun yanında, kromozom 13'ün ise rasgele yerleştiklerini göstermiştir. Ayrıca, hücrelerin %90'ında kromozom 1'in nükleusun ön yansını, kromozom 2'nin %80'i ve kromozom 5'in %85'inin ise arka yarısı tercih ettikleri bulunmuştur. Kromozom 2, 6, 7, 16, 17, X ve Y için de çekirdek içinde tercihli yerleşimlerin bulunduğu gösterilmiştir. Tüm memelilerde, cinsiyet kromozomlarının akrozoma en yakın yerde toplanmış olması ve fertilizasyon sırasında da büyük olasılıkla yumurtaya giren ilk kromozomlar olmaları önemlidir. Bu yerleşim şekli, eutherian memelilerden sırasıyla 170 ve 130 milyon yıl önce ayrılmış olan monotreme ve marsupial memeliler arasında korunmuştur. Bu da, sperm çekirdeği içinde kromozomların yerleşimlerinin fonksiyonel bir önemi bulunduğu na dair hipotezi kuvvetle destekler.

Aslında olayın detayları son zamanlarda ortaya konulabilirdi. Weisman'ın dediğine benzer şekilde, ovum sperm ile birleşmeden önce glükोजen, RNA konsantrasyonu, inküzyon cisimlerinin yoğunluğu ve yolk konsantrasyonuna göre iki kutup bölgesine ayrılır: animal ve vegetal. Böylelikle hücre bölünmesiyle organogenez de şekillenmiş olacaktır. Tam bu sırada da bazı hücreler, bölünmeden sonra bünyelerinde gerekli malzemeleri depolayarak gamet olarak kalmak üzere bir kenara ayrılırlar. İleride gonadal kabbartıya göç edip, ebedi konaklarında inzivaya çekileceklerdir. Bencil gametler! İyi de bu gametler neden ölümsüz kalıyorlar? Ya da ölmemek için neden bu kadar direniyorlar? Nedir bayrak yarışı gibi ileriki nesillere aktardıkları mesaj? Öyle ya, ancak çok önemli bir kargoları olmalı ki, tüm olumsuz çevre koşullarına karşın, milyonlarca yıldır yaşamaya devam edebilsinler. İşin gizemli bir yanı olmalı

ki, binlerce yıldır insanoğlu aralıksız olarak bu konu üzerinde kafa yormuşlardır. Eğer bu insanların ölümsüz gametler fikrine nereden geldiklerini ortaya çıkarabilirsek, belki günümüz moleküler detaylarının arasında boğulmaktan kurtulup, neye çabaladığımızı da anlayabiliriz.

Gençlik Pınarı'nın Peşinden Koşanlar

"Hatırlar mısın, sen doğduğunda ağlıyordun ve etrafındaki herkes gülüyordu.

Öyle bir hayat sür ki,

sen öldüğünde herkes ağlasın,

senin yüzünde ise anlamlı bir gülümseme olsun." (Bilim Teknik Yeni Ufuklar Nisan 2003)

Bu satırlar M.Ö. 9. yüzyıla ait eski bir tapınak yazıtından (Xsenius) alınmıştır. Ölümsüzlüğün mutluluğunun, binlerce yıl öncesinde de arandığını göstermesi bakımından dikkatimizi çekti. Demek ki çok önceleri de yaşamın sırları merak konusuydu.

Titian'ın “Kutsal Aşk ve Dünyasal Aşk” adlı resminde çizdiği Pinar, ölümsüzlük arayışında bize yol gösteren eser oldu. Herkesin bildiği gibi bu Pinar'dan, ebedi gençlik ve-



Resim 11: Tiziano Vecellio (Titian)'ın 1514 tarihli “Sacred and Profane Love” yani “Kutsal Aşk ve Dünyasal Aşk” tablosu (13).

ren sular akmaktadır! Bunun üzerine biz de, tablodan yola çıkarak, “Yaşam Pınarı”nın ne olduğunu araştırmaya başladık (Resim 11).

Önce, Miami Egyptoloji Derneği'nin yöneticisi olan Aaron DuVal'in, 1998 yılında medya kuruluşlarına geçtiği bir habere rastladık. Buna göre Miami açıklarındaki Bimini Adası'nda bir süredir devam eden araştırmaların sonunda, ileri bir medeniyetin izleri olduğunu düşündükleri, son derece şaşırtıcı kalıntılar, tabletler, kabartmalar, hiyeroglifler ve çizimler ortaya çıkarmışlardı (Candan 2005). Bimini adası, antik dönemlere ait bazı sırları barındırıyor olabilir.

Devam eden araştırmalarımız bizi, İtalya doğumlu İs-



Resim 12: Peter Martyr de Angleria tarafından yazılmış “Decade de Orbe Novo” kitabı (14).

panyol tarihçi olan Peter Martyr de Angleria tarafından yazılmış 1530 tarihli bir kitabına yöneltti (Resim 12). Kitap, “The Bernardo Mendel” koleksiyonundaydı. Kitabın kapağında aynen “De Orbe Nouo Petri Martyris ab Angleria Mediolanensis Protonotarij Cesaris senatoris decades ... Compluti apud Michaeli d’ Eguia Anno M.D.X.X.X.” yazısı görülmektedir. Sayfalarını karıştırdığımızda ise, Martyr’in Papa 10. Leo’ya yazdığı şu satırları bulduk: “Hispaniola’dan 325 fersah uzaklıkta, Ananeo diye bilinen Boyuca adlı bir adada, iç kısımlarına girenlerin anlattıklarına göre, suları içildiğinde yaşlılara gençlik veren sıra dışı bir pınarın olduğunu söylüyorlar. Ve Kutsal Efendimiz bunların öylesine, aceleyle söylenmiş sözler olduklarını düşünmesinler; çünkü taht odasında bu sözler gerçek olarak yayıldı; hem de öylesine resmen yayıldı ki, bilgelik ya da servet bakımından saygınlıklarıyla sıradan insanlardan ayrılan birkaç kişi arasında bile doğru oldukları kabul ediliyor...”

Martyr’in bahsettiği “gençlik pınarı”, kendisinden 1 yıl önce, Yeni Dünya’yı keşfeden Kolomb ile birlikte seyahat eden Ponce de Leon adlı kâşif tarafından fersah fersah aranmıştı. Aslında Amerika’nın keşfi konusunda bize anlatılanlar da oldukça farklıydı. İşin gerçeği, kâşiflerin Hindistan’a ve onun zenginliklerine giden yeni bir deniz yolu aramaları sırasında Amerika keşfedilmemişti. İspanya kralı Ferdinand ve kraliçesi Isabel’in, özellikle gençlik pınarını, suları yaşlıları gençleştiren ve sonsuza dek genç kılan, Cennetteki bir kuyudan fışkıran büyümlü bir pınarı bulma arzuları böyle bir göreve neden olmuştu (Sitchin 2002).

Kolomb ve adamları Hindistan açıklarındaki adalar olduklarını sandıkları toprağa ayak basar basmaz, suları “yaşlıları tekrar genç kılan” efsanevi Pınarı aramak için bu

toprakları keşfe koyuldular. Ele geçirdikleri yerlileri, Pınarın yerine ait sırları açıklamaları için sorguladılar. Yaşam Pınarı’nın esas meraklısı, keşif ekibinde bulunan Ponce de Leon idi. Leon, yerlilerden öğrendiği gibi bu pınarın yaşlıları gençleştirme özelliği olduğu haberini kral Ferdinand’a gönderir göndermez, kral 1512 yılında, Leon baş-



Ponce de Leon’un keşif gezilerini anlatan sayfa (20).

kanlığında bir ekibi bu esrarengiz adaya; Miami açıklarındaki Bimini adasına gönderdi. Halka açıklanan görev altın ve değerli madenlerin bulunması olmasına rağmen, gerçek hedef Ebedi Gençlik Pınarının bulunmasıydı. Bahamalar’daki yüzlerce ada arasından Bimini adasını bulana dek araştırmalar sürdü. Her bir derenin suları tadıldı ve içildi. Ama belirli bir etki gözlenmedi. Bu sırada çıktıkları bir sahil şeridindeki yerliler, aradıkları nehrin burada olabileceğini söylediler. İşte Leon’un keşfettiği bu sahil şeridi, bu gün Florida eyaleti olarak tanınmaktadır. Leon, kaynağı Bimini’de, nehri de Florida’da bulmaya niyetliydi. Ne yazık ki bu serüven, Ponce de Leon’un bir yerlinin okuyula öldürülmesiyle son buldu. Ama Son Gün’ün gelmesini erteleyebilecek bir ilacın ya da iksirin bireysel arayışı bitmedi.

Grek tarihçi Olynthus’lu Callisthenes’in tutanaklarından, Büyük İskender’in de yaşam pınarının peşinde olduğunu anlamaktayız. Callisthenes, İskender tarafından, Asya seferindeki olayları kaydetmesi için görevlendirilmiş, ancak İskender’i kızdırdığı için hapse ölmüştü. Hikâyeye

göre İskender Mısır'ı fethettikten sonra denizi geçmek için, suların ortasına kurşun ve erimiş maddelerden bir duvar yaptırır. Ama öncü olarak gönderdiği bazı esirler tam duvarın orta yerine geldiklerinde, dalgalara kapılıp ölürler. İskender de bunun üzerine duvarı geçmekten korkar ama öte yakasındaki “karanlığı” keşfetmekten vazgeçmez. Bunun üzerine dolambaçlı yollara saparak, çölün kenarındaki Muşas dağına varır. Bu sırada karşısına çıkan bir melek



PRESBITERI IOHANNIS sive ABISSINORUM IMPERII

Pedester John'un 1603 yılına ait mistik ülkesinin haritası. Önceleri Hindistan olduğu sanılan bu imparatorluğun daha sonra Afrika'da Etiyopya bölgesi olduğu anlaşılmıştır. Hiç yoksul insanın yaşamadığı ülkenin sınırları içinde, 6 mil yeraltında seyrettikten sonra, haritada Borno lacus olarak gösterilmiş Borno gölüne dökülen Nijer Irmağı özellikle belirtilmiştir. Bu gölün Yaşam Suları içerdiğine inanılmıştır. Günümüzde bunu doğrulayacak hiçbir delil yoktur (21).

O'na “Arap diyarında içinde bir hazine var. Orada “Hayat Suyu” denilen su pınarı da var; ve ondan içen, bir yudum bile olsa, asla ölmez” der. İskender, ordusundaki Matun adlı bilgeden, o yerin “sağ taraftan doğduğunda güneşin üzerinde uzandığını” öğrenir. Matun rehberliğinde bu Karanlık Yeri aramaya koyulurlar. Bu sırada Matun, ışık versin diye elinde taşıdığı bir taş yere bıraktığında karşısında bir kuyu belirir. Her nasılsa, yıkamak için bu kuyuya daldırdığı kurumuş balıkların canlandığını görünce Matun da suya girer ve yıkanır. Buranın “Hayat Suyu Kuyusu” olduğuna karar verip, sudan içer. Matun artık Daima Genç biri olmuştur. Geri döndüğünde yaşadıklarını İskender'den saklar. Ama İskender Matun'dan şüphelenip, kuyuyu kendisi aramaya koyulur. Tam bulacağı sıradayken bir ses onu

durdurur. Korkan İskender de aramalarından vazgeçer. Bu hikâyenin MÖ ikinci yüzyıla kadar uzanan çok sayıdaki versiyonundan anlaşıldığı kadarıyla, böyle bir yaşam pınarı olmalıydı.

1145 yılında, Alman psikopos Freising'li Otto, Chronicon adlı eserinde, Suriye'nin Akdeniz kıyısındaki Gebal kasabasındaki psikopos Hugh, ya da diğer adıyla rahip John'un, Papa'ya, Yaşam Pınarı'ndan bahsettiğini yazar. 1095'de başlayan ilk haçlı seferiyle birlikte, takip eden seferlerde de gizli hedefin bu sular olduğu söylenmektedir. Şövalye John Maundeville'nin “Rahip John'un Kraliyet Mülkü” başlıklı bir yazısında, Hindistan civarında bir bölgede Çakıllı Deniz denilen bir yerdeki, Milsterak adasından bahsedilir. Burada bulunan kuyulardaki suyun, içenleri canlandırıp, gençleştireceğini yazar.

Sümerliler ve onların Mezopotamya'daki takipçilerinin de yaşam, hastalık ve ölüm meseleleri ile yakından ilgilendikleri bilinmektedir. Uruk (Erek) kralı Gılgamış gibi insanlar, ebedi gençlik sağlayan bazı mineralleri aramışlar-



Gılgamış rolünü Max Ryan'ın oynadığı 2006 Fransız yapımı “Gilgamesh” filminin afişi. Filmin konusuna göre; Tanrıça Ishtar, acımasız tavırlarıyla sadece halkın değil tanrıların da nefretini toplamış olan Uruk Kralı Gılgamış'ı öldürmesi için gücüyle ün salmış Enkidu'yu yaşadığı bataklıktan çıkarır. Ancak olaylar tanrıçanın planladığı gibi gitmez Gılgamış Enkidu'yu yener. Gılgamış'ın gücüne hayran kalan tanrıça Ishtar O'na aşkınlık ilan eder fakat kral tarafından reddedilince deliye döner. Bu defa da babası Anu'dan Gılgamış'ı öldürtmesini ister. Gılgamış çareyi ölümsüz olduğuna inanılan Utnapishtim'de arar. Utnapishtim ve karısı krala yardımcı olurlar ve ölümsüzlüğün denizin dibindeki bir bitkide olduğunu anlatırlar. Gılgamış denizin dibine yaptığı yolculukta bitkiyi bulur fakat kaybeder. Yolu yeniden Ishtar'la kesişen Gılgamış ölümsüzlüğü değil aşkı bulmuştur (22).

dır. Günümüzde esasen on iki tablet üstüne yazılmış Ak-kadca nüshası sayesinde bilebildiğimiz, Sümerlilerin destansı Gılgamış Destanı'nda, Dingir Gılgamış'ın ölümsüz olmak için yaptığı uğraşları, dokunaklı bir biçimde anlatılmıştır. Buna göre Gılgamış, "ŞEM" diyarında tanrısı Utnapiştim'den hayallerindeki şeye ulaştığını öğrenir. Utnapiştim ona, ölümü erteleyebileceği bir yol önerir ve Hayat Bitkisinin yerini açıklar. "İnsan yaşlanınca gençleştiren"dir bu bitkinin adı:

Utnapiştim ona, Gılgamış'a dedi:

"Buraya kadar geldin, zorlukla güçlükle.

Sana verdiğimle mi diyarına döneceksin?

Sana Gılgamış, saklı bir şey açık edeceğim;

Sana tanrıların sırrını diyeceğim;

Bir bitki bu,

kökü sanki dikenli yemiş çalısı gibi.

Dikenleri funda asmasının gibi,

ellerini dalayacak. Eğer ellerinle alabilirsen, Yeni Hayat seni bulacak."

Bu bitki su altında yetişiyordu, belki de bir kuyuda veya pınarda. Gılgamış, zafere ulaşmıştır, bitkiyi alır. Ama kadere bakın ki, geri dönüş yolunda bir yılan bitkinin kousunu alır ve sessizce gelerek bitkiyi kapıp, götürür. Belki bu gerçekten de gençleştirici bir bitkiydi ama sonunda gençleşen Gılgamış değil, yılan olmuştur! Uruk'a eli boş dönen ise Gılgamış... (Sitchin 2001,2007).

Yaşam Pınarı & Meni

Bütün bu arayışlar boşuna mıydı? Hayata gözlerimizi açmamız gerçekte ölümün de başlangıcı haberini mi veriyordu? Ölümsüz bir canlı olamaz mıydı? Oysa biz ölmekten önce spermimiz kaçıp, kendilerini oositin içine atıyor ve de canlarını kurtarabiliyorlar! Aslında her canlıda hayatta kalmanın sadece "dürtüsü" vardır. Eninde sonunda bütün çok hücreli canlılar ölmeye mahkûmdurlar. Tek istisna; bakteriler gibi tek hücreli canlılardır! Gerçekten de bakteriler potansiyel olarak ölümsüzdürler, çünkü ancak diğer organizmalar tarafından yenmedikçe ya da kazaya uğramadıkça ölmezler. Bir bakteri 24 saat içerisinde 200 milyar, birkaç gün içerisinde ise dünyanın ağırlığı kadar birey meydana getirebilir. Eğer bir Amip'in bölünecek büyüklüğe eriştiği anda sitoplazmasından bir parça kessek,

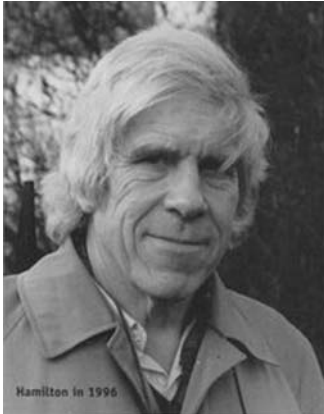
amip bölünmesini durdurur, yarasını onarır ve tekrar büyümesine devam eder. Benzer şekilde tam bölünmeden önce yine bir parçasını koparsak, tekrar aynı olay yineler ve amip hiç bölünmeden ve de hiç ölmeden bu böyle sonsuza kadar devam eder gider. 600 gün bu deneme yürütülmüş ve yaşlanma görülmemiştir (Demirsoy 2000). Ama çok hücreli canlılar ölmekte ve geride "Naaş ya da Leş" bırakmaktalar. Oysa tekhücreli canlılar bölündükleri zaman ya da çoğaldıklarında herhangi bir atık bırakmazlar, dolayısıyla kural olarak sonsuza kadar bölünebildikleri için de ölümsüzdürler. Demek ki ölüm, çokhücreli yaşama geçişle ortaya çıkan ve ödenmesi gereken bir bedeldir. Ama sadece gametler, dolayısıyla spermiler de bu bedeli ödemeksizin, kendilerini yenileyip, yaşamlarını sürdürürler. Zaten bizim aradığımız da, bunun nasıl başarıldığıydı.

Çokhücreli canlıların ilk ailesi Volvox'lardır. Bunlar binlerce kamçılı hücrenin bir arada yaşamasıyla karakterize küre biçiminde canlılardır. Bir önceki aşamada 16 hücreli Pandorina'ları ve 32 hücreli Eudorina kolonilerini görüyoruz. Bunlar bölündüklerinde geride hiç artık bırakmaksızın yeni bir koloni yaşamı oluştururlar. Bir anlamda, kazaya uğramadıkları müddetçe ölmekten, sürekli bölünerek hayatta kalabilirler. Ama ne zaman ki Volvox tipi bir koloni oluşturdular, bazı hücreler arka kısımlarında "Generatif Kutup" adını verdiğimiz bölünme yeteneğini saklayan hücreler haline geldiler. Koloninin diğer hücreleri bölünme güçlerini yitmişlerdir. İşte, üreme yeteneğini kaybeden bu hücreler "Vücut Hücreleri" adını alırlar. Generatif kutuptaki bölünebilen hücreler bölünerek çoğalırlar ve vücut hücrelerini patlatarak etrafa saçılırlar. Böylelikle yeniden bir koloni oluşturarak varlıklarını devam ettirebilirler. Geride sadece vücut hücrelerine ait artık kalmıştır. İşte, özelleşmiş üreme hücrelerinin ortaya çıkışı böyle başladı. Çok hücreli yaşam, en azından bazı hücrelerin, burada üreme hücrelerinin, yaşamlarını devam ettirebilmelerine fırsat yaratmıştır. Doğa bir kez yakaladığı bu şansa sıkı sıkı sarılmıştır. Öyle güzel bir fırsat ki, bu taktiği şimdi biz insanlar hiç bozmadan devam ettirmekteyiz. Ancak, biraz dikkat edersek buradaki şanstı sadece gametlerin yararlandığı dikkat çeker. Vücudumuz toprak olsa bile, gametler bizden sonraki nesillerde var olmaya devam etmektedirler. Ama yapılan çalışmalar, sonraki nesillere miras bırakılan şeyin kesinlikle hücrenin sitoplazması olmadığını ortaya koymuştur. Ne kültür, ne dans ne de mizah, müzik veya ideolojiler insanı sonsuza dek yaşama şansını artırmaz. Miller (2000), bu faktörlerin hepsinin bireyin hayatta kalmasından çok üreme şansını artırdığı görüşündedir. Diğer bir ifadeyle genlerin yaşamını sürdürmesi açısından önemlidirler (Ridley 2009). Genlerin varlıklarını devam ettirebildikleri tek yer, gametlerdir. Embriyonun daha ilk birkaç günü içerisinde kendilerini vücut hücrelerinden soyutlayarak, gametlerin içerisinde korumaya alırlar. Zamanı gelince de, aynen Volvox örneğinde olduğu gibi yerlerinden ayrılıp, yeni bir ortamda yaşamlarına devam ederler.

Madem ki ne Ponce de Leon, Büyük İskender ve Rahip John'un ne de Gılgamış'ın sırlarına erişemedik, o halde kaçış yok, beden hücrelerimiz günün birinde ölecektir.

Beden hücrelerimiz diyoruz, çünkü spermlerimizdeki kalıtsal malzemelerimiz çevreden aldıkları sinyallere uygun olarak edindikleri kazanımlar neticesi daha iyi şartlarda varlıklarını sürdürebiliyorlar. Bu kazanımlarını yeni yavrularda tekrar tekrar zenginleştirip, doğayla eşgüdümlü simbiyotik bir var oluş sergileyebiliyorlar. İyi de, bu zenginlikleri üzerine biriktiren “ŞEY” ne? Öyle ya, başlangıçta bir şey olmalı ki, yeni kazanımları üzerinde biriktirebilsin. Daha doğrusu neyin birikeceğini seçebilsin. Kaldığımız yerden, yaşamı sürekli kılan bu “ŞEY”i bulma yolculuğumuza devam edelim. Yani, “ben yaşayayım da, bedenim ölse” diyen şeyi! Bu noktada ister istemez, mevcut vücudun yaşamı pahasına, kendisini gelecek nesillere çoğalarak taşıyan genlerimize yönelmek zorunda kalıyoruz. Bu gen her ne ise, bireyin hayatta kalmasını değil üremesini öngörmeli.

Yaptığımız araştırmalar, gen merkezli gelişimin önde gelen savunucuları olarak George Williams ve William Hamilton isimlerini karşımıza çıkardı. Arşiv taraması sırasında Oxford Üniversitesi tarafından yayınlanan Oxford Uni-



Gen merkezli gelişimin önde gelen savunucuları olarak William Hamilton.

versity Gazette’sinin 129. volümünün 4518. sayısından, William Hamilton’un Oxford Üniversitesi’nde, “American Philosophical Society”e 1999 Haziranında üye olduğunu bulduk. Burada zooloji alanında Royal Society profesörü ve aynı zamanda New College’de araştırmacı olarak çalışmaya başlamıştı (15). AIDS virüsü üzerine çalışmış ve bunun, Afrika’daki polio aşılama sırasında bulaştığını 1950’lerde ilk kez göstermişti. Aynı yılın Ocak ayında iki arkadaşıyla birlikte Kongo ormanlarına dalan Hamilton, yüksek ateş ile acele Londra’ya döner, ama komplikasyonları neticesi hayatını kaybeder. Hamilton’dan daha fazla bir şeyler öğrenmek amacıyla, Oxford Üniversitesi ar-

şivlerine yöneldik.

12. yüzyılda kurulan okul, Anglo-sakson dünyanın en eski üniversitesidir. Oxford Üniversitesi, kendi kendini yöneten 39 kolejin bir çeşit federal sistem içerisinde bir araya gelmesiyle oluşmuştur. William Hamilton hakkında bilgi toplamak üzere, ana kütüphanesi olan Bodleian’a gittik.



Universitas Oxoniensis

Şehrin ünlü caddesi Broad Street’in altındaki tüneller ile birbirine bağlanmış üç kütüphanesi bulunan ve Radcliffe Salonu, Clarendon Binası ve Yeni Bodleian Binası’ndan oluşmuş muazzam Bodleian kütüphanesinde, toplam 188 km uzunluğundaki raflarında sıralanmış 8 milyon üzerindeki kitapların arasında kendimizi kaybolmaktan zor kurtardık (Resim 13). Shakespeare’in First Folio’su ve Gutenberg Bible da bunlar arasında dikkatimizi çekti. Üniversitenin bu günkü fiili yöneticisi olan Şansölye Andrew Hamilton’un yardımıyla Oxford Libraries Information System’i kullanarak, William Hamilton’un eserlerine erişmeyi ancak 1 haftada başardık. Aslında her geçen gün işimizi daha da artırmaktaydı, çünkü sürekli yeni kitaplar ekleniyordu. Eklenen bu ilave kitaplar rafların uzunluğunu yılda 5 km artırıyordu.

Kütüphanede yaptığımız araştırmalar neticesinde, Hamilton’un gen seçilimiyle ilgili matematik formüllerinin kaynağına erişmeyi başardık. Aslında bu çok da zor olmamıştı, çünkü edindiğimiz duyular, Elsevier Yayınevi tarafından 40 yılı aşkın bir süredir çıkan Journal of Theoretical Biology dergisinin bu güne kadar en fazla alıntısı yapılan yazısının; Hamilton’un bu meşhur “genetik başarı formüllerini” bildirdiği çalışmasıydı. The Genetical Evolution of Social Behavior adlı bu çalışması, zamanın ünlü 3 hakemine gönderilmiş, rakamların karışıklığı nedeniyle fazla uğraşmayan ilk 2’si makaleyi yayınlanması için hemen kabul ederlerken, John Maynard Smith ya konuyu



Resim 13: Radcliffe Kütüphane Salonu, 1737-1749 yılları arasında inşa edilmiştir. İngilizce, Tarih ve Dini kitap koleksiyonlarını içermektedir.

kendi de anlamadığı için ya da çıkar ilişkisi nedeniyle olabilir, bir süre gecikmeli olarak kabul yazısını gönderir. Her ne kadar yazı nihayet yayımlanmış olsa da, Hamilton ile Smith'in araları daha sonraki yıllarda, sırf bu nedenle açılır. John Maynard benzer konudaki bir kitabının büyük bölümünü Hamilton ile ortak konularına ayırmış olmasına rağmen (Smith 2002), ondan sadece bir kez bahseder ve burada da “....her şeyi Hamilton’a borçluyuz.” diyerek geçiştirir. Hamilton da doğal olarak Maynard’ı, yazının basımını geciktirmesinden dolayı suçlar. O’na göre Maynard, fikirlerini kendinkiyymiş gibi göstermek üzere hazırlık yapmaktaydı.

Journal of Theoretical Biology dergisinin 7. volümünde Hamilton’un gen başarısı üzerine istatistik ve matematik ağırlıklı verileri bize aradığımız ipuçlarını vermişti. Verilerin temelinde, genlerin, “diğer bedenlerdeki” yerleşmiş kopyalarına yardım edebileceği, bizim de bunu “ne kadar özverili bir davranış!” diye değerlendireceğimiz kavramı yatmaktaydı. Örneğin birinin özveri genini ele alalım. Bir afet sırasında yakın akrabalarından 10 tanesini büyük bir özveri göstererek kurtarmak isterken bu birey ölsün. Beraberinde bir özveri geni de kaybedilmiş olacaktır, ama karşılığında akraba özverisi geninin 10 kopyası kurtarılmış olur (Dawkins 2004). Hamilton’un formülüne göre, canlıların özveride bulunması diğer canlılarla arasında bulunan genetik yakınlığa dayandırılmaktaydı. Yani akrabalık derecesine bağlıydı. Yakın akrabaların aynı genleri paylaşma şansları ortalamanın üzerindedir. En yakın akrabası hiç kuşkusuz kendi çocuğu olacaktır. İşte bu nedenle ana-babalar çocuklarına karşı özveride bulunurlar. $r > C/B$ formülüyle gösterilen ve “Hamilton Kuralı” adı verilen bu iddiaya göre, bir organizma başka bir organizmaya ancak r ; C/B ’den daha büyükse yardım etmelidir. Bu eşitsizlikte B ,

alıcının daha fazla çocuk üretme yeteneği açısından elde ettiği kazanç; C , diğerinin daha fazla çocuk üretme yeteneği açısından karşılaşacağı ziyan ve r kazandıkları ortak genlerin oranıdır. Verdiği mesaj kısaca; “...bir toplumda bireylerin özverili davranma karakterlerinin yaygınlaşabilmesi için, özverinin o bireye getireceği net riskin, karşısındakinin net yararı ile akrabalık katsayısı çarpımından daha az olması gerektiğidir.” Kısaca, bir acil durumda ne kadar uzak akraba isek ve de karşımızdakine pek fazla faydası da dokunmayacaksa hayatımızı o kadar az riske atarak, özverili bir toplum olma şansımızı da artırabiliriz.

Bu hesaba göre kişinin kendisi ile akrabalık kat sayısı 1 (çünkü genlerin %100’ü ortaktır), anne ile çocuk ise genlerinin yansını paylaştıkları için yakınlık katsayıları $1/2$, yani 0.5’dir. Kuzenler de ise bu katsayı ortalama $1/8$ (0.125) olur. Örneğin bir sıçanın, yaklaşan bir çakalı diğerlerine haber verme olasılığı, diğer sıçanların yakın akrabası olması durumunda daha yüksek olacaktır. Bir başka örnek; genetik açıdan bakıldığında büyükbaba, büyükanne ve torunların birbirlerine özverili davranmaları için eşit nedenleri vardır, çünkü birbirlerinin genlerinin $1/4$ ’ü ortaktır. Fakat, torunların yaşam süreleri daha uzun olacağı için, büyükannebabanın torununa göstereceği özveri geninin, torunun büyükannebabaya göstereceği özveri geninden daha fazla seçim avantajı vardır. Diğer ifadeyle, dede ve nineler, torunlarının kendilerini korumalarından daha çok, kendileri torunlarını korurlar.

Topladığımız bütün bu veriler, bizlerin, genetik olarak genlerimizin kopyalarını çoğaltmaya yani “üremeye” yönlendirildiğimiz gerçeğini karşımıza çıkardı. Anne ve babalar taşıdıkları genlerin kopyalarını çoğaltmak için ellerinden gelen gayreti göstermekteydiler. William Hamilton, George Williams ile birlikte “Bizler çocuklarına iyi davranan, böylece üreyecek kadar yaşamalarını sağlayan büyükannebabalarımızın çocukları olduğumuz içindir ki çocuklarımıza iyi davranınız.” der. “Çünkü bu insanların vücutlarını oluşturan genler kişiyi üremeye, çocuklarına bakmaya yönlendirecek yetişkin davranışı geliştirmişlerdir.” (Ridley 2009).

Veriler açık olmasına rağmen bir soru henüz aydınlığa kavuşmamıştı: “Çocuk yap ve çocuğuna iyi bak” diyen bir gen nasıl olabiliyordu? Hamilton’dan edindiğimiz mesaj; genç ölebilirsin, bu önemli değil, sen risk al, şiddetli ol ama ne yap ne et üre!... Bu ifade sanki erkek nesli tanımlamaktaydı. Çünkü erkekseniz üremenin en iyi yolu risk al-

tına girip başka erkelere çatmak, böylece kadınları etkilemektir. Yani üremeyi dürtten genlerin izlerini erkek nesilde arayabilirdik. Ridley'e göre zaten; "risk almak özünde erkekçedir." O halde erkekçe olmayı sağlayan genler üzerinde çalışırsak, bizi üremeye zorlayan "ŞEY" in de ne olduğunu bulabilirdik.

Varlığımızın Teminatı: Erkeklik Genlerimiz!

1991 yılında Robin Lovell-Badge'in Londra'daki National Institute for Medical Research laboratuvarında olağanüstü bir gün yaşıyordu. Çok sayıda gazeteci ve televizyon muhabiri, bu anı kaydetmek için sabırsızlanıyordu. Yapılan deney, erkek farelerden alınan Y kromozomu üzerindeki bir genin, dişi fare embriyosuna enjekte edilmesi idi. Sonuç çok ilginçti: Dişi fare erkek olarak büyümüştü. İşte bundan sonra, Y kromozomu üzerinde bir gen bölgesinin erkek yönünde gelişimi sağladığı bulunmuş oldu ve aday gene ise SRY adı verildi; yani Y kromozomu üzerinde seks belirleyen gen. Peşi sıra gelen deneyler, bu SRY'nin çıkarıldığı erkeklerin dişi yönde geliştiğini ortaya koyacaktı. Department of Cell Biology at Duke Üniversitesi Tıp Merkezi Hücre Biyolojisi Bölümü'nden Profesör Blanche Capel'in The-Scientist.com'da Ekim 2009'da yazdığı bu anı, bizim de erkeği erkek yapan genin ne olduğunu anlamamızı sağlamış oldu (16). Devamında gelişen olaylar ise daha ilginçti.

Ornitorenk veya platipus veya Türkçe'deki yaygın adıyla gagalı memeli (Ornithorhynchus anatinus), 39-60 cm boylarında, Doğu Avustralya ve Tazmania'ya özgü bir yarı-deniz memelisidir (Resim 17). Bu hayvanı bizim için



Resim 17: Platipus veya ornitorenk: Bunun bir ördek olmadığını hatırlatayım. Dünyanın en ilginç memelisi olan gagalı memeli bir hayvandır (23).

ilginç kılan şey, 165 milyon yıl öncesine kadar memeliler ile aynı ortak atayı paylaşmış olmasıdır. Bir diğer özelliğini ise Nature dergisinde, 8 Mayıs 2008'de çıkan haberde anladık:

"Glennie" adında dişi Platypustan toplanan DNA'nın kullanıldığı ve ABD, Avustralya, Japonya ve diğer ülkelerden 100'den fazla bilim adamının katkıda bulunduğu araştırma ile, Platipus'un tüm genomu artık gözler önündeydi.

Bu Ornitorenk'i ilk gördüğü zaman Kaptan John Hunter, İngiltere'ye bir posta gönderdi. İngiliz bilim adamları postadan çıkan bu garip fiziksel özellikleri görünce bunun bir aldatmaca olduğunu sandılar. 1799 yılında Naturalist Miscellany dergisinde hayvanın ilk tanıtımını yapan George Shaw, gerçekliği hakkında şüphe duyulmamasının imkânsız olduğunu belirtti. Robert Knox ise Asyalı bir hayvan öldürücüsünün işi olduğuna inanıyordu. Bir ördek gagasının, kunduz benzeri bir hayvanın vücuduna dikildiği sanılıyordu. Hatta Shaw, kurumuş deriyi dikiş var mı diye makasla kontrol bile etmişti (17).

Bilindiği gibi tüm memeliler sürüngenlerden gelişmiştir. İşte Platipus, bir yandan kürkü olduğu ve yavrularını emzirdiği için memeli sınıfına girerken, diğer yandan, vücudunun altında değil yanında olan bacakları ile sürüngenvari yürüyüşü ve sürüngen zehrine sahip olmasıyla da yılanların ve kertenkelelerin karakteristik özelliklerini korumaktadır.

Ulusal Avustralya Üniversitesi'nden bilim adamları, memelilerin çoğunda olduğu gibi iki yerine (XY) Ornitorenk'in 10 cinsiyet kromozomu olduğunu keşfettiler. (Örneğin: erkek Ornitorenk her zaman XXXYXYXYXY dir). Dahası, Ornitorenkin Y kromozomları kuşlarda bulunan ZZ/ZW cinsiyet kromozomları ile gen paylaşmaktadır. Bu yeni bulgular Ornitorenkin hayvanlar âlemi içindeki eşsiz yerini daha da sağlamlaştırdı ve onu memeliler, sürüngenler ve kuşlar arasındaki evrimsel bağlantı araştırmalarının merkezi yaptı.

Gen dizeleri arasında en ilgi çeken özellik ise, SRY geninin bulunmamasıydı. Evet, biz erkeklerin Y kromozomunun incisi olan SRY geni, yine bir memeli olan Platipus'da yoktu! Buradan çıkan sonuç, 165 milyon yıldan daha önceki yıllarda SRY'nin bulunmadığıdır. Oysa "erkeği erkek yapan" genin, Y kromozomunun kısa kolu üzerinde yerleşmiş SRY geni olduğunu biliyorduk. Yumurtlayan, ördek gagalı, kunduz kuyruklu, erkeklerinin arka ayağında zehir-



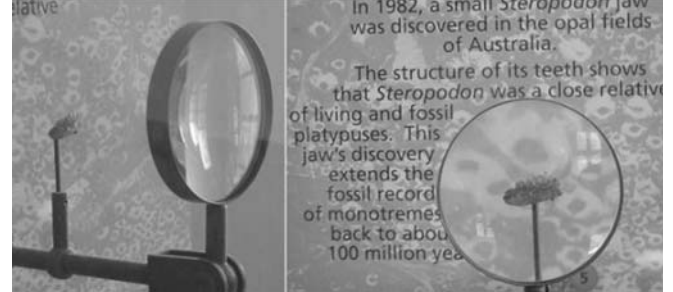
Avustralya'da, arka yüzüne Platipus resmi yerleştirilmiş 20 cent.

li bir mahmuzu olan bu memeli Avrupalılar tarafından keşfedildiği zaman doğabilimcileri çok şaşırmıştı. Hatta şaşkınlık günümüzde de devam etmiş ve Avustralya'da onun resmini, 20 sentin arka yüzüne bile yerleştirmişlerdir.

Memelilerin ilk örnekleri olan monotremler'in yaşayan tek elemanı Platipus'ta SRY'nin olmadığını anlamıştık. Ama bu ailenin bütün üyelerinde de mi yoktu, yoksa sonradan mı SRY kayboldu, bundan emin olmak için bugün hayatta olmayan, ailenin diğer üyelerini bulmaya karar verdik.

1985 yılında bir tüccar, opal madencisinden aldığı çok sayıda eski eseri, Galler'de "Lightning Ridge" yakınlarındaki bir otel odasında, yatağın üzerine saçar. Avustralya Ulusal Müzesi fosil toplayıcısı Alex Ritchie bu eserlere göz attığında, içlerinden biri hemen dikkatini çekmişti. Üzerinde 6 tane diş bulunan, opak bir alt çene kemiği! Kendisi yılların arkeoloğu olarak bunun 65-225 milyon yıl öncesinde Mesozoik dönemden kalma olduğunu anlamakta hiç gecikmedi. Çünkü halen kendi ülkesinde yaygın olarak yaşayan Platipus'un dişli yapısına benziyordu. Bu hali ile Monotremlerin ilginç bir üyesi olduğuna karar verdi ve ne kadar ödediğini bilmiyoruz ama fazlasıyla bedelini karşıladığı da açık. Daha sonra Monotrem ailesinin bu üyesine Steropodon adı verilecekti. Çalıştığı müzenin, fosile bu kadar büyük yatırım yapması, eserin Avustralya kıtasında bulunabilmiş en eski fosil olmasından da kaynaklanıyor olabilirdi. İşte, bizim de aradığımız tam bu fosildi. Zaten, memelilerde erkeği erkek yapan genlerin kaynağının etrafında dolanıp duruyorduk. Eğer bu türde SRY varsa, SRY'nin memelilerin ortaya çıkışında plasentalılara doğru devam ettiğini anlayacaktık. Yok, eğer bunlar da SRY taşıyorlarsa, o zaman bildiğimiz klasik erkeklik genlerinin ortaya çıktığı tarihi yakalamış olacaktık.

Steropodon'un çene kemiğini New York Ulusal Tabiat Tarihi Müzesi'nde bulduk (Resim 14). Müzenin Childs Frick Binası fosil eserlere ayrılmıştı. 1883-1965 arasında yaşamış Amerika'lı paleontolog Childs Frick'e atfen yapı-



Resim 14: 100 milyon yıl öncesine dayandırılan, Steropodon'un, New York Ulusal Tabiat Tarihi Müzesi'ndeki sergisi.

lan bu bina, 11 kattan oluşmakta. Kendisi 200 binin üzerinde şahsi fosillerini buraya bağışlamıştı. İşte, bu binadaki odalardan birinde, aradığımız kemik sergilenmekte. Müze yetkililerinden, bu çene kemiğinin genomik yapısı hakkında bilgi istedik. Bizi Avustralya Ulusal Üniversitesi'nden Prof. Graves'e yönlendirdiler. Çünkü Graves, şaşırtıcı bir açıklama yaparak, 2008'in Haziran ayında sonlandırdıkları araştırmaları neticesinde, Steropodon da dahil tüm Monotremelerde SRY'nin bulunmadığını söylemişti (Wallis 2008). SRY sonradan mı ortaya çıkmıştı? Böyleyse, SRY yokken, erkekliği ne sağlıyordu?

Prof Jenny Graves, Avustralya Ulusal Üniversitesi'nde Research School of Biological Sciences bölümü öğretim üyesidir. Özellikle insanda seks kromozomlarının kaynağı ve evrimi konuları üzerinde geliştirdiği yeni teorileri ile ta-



Prof. Jenny Graves.

nınır. Biz de Graves'i bulmak üzere Avustralya Ulusal Üniversitesi'ne gittik. Canberra şehrinde, 2 kilometrekareye yakın bir alan üzerinde kurulmuştu. Ağaçların arasından ana binaya ulaşmamız epeyi zaman aldı. Gerçekten de bu yerleşke, yeşilliğinden dolayı "Silver Greenhouse Challenge Award" ödülünü almaya hak kazanmıştı. Çünkü 10 bin

ağaç vardı. Başbakan Kevin Rudd da bu üniversiteden mezundu. Ayrıca tarihçi Manning Clark, astronomer Bart Bok ve matematikçi Hanna Neumann gibi ünlü biliminsanlarını yetiştirmişti. 5 Nobel ödülünü de almıştı. Graves'i beklerken odasında "CHROMOSOMES TODAY" adlı, Hollanda'da basılmış kitabının bazı sayfalarına göz atma fırsatı bulduk. Kitabın daha ilk sayfalarına bakarken, şu cümleleri görünce, doğru iz üzerinde olduğumuzu da anladık:

"...SRY has not always been the master switch that controls sex determination, but evolved in the lineage that led to eutherian mammals some time during the 300 million years since they diverged from reptiles."

"...The absence of SRY in monotremes, and the autosomal location of SOX genes suggests that there was an even more ancient sex determining gene."

Bu cümlelerin anlamı, erkek yönde gelişimde spermin taşıdığı Y kromozomu üzerindeki SRY, her zaman erkek yapıcı bir tılsım olmamıştı. Sürüngenlerden sonraki 300



Avustralya Ulusal Üniversitesi, 1946'da, ulusal meclis tarafından kurulmuştur. Temel felsefesi "Naturam Primum Cognoscere Rerum; yani "önce şeylerin doğasının öğrenilmesi"dir.

milyon yıl içerisinde bir yerlerde ortaya çıkmıştı. İlkememelilerde bulunmaması da, kendinden önce başka bir öncülünün erkek yapıcı tılsım görevi gördüğüydü!..

Kitabın ilerleyen sayfaları, SRY'den önceki üremeyi sağlayacak genlerin nasıl yapıldığı konusunda olayı biraz daha aydınlattı. Buna göre SRY, memelilerde başlamıştı. Bizler gibi plasentalılar ve bir de kendi ülkelerinin simgesi kangurular, SRY'nin ilk ev sahipleriydi. Hemen hemen 150 milyon yıldır da mevcuttu. Ama ilginç olanı, sürüngenler ve kuşlarda bu SRY yoktu. Oysa memeliler, sürün-

genlerden gelişmişlerdi. Demek ki bu aralarda bir yerlerde SRY ortaya çıkmış olmalı. SRY yokken de hayvanlarda erkek ve dişi cinsleri var olduğuna göre, bunlarda cinsiyet belirleyici gen ne olabilirdi?

Sorunun cevabını Royal Children's Hospital, Molecular Development Ünitesi'nden Dr Andrew Sinclair'den öğrendik: "Bizde sperm X ve Y kromozomları taşımakta, ama sürüngenler ve kuşlarda WZ kromozomları var. Her iki kromozom çifti de dışarıdan bakıldığında benzerdirler. Tek fark, insanda XX olunca, dişi, XY olunca erkek; onlarda ise ZZ olunca erkek, WZ olunca dişi geliyordu. Ama ne Z, ne de W SRY içermiyordu. Bunlarda SRY yerine Z kromozomu üzerinde DMRT1 adlı bir gen vardı. Bu genin sayısı fazla olursa, örneğin 2 tane, erkek, tek olursa dişi yönde geliyordu. Kısacası, bizdeki SRY yerine, daha önceleri DMART1 geni çalışıyordu. Spermiler ile oosit ayrımını bu yapıyor, aralarındaki yarış neticesinde de üreme gerçekleşiyordu. Yani üreme, SRY'den önce DMART1 tarafından tetikleniyordu."

DMART1'in atasal bir üreme tetikleyicisi olduğunun önemli bir kanıtı da, insanların hala bu geni taşıyor olmalarıdır. Ama daha sonra ortaya çıkan SRY, DMART1'in tetikleyici görevini üstlenmişti.

Sürüngenlerde de insanda da DMART1'in yeri 9. kromozomdur. Sakın 9 numaralı kromozom üreme için anahtar kromozom olmasın? Sinclair'in bu sorumuza cevabı "Hayır" oldu. Çünkü gerek SRY gerekse DMART1, sadece tetikleyici rol oynuyordu. Asıl ateşlenen silah bambaşkaıydı. Sıra, tetikçiden sonra silahı bulmaya gelmişti. Arayacağımız yer ise kuşların, sürüngenlerin, amfibilerin, balıkların, böceklerin ve solucanların yaşadığı Paleozoik dönemlerdi, yani 550-250 milyon yıl öncesi.....

Tam 500 milyon yıl öncesindeyiz

Spermin ve oositin bir yol ayrımına geldiği gizemli yıllar. Ne oldu da bu tek vücut beden, iki ayrı sevgili haline geldiler? Üstelik öyle ilginç alınyazıları vardı ki, ne zaman bir araya gelseler, bu birliktelikleri yine ayrılıkla noktalanıyordu. Ama o tarihlerde bir şeyi, tek bir şeyi sonsuza dek elden bırakmamaya kararlıydılar: "Kavuşma Genleri"ni. Yani, her seferinde yine bir araya gelmelerini sağlayacak genleri. Eğer bu genleri nesilden nesile aktararak koruyabilirlerse, yine bir araya gelebilecekler ve böylelikle de sonsuza kadar varlıklarını sürdürebileceklerdi. Kavuşma

Genleri, onlar için bir hazineydi. Dolayısıyla da bizler için!

SRY geni erkeklik genidir. Ama bundan da öte bir görevi vardır: üreme başarısını artırmak, yani vücudun yaşamı pahasına kendini gelecek nesillere çoğalarak taşır. Çünkü beden ölse de, spermier içinde SRY, nesilden nesile yaşamını sürdürür. Üreme şansını artırdığı için de, bireyin hayatta kalmasından çok, gen olarak yaşamını sürdürmeyi tercih eder. O halde sperm, Y kromozomu üzerindeki SRY genini gelecek nesillere taşıma uğraşı içindedir. Spermi yaşatan işte bu SRY genidir. Demek ki yaşamın şifresi de SRY içindeki genler olmalıdır.

Bizim Paleozoik dönemin buzul yığınları arasında aradığımız da bu hazine olmalıydı. Yolculuğa çıkarken yanımıza hazineyle ilgili bazı ipuçları almalıydık. Bunun için, Avustralya'da LaTrobe Üniversitesinde Genetik Bölümü Profesörleri Jamie Foster ve Marshall Graves'e danıştık. Bunlar 1993 Eylülünde, hem insanın hem de Sminthopsis macroura ve Macropus eugenii türü iki kangurunun DNA'larını alıp, Y kromozomlarındaki SRY bölgesinin genlerinin haritasını çıkarmışlardı. Belki bu haritalar, aradığımız gen hazinesini bulmamızda bize yol gösterebilirlerdi.

TÜBİTAK arşivlerinden, Paleozoik dönemde nasıl bir ortam bulunduğunu araştırdık. Paleozoik boyunca iklim genel olarak nemli ve ılımandı. Zaman zaman buzul çağları yaşanmıştı. Kambriyenden hemen önce süper kıta Rodinia'nın parçalanmasıyla daha küçük kıtalar doğdu. Bu kıtalardan en büyüğü olan Gondvana, Paleozoik kıtalarının ana kitlesini oluşturmaktaydı. Paleozoğin sonuna doğru kıtalar yeniden bir araya gelerek yeni bir süper kıta olan Pangea'yı oluşturmuştur.

Paleozoğin hemen başında "Kambriyen Patlaması" olarak bilinen olayla birlikte hayvanlar fosil kayıtlarına girer. Paleozoğin ortalarına doğru omurgalılar denizlerin en önemli gruplarından biri oldular. Balık Çağı olarak da adlandırılan bu dönemde, denizlerde balıkların üstünlüğü ele geçirdiği sıralarda ilk bitkiler ve hayvanlar karaya adımlarını çoktan atmıştı. Damarsız kara yosunu benzeri bitkilerin ve kırkayak benzeri eklembacaklıların öncülük ettiği karaların çok hücreli canlılarca işgaline, Orta Paleozoğin sonlarına doğru omurgalılarından da destek geldi. Geç Paleozoğe gelindiğinde yeryüzü karaları uçsuz bucaksız ormanlarla kaplandı, pek çok hayvan grubunun temsilcilerinin de katılımıyla karmaşık bir karasal ekosistem kuruldu. Karasal faunanın en göze çarpan üyeleri, artık uçuşa yeteneğini geliştirmiş olan böcekler ve sürüngenlerdi. Paleozoğin sonlarına doğru Pangea'nın oluşmasıyla iklim kuraklaşıp, karasallaşır. Sucul ortamların azalmasıyla geniş alanlara yayılmış sporlu bitkilerin oluşturduğu bataklık ormanları, yerini açık tohumlu bitkilerin oluşturduğu ormanlara bıraktı. Zamanın sonlarında sürüngenler oldukça çeşitlendi ve memelilerin ve dinozorların ataları olan gruplar ortaya çıktı.

Foster ve Graves, X kromozomları üzerindeki genleri analiz ettiklerinde gördüler ki; erkeklerin Y kromozomla-

rındaki SRY bölgesi üzerinde yerleşmiş 800 nükleotidden ibaret bir grup baz çifti, X kromozomundaki baz çiftleriyle hemen hemen aynıydı. Sanki SRY'nin bir kopyası X üzerinde de vardı. Oysa biri erkek, diğeri dişi kanguru olmalarına rağmen! Nükleotidlere Y üzerindeyse SRY, X üzerindeyse SOX3 adını verdiler. Biri X, diğeri, de Y kromozomlarının DNA'ları üzerinde yerleşmiş bu nükleotidlerin yaptıkları protein ise kanguruda da, insanda da hemen hemen aynı sayıda aminoasit içermektedir: 79!... Yani, Y kromozomu üzerindeki SRY bölgesinin yaptığı 204 aminoasitlik Testis Determinig Faktör (TDF) denen proteinin orta 1/3'lük bölümünde yer alan 79 aminoasitlik kısım, X üzerindeki SOX3 bölgesinin yaptığı protein ile en azından %84 aynıydı. Araştırmacılar, bu ortak proteine HMG dediler, açılımı "High Mobility Group" proteini. Ama HMG dışında SRY ve SOX3 birbirine hiç uymuyordu. İlginç olanı, SRY erkeği erkek yaparken, bu fonksiyonunu gerçekleştirmek için yine de SOX3'e ihtiyaç duymaktaydı. Ama SOX3 olmasa da, yine erkek erkek olabiliyor. Çünkü SOX3 işini, 17 numaralı kromozom üzerindeki SOX9 geni üzerinden görmektedir. Bu durumda SOX genleri, Paleozoik dönemlerdeki vücut kromozomları, yani otozomal kromozomlar üzerinde ortaya çıktılar. Demek ki, diyor araştırmacılar, önceleri aynı diğeri vücut kromozomları gibi bir çift kromozom vardı. Her ikisinde de SOX3'ün birer kopyası bulunuyordu. Ama her ne olduysa oldu ve zamanla birinin üzerindeki kopya değişerek SRY haline geldi. Bu SRY öyle değeri idi ki, olduğu yerde hiç değişmeden ve kaybolmadan kaldı. İşte biz üzerinde SRY'nin kaldığı bu kromozoma günümüzde "Y kromozomu" adını veriyoruz. Diğeri eşine de "X kromozomu". SOX9 ise, hala 17. kromozomdaki yerini korumakta ve SOX3'e aracılık etmekte (Laudet 1993).

SRY, SOX genlerinden geliştiğine göre, önce SOX3 vardı, SRY ise bundan gelişmiş olmalı. O halde SRY'den de önce SOX3 vardı!

Gerek SRY gerekse SOX'larda tek ortak nokta ise, biraz önce bahsettiğimiz HMG geni ve yaptığı protein olduğuna göre, bizim aradığımız atasal üremeyi tetikleyici anahatar HMG proteini olmalı. Çünkü tüm HMG'ler aşağı yukarı aynı sayıda aminoasit içermekte ve DNA üzerindeki benzer baz dizeleri tarafından kodlanmakta. Kangurunun da insanın da SOX3'ün HMG'leri %100 aynıydı! (Foster 1993). Demek ki HMG'ler tüm hayvanlarda çok sıkı korunmuş ve milyonlarca yıldır hiç değişmeden nesilden ne-

sile aktarılmıştı. Erkek yapıcı SRY ortaya çıkmadan, yani sperm kromozomları belirmeden önce var olduklarına göre, ilk HMG neden ve ne zaman ortaya çıkmıştı? Daha doğrusu, spermin varlığını borçlu olduğu Y kromozomu ile büyük bir gayret ve heves içinde nesilden nesile taşımaya uğraştığı bu atasal gen hazinesi nerelerden geliyor-du?

HMG'nin Gizemi: RPMNAFMVW

SOX genleri sadece insanda değil, diğer hayvan türlerinde de mevcuttur. İlginç olanı, denizaneleri ve süngerler de bile bulunmuş olması (cnidarian Nematostella vectensis, ctenophores, sponge species Reniera). Yani ilk hayvan



Peter Kopman

ailesinin gelişiminden beri SOX genleri vardı (Megan 2008). SOX genleri önemliydi, çünkü sadece erkek yönde farklılaşmayı sağlamıyor, aynı zamanda santral sinir sistemi, göz, kalp, kemik, damar gibi sistemlerin gelişmesinde de rol oynuyordu. Kısacası, hayvanlarda atasal gen SOX genleri olmalıydı. Bunun en büyük kanıtı, bu güne kadar 1000'in üzerinde yazıya konu olmasıdır.

Anladık ki, SOX3'ün yaptığı protein ile SRY'nin yaptığı proteinin içinde bulunan HMG bölümleri, önemli oranda aynıdır. İyi de, HMG'yi bu derece önemli kılan neydi? Araştırmalarımız bizi, emrindeki 20 araştırmacı ile SRY ve SOX genleri konusunda çalışarak, neredeyse 7000 kez site edilmiş 100'ün üzerindeki yayını bulunan Peter Kopman'a yöneltti.

Peter Kopman'ı, Avustralya'da Queensland Üniversitesi Molecular Bioscience Enstitüsü'nde Moleküler Genetik Bölümü'nde bulduk. Enstitü 2000 yılında kurulmuş olup, Asya Pasifik Bölgesinin en kapsamlı laboratuvarı du-

rumunda. "FOR EACH OF US, life begins as a single cell, the fertilized egg." cümlesi, enstitüsünün prensipleri arasındaydı. Kopman'ı asıl düşündüren konu; "...Nasıl olup da embriyonun, insan vücudundaki milyarlarca farklı hücreyi oluşturacak şekilde çalıştığıydı..." Yani, spermin oositle kavuşmasının ardından milyarlarca hücrenin, birbiriyle muhteşem uyum içinde nasıl çoğaldığının bilimsel gizemi!

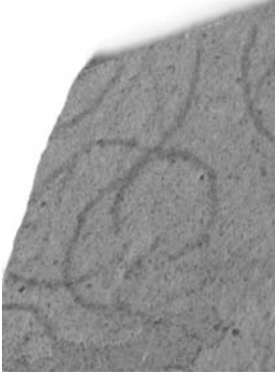
Kopman ve ekibi, hiç ölmeksizin canlıların üremelerini sağlayan ve belki bizim de aradığımız şifre olabilecek bir protein bulmuşlardı. Bu proteinin dizilimi: RPMNAFMVW idi. Yani, HMG'nin içinde bulunan ve tüm hayvanlar arasında yüksek oranda korunmuş olan aminoasit dizisi: RPMNAFMVW dizesi!

RPMNAFMVW şifresi işte bu enstitüde keşfedildi. Kopman bu şifreyi SOX ailesinin imzası olarak görüyor. Şifreyi çözecek tek anahtar ise DNA üzerindeki A/TA/TCAA-AG nükleotid dizesi. Kopman, RPMNAFMVW'nin A/TA/TCAAAG ile bir araya gelmesi sonucunda gonadal hücrelerin erkek yönünde farklılaşmaya başladıklarını gösterdi. Yani, erkekliğin kapısını açan anahtar ve kilidi yavaş yavaş ortaya çıkıyordu. Anahtardaki şifre RPMNAFMVW aminoasit dizilim, kilit ise DNA üzerindeki A/TA/TCAAAG geni. Eğer bu şifre olmasa ya da çözülemese, üreme de olamayacaktı. Ama her nasıl olduysa oldu ve 1 milyar yıl önce yaşamın devamlılığını sağlayan bu buluşma meydana geldi!.

Hollanda'dan Utrecht Üniversitesi Profesörü Hans Clevers, RPMNAFMVW şifresinin hayvan ve bitkilerin ayrılmasından da önce, ortak bir atada mevcut olabileceğini söyler. Çünkü bu dizeyi hem bitkilerde hem de hayvanlarda göstermişlerdi. O halde sıra, hayvan ve bitkilerin en eski atalarını bulmaya geldi. Eğer bunu başarabilirsek, yurandaki şifremizin de kaynağına daha yaklaşılabileceğiz demektir. Şimdi Paleozoik dönemin de gerilerine gitmemiz gerekiyor, en az 1 milyar yıl öncesine!

Dünyamızın 1 Milyar Yıl Önceki Ev sahipleri!

Arşiv taramamız, 1992 Haziranında, Science dergisinin 257. sayısında aradığımız malzemeye ulaştığımızı müjdeliyordu. Çünkü Michigan'da, Empire kömür madenlerinde yapılan kazılar sırasında kayalar üzerindeki bazı ilginç fosil izleri, araştırmacı Han ve Runnegar'ın dikkatini çekmişti. Bu şekilde yüzlerce karbonlaşmış kayaç vardı.

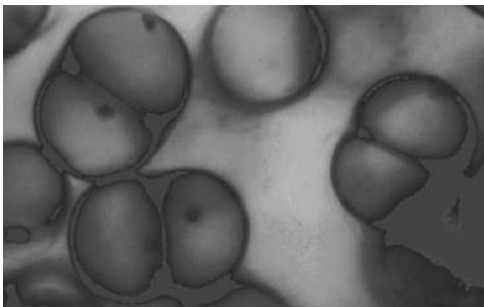


Resim 15: Grypania Spiralis fosili.

Üzerlerinde spiral kıvrım yapmış izler bulunuyordu. Şekillerinden bunların Grypania spiralis adlı bir çeşit alg, yani yosun oldukları ortaya çıktı (Resim 15). Ama asıl sürpriz haber, kimyasal analizlerin sonucu geldiğinde yaşandı. Çünkü bu izler günümüzden tamı tamına 2,1 milyar yıl öncesine aitti. Yani, 2,1 milyar yıl önce yeryüzünde gerçek çekirdeği olan canlı hücreler vardı! Acaba bunlar, aradığımız bitki-hayvan öncesi canlılar mıydı?

Grypania spiralis bir çeşit yosundur. Ama fotosentez de yapabilmekte. O halde bulunan bu fosiller zamanında, fotosentez yapılıyor olmalıydı. Yani bu hücreler bitkiye aitti. Bizi ilgilendiren ise bu hücrelerin DNA'ları. Çünkü aradığımız RPMNAFMVW şifresi DNA tarafından kodlanmaktaydı.

Orta Avustralya'da "Bitter Springs Formation" adı verilmiş, kayalık bir bölge vardır. Araştırmamızı bu bölgeye yönelttiğimizde, 900 milyon yıl öncesine ait ökaryotik alg fosilleriyle ilgili bazı ilginç bilgiler edindik (Resim 16). Journal of Paleontology'nin 1968 yılı 42. sayısında, Ameri-



Resim 16: Bitter Springs'de bulunan ökaryot alg hücre fosillerinin şematik yapısı. Hücreler bölünme sırasında resmedilmişler (18).

kalı paleobiyolog William Schopf bu bölgede yaptıkları kazılarda çıkardıkları kaya fosillerindeki hücrelerde çekirdek yapısına ait izler bulduklarını bildiriyordu. Bitter Springs bölgesindeki alglerde spora benzeyen, tetrahed-

ral yapıdaki hücreler, hücre bölünmesine ait değişik evrelerin bulunduğuna hiç şüphe bırakmamıştı (Schopf 1968). Çünkü aynı yapılanma, günümüzde yaşayan bitkilerde de eşeyli üremenin bir göstergesidir. Artık, 2,1 milyar yıl öncesine ait öncül bitki hücrelerinde DNA bulunduğuna kuşku kalmadı. Ökaryotlar DNA bölünmesi yaparak, genetik şifreyi ileri nesillere nakledebiliyorlardı. Her ne kadar doğrudan bu fosil kayıtları RPMNAFMVW proteinini kodlayan nükleotidlerin bu DNA'da bulunduğunu göstermemiş olsa da, teorik olarak mümkündü. Çünkü bitkilerde bu şifre vardı ve Grypania spiralis de bir bitkiydi. Oysa biz bitkilerin henüz farklılaşmadığı, hayvan hücreleri ile ortak sahip oldukları bir atasal canlı hücreyi arıyoruz. Yani, Grypania spiralis'ten de eskisini. Kabaca, 3 milyar yıl öncesini. RPMNAFMVW'yı kodladığını düşündüğümüz, ilk hücreyi.

3 Milyar Yıl Öncesindeyiz

Grypania spiralis gibi ökaryot hücreler, kendilerinden önce oluşmuş daha basit yapıdaki prokaryot hücrelerden gelişmişlerdir (19). Bu prokaryot hücrelerin sitoplazmalarında sadece halka şeklinde bir DNA'ları vardır. DNA'larını çevreleyen bir çekirdek zarları bulunmaz. Aynen bakterilerde olduğu gibi. Bu yüzden de "prokaryot", yani çekirdek öncesi, adını almışlardır.

Başlangıçta prokaryot bir hücre vardı. Bu sadece etrafı plazma membranıyla çevrelenmiş, basit yapıda bir hücreydi. Zamanla plazma zarının içeri doğru katlanmasıyla DNA'nın etrafı çekirdek zarıyla çevrelenince, adı "ökaryot" hücre oldu, yani gerçek çekirdeği olan hücre. Bir de içlerine, aerobik solunum yapabilen ve ileride mitokondriyi oluşturacak başka bir prokaryot almışlardı. Ama henüz bitkilerdeki gibi klorofili yapacak plastidleri yoktu. Heterotrof beslenmekteydiler. İşte bunlar; "daha bitki ya da hayvan hücresine farklılaşmamış, ilk ökaryot hücre" olabilir. En güzel örneklerini de Euglena'larda görüyoruz. Euglena bir algdir. Yani ökaryotiktir. Genellikle plastid içerir ve fotosentez yapabilirler. Ama bazı türleri plastid içermez. Beslenmeleri, başka organik molekülleri yutarak olur. İşte, bitki ve hayvanların ortak atası da böyle bir alg olabilir. Sadece DNA ve çekirdek zarına sahip, tek tek yaşayan kamçı hücreler. Bitkilerdeki gibi belirgin hücre duvarları yoktur. Sadece plazma zarları vardır. Bunun altındaki protein bandlar dayanıklılık ve esneklik sağlarlar (Campbell 2006). Kamçı da aslında sonradan eklenmiştir. Endosimbiyotik

teoriye göre kamçı, bir tür spirokettir, yani prokaryot bir hücre. Dolayısıyla, bitki-hayvan ayrımı olmadan önceki ilk ökaryot hücre, kamçısı bulunmayan, daha çekirdek zarı yeni oluşmuş, belki de amoboid hareket yeteneği olan, sürüne sürüne hareket edebilen, yuvarlak bir hücreydi. Bir başka ifadeyle; prokaryot hücrenin, çekirdek zarı kazanmış bir üst gelişmişlikteki akrabası.

Bizim *Grypania spiralis* henüz çekirdek zarını da oluşturmamış, demek ki ortamda sadece prokaryot bir hücre vardı, yani etrafı bir membranla çevrelenmiş halka şeklinde DNA'sı olan bir hücre, ki biz bu yapıyı bakterilerde de görmekteyiz. Bu durumda bitki-hayvan farklılaşması öncesi aradığımız hücre, çekirdek zarı da kazanmamış basit bir prokaryot hücre olmalı. Acaba prokaryotlarda DNA ileriki nesillere nasıl geçiş gösteriyordu?

Yeryüzünde bir zamanlar sadece prokaryotlar adını verdiğimiz aile yaşardı. Milimetrenin 1000 de biri boyunda, küçücük canlılardı onlar. Son derece güç şartlar da bile yaşayabilecek dayanıklı bir yapıya sahiptiler. Neredeyse kaynar suda bile ayakta kalabiliyorlardı. Aynen Yellowstone Milli Parkı'nda bu gün bile görebileceğiniz *Sulfolobus*'lar gibi, ya da okyanuslardakinin beş katı tuza sahip denizler de bile yaşayabilen türler gibi. Bunların geçmişlerini araştırmak üzere, NASA kayıtlarına ulaştık.

NASA'nın Maryland Üniversitesi ile ortak yürüttüğü bir çalışma ilginizi çekti. Araştırmanın başında Prof. Jocelyne DiRuggiero bulunuyordu. Laboratuvar notları çok ilginçti. Çünkü öyle bir prokaryot hücre üzerinde çalışıyordu ki, belki de ileride nükleer bir savaştan sonra harap olacak yeryüzümüzün yeni ev sahipleri ile karşı karşıyaydık. Bunlar Halobakter'lerdi. DiRuggiero, Halobakterler üzerine 254 nm dalga boyunda ultraviyole ışını gönderdi. Bu miktar tüm canlılar için en öldürücü dozdu. Ama her nasılsa, Halobakterlerin %80'i bu ışınlara rağmen canlılıklarını devam ettirebilmişlerdi! Sadece canlılıklarını sürdürmüyor, üremeye de devam edebiliyorlardı. Yoksa, dünyamızda başlangıçtaki olumsuz koşullarda yaşayanlar da bu veya bunların akrabaları mıydı? Niye olmasın. Çünkü aynı hücreleri 1 millitorr gibi bildiğimiz uzay basıncına tabii tuttuğumuzda bile, hayatta kalmışlardı. Ama asıl bizi şaşırtan da bu noktada karşımıza çıktı. Dr. DiRuggiero, 250 milyon yıllık tuz blokları arasında, bu prokaryot hücrelerin fosil izlerine rastlandığını söylüyordu. Bunun kanıtını ise İngiltere'de Essex Üniversitesinden McGenity'nin (2000) verilerine dayandırmıştı.

Geldiğimiz nokta, bitki-hayvan ayrımı yaşanmadan önceki ilksel hücrelerin bir prokaryot olduğu ve bunların da günümüzden 250 milyon yıl önceye ait izlerini takip edebildiğimizdi. Ribozomlarındaki RNA'larını incelediğimiz de ise bu tarihin çok daha eskiye gittiği açıktı. Archaea türü prokaryotların yaşadığı ve Halobakterlerin de ait oldukları tarihlere, yani bir veya 2 milyar yıl öncesine!

Yaşamın Anahtarı: KARBON

Acaba bu canlılar temelde neye ihtiyaç duyuyorlardı? Öyle bir besin alıyor olmalıydılar ki, tüm bu aşırı çevre şartlarına dayanabilsinlerdi. Bunlar da aslında her canlı gibi besleniyorlardı. Ama ilginç olanı, esas aradıkları besin maddesinin karbon olmasıydı. Gerek DiRuggiero gerekse McGenity, bu ailenin üyelerinin, ortamda yeteri kadar karbon bulunması durumunda DNA'larını koruyup, tamir edebildiklerini önermekteydiler. Adı geçen canlı hücreler, Fransa'daki Bresse ve Mulhouse havzalarındaki tuz yataklarının %0.1 ile %7 arasında organik karbon içerikleri sayesinde günümüzde de yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Biraz enerji biraz da karbon bulunması, örneğin *Hc. salifodinae* türü prokaryotların yaşamaları için yetiyordu.

Artık üremeyi sağlayan şeyin ne olduğunu ve nerede arayacağımızı yavaş yavaş anlamıştık: Üreme yapan atasal canlıların beslenmesinde. Prokaryot ilksel hücreler milyonlarca yıl önce neyle besleniyorlardı?

Kaliforniya Üniversitesi'nden Neil Campbell ve Jane Reece buna cevaplarını, Benjamin Cummins-Pearson Education'dan yayınlanan *Biology* (2006) adlı kitaplarında vermiş olup; prokaryot bir hücrenin yaşamını devam ettirmek için gerekli olan organik maddelerini yapabilmesinde temel olarak karbona ve bir enerji kaynağına ihtiyaçları olduğunu belirtmişlerdi. Enerjiyi ışıktan ya da glukoz gibi çevreden alabilirlerdi. Karbonu ise ya havadaki karbon dioksitte ya da organik moleküllerde bulabileceklerdi. Ortak olan, bir karbon ve bu karbonu kullanacak olan enerjidir. Enerji, elektronların alış-verişi ile sağlanır. O halde enerji için elektrona ihtiyaç var. En kolay elektron kaynağı güneş ışınlarıdır. Bu ışınlar sayesinde su parçalanır ve CO₂ ile O₂ açığa çıkar. CO₂ deki karbon da besin olarak kullanılır. Ama bu durumda hücrenin de güneş ışığını kullanabilme potansiyeline sahip olması gerekir. Oysa yapılan çalışmalar, en eski prokaryot hücrelerin, henüz güneş ışığını kullanma yeteneğini kazanmadıklarını ortaya koymuştur. Bu

durumda enerji için ihtiyaç duyulan elektronlar nereden gelecek? Elektronlar, H₂S içeren bileşiklerden elde ediliyordu. Yani, hiç güneşe ihtiyaç duymaksızın, çevrede bulunan hidrojen sülfürlü bileşikler, enerji vermeye yetmekteydi.

Atmosferde ilk oksijen birikimi 2,7 milyar yıl önce başlamıştır. Yani, güneş ışığını kullanıp suyun parçalanması, tam 2,7 milyar yıl önce yapılmıyordu. Bunu yapan ise siyanobakterler denilen, bir prokaryot türüydü. Siyanobakterler, kendisine en çok yeten organizmalar olarak kabul edilirler. Ortama sadece CO₂, Azot, su ve bazı mineraller koysak, güneş ışığı altında rahatlıkla yaşayıp, çoğalabilirler. Bu sırada da havaya oksijen vereceklerdir. Ama bir dakika, atmosferde ilk oksijene 2,7 milyar yıl önce rastlamıştık. Bundan önce neler oluyordu? Yani, oksijen yokken yaşam yok muydu? Hayır, vardı. Çünkü oksijen olmadan da enerjinin H₂S'den sağlanabileceğini söyledik. O halde, siyanobakterilerden de önce öyle bir ilksel yaşam vardı ki, bu ortamdaki hücreler güneşe ihtiyaç duymaksızın, çevrelerindeki H₂S ile yaşayabiliyorlardı.

Zifiri Karanlıkta Yaşamın İzleri

Günümüzde de, ne güneşi ne de havadaki serbest oksijeni kullanmayarak milyonlarca yıldır var olmuş olan organizmalar mevcuttur. Bir çeşit prokaryot olan arkeobakter türlerinden Metanojenler, bağlı oksijeni, yani CO₂'yi kullanıp hidrojeni oksitleyerek metan (CH₄) oluştururlar ki, bataklıklardaki ya da gübrelerdeki pis kokulu gazlar, bunların ürünüdür. Eğer ortamda birazcık dahi havadaki oksijen olsa, derhal ölürler. Anlaşılan, oksijensiz yıllarda, bunlar yaşayabilirlerdi. Diğer yandan, Termofiller olarak bilinen diğer tür arkeobakteriler de, metanojenlerin hidrojene yaptıkları gibi bunlar da kükürtü okside ederek enerji sağlarlar ve yaşamlarını sürdürürler. İşte bu nedenledir ki bazı araştırmacılar, ilk prokaryotların deniz derinliklerindeki sıcak su ağızlarında yaşayan aşırı termofiller olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bunlara göre yaşam, soğuğa adapte olmuş bu prokaryotlardan çıkmıştır (Campbell 2006).

Her ne olursa olsun, artık şifremizi ileriki kuşaklara aktaran ilk canlıların, ortamdaki mevcut organik molekülleri kullanan, en basit prokaryot hücreler olduğunu biliyoruz. Tarih; en azından 2,7 milyar yıl öncesi, belki de 3,7 milyar yıl öncesi! Neye benziyordu bu hücreler: Etrafı bir membranla çevrelenmiş, içinde halka şeklinde tek bir DNA zin-

ciri barındıran, bir de ribozomları olan ve tek başlarına yaşayan hücreler. Dikkat, ribozom demekle, RNA denilen bir molekül ile de ilk defa karşılaşmış oluyoruz. Çünkü ribozomları yapan, RNA molekülleridir. DNA'dan aldıkları emir ile ribozoma gidip, enzimleri yaptırırlar. Enzimler olmasa, o hücre de yaşayamaz. Yaşamı için, yani çoğalması için enzim de yapabilmelidir. O halde en eski hücrenin de RNA'sı olmalı, en az DNA kadar şart.

DNA-RNA-Enzim üçlüsüne kadar ulaştık. Aradığımız RPMNAFMVW şifresini, DNA'dan çıkaran ve ribozoma götürüp orada protein haline getiren ve bu protein ile de ileride gametleri yapıp, üremeyi sağlayacak, böylelikle yaşamı devam ettirecek "köstebek molekül" e olabildiğince yaklaşmış durumdayız. Bu "köstebek molekül" RNA olmalı. Şimdi sıra, bu köstebeği ortaya çıkarmaya geldi.

Aradığımız Köstebeği Bulduk: RNA

Arşiv taramamıza devam ediyoruz. Kaldığımız nokta, en eski bir hücre ve bu hücrede işleyen makine. Makinemiz; DNA ve RNA. Her nasılsa bir kez çalışmaya başlamış ve sürekli enzim üretmekte, bu enzimleri kullanarak da çoğalıp, şifreleri ileriki nesillere aktarmaktalar. Ama şifremizin esas yazıldığı yer: DNA. Bunu çözülmek üzere ribozoma taşıyan aracı ise; RNA. Yani işlem, DNA ve RNA arasında dönmekte. DNA ve RNA'nın ilk görüldüğü döneme kadar gelmiş durumdayız. En eski prokaryot hücrenin içindeyiz. Yani, çoğalan ve şifresini diğer kuşaklara aktarabilen ilk hücrelere. Her ne kadar elimizde, bu en eski hücrenin DNA'sında, üremeye özgü RPMNAFMVW şifresinin bulunduğu henüz gösterilmemişse de, bitki-hayvan ayrımından önce de var olduğunu gösteren kanıtlara dayanarak, böyle bir yazılımın var olduğunu söylemek, yanlış da olmaz. Eğer varsa, bunun da bir öncülü olduğu açıktır.

Şimdi bu RPMNAFMVW protein dizisini biraz açalım. Bunlar, yukarıda bahsettiğimiz HMG proteinindeki 5. ve 13. pozisyonlar arasında dizilmiş aminoasitleri tanımlayan harflerdir (Bowles 2000). R: Arjinin, P: Prolin, M: Metiyonin, N: asparajin, A: Alanin, F: Fenilalanin, V: Valin, W: Triptofan (Klug 2003). Bunlar yan yana dizilerek, bizim RPMNAFMVW şifresini yaparlar. Ama neden bu aminoasitler, böyle özel bir sırada dizilmiş olsunlar ki?

Aminoasitleri uç uca dizen yer, hücrenin ribozomudur. Önce ribozoma bir mesaj gelir. Mesajın yazıldığı kaynak DNA, taşıyan ise haberci RNA'dır. Ribozom da bu mesajı

Ribozom, ribozomal-RNA (rRNA) tarafından yapılır. rRNA ise, DNA'dan sentezlenir. DNA'dan ribozomal RNA'yı yapan enzim olan RNA-polimeraz-1'in DNA'ya bağlanmasını sağlayan bir transkripsiyon faktörü vardır: UBF. UBF'nin yapısında da HMG bulunur. Yani, ribozomun yapılmasında aracı olan protein de, HMG'dir. UBF DNA'ya bağlanır, RNA-Polimeraz-1 de buna bağlanır ve neticede rRNA ortaya çıkar. rRNA da ribozomu yapar. Ribozom da protein yapım fabrikasıdır. Demek ki protein sentezinde de atasal bir molekül, HMG rol almakta. İlginç olanı, bakteri gibi prokaryotlarda, UBF gibi bir aracıya ihtiyaç olmaksızın rRNA yapılır. Demek ki 1 milyar yıl önce prokaryotlarda ortaya çıkan HMG öyle faydalı oldu ki, daha ileriki yıllarda ribozom yapımında avantaj sağlaması için, yanına başka proteinler de alarak UBF'yi yaptı ve daha kompleks ribozomların yapımına yaradı. Bu da HMG'nin ökaryotların gelişiminde ne kadar önemli olduğunu gösteriyor ve insanda SRY'ye kadar uzanan bir sürecin başlamasını sağlıyor (Campbell 2006).

çözerek, sitoplazma içinden uygun aminoasitleri seçer ve yan yana dizer. Ribozoma gelen şifre, gerçekten de yaşamın en ilginç sırrıdır. Aslında günümüzde sır olmaktan çıkmışsa da, yine de her yönüyle gizem içerir. Ribozoma gelen şifrede, yan yana dizilmiş özel moleküller vardır. Bunlara nükleotidler diyoruz. 3 adet yan yana dizilmiş bir nükleotid molekülü, bir adet aminoasiti tanımlar. İşte, ribozomun şifreyi çözerken kullandığı anahtar budur. Eğer ribozom, sitozin-guanozin-urasil (CGU) nükleotidlerini görürse, hemen bunu tanıır ve çevresinde bulunduğu Arjinin aminoasitini alır. CGU nükleotidlerinin yanında, sitozin-sitozin-adenozin (CCA) nükleotid üçlüsü varsa, bunu da tanıyıp, karşılığı olan Prolin aminoasitini seçer ve Arjininin yanına bağlar. Artık elimizde Arjinin-Prolin dizisi oluşmuştur. Aynı şifre anahtarını kullanıp, Arjinin-Prolin-Metiyonin-Asparajin-Alanin-Fenilalanin-Metiyonin-Valin-Triptofan aminoasitlerini yan yana dizerse, işte neticede başından beri vurguladığımız RPMNAFMVW dizisi ortaya çıkmış olur. Aradığımız, spermin şifresi!...

Üremenin Şifresi: RPMNAFMVW

Demek ki, RPMNAFMVW proteinimizin şifresi, nükleik asitler tarafından kodlanmış durumda, haberci RNA ile taşınmakta. Haberi taşıyan RNA üzerinde CGU-CCA-AUG-GAU-GCU-UUC-AUG-GUU-UAU nükleotidleri dizilmiş halde ribozoma gelince, derhal RPMNAFMVW proteini yapılmakta. RNA ise bu kodları DNA'dan almakta. DNA üzerinde bu kodların orijinal yazılımları biraz farklı. Şöyle ki: DNA'da Timidin (T) varsa, RNA bunu Adenozin (A) ola-

rak kendi üzerine yazmakta. A yerine Urasil (U), Guanozin (G) yerine Sitozin (C), C yerine ise G kullanmakta. Şimdi bizim haberci RNA'mız üzerindeki CGU-CCA-AUG-GAU-GCU-UUC-AUG-GUU-UAU kodlarının DNA üzerinde yazılmış olan orijinal halini çıkarabiliriz: GGT-TAC-TAC-CTA-GCA-AAG-TAC-CAA-ATA. Evet, elimizdeki RPMNAFMVW proteini, DNA üzerinde bu şifreyle kodlanmış durumda. İyi de, nasıl oluyor da, bu nükleik asitler yan yana gelmişler? Daha da açığı, neden bu moleküller yan yana gelip, birbirlerine bağlanıyorlar? Çevrede milyonlarca başka molekül varken, niye özellikle bu sıralama tercih edilmiş? Adenozin yanına Timidin'i ne amaçla tercih etmiş olabilir? Bizim aradığımız RPMNAFMVW şifresini de yazan, başka bir öncül şifre mi vardı? Demek ki vardı!

1944'lere kadar, kromozomlardaki hangi kimyasal bileşenlerin genlerimizi oluşturduğu açık değildi. Daha da ötesi, kromozomun ne olduğu, doğru dürüst bilinmiyordu. Yıl 1822. Orta Avrupa'da Heinzendorf köyünde, Johann Mendel adında bir çocuk dünyaya geldi. Lise yıllarında çok parlak bir öğrenci olan Mendel, daha sonraki yıllarda felsefe okudu ve 1843'de Gregor adını alarak, bugün Çek Cumhuriyeti'nin bir bölgesi olan Brno'daki St. Thomas Augustinian Manastırı'na kabul edildi. 1849'da papazlık görevini alarak, birkaç yıl sürecek olan öğrenim hayatına başladı. 1852'den 1853'e kadar, Viyana Üniversitesi'nde fizik ve botanik üzerine çalıştı. 1854 yılında Brno'ya geri döndü ve burada 16 yıl süreyle fizik ve doğa bilimleri öğretti. Mendel hayatı boyunca, çalışmaları ve araştırmaları için manastırdan destek gördü (Klug 2003) (24).



1856'da Mendel, bezelyelerle olan melezleme çalışmalarına başladı. Kariyerindeki araştırma dönemi, 1868 yılında manastır baş rahibi seçilene kadar sürdü. Genetiğe olan ilgisini sürdürmesine rağmen, yeni sorumlulukları, zamanının çok büyük bir kısmını alıyordu. Mendel 1884 yılında, bir böbrek hastalığından dolayı hayatını kaybetti. Yerel bir gazete Mendel hakkında övgü ile şu şekilde bahsetmiştir: "Ölümü, yoksulları iyiliksever bir insandan, insanlığı soylu ve yüce bir karakterden mahrum bırakmıştır. O sıcak bir dost, doğa bilimlerinin destekleyicisi ve örnek alınacak bir rahipti." Mendel, kalıtsal özelliklerin aktarılmasının temelini keşfetmişti!

Mendel şunları ortaya koymuştu:

1. Genetik karakterler, her bir organizmada çiftler halinde bulunan birim faktörler tarafından kontrol edilirler.
2. Tek bir bireydeki tek bir karakterden, birbirinden farklı iki faktör sorumlu olduğundan, birim faktörlerden biri diğerine baskındır.
3. Gamet oluşumu sırasında, çiftler halinde bulunan birim faktörler rastgele ayrılırlar ve her bir gamet, bunlardan birini ya da diğerini eşit olasılıkla alır.

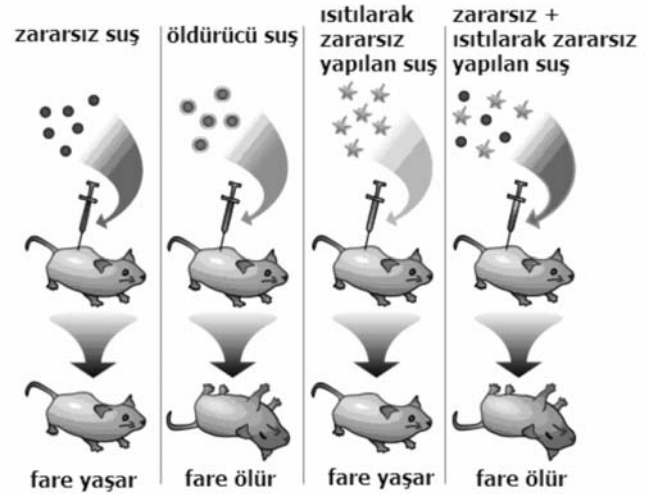
Mendel'in kalıtım birimi olarak tanımladığı faktörleri günümüzde "gen" olarak isimlendiriyoruz. Mendel'in 1856'da başlayan çalışmaları, 1865'de Brunn Society of Natural Science'de sunulmuş ve ertesi yıl da yayınlanmıştır. Ancak Mendel'in bulguları, 35 yıl boyunca dikkatten kaçmıştır. Ta ki 1879'da Walter Flemming'in semender hücrelerinde, hücre bölünmesi sırasında, çekirdekler içinde yer alan çubuk benzeri yapıları tanımlamasına kadar. Yani; kromozomları!

1902'ye gelindiğinde, iki sitolog, Walter Sutton ve Theodor Boveri, kalıtmada kromozomların rolü teorileri ile onurlandırıldılar. Ama vefalı araştırmacılar olduklarını, bulgularını Mendel'inkilerle ilişkilendirerek ortaya koymaktan da geri kalmadılar.

Artık hücre içindeki bazı genetik materyallerin, ebeveynlerden yavrularına fiziksel olarak aktarıldığı anlaşılmıştı. Ama bu aktarılan materyalin ne olduğu, tam bilinmiyordu. Aslında ilk defa 1868 yılında, İsviçreli kimyacı Friedrich Miescher DNA'yı çalışmıştı. Miescher, hücrenin çekirdeğinde nüklein olarak adlandırdığı bir madde elde etmişti. Nüklein fazla miktarda fosfor içeriyor, ama hiç kükürt içermiyordu. Demek ki kalıtılan madde, bir protein olamazdı.

1910'da Phoebus Levene, nükleotitlerin yapısını daha ayrıntılı olarak ortaya koydu. Buna göre dört nükleotit, sürekli tekrarlanarak bir nükleik asit zinciri oluşturuyordu.

Asıl devrim yaratacak deney, 1927'de, İngiliz Sağlık Bakanlığı'nda sağlık memuru olarak görev yapan Frederick Griffith tarafından gerçekleştirildi (Resim 18). Bu araştırmacı, *Diplococcus pneumoniae* bakterisini kullandı. Bu bakterinin virülant tipi, fareye enjekte edildiğinde, pnömoni yaparak hayvanı öldürüyordu. Ama bir başka suşu, avirülant olanı, öldürmüyordu. Öldürücü olmalarının nedeni ise, polisakkarit yapısındaki kapsüle sahip olmalarıydı. Zararsız olanlarda böyle bir zar bulunmuyordu. Araştırmacılar, öldürücü suşu ısıttıklarında artık fareyi öldürmediğini gözlemlediler. Bunun nedeni, polisakkarit yapısındaki kapsülün parçalanmasıydı. Ama ilginç olanı, ısıyla etkisiz hale getirilen bakteriler, yani kapsülü parçalanmış olanlar, zaten doğuştan böyle bir kapsüle sahip olmadıkları için öldürücü olmayanlarla bir araya koyulup da fareye enjekte edildiğinde, hayvan yine ölmekteydi. Oysa suşlardan biri zaten zarar-



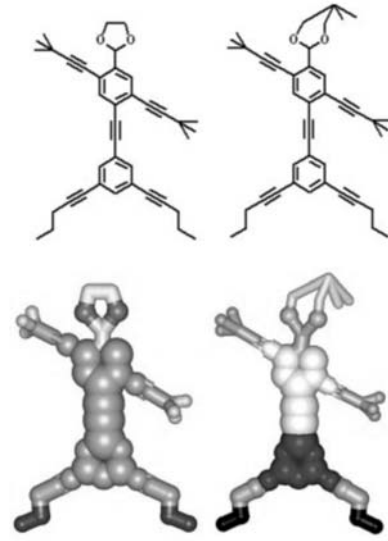
Resim 18: Griffith'in, kendi kendine üretim yapabilen bir DNA'nın varlığını ispat eden muhteşem deneyi. Griffith, fareye önce, öldürücü kapsül içermeyen zararsız bakterileri enjekte eder ve doğal olarak hayvan ölmez. Daha sonra, öldürücü kapsülü bulunan bakterileri enjekte eder ve yine doğal olarak öldüklerini gözler. Üçüncü kez ise, öldürücü olan bakterileri ısıtarak, öldürücü kapsülünü ortadan kaldırır. Bunu enjekte ettiğinde de, beklediği gibi hayvan ölür. Ama son denemede iş değişir. Öldürücü olmayan bakterilerle birlikte, ısıtarak kapsülünü ortadan kaldırdığı bakterileri bir arada fareye enjekte eder. Ama şaşırtıcı biçimde görür ki, fare ölmez. Oysa bu suşları ayrı ayrı verdiğinde ölüyordu! Demek ki, der Griffith, ısıtarak kapsülü yok etmemize rağmen, bu bakterilerin çekirdeklerinde öyle bir madde var ki, öldürücü etkiye sahip kapsülü hemen yapıyor ve bu nedenle de fare ölüyor. İşte, biz şimdi bu maddeye DNA adını veriyoruz. Yani, kendi kendine üretim yapabilen nükleik asit zincirimiz (25).

sızdı, diğeri ise ısıtılarak zararsız hale getirilmişti. Nasıl oluyor da, tek tek verildiklerinde suşlar hayvanı öldürmüyor, ama birlikte verilince öldürür duruma geliyordu?. Bunun izahını yapmak 1944’de Oswald Avery, Colin MacLeod ve Maclyn McCarty’e kaldı. Bu araştırmacılar, ısı ile etkisiz hale getirilen bakterilerin çekirdeklerinde aslında bir molekülün hala canlı kaldığını ve bunun da, orijinalinde zararsız olan avirülant bakteride, öldürücü etkisi olan polisakkarit kapsül sentezi yaparak, bunların yine öldürücü olma özelliği kazandıklarını ortaya koydular. Demek ki, diyor araştırmacılar, bakterideki bir molekül, kapsül sentezi yapıyor ve bu da sonraki kuşaklara geçebiliyor. Bu molekül, kalıttan sorumlu moleküldü. Ama adı ne olacaktı?

Deneyler sırasında azot/fosfor oranına bakılarak, “sodyum deoksiribonükleat” miktarı hesaplandığı için, bu moleküle deoksiribonükleik asit, yani DNA adı verilmiştir. Bir sonraki aşamada bakteriler, DNA’yı parçalayan deoksiribonükleaz enzimi ile muamele edilince böyle bir sentez gerçekleşmemişti. Artık protein yapımından ve bunun da kalıtımından sorumlu molekülün DNA olduğuna hiç şüphe kalmamıştı! DNA’nın genetik materyal olduğunu gösteren 4 kural da sağlanıyordu:

1. Kendini eşleyebiliyor (replikasyon yapıyor)
2. Bilgi depolayabiliyor
3. Bu bilgiyi ifade edebiliyor
4. Mutasyonla çeşitlilik sağlayabiliyor (varyasyon oluşturabiliyor)

Artık üremeye aktarılan materyalin DNA olduğunu, bunun da yapısında nükleik asitlerin bulunduğunu, nükleik asitlerin ise baz+şeker+fosfat bileşiminden oluşmuş nükleotitlerin peşi sıra dizilmeleri ile meydana geldiklerini biliyoruz. Fosfatı bir yana bırakırsak, şeker ve bazın iskeletini karbon atomunun oluşturduğunu görürüz. Her şey, bu karbon atomuna bağlı. Eğer karbon olmasa, bu moleküller de olamayacaktı. Ne şeker, ne de bazlar olamayacaktı. O halde neden karbon var? Karbon yerine başka bir atom gelemeydi? Gelse, şimdiki canlıların yerine nasıl canlılar oluşacaktı? Daha doğrusu, karbon olmasa, bizim RPMNAFMVW şifremizi kodlayacak, DNA üzerinde bulunan GGT-TAC-TAC-CTA-GCA-AAG-TAC-CAA-ATA dizisi oluşamayacak mıydı? Öyle ya, bu dizideki GTCA nükleotitlerini oluşturan şeker ve bazların tam da ortasında karbon iskeleti bulunuyor. Karbon olmasaydı, ne şeker ne de bazlar olamayacak ve neticede DNA da olamaya-



Tüm canlıların vücudunu oluşturan organik yapıtaşları Karbon atomunun etrafına dizilmiş Hidrojen ve Oksijen atomlarından ibarettir. Eğer, 39 karbon, 42 hidrojen ve 2 oksijen atomunu bir araya getirebilsek, dünyanın en küçük canlısını da yapmayı başarabilirdik! (26)

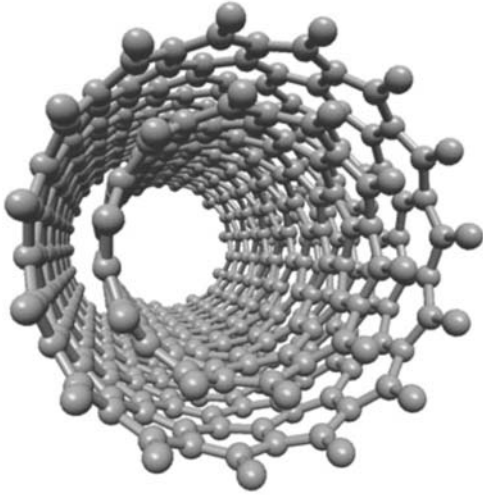
caktı! Acaba DNA’daki kodların yazılmasında karbon anahtar rol mü oynuyor?

İlginçtir, dünyamızın kabuğunda 8 element vardır ki, tüm atomların %98’ini yapar: oksijen %47, silikon %28, alüminyum %7.9, demir %4.5, kalsiyum %3.5, sodyum %2.5, potasyum %2.5, magnezyum %2.2. Oysa yerkabuğundaki atomlar birleşip de vücudumuzu oluştururken, bunların çoğu dışarıda kalmıştır. Ama bir tane atom var ki, yerkabuğunda neredeyse %0.9 gibi çok eser bulunurken, vücudumuzu oluşturan atomların %10’u arasına girmeyi başarmıştır. İşte bu esrarengiz atom: Karbon’dur!

Karbon öyle bir atomdur ki, canlılığı oluşturan organik moleküllerin tamamının ana maddesidir. Canlı demek, organik moleküllerden oluşmuş yapı demektir. Organik molekül ise karbon demektir. Yani karbon, “yaşam” anlamına gelir. Her şey, karbon atomundaki sırba bağlı gelişmiştir. Bu sır her ne ise, etrafına bazı atomları da özellikle çeker. En fazla sevdiği atomlar da ilginçtir: oksijen, hidrojen, azot ve kendi cinsi yani diğer karbon atomları; diğer ifadeyle DNA’nın yapı taşları!

Evrensel Karbon Kardeşliği

Karbon hakkında basında çıkan haberlerini dikkate alarak, Los Angeles’de Kaliforniya Üniversitesi’nin 5 numaralı Mühendislik Binasında bulunan, Profesör Yang Yang’ın laboratuvarına gidiyoruz. Dikkatimizi çeken ilk şey, binanın



Bilgi taşınması ve depolanmasında yeni bir çağ başlıyor: Grafen'den yapılan ve süperiletken nanotüpler. Karbon nanotüp silindirik şeklindeki bir karbon ağıdır, sırf karbon atomu içerir. S. Iijima tarafından 1991 yılında bulunmuştur. Karbon nanotüpleri kıvrılmış grafin yüzeyi gibi düşünebiliriz. Beyaz kağıdı grafin olarak düşünürsek, boylamasına kıvrıp elde ettiğimiz silindirik karbon nanotüptür. Karbon temelli grafinin veri depolama birimleri yapmada kullanılabileceği de keşfedildi. Amerika'da bulunan Rice University'de yapılan deneylerde, 10 atom kalınlığındaki bir grafin tabakasına veri depolamada başarılı olundu. Grafen depolama birimlerinin zamanla SSD, RAM gibi birimlerin yapımında kullanılabileceği öngörülmüyor (27).

Üniversite'nin de en yeni binası olması. Bu kadar masraf yapılarak, böylesi görkemli bir binanın yapımına karar verdiren, belli ki önemli bir keşif olmalı. Biyokimya Profesörü Richard Kaner ile birlikte Yang, bir kap içerisine kurşun kalemın ortasındaki karbon çubuğu koydular (NTV Bilim 2009). Üzerine hidrazin adı verilen ve oksijen ile azottan oluşturdıkları, kendi hazırladıkları bir çözeltiyi ilave ettiklerinde, kalem ucu koyu renkli bir sıvı haline geldi. Daha sonra bu sıvıdan aldıkları örnekleri scan-elektronmikroskop (SEM) altında incelediklerinde, belki de doğanın gizemine ışık tutacakları, inanılmaz bir sonuçla karşılaştılar: Milimetrenin milyonda birinden daha ince kalınlıkta bir yaprak ortaya çıkmıştı. Bu yaprağın kalınlığı, akıl almaz derecede incedi; sadece bir atom kalınlığında! Yaprağı yapan bu atomlar ise; karbondur! Yani, kurşun kalemin ucunu öyle inceltmişlerdi ki, geriye sadece karbon atomlarının bir sıra halinde yan yana dizilmesiyle incecik bir karbon yaprağı kalmıştı. Buna Grafen denildi. Aynen bir bal peteğini andırıyordu. Sadece karbon atomlarının yaptığı bir petek. Daha da ilginç, bu yaprak parçasının bir ucundan elektrik verdiğinizde, bir saniye sonra 800 kilometre ötesindeki lamba yanıyordu. Uyarılan her bir kar-

bon atomundan kopan elektron, hemen bitişiğindeki diğer karbon atomuna çarpıp, ondan da bir elektron koparak, böylelikle bir saniye içinde 800 km hızla ilerleyebiliyordu. Şöyle düşünülebilir: Bu düzeneği bildiğimiz kablolar ile yapsaydık, daha 8 santimetre ilerlemesi için, bir saat geçmesi gerekcekti. 800 km ötedeki lambanın yanması içinse, 10 000 000 saat beklemeliydik. Şimdi, karbonun bir mesajı ne kadar hızla iletebilme özelliğine sahip olduğunu daha iyi anlıyorduk. Neredeyse ışık hızına yaklaşıyormuş! DNA'nın temel yapıtaşının da karbon olduğunu düşününce, aklımıza hemen vücut içindeki mesaj iletim hızı geldi. Parmağımız ile kaynar suya dokunduğumuzda, vücudumuzdaki her bir organın bundan anında haberi oluyor olmalı. Adeta tek parçadan ibaret bir bütün gibi!

Tüm evrenin %0.26'sı karbon. Eğer karbon bilgisi bu derece hızla yayabiliyorsa, evrenin bir noktasından diğer bir noktaya da bilginin neredeyse anında iletilmesi söz konusu olmalı. Anında haberdar olma olayı, 1982 yılında Güney Paris Üniversitesi'nde, Alain Aspect tarafından ortaya atılmıştı. Olayın yorumunu, İngiliz Fizik Profesörü Marcus Chown'dan (2009) dinliyoruz: Chown aynı zamanda haftalık bilim dergisi New Scientist için danışmanlık da yaptığından, kendisine kolaylıkla ulaşabildik. Chown şöyle bir senaryo yazdı: "Madeni bir para dönüyor. Para, dipsiz bir okyanus çukurunda, çamura saplanmış sağlam bir kutunun içinde. Madeni parayı döndüren ya da halen dönmesini sağlayan şeyin ne olduğunu sormayın. Bu düşünüp taşınarak yazılmış bir hikâye değil! Önemli olan, Evren'in ücra bir köşesinde, bir galaksinin soğuk aylarından birinde, özdeş bir kutunun içinde dönen özdeş bir madeni bir paranın daha olması. İlk para tura geliyor. Aynı anda, saniyenin milyarda biri kadar bile gecikme olmaksızın, Dünya'dan 10 milyar ışık yılı uzaklıktaki diğer para ise; yazı! Dünya'daki para yazı, uzaklardaki kuzeni ise pekala tura gelebilirdi. Bunun önemi yok. Dikkate değer olan, Evren'in ücra bir noktasındaki madeni paranın, Dünya'daki özdeşinin durumunu anında biliyor ve bunun zıttını yapıyor olması."

Aspect'in yaptığı da buna benzerdi. Bir atomu uyarıp, iki foton, yani en küçük ışık parçacıkları, çıkmasını sağladı. İki foton zıt yönde ilerleyip, birbirlerinden 13 metre mesafede bulunan detektörlere çarptırıldılar. Detektörler, fotonların dönüş yönlerini (spinlerini) ölçtüğünde, Aspect'in araştırma ekibi, detektörlerden birindeki ölçme sonucu-

nun, diğer detektörde ölçülen sonucu etkilediğini ortaya çıkardı. Detektörler arasındaki etkileşim 10 nanosaniye-den daha kısa bir süre içerisinde gerçekleşiyordu. Ölçülen süre, bir ışık huzmesinin 13 metrelik bu mesafeyi katedeceği zamanın yalnızca dörtte biriydi. Kısacası, evrende bilgi iletimi çok çok hızlı olmakta. Bunun benzer bir örneğini karbonun yaptığı ise, daha yeni yeni anlaşılıyor. Evrenin sırrı belki de karbonda gizli! Karbon da bu sırrı DNA'mıza taşımış. Tek bir hücremiz ile Mars'taki bir toz parçası arasında, akıl almaz bir haberleşme ağı mevcut olmalı. Belki de genetik materyalimizde meydana gelen değişimler, evrensel mesajlara göre şekillenmekte ve gametlerimiz aracılığıyla da ileriki nesillere aktarılmakta.

İşte, karbon DNA'mızı oluşturan atomları yanına aldığı içindir ki yaşam başlayabilmiştir. Bir kere, diğer atomların en fazla 10 tanesi birbirine bağlanıp zincir oluşturabilirken, karbonların çok daha fazlası zincir yapabilir. Hatta hidrojen ve oksijeni de yanına alırsa, binlerce atom uzunluğuna erişebilir bu zincirler. Karbonun bir diğer özelliği ise, yanına çektiği diğer molekülleri farklı kollarıyla tutarak, çok sayıda değişik molekül oluşturabilmesidir. Aynı atomları içermesine rağmen, dizilimleri farklı olduğu için fonksiyonları da farklı olan bu moleküllere izomer adını veriyoruz. Karbon ile çok sayıda izomer yapmak mümkün olmuştur. Aynen glükoz ve früktoz'da olduğu gibi. Her iki şeker de $C_6H_{12}O_6$ kadar atomdan ibaret iken, farklı şekilde sıralandıkları için biri glükoz olurken diğeri früktoz olmuştur. Dahası da var. Karbonu bir insanın bedeni olarak düşünün. Sol eliyle hidrojeni tutarken, diğeriyle ise örneğin azotu tutuyor olsun. Bu insan bir aynanın karşısına geçse, hidrojeni sağ eliyle, azotu ise sol eliyle tutuyor olarak görürüz. İlkine, hidrojeni tutuşuna bakarak sağ el formu, diğeri ise sol el formu adı verilir. Ne ilginçtir ki, karbon içeren bizim organik moleküllerin hepsi sol el formu gösterirler. Bu da doğanın son derece gizemli bir kuralıdır. Böyle olmasa, bildiğimiz yaşam formları da olamayacaktı.

Peki, karbon yerine başka bir atom bu işleri yapamaz mıydı? Örneğin yer kabuğunda bol miktarda silisyum var, hem de karbondan 146 kat daha fazla miktarda. O halde, yaşamın başlaması için doğa neden silisyumu değil de karbonu seçti? Bunun iki nedeni vardır. Birincisi, karbon bileşiklerinin olağanüstü dayanıklı olup, suda kolaylıkla çözündüğünde bile tek bir molekül halinde kalabilmesi (maden sularındaki fokurdayan karbondioksiti hatırlayın); ikincisi ise beş ya da altı elemanı kendine bağlayıp, uzun

zincirler veya dayanıklı halkalar yapabilen tek atom olmasıdır. İşte karbonun bu özellikleri sayesinde ki dünyada milyonlarca organik molekül oluşabilmiştir. Oysa silikon ne suda çözünür ne de uzun zincirler yapabilir (Prakash 2007). En çarpıcı olanı ise, karbon elektronlarının, silikonunkilerden 100 kat hızlı hareket etmeleri, adeta ışık hızında!

90 tanesi arasından hangi elementlerin yaşamın oluşmasında seçileceğine karar verdiren bir diğer faktör ise atomun büyüklüğü olmuştur. Yaşama olanak vermedikleri için sentetik elementleri, radyoaktif olanları, hiçbir tepkimeye girmeyen asal gazları ve toksik olanları çıkarırsak, geriye 52 tane faydalı element kalır. Yaşam için elverişliler, daha küçük olanlardı. Bu nedenle 24 tanesi canlı vücudu için elzem oldular. Bunlar arasında atom numaraları 34'ün üzerinde olan molibden, indiyum ve iyod çok az miktarda gereklidir. Geri kalan ve atom numaraları 34'ün altında olup da canlıların yapısında en fazla bulunan 4 element: hidrojen, karbon, oksijen ve nitrojen'dir. Bunların atom numaraları sırasıyla 1, 6, 7 ve 8'dir. Demek ki en hafif ve en küçük elementler olmaları nedeniyle tercih edilmişlerdi. Çünkü bu sayede gayet kolay bir şekilde bir ya da dört elektronu kendilerine bağlayarak, hem de çok dayanıklı yapıda moleküller oluşturabilmekteydiler. Daha önce saydığımız özellikleri dikkate aldığımızda, karbon kaçınılmaz olarak tek ana element ayrıcalığıyla karşımıza çıkar.

İşte, bütün bu özellikleri nedeniyle karbon bir kez yer kabuğuna girdikten sonra, etrafında bulunan oksijeni, azotu, hidrojeni ve diğer karbonları kendine bağlayıp, önce bazları, daha sonra da şekerleri yapıp, bunları da birleştirerek nihayet ilk nükleik asitleri oluşturabildi. Belki başlangıçta çok daha farklı şekillere bürünmüştü, ama bunlar arasında en dayanıklı olan formu şimdiki nükleik asit yapısında olanıydı. Yapıla-bozula, en sonunda kararlı bir şekilde kalabildi.

Karbon atomunun, oksijen, azot, fosfor, hidrojen ve diğer karbonlarla bu kadar kolay ve sağlam bağlar oluşturabilmesi, dış yörüngesinde dönen 4 adet elektron bulunmasından kaynaklanır. Doğanın bir kuralı, atomların dış yörüngelerindeki elektron sayılarını 8'e tamamlamadan rahat edemeyecekleridir. Bunu ya fazla elektronlarını başka atomlara vererek, ya da diğer atomlardan elektron koparak yapabilirler. Ama karbondan tam ara sayıda, yani 4 adet elektron bulunduğu için, ne elektronlarını verir ne de

elektron alır. Tek yapacağı, başka atomlar ile birleşip, dış yörüngelerindeki elektronları ortak kullanmaktır. Biz buna “kovalent bağ” diyoruz. Çok sağlam bir bağdır. Kolay kolay parçalanmaz. Şimdi, dış yörüngesinde 4 elektron bulunan diğer atomlara bakalım: Silisyum, Kalay ve Kurşun. Silisyum’un canlı moleküllerin yapısına neden girmediğini yukarıda açıklamıştık. Kalay ve Kurşunun atom numaraları ise sırasıyla 50 ve 82, yani 34’ün üzerinde olup, uzun ve sağlam zincirler yapamazlar. Geriye yine sadece karbon kaldı. Mucizevi karbon atomu!

Karbonlar birleşti, nükleotidler yaptılar Adenin-nükleotid (A), Guanin-nükleotid (G), Sitozin-nükleotid (S) ve Timidin-nükleotid (T). İşi şansa bırakmayıp, tamamen doğa kurallarına uygun olarak! Bu nükleotidler de yan yana dizilerek nükleik asitleri oluşturdu, yani DNA’mızı. Tam bunu yaparlarken, milyonlarcası arasında GGT-TAC-TAC-CTA-GCA-AAG-TAC-CAA-ATA sırasıyla bir de dizi ortaya çıktı. Bu diziyi kalıp gibi alan bir haberci RNA da doğruca Ribozoma gidip, şifreyi çözdü ve karşılığında kısaca RPMNAFMVW diye yazabileceğimiz; Arjinin-Prolin-Metiyonin-Asparajin-Alanin-Fenilalanin-Metiyonin-Valin-Triptofan aminoasitlerinden oluşan bir protein yaptırdı. İşte bu protein de eşeyli üremenin başlamasına yol açtı. Eşeyli üreme öyle bir avantaj sağladı ki, artık DNA üzerinde kendine sapasağlam bir yer edindi ve gametlerle nesilden nesile aktarılacak, bizlerin yapısına kadar gelmeyi başardı. Bu yolculuk sırasında ne büyük badireler atlattığını, hatta zaman zaman kaybolma tehlikesiyle bile karşı karşıya kaldığını anlatmaya gerek yok.

Sonuç....

Bu noktada üremenin sperm ile taşınan esas şifresinin karbondaki gizlenmiş olduğunu anlıyoruz. Eğer karbonun da nereden geldiğini araştırırsak, kozmostaki hidrojen atomuna uzanmamız gerekir. Bu konunun detaylarını, daha önceki sayılarımızda bulabilirsiniz. Ama bir şifrenin ortaya çıkması ilk defa DNA üzerinde olmuştur. Aslında DNA’nın kaynağı RNA’dır. Önce yeryüzünde RNA’ların hakim olduğu bir dönem yaşandı. Biz buna “RNA Dünyası” diyoruz. RNA’lar kalıtım görevini DNA’lara devrettiler. Belki de bizim RPMNAFMVW şifremizin kodları, başlangıçta bir RNA üzerindeydi ve CGU-CCA-AUG-GAU-GCU-UUC-AUG-GUU-UAU dizisiyle yazılmıştı. Bundan da doğrudan RPMNAFMVW proteinini yapılabiliyordu. Çün-



Thoth, Mısırlıların inancına göre: Ay, zaman, bilgelik ve yazı tanrısı. İbîş kuşu başıyla tasvir edilir (28).

kü RNA’nın kendi kendine protein yapma ve bunu da çoğaltarak yavrularına aktarma özelliği vardır. Kim bilir, belki ilk oluşan canlı organik molekül, CGU-CCA-AUG-GAU-GCU-UUC-AUG-GUU-UAU nükleotid dizisiydi ve RPMNAFMVW proteinini yapıyordu. Ve belki de bu şifre sayesinde çoğalabilmekteydi. Aynen günümüzdeki canlıların hücrelerinde bulunan kromozomlardaki SOX genlerinin yaptığını yapıyorlardı. Yine belki de spermilerin ilk prototipleri, işte bu kısacık RNA’lardı! Yaklaşık 550 nükleotidden oluşmuş bir zincir. Sakın ilk canlı bir sperm olmasın? Nice savaşlar çıkarmış, nice sevgilere sahne olmuş, bazen ağlatmış, bazen güldürmüş, ama tüm dünyayı da tek başına yönetmiş “gizemli spermlerimiz”; 3 milyar yıldır yapısında biriktirmiş olduğu evrensel yasaları, tüm canlıların en küçük hücreleri içinde nesilden nesile taşımaya başarak evren-canlı bütünlüğünü sağlamış atalarımız!

Binlerce yıl önce de buna benzer bir inanışın var olduğunu belirterek sözümüzü bitirelim (Candan 2005). Antik Mısır’ın Thot Öğretisi’ne göre; Evren ve insan ilişkisi çok önemlidir. “Aşağıdakiler yukarıdakiler gibidir... Yukarıdaki aşağıdaki gibidir...” Yani, evrende işlemekte olan yasaların yansımaları dünyada ve insanda da işlemekte olup, gökyüzü ile yeryüzü arasında hiç kopmayan büyük bir bağ bulunur.

Hücre öncüllerinin (protocells), hepsinin de ortak bir özelliği vardı: Bunlar kimyasal maddelerden meydana gelmiş, çok farklı ilk bireylerdi; Yani, içinde bulundukları çevre ile, bireysel bir bütün olarak etkileşimde bulunabiliyorlardı. Gerek komşuları gerekse düşmanlarıyla birlikte bir popülasyon, bir grup oluşturuyor ve bu grup içinde de seleksiyona maruz kalabiliyorlardı. Bütün bu yapılanmalar ve metabolik olaylarda büyümeyi ve çoğalmayı en başarıyla gerçekleştirebilenler gerek sayı gerekse kapladıkları alan bakımından üstünlüğü ele geçirebiliyorlardı. Zaten, şu koşulların bulunuyor olması, böyle bir seçilimi de kaçınılmaz kılıştı:

- Bir popülasyon halinde bireylerin mevcudiyeti
- Bu bireylerin, içinde bulundukları ortamdan bazı maddeleri alıp, bunları kendine özgü maddeler haline çevirerek fonksiyonlarını kendi başlarına yönetebilmeleri.
- Bu faaliyetler bakımından bireylerin birbirinden farklılık göstermeleri.
- Ortamda, değişik tipteki bütün bireylerin hepsinin de aynı anda gelişmesine ya da yaşamlarına yetmeyecek kısıtlılıkta malzeme ve enerji bulunması.

Aslında önemli olan, hücre öncüllerinin nasıl oluştuğunun anlaşılmasıdır. Bu hücrelerin ortaya çıkmaları sadece kendi kendilerine çoğalabilmeleri nedeniyle değil, ortamda hakim olan kimyasal çevrenin faaliyetleri neticesi olmuştur. Önceleri üreme olmaksızın tamamen kimyasal bir seçim söz konusuyken, bu yerini zamanla daha biyolojik doğal seleksiyona bırakmıştır.

İlk zamanlarda bireyler üremiyorlardı, sadece çevrelerinde buldukları malzemeleri kendi bünyelerine katıyorlardı. Bu sırada da çok az enerji sarf ediyorlardı. Üreme olmadığı için de bireylerin kazançları ileri nesillere aktarılamıyordu, ama bazılarının ölmesi, bazılarının ise yaşamaya devam etmeleri topluluğun dengesini değiştirmiş, bu da neticede başarılı olmuş gruplar ile daha fazla etkileşim gelişmesine yol açmış olabilir.

Dolayısıyla kalıtım da başlangıçta “bir şeyleri” yapmaya yarayan nükleik asitlerin değil, sadece hayatta kalmaya yarayan moleküler “şeylerin” aktarılması şeklinde olmaktadır. En erken yaşayan bireyler önceleri kendilerini yeteri kadar çoğaltamıyorlardı, yalnızca bazı metabolik ve enzimatik ürünleri nakledebiliyorlardı. Ama zamanla bunlar da seçimle düzelmeye başladılar.

Önceleri üreme olmaksızın moleküllerin, koaservatların ya da mikrosferlerin yapılarında değişim yaratan kimyasal bir seçim varken, daha sonra üreyebilen organizmalar arasında kalıtım farklılıkları yaratan biyolojik seçilime doğru bir ilerleme olmuş olmalı. Yani, üremeyen bireyler arasında öyle yaratıcı değişimler seçilmiştir ki, bunlardan zamanla yaşayan organizmalar gelişmiştir. Çevrelerine karşı daha iyi fonksiyon gören organizmalar, zamanla bu fonksiyonları olmayanların yerini almıştır.

Seçilim demek sadece kötüden iyiye atlama yapan bir mekanizma olarak algılanmamalı, bunun yerine seçim, çevreye uyum sağlayan her bir bilginin üst üste birikimi neticesi tamamen yeni bir şeyin gelişmesi olarak anlaşılmalıdır. Yaratıcı bir güç oluşturarak, ileri biyolojik organizasyonların ortaya çıkmalarını olası kılmıştır. Örneğin 100 aminoasitten meydana gelmiş bir polipeptid zincirinin bir anda ortaya çıkma olasılığı çok düşüktür: 10-130. Oysa zincir uzarken her seferinde doğru bir aminoasitin yerleşmesi seçici bir üstünlük kazandırmışsa, fonksiyonel üstünlüğü olan bir polipeptidin gelişme olasılığı hemen hemen ölçülemeyecek kadar artar.

Yaşam oyunu bir kez başladıktan sonra, ister gen, ister organizmalar, isterse türler olsun ortaya çıkan tüm oyuncular artık oyunun ayrılmaz birer parçası olarak sahnede kalmışlardır. Seçilim dışında bazen kaza ile oyuncular eklense de, bunların da yaşama katılmaları yine doğal seçimle olmuştur. Çünkü yaşam kaynakları ya bir yolu ya da diğerini olası kılacak kadar sınırlıdır. Hayatta kalmalarında sadece seçim etkili olmamış, aynı zamanda kendilerini seçilime uydurabilmeleri de etkin olmuştur.

Kaynaklar:

1. Cobb M. Üreme, Cinsellik, Yaşam ve Büyümenin Gizemlerini Çözen 17. yüzyıl Bilim İnsanları. Everest, İstanbul, 2006.
2. Mayr E. Biyoloji Budur. TÜBİTAK Yayınları, Ankara, 2000.
3. Langdon SH. The Mythology of All Races: Semitic. Archaeological Institute of America, Marshall Jones Company, Boston 1931.
4. Sitchin Z. Kozmik Tohum. RM Yayınları, İstanbul, 2000.
5. Sitchin Z. İlahi Karşılaşmalar. RM Yayınları, İstanbul, 2007.
6. Sitchin Z. 12. Gezegen. RM Yayınları, İstanbul, 2001.
7. Sitchin Z. Gökyüzüne Merdiven. RM Yayınları, İstanbul, 2002.
8. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell. Garland Science, New York, 2002.
9. Mudrak O, Zalensky A. İnsanda sperm hücrelerinin genom yapısı: erkek infertilitesi ve gebelik başarısı üzerine olası etkileri. Çeviri (hazırlanıyor).
10. Candan E. Antik Mısır Sırları. Sınır Ötesi Yayınları, İstanbul, 2005.
11. Demirsoy A. Kalıtım ve Evrim. Meteksan, Ankara, 2000.
12. Miller G. The Mating Mind. Doubleday, 2000.
13. Ridley M. Gen Çeviktir. Boğaziçi Üniversitesi Yayınevi. İstanbul, 2009.
14. Smith JM. Evrim Kuramı. Evrim Yayınevi, İstanbul, 2002.
15. Dawkins R. Gen Bencildir. TÜBİTAK, Ankara, 2004.
16. Wallis MC, Waters PD, Graves JAM. Sex determination in mammals – Before and after the evolution of SRY. Cellular and Molecular Life Sciences 65; 2008.
17. Foster JW, Graves M. An SRY-related sequence on the marsupial X chromosome: Implications for the evolution of the mammalian testis-determining gene Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 1927, 1994.
18. Megan J Wilson MJ, Dearden PK. Evolution of the insect Sox genes. BMC Evolutionary Biology, 8, 120, 2008.
19. Schopf JW. Microflora of the Bitter Springs Formation, Late Precambrian, central Australia. Journal of Paleontology, 42, 651-688, 1968.
20. Campbell NA, Reece JB. Biyoloji. Ed. Gündüz E, Demirsoy A, Türkan İ. Palme Yayıncılık, Ankara, 2006.
21. McGenity TJ. Origins of halophilic microorganisms in ancient salt deposits. Environmental Microbiology, 2, 243-250, 2000.
22. Bowles J, Schepers G, Kopman P. Phylogeny of the SOX Family of Developmental Transcription Factors Based on Sequence and Structural Indicators. Developmental Biology, 227, 239-255, 2000.
23. Klug WS, Cummings MR. Genetik. Ed. Öner C. Palme Yayıncılık, Ankara, 2003.
24. NTV Bilim. 1; 2009.
25. Chown M. Biraz Kuantum'dan zarar gelmez. Alfa Yayınları, İstanbul, 2009.
26. Prakash M. Fundamentals of Gene Evolution. Discovery Pub. New Delhi, 2007.
27. Laudet V, Stehelin D, Clevers H. Ancestry and diversity of the HMG box superfamily. Nucleic Acids Research, 21, 2493 -2501, 1993.

Resimler:

1. <http://www.ilab.org/db/detail.php?custnr=&booknr=355358883&source=&lang=en&ref=/db/search.php>
2. <http://media-2.web.britannica.com/eb-media/79/2079-004-E5DC978E.jpg>
3. http://www.pitt.edu/~hpsdept/undergrad/undergrad_overview.html
4. http://www.jic.ac.uk/microscopy/intro_LM.html
5. <http://www.flickr.com/photos/gruts/3714501788/>
6. <http://arsiv.ntvmsnbc.com/news/280402.asp#BODY>
7. http://www.yarimada.org/news_detail.php?id=443
8. <http://karakalemlerimiz.blogcu.com/dna-nin-yapisi-nasil-cozuldu-29593271.html>
9. <http://www.bibleorigins.net/Serpentningishzida.html>
10. <http://en.wikipedia.org/wiki/Ningishzida>
11. <http://tr.wikipedia.org/wiki/S%C3%BCCmerler>
12. <http://www.hmc.org.qa/hmc/heartviews/H-V-2%20N4/7.htm>
13. <http://www.titian-tizianovecellio.org/>
14. http://www.indiana.edu/~liblilly/etexts/mendel/images/e141-a6-1530_00001.shtml
15. <http://www.ox.ac.uk/gazette/1998-9/weekly/010799/news/list.htm>
16. <http://blog.targethealth.com/?p=8010>
17. http://tr.wikipedia.org/wiki/Ornitorenk#cite_note-15
18. <http://www.ucmp.berkeley.edu/precambrian/bittersprings.html>
19. <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/474302/Precambrian-time/69816/Microfossils-and-stromatolites#ref=ref585218>
20. <http://www.art.com/products/p10085119-sa-i857551/great-explorers-juan-ponce-de-leon.htm>
21. http://libweb5.princeton.edu/visual_materials/maps/websites/africa/maps-central/central.html
22. <http://www.gulum.net/sinema/film.php?id=1966>
23. <http://www.wiryakastawan.info/tag/australia/>
24. <http://www.findagrave.com/cgi-bin/fg.cgi?page=gr&GRid=10997>
25. http://media.photobucket.com/image/Frederick%20Griffith/sackbut/450px-Griffith_experiment_svg.png
26. <http://www.sciencenewsforkids.org/articles/20040609/Feature1.asp>
27. <http://www.klavye.com/tag/grafen-her-yola-gelir>
28. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Thoth>

Obezitenin artış gösterdiği erkeklerde gonadal fonksiyonlar ve azalmış babalık oranları

Pauli EM, Legro RS, Demers LM, Kunselman AR, Dodson WC, Lee PA.
Fertil Steril 2008;90: 346-351.

İnfertilite genel olarak 1 yıllık korunmasız cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olunamaması olarak tanımlanır. Bir süredir bilindiği üzere obez erkekler, azalmış total testosteron (T) ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), artmış östrojen (E2) seviyelerine sahiptirler. Birçok çalışma obezite ile T seviyeleri arasında ters, E2 arasında direkt bir ilişki olduğunu göstermiştir. Obez erkek popülasyonunda ayrıca azalmış FSH ve inhibin B değerleri olduğu bulunmuştur. İnhibin B'nin subnormal değerleri anormal spermatogenezin bir göstergesi olabilmektedir. Obezite ile T, SHBG ve T/(E2) oranları arasındaki ilişkiler karşılaştırmalı çalışmalarla gösterilmiştir. Obezite parametreleri ve reproduktif hormon değerleri ile semen analizleri ve baba olma arasındaki ilişkiyi gösteren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmadaki amaç obez ve obez olmayan normal popülasyonda bu ilişkiyi araştırmaktır.

Bu çalışmaya 19-48 yaş arasında 87 erkek, 3 yıllık prospektif izlem yapılacak protokole göre dâhil edildiler. Vazektomi, varikosel, major bir hastalık ve kronik hastalık öyküsü olanlar bu çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Fizik muayenede; boy, kilo ve omuz deri kalınlığı da ölçülmüştür. Testis muayenesi daha önce tanı konulmamış testiküller patolojilerin tanımlanması için yapılmıştır. Testis volümleri uzun ve kısa aksların ölçümüyle saptanmıştır. Semen analizleri 48-72 saatlik cinsel perhiz) sonrası mastürbasyonla alınmıştır. Hormon analizleri ise sabah 08:00 ile 10:00 arasında alınan venöz kan örnekleriyle yapılmıştır.

Bu çalışmada araştırılan erkeklerden 57'sinin hâlihazırda partnerlerinden veya eski partnerlerinden çocuk sahibi olma öyküleri vardır. Babalık öyküsü olan erkeklerle babalık öyküsü olmayanlar karşılaştırıldığında BMI ($28,0 \text{ kg/m}^2$ vs. $31,6 \text{ kg/m}^2$; $p=0,037$) ve bilateral omuz deri kalınlığının ($24,7 \text{ mm}$ vs. $34,1 \text{ mm}$; $p=0,016$) önemli oranda düşük olduğu görülmüştür.

Serum T seviyelerinin BMI ($r=-0,38$, $p<0,001$) ve bilateral omuz deri kalınlığıyla ($r=-0,30$, $p=0,005$) negatif korele

olduğu saptanmış ayrıca BMI'nın bağlı olmayan T'la ciddi bir korelasyonu olmadığı, serbest T yüzdesinin BMI ile pozitif korele olduğu görülmüştür. BMI aynı zamanda inhibin B değerleri ve FSH ile negatif, E2 ile pozitif koreledir.

BMI veya bilateral omuz deri kalınlığı ile Kruger kriterlerince tanımlanmış sperm dansitesi, semen volümü, total hareketli sperm ve motilite yüzdesini içeren semen analizleri parametreleri arasında hiçbir bağlantı gösterilememiştir. İnhibin B, motilite ($r=0,23$, $p=0,045$) hariç hiçbir semen analizleri parametresiyle korele değildir.

BMI ve sağ, sol veya kombine testis volümleri veya inhibin B ile sağ, sol veya kombine testis volümleri arasında istatistiksel olarak hiçbir ciddi bağlantı gösterilememiştir.

Obezitede serum T ve FSH değerlerinin düşük, E2 değerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu data obezlerde parsiyel hipogonadotropik hipogonadizm olabileceğini göstermiştir. Bu şekilde azalmış hipofizer FSH stimülasyonu Leydig hücrelerinden T üretimini olduğu kadar Sertoli hücre fonksiyonunu, inhibin B ve sperm üretimini ters yönde etkiler. Serum inhibin B düzeylerinin spermatogenezin sensitif bir belirteci olduğu gösterilmiştir.

Bilgilerimiz, obezitede saptanan hormon değişimlerinin hafif olduğu ve semen analizi parametreleriyle anlamlı bir ilişkisi olmadığı iddiasını desteklese de, inhibin B düzeylerindeki ölçülebilir düşüş, seminifer tübül disfonksiyonunda ve babalık oranlarındaki azalmada olmak üzere, doğurganlıkta klinik olarak elle tutulur değişimlere yol açtığını ortaya koymaktadır. Erkek obezitesi infertilite için bir risk faktörüdür. Obezite, libidoyu ve seksüel performansı azaltarak da fertilitiyi etkileyebilmektedir. Ayrıca obezite erektil disfonksiyonla da ilişkilendirilmiştir.

Çeviri:

Dr. Şahin Bağbancı, Doç. Dr. Ayhan Karabulut

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

1. Üroloji Kliniği

İdiyopatik ağır oligoastenoteratozoospermik erkeklerde sperm dizomi

Moemen MN, Mostafa T, Gadalla AM, Abbas M, Ismail HF, Abd El-Hamid MF, Abdel Salam MF.
Andrologia. 2008;40(6):381-6.

Semen parametrelerinin incelenmesi testis ve spermatozoanın fonksiyonları hakkında bazı bilgiler sağlasa da, sperm başlarında bulunan erkek genomunun durumu hakkında bilgi vermez. Sperm DNA'sının bütünlüğü üreme sırasında genetik bilginin aktarılmasında esastır ve kromatin anomalileri veya DNA hasarı paternal fertilité problemlerine yol açabilir. Tek bir kromozomun yokluğu monozomi olarak adlandırılır. Eğer bir gamet homolog bir kromozomun iki kopyasını alırsa (dizomi), diğer karşılık gelen kardeş gamet aynı kromozomun kopyasına sahip olmayacaktır (nullizomi).

Spermatogenezis normal bir X ve Y rekombinasyonunu gerektirmektedir. Psödootozomal bölgede XY eşleşmesindeki rekombinasyon mekanizmasında bir defekt, spermatogeneziste bozulma ve takiben oligozoospermieye yol açabilir. İdiyopatik oligoastenozoospermisi, genel klinik, enstrümantal veya laboratuvar yöntemleri ile saptanamayan, etiyolojisi bilinmeyen defektif spermatogenezis olarak tanımlanmaktadır. İnfertil erkeklerin yaklaşık %30'unu etkilemekte ve genellikle diğer tanılar dışlanmasıyla tanı konulmaktadır. Ağır oligoastenozoospermisi vakalarında sperm konsantrasyonu 5 milyon/ml'nin altındadır.

Bu çalışma idiyopatik ağır oligoastenozoospermisi olan infertil erkeklerde sperm dizominin insidansını saptamayı amaçlamıştır. Çalışmaya 50 erkek alınmıştır. Bunların otuzu idiyopatik ağır oligoastenozoospermili olgular olup kalan yirmi olgu kontrol grubu olarak alınan sağlıklı

fertil erkekleri içermektedir. Semen analizi, hormonal inceleme (folikül stimüle edici hormon, lüteinizan hormon ve testosteron), skrotal ultrasonografi ve semen örneklerinin floresan insitu hibridizasyonu kromozom X ve Y'nin dizomi düzeylerini belirlemek için yapılmıştır.

Kontrollere göre ağır oligoastenozoospermisi olan hastaların spermatoalarında XX dizomi ve XY dizomi için anlamlı oranda daha yüksek bir frekans mevcut olup oligoastenozoospermisi vakaları ve kontroller arasında YY dizominin yüzdesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. XX, YY ve XY dizomi için yaşla anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Sperm konsantrasyonu ve sperm motilitesi XX ve XY dizomi ile belirgin negatif korelasyon göstermiştir. Sperm anormal şekilleri ile XX ve XY dizomi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. YY dizomi ve semen parametreleri arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildir. XX dizomi XY dizomi anlamlı pozitif korelasyon gösterirken YY dizomi ile olan korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı değildir. YY dizomi ise XY dizomi ile anlamlı olmayan korelasyon göstermiştir.

Sonuç olarak, ağır oligoastenozoospermide sperm dizomi artmıştır ve mikromanipülasyon yapılacağında bu göz önünde bulundurulmalıdır.

Çeviri:

Dr. M. Burak Hoşcan, Prof. Dr. Yaşar Özgök
GATA Üroloji AD

Fertil ve infertil erkeklerde seminal plazma survivin

Roshdy N, Mostafa T

J Urol 2009, 181: 1269-1272

Normal germ hücre yapımı, apoptotik hücre ölümü ve proliferasyon arasındaki keskin dengeye bağlıdır. Proliferasyon kapasitesindeki bozulma ve apoptozis'in disregülasyonu insanda spermatojenik bozukluklara katkıda bulunabilir. Survivin, bir apoptozis inhibitör proteindir ve hücre düzeyinde apoptozis'i düzenler. Rodent testisinde survivin ekspresyonu özellikle matür spermatositlerde lokalize edilmiştir. Göreceli olarak yüksek survivin ekspresyonu normal insan spermatogenezinde gözlenmiş ve spermatojenik yetmezlikte düzeyi düşmüştür. Son zamanlardaki kanıtlar erkek rodent germ hücrelerinde survivinin mayoz bölünmeye katıldığını göstermektedir. Bu çalışmada, fertil ve infertil erkeklerde seminal plazmada survivin değerlendirilmiştir.

Bu çalışmaya yaşı 25 ile 38 arasında olan 71 erkek hasta katıldı. Tüm erkekler 2 yıl ya da daha fazla süre evli idi. Grup 1, 23 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu idi. Grup 2'deki 22 erkekte oligoastenozoospermi mevcuttu. Grup 3'te obstrüktif olmayan azoospermi olguları, grup 4'teki 12 kişide ise obstrüktif azoospermi mevcuttu. Çalışma dışı bırakma kriterleri travma, torsiyon, radyasyona maruz kalma, gonadotoksin, anormal karyotip veya immünolojik faktörler, hipogonadizm, inmemiş testis ve doğumsal anomaliler idi. Yüksek çözünürlüklü doppler ultrason yapılarak varikosel veya diğer skrotal bozukluklar dışlandı. Dört gün cinsel perhiz sonrası birden fazla semen örneği alındı. Seminal plazmada survivin çalışıldı. Daha sonra testisten iki adet biyopsi örneği alındı. İlk örnek testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) çalışması için ikinci örnek ise histopatolojik inceleme için kullanıldı. Fertil kontrollerde ortalama seminal plazma survivin düzeyi diğer gruptakilere göre anlamlı olarak yüksek idi. Oligoastenozoospermisi olan grupta ortalama seminal plazma survivin düzeyi diğer iki azoospermik gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Obstrüktif olmayan azoospermi grubunda seminal plazma survivin düzeyi obstrüktif azoos-

permi grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi. Seminal survivin, obstrüktif azoospermi grubunda yoktu. Sperm konsantrasyonu ve total sperm motilite yüzdesi ile seminal plazma survivin düzeyi arasında pozitif korelasyon var idi. Başarılı TESE yapılan obstrüktif olmayan azoospermi olgularında semen örneklerinde survivin saptanırken, başarısız TESE olanlarda ise yok idi. Sonuçlarımıza göre obstrüktif azoospermi olgularında seminal plazmada survivin yokluğu bunun testis kaynaklı olduğunu göstermektedir. Seminal survivin konsantrasyonu spermatogenezis'in bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Sonuçlar, seminal plazma survivin ile sperm konsantrasyonu, total sperm motilite yüzdesi ve normal sperm yüzdesi ile pozitif korelasyon olduğunu ortaya çıkarmıştır. Spaulding ve arkadaşları, birçok erişkin dokuda survivin ekspresyonunun olduğunu, olması durumunda ise proliferasyon potansiyeli olan hücreler tarafından kısıtlandığını bildirmiştir. Ayrıca erişkin testis dokusunda spermatogonia çekirdeklerinde %60-70 oranında survivin ekspresyonu saptamışlardır. Weikert ve arkadaşları ise mayoz bölünme ya da haploid germ hücreleri içeren spesimenlerde survivin ekspresyonunun kısıtlandığını bildirmişlerdir. Weikert ve arkadaşları, spermatogonia ve Sertoli hücreleri gibi premayotik germ hücrelerde polimeraz zincir reaksiyonu ile survivin mRNA ekspresyonunun düşük saptanabileceği için bu testin duyarlılığının düşük olduğunu speküle etmişlerdir. Bu çalışmada daha önceden çalışılmamış bir sonuç ise obstrüktif olmayan azoospermi olgularında seminal survivin ile TESE sonucu arasındaki ilişkinin gösterilmesidir. Seminal survivin histopatolojik sonuçtan bağımsız olarak TESE sonucu ile ilişkili bulunmuştur.

Çeviri:

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

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

Epitelyal sodyum kanallarının blokajı astenoospermili hastalarda motiliteyi artırmaktadır

Xiang-Bin K., Hua-Gang M., Hong-Gang L. and Cheng-Liang X.
Int J Androl. 2008. Feb 20.

İnfertiliteye neden olan etmenler değerlendirildiğinde astenoospermi yani düşük sperm motilitesi önemli bir faktör olarak öne çıkmakta olup bu durum için bilinen etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Epitelyal sodyum (Na) kanalları (ENaC) a, b, c ve d olmak üzere 4 alt ünite-den oluşan multimerik kanallardır. Bunlar içerisinde a ve d kanalları por yapısında direkt olarak rol oynamaktadırlar. ENaC-a ve ENaC-d testis, over, beyin ve pankreasta tespit edilen tek alt ünite-dir ve memeli sperminde bulunan homomerik kanallardır. ENaC-a ve ENaC-d tarafından oluşturulan homomerik kanallar biyofiziksel ve farmakolojik özellikleri sayesinde Na^+ iletebilme yetisine sahiptir. Kapasitasyon, memeli sperminin dışı genital sistemine atıldıktan sonra spermin fertilize etme özelliğinin kazanılmasına verilen isimdir. Kapasitasyon membran proteinleri, enzim aktiviteleri ve motilite değişimleri ile ilişkilidir. Bu süreç sperm iyon kanallarının dahil olduğu bir iyonik ve ozmotik değişim ile tetiklenir. ENaC-a ve veya ENaC-d'nin insan sperm motilitesinde oynadığı rol ile ilgili çok az şey bilinmektedir. ENaC-a ve ENaC-d spermden kapasitasyon ile ilişkili hiperpolarizasyon düzenlemesine katıldığı için bu çalışmayı yapan araştırmacıların hipotezine göre ENaC-a ve ENaC-d sperm içinde bulunarak sperm motilitesine etki yapabilmektedir. Bu durum astenoospermisi olan hastalarda potansiyel olarak büyük öneme sahiptir.

Bu çalışmada, immüno Floresans boyama kullanılarak ENaC-a'nın rat ve insan sperm ve testisindeki özellikleri araştırılmıştır. İmmunoblotting ve immüno Floresans için sperm preparasyonu kauda epididimal rat spermatazoasından Ham F-10 solüsyonunda hazırlandıktan sonra birçok basamağı içeren süspansiyonlarda işlemlere tabi tutulmuşlardır. İnsan spermatozoası ise 10 sağlıklı donörden iki tabakalı Percoll gradientleri ile elde edilmiştir. Sperm motilite değerlendirmesi 11 adet fertilesi kanıtlanmış sağlıklı donörün sperminden yaklaşık 3-5 günlük cinsel perhiz sonrasında mastürbasyon sonrasında elde

edilen sperm örnekleri kullanılarak uygulanmıştır. Normal grupta spermatozoalar swim up işlemi ile toplanmıştır.

Bu çalışmada immüno Floresans boyama kullanılarak yapılan ileri incelemelerde ENaC-a'nın rat ve insan sperm ve testisinde bulunduğu ve bölgesel dağılım gösterdiği ortaya konulmuştur. Ayrıca ENaC-a proteini flagellar orta bölümde hem insan hem de rat sperminde yerleşim göstermekte, rat testisinde, ENaC-a Leydig hücreleri, sertoli hücreleri ap spermatagoniumlarda, spermatositte, spermatidde ve rezidüel cisimde eksprese edilmektedir. Bundan da önemlisi, bir amilorid derivativesi olan Na^+ kanal blokörü olan EIPA'nın [5-(N-ethyl-N-isopropyl)-amiloride hydrochloride] ENaC'ları inhibe etmesiyle sperm motilitesini sağlıklı vericilerde ve astenoospermili hastalarda anlamlı derecede arttırmakta olduğu görülmüştür. Kapasitasyon koşullarında 60 dk sonra öncelikle sağlıklı vericilerde EIPA eklendiğinde sperm motilitesinde artma gözlemlenmektedir. Sağlıklı vericilerin sperm sayıları ortalama 68.75 ± 9.76 'den 78.53 ± 6.20 'ye yükselmiştir ($p < 0.001$). Bu gözlemden cesaret alarak bu durumun astenoospermili hastalarda da başarılı olup olmayacağını merak edilmiştir. EIPA eklendikten sonra astenoospermili hastalarda ortalama sperm motilitesi ciddi biçimde artış göstererek $9.50 \pm 6.11\%$ 'den $20.51 \pm 12.13\%$ 'e ulaşmıştır ($p < 0.001$).

Klinik çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon tedavisinde ENaC-a'ların blokajı ile faydalı sonuçların alındığı gösterilmiştir. Sperm kapasitasyonu sperm motilitesi ile bağlantılıdır. Araştırmacıların bilgisine göre bu çalışma ENaC'ların inhibisyonu ile astenoospermili hastalarda sperm motilitesinin dramatik olarak düzeldiğini gösteren ilk çalışmadır. ENaC'lar spermatazoonun dinlenme Em'sini içeri doğru sodyum akımı ile düzenlemekte ve bu EIPA ile inhibe edilebilmektedir. Memeli sperm kapasitasyonunda bikarbonatın elektrojenik (Na^+HCO_3) kotransportu önemli bir adımdır. ENaC aktivasyonu $[\text{Na}^+]$ 'u artırabilir ve de Na^+HCO_3 kotransportu $[\text{Na}^+]$ değişimi ile inhibe

edilebilir. Diğer taraftan Na^+ dengesini sağlamak için, Na^+K^+ ATPaz aktivitesi artmalıdır. Böylece hiperpolarize HCO_3^- İnhibe edilir ve spermatazoadaki dinlenme Em'si devam ettirilir. Bu varsayım ENaC ve veya EIPA'nın nasıl sperm motilitesini etkilediğini açıklamaktadır. Ancak ENaC'lerin iki formu olduğu unutulmamalıdır. ENaC-a ve ENaC-d, spermde bulunmaktadır EIPA'nın majör hedefinin hangisi olduğunu tam olarak ortaya konulamamakta belki de her iki kanalda eşit olarak etkileniyor olabileceği belirtil-

mektedir. ENaC'lerin sperm motilitesini nasıl baskıladığı ile ilgili mekanizmalar açık değildir. Yinede yukarıdaki bulgulara göre astenoospermi tedavisindeki amilorid kullanımı ile meydana gelen sperm motilite gelişiminin önemli klinik gelişimler olduğu vurgulanmalıdır.

Çeviri:

Dr. Koray Erten, Doç. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Kısa spermatik damarı bulunan inmemiş testisli hastalarda spermatik damarları koruyarak yapılan aşamalı orşiopeksi

Dessanti A, Falchetti D, Lannuccelli M, Milianti S, Altana C, Tanca AR, Ubertaini M, Strusi GP, Fusillo M.
J Urol 2009, 182:1163-1168

İnmemiş testisli hastaların %20-30'da testis palpe edilememektedir. Bu vakaların çoğunda testis abdomende veya inguinal kanalda iken %20-45'inde testis yoktur veya intrauterin veya perinatal torsiyona bağlı olarak vanishing testis vardır. Bazen palpe edilemeyen testislerde ve nadiren de palpe edilebilen testislerde spermatik kord aşırı derecede kısa olabilir. Bu durum palpe edilemeyen testisli hastaların %3'ünde görülür. Bu hastalara inguinal veya laparoskopik Fowler-Stephans (FS) orşiopeksi önerilir.

Bu çalışmada spermatik kordun "anti-adeziv polytetrafluoroethylene (PTFE) perikardial membran" ile sarılmasını takiben progressiv traksiyon yaptığımız hastalara ait sonuçlar verilmiştir. 1997-2006 yılları arası iki pediatri kliniğinde standart orşiopeksiye imkan vermeyecek kadar kısa spermatik damarı bulunan 38 hastaya bu yöntem uygulanmıştır. Toplam 7 hastada bilateral inmemiş testis varken 34'ünde "intra-abdominal testis" ve 11'inde "peeping testis" vardır. Ortalama yaş 35 ay. Tüm hastalarda inguinal yaklaşım ile testis ve kord serbestleştirilip kord PTFE ile sarılmıştır. Gereken vakalarda PTFE korda uygun olacak şekilde dizayn edilmiştir. PTFE'nin por büyüklüğü 1 nm den az ve kalınlığı 0.1 mm'dir. İkinci ameliyatta PTFE'nin kolayca tespit edilebilmesi ve çıkarılması için renkli ve absorbe olmayan bir naylon stür PTFE'nin distal ucuna bir belirteç olarak konulmuştur. Takiben testis uygun skrotal alana tespit edilmiş, skrotum tabanına kolay yapışsın diye PTFE ile sarılmamıştır. Skrotal derinin iskemiye uğramasını engellemek ve daha kolay traksiyon sağlamak için küçük bir sentetik sargı skrotal deri dışındaki tespit dikişinin ucuna bırakılmıştır. Konulan sargı genellikle 30 gün sonra spontan olarak düşmüştür. İkinci ameliyat zamanı birinci ameliyattan 9-12 ay sonradır. Eğer testis uygun pozisyonunda ise sadece eski insizyondan PTFE çıkarılmış eğer inguinal kanal açılıp PTFE çıkarıldıktan sonra testis uygun pozisyonunda değil ise testis tekrar serbestleştirilmiş ve uygun skrotal boşluğa yerleştirilmiştir. Klinik ta-

kiplerde echo color Doppler de kullanılmıştır.

Ameliyat sırasında veya ameliyat sonrası bir komplikasyon olmamış, tüm hastalarda ilk ameliyat sonrası gözlenen skrotumun sargı yerindeki içeri kıvrıklığı görünümü azalmıştır. Yine 2. aşamada PTFE çıkarıldıktan sonra tüm hastalarda spermatik kordun etrafa yapışık olmadığı ve serbest olduğu gözlenmiştir. Toplam 45 testisten 37'si yeterli bir skrotal pozisyonunda iken 8'i (%18) yüksek skrotal pozisyonadadır. Bunlarda testis tekrar uygun skrotal pozisyona getirilmiştir. Yapışıklık olmadığından bu işlem kolay olmuş, ikinci işlemde PTFE sargıya verilen şeklin daha sonraki testis pozisyonuna bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Ameliyat sonrası ortalama 3 yıllık takipte tüm testisler palpabl ve uygun skrotal pozisyonadadır. Testislerin kanlanması iyi ve ameliyat öncesine göre volümleri aynı veya artmıştır.

Kısa spermatik kordlu hastalarda testisin pubik kemiğe tespiti ve "siliastik kılıf" ile kordun sarılması yöntemi tariflenmiştir. Ancak buradaki tek amaç 2. ameliyatta kordun yaralanması riskini azaltmaktır. Ortotopik ototransplantasyon ise karmaşık olması ve sonuçlarının yetersizliği nedeniyle kabul görmemiştir. Günümüzde en çok 1 veya 2 aşamalı FS yöntemi kullanılmaktadır. Burada vaz arteri tek beslenme kaynağı olup %2-33 oranında testiküler hipotrofi veya atrofi gelişmektedir. Özellikle bilateral inmemiş testisli hastalarda bu yöntemi uygulamaya karar vermek zordur. Ayrıca karar kordun ciddi cerrahi izolasyonu sonrası verilmemekte, sadece ameliyattaki gözleme dayanmaktadır. Ancak bu işlemde de vaz arterinin hasar görme riski vardır. Bu yazıda tariflenen yöntemde ise sadece invajine skrotal derinin testise uyguladığı bir traksiyon vardır. Bu yöntem testiküler iskemi açısından daha fazla risk içeren FS işlemine alternatiftir.

Çeviri:

Doç. Dr. Murat Çakan

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, 2. Üroloji Kliniği

Hipertansif olgularda cinsel işlev bozukluğu

Yrd. Doç. Dr. Esmâ Demirezen

İstanbul Üniversitesi, Bakırköy Sağlık Yüksekokulu

Hipertansiyon, Türkiye (1) ve Dünya’da kronik sağlık sorunları arasında ilk sırada yer almaktadır (2,3). Epidemiyolojik bulgulara göre Türkiye’de erkeklerin %43’ü ve kadınların %56’sı olmak üzere, toplam 16.3 milyon yetişkin hipertansiftir (1). Sınırlı bir yaklaşım içerisinde psikojenik kökenli olarak değerlendirilen cinsel işlev bozukluğu günümüzde vasküler, nörolojik, müsküler boyut ile değerlendirilmektedir. Özellikle patofizyolojik araştırma bulguları bu anlamda önemli katkı sağlamıştır. Bu sayede hipertansif olguların önemli bir bölümünde, genital bölge arterindeki aterosklerotik değişimlerin, buna bağlı olarak kan akımının azalması ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Farmakolojik alanda elde edilen veriler sayesinde ise hipertansiyonun yönetiminde kullanılan çeşitli antihipertansiflerin cinsel işlev üzerindeki etkisi incelenmiştir (4). Özetle hipertansiyon sistemik etkileri ve tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçların etkisinden dolayı kadın ve erkek cinsel sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek özellikler taşımaktadır (3,5). Bu derlemede erkek ve kadın hipertansif olgularda cinsel işlev bozukluğunun incelendiği çalışmaların tartışılması amaçlanmıştır.

Hipertansif Erkeklerde Cinsel İşlev Bozukluğu

Erektile disfonksiyon en az 6 ay süre ile cinsel ilişki için yeterli penis ereksiyonunu sağlama ve/veya sürdürmede yetersizlik olarak tanımlanmıştır. Erektile işlevin gerçekleşebilmesi için endokrin sistemin normal, korpus kavernozaunun innervasyonunun sağlam, genital sisteme gelen kan akımının ve sinüzoidal doku uyumunun yeterli olması gerekmektedir (6). Sonuç olarak hipertansif erkek hastalarda erekte olma, ereksiyonu sürdürmede güçlük, cinsel isteksizlik ve orgazm sorunları gelişebilmektedir (3,5,7-12).

Antihipertansif ilaç tedavisi altındaki erkeklerin %2.4 – 58 farklı derecelerde erektile disfonksiyon (ED) yaşadığı belirtilmekle birlikte hipertansif grubun ilaç kullanmadan ön-

ceden de normotansiflere göre cinsel işlev bozukluğu yaşadığı vurgulanmaktadır (8). İlaç ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkiyi irdeleyen sınırlı sayıda çalışmada tüm antihipertansif ilaçların cinsel işlevi etkileyebileceği ancak bu durumun diüretik ve beta bloker alan erkeklerde daha sık görülmekle birlikte özellikle bu ilaçları alanlarda libidoda azalma, erekte olma ya da ereksiyonu sürdürmede zorluk, boşalma problemleri vb. daha sık görüldüğü belirtilmektedir (3,8).

Hipertansif erkek olgularda cinsel işlevin incelendiği bazı çalışmaların bulguları şöyledir;

- Nijerya’da yapılan bir çalışmada ED oranı hipertansiflerde anlamlı olarak fazla bulunurken, tiazidinin olumsuz etkileri vurgulanmaktadır (13).
- Batı Avustralya’da 20-99 yaş arası 1580 erkeği kapsayan bir çalışmada ED, hipertansiflerde 1.47 kat, diyabetiklerde 2.76 kat daha fazla görülmüştür. Hipertansiyonun hiperlipidemi ile birleştiği olgularda ise bu oran 3.21’e yükselmiştir. Çalışmada kardiyovasküler risk faktörlerinin ED üzerine etkileri vurgulanmıştır (14).
- Katar’lı 30 - 75 yaş arası erkekte yapılan bir çalışmada hipertansif olguların %66.2 sinde ED saptanırken bu oran hipertansif olmayanlarda %23.8 olarak belirlenmiştir (15).
- Thailand’da ise (16) hipertansiyon polikliniğine gelen hastaların (n=429) %56.2’sinde erektile disfonksiyon belirlemiştir. Çalışmada 60 yaş üzeri olma, diyabet tanısı, diüretik ve alfa 2 antagonisti alma ED için belirleyici faktör olarak saptanmıştır.
- Mısır’da, 28 - 75 yaş arası toplam 800 hipertansif erkeği kapsayan çalışmada (17) ise ED oranı %43.2 olarak belirlenmiştir. Çalışmada hipertansiyon tanı süresi ve ereksiyon derecesi ilişkili bulunurken, hastaların %12’sinin ED yönünden tedavi altında olduğu görülmüştür.

- Fransa'da ise hipertansif erkeklerin %38'i cinsel fonksiyonda değişim rapor ederken, yaşanan sorunlar %58 ile ilgi kaybı, %49 zevkte azalma ve %45 ile ereksiyon kalitesinde değişim olarak rapor edilmiştir (18).
- İngiltere'de Oxford Hipertansiyon kliniğinde yapılan bir çalışmada ise 268 erkek olgunun %55'inde ED, %14'ünde ise boşalma problemi belirlenmiştir (19).
- Almanya'da yürütülen Cologne Male Survey çalışmasında ED diyabetiklerde 3.95 kat, hipertansiflerde 1.58 kat daha fazla görülmüştür (20).
- Sağlık çalışanlarını kapsayan bir diğer çalışmada (21) yine kardiyovasküler risk faktörlerinin ED gelişimi üzerindeki etkisine dikkat çekilmiş ve çalışmada ED, diyabetiklerde 1.5 kat, hipertansiflerde 1.3 kat daha fazla belirlenmiştir.
- Danimarka'da ise 1001 hipertansif hastanın %27'sinde empotans sorunu belirlenmiştir. Empotans nedenleri ise %89 ile arteriyel ve %44 oranında ilaca bağlı yan etki olarak saptanmıştır (22).
- Ülkemizde yapılan bir çalışmada (23) ED kardiyak hastalarda 1.39 kat, diyabetiklerde 2.65 ve hipertansiflerde ise 1.77 kat daha fazla olarak belirlenmiştir.

Hipertansif Kadınlarda Cinsel İşlev Bozukluğu

Kadınlarda cinsel işlev bozukluğu istek, uyarılma, orgazm, ağrı alt boyutlarında tek tek yada kombine, sürekli ya da tekrarlayıcı özellikte olabilmektedir (9). Kadın cinsel sağlığına ilişkin çalışmalar sınırlı olmakla birlikte hipertansif kadınlara ilişkin çalışmalara daha da yetersizdir (4-7,24). Kadın cinselliğinin karmaşık olması, kadın cinselliğinin fizyoloji ve patofizyolojisinin henüz tam olarak aydınlanmamış olması, kadın cinsel işlev bozukluğunun tanımlanmasında kullanılan çok güçlü araçların olmaması ve tedavi alanındaki yetersizlikler gibi faktörler çalışmaları etkilemektedir (8).

Hipertansif kadınlara ilişkin bazı çalışma sonuçları şöyledir;

- Hipertansiyon ve antihipertansif ilaçların kadının yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada ilaç grubu fark etmesizin tüm hipertansif kadınlarda vajinal ıslanmada yetersizlik, orgazmda azalma, orgazm olamama ve cinsel ilişki sırasında ağrı daha sık görülmüştür (7).
- 34 - 75 yaş arası olguları kapsayan bir başka çalışma-

da olguların %42.6'sında cinsel işlev problemi saptanmış ve şikayetleri yaklaşık 4 yıldır sürmesine rağmen kadınların hiçbirinin bu konuda bir uzmana başvurmadıkları belirlenmiştir (5).

- İngiltere'de Oxford hipertansiyon kliniğinde yapılan bir çalışmada (n= 278) kadınların %57'si bazen uyarılma problemi yaşadığını, %12'si ise hiçbir zaman orgazm olamadığını belirtmişlerdir (17).
- Fransa'da hipertansif kadınları da kapsayan bir çalışmada (17) olguların %18'sinde cinsel işlev bozukluğu tanımlanmıştır.
- Yunanistan'da yapılan ve hipertansif olan ve olmayanları kapsayan (n=417) bir çalışmada (4) cinsel işlev bozukluğu oranı hipertansiflerde %42.1, hipertansif olmayanlarda ise %19.4 olarak belirlenmiştir. Yüksek sistolik kan basıncı değeri, yaş ve beta bloker kullanımı gibi özelliklerin cinsel işlev üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir (4).
- Nijerya'lı kadınlarda yapılan bir çalışmada (13) ise yeni tanı alan hipertansiflerin %13.6'sında, tedavi altındaki hipertansiflerin %17.2'sinde ve hipertansif olmayan kontrol grubunun ise sadece %4.7'sinde cinsel fonksiyon bozukluğu belirlenmiştir.
- Ülkemizde ise, kadın cinsel sağlığına ilişkin çalışmalar artmakla birlikte hipertansif kadınlara ilişkin çalışmalar sınırlıdır. Argun ve arkadaşları (25) hipertansif kadınların %41.8'inde tedavi altında olmayan cinsel işlev bozukluğu belirlerken %74.6'sında bu durumun 5 yıldan fazla süredir devam ettiği, %55.2'sinin cinselliği önemseydiği ve sadece %6'sının cinsel aktiviteyi başlattıklarını saptamışlardır.
- Demirezen ve arkadaşlarının Türkiye ve Almanya'da yaşayan Türk hipertansif kadınlarını kapsayan çalışmalarında (26) ise Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi ile yapılan değerlendirmede olguların %82.6'sında cinsel işlev bozukluğu belirlenmiştir.

Hipertansiyon, kadın ve erkeği etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Mevcut bilgiler hipertansiyonun hastalık özellikleri ve antihipertansif ilaç tedavisi ile birlikte cinsel sağlığı olumsuz yönde etkilediğini ortaya koymaktadır. Ancak ülkemizde konuyla ilgili daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Kadın cinsel sağlığına ilişkin verilerin arttırılmasında ise özellikle kadın araştırmacıların daha aktif rol almaları gerektiği düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey, *Atherosclerosis*, 2001, 156, 1–10.
2. Maier KW, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M. Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States, *Hypertension* 2004, 43:10–17.
3. Düsing R. Sexual dysfunction in male patients with hypertension, Influence of antihypertensive drugs, *Drugs* 2005, 65:6, 773–786.
4. Manolis AJ, Doulas M, Viigimaa M, Narkiewicz K. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management, 2007;8:No.32, www.eshonline.org/education/newsletter/download.php?id=32.
5. Burchardt M, Burchardt T, Anastasiadis AG, Kiss AJ, Baer L, Pawar RV, Taille AL, Shabsigh A, Ghafar MA, Shabsigh R. Sexual dysfunction is common and overlooked in female patients with Hypertension, *Journal of Sex & Marital Therapy*, 2002; 28: 17–26.
6. Armağan A, Özorak A. Antihipertansif ilaçlar ve erektil disfonksiyon, *Androloji Bülteni*, 2007; 28: 1–4.
7. Duncan LE, Lewis C, Jenkins, and Thomas A. Pearson. Does hypertension and its pharmacotherapy affect the quality of sexual function in women, 2000, *American Journal of Hypertension*, 13(6), 640–647.
8. Ferrario CM, Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy, *J. Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4(6): 424–32.
9. Kadioğlu A, Usta MF, Cangüven O, Semerci B, Aşçı R, Yaman Ö, Orhan I, Çayan S. Seksüel Tıp (Erkek ve Kadında Seksüel Fonksiyon Bozuklukları, (Eds.) Lue TF ve ark., *Türk Androloji Derneği, İstanbul Medikal Yayıncılık*, 2006.
10. Della Chiesa A, Pfiffner D, Meier B, Hess OM. Sexual activity in hypertensive men, *J. Hum Hypertens* 2003; 17 (8): 515–21.
11. Bansal S. Sexual dysfunction in hypertensive men : a critical review of the literature. *Hypertension* 1988; 12: 1–10.
12. Kapur V, Schwarz ER. The relationship between dysfunction and cardiovascular disease. Part I: pathophysiology and mechanisms, *Rev Cardiovasc. Med.* 2007 Fall; 8(4): 214–9.
13. Okeahialam BN, Obeka NC. Erectile dysfunction in Nigerian hypertensives, *Afr. J. Med. Sci.* 2007, Sep; 36(3): 221–4.
14. Chew KK, Bremner A, Jamrozik K, Earle C, Stuckey B. Male erectile dysfunction and cardiovascular disease: is there an intimate nexus? , *J. Sex. Med.* 2008 Apr; 5(4): 928–34. Epub 2008 Jan 7.
15. Bener A, Al-Ansari A, Al-Hamaq AO, Elbagi IE, Afifi M. Prevalence of erectile dysfunction among hypertensive and normotensive Qatari men, *Medicina (Kaunas)* 2007; 43 (11):870–8.
16. Buranakitjaroen P, Phoojaroenchanachai M, Saravich S. Prevalence of erectile dysfunction among treated hypertensive males, *J. Med. Assoc. Thai* 2006 Nov; 89 Suppl 5: 28–36.
17. Mittawae B, El-Nashaar AR, Fouda A, Magdy M, Shamloul R. Incidence of erectile dysfunction in 800 hypertensive patients: a multicenter Egyptian national study. *Urology* 2006 Mar; 67(3): 575–8.
18. Hanon O, Mounier – Vehier C, Fauvel JP, Marquand A, Jaboureck C, Justin EP, Kearney-Schwartz A, Girerd X. Sexual dysfunction in treated hypertensive patients. Results of a national survey, *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2002 Jul – Aug;95(7-8):673–7.
19. Riley AJ, Steiner JA, Cooper R, McPherson CK. The prevalence of sexual dysfunction in male and female hypertensive patients, *Sex Marital Ther.* 1987; 2: 131–138.
20. Braun M, Wassmer G, Klotz T ve ark. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the “Cologne Male Survey”. *Int. J Impotence Res* 2000; 12:305–11.
21. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I ve ark. Sexual function in men older than 50 years of age : results from the health professionals follow – up study. *Ann Intern Med* 2003;139:161–168.
22. Jensen J, Lendorf A, Stimpel H, Frost J, Ibsen H, Rosenkilde P. The Prevalence and Etiology of Impotence in 101 Male Hypertensive Outpatients, *American Journal of Hypertension*, 1999; 12: 271–75.
23. Akkus E, Kadioğlu A, Esen A ve ark. On behalf of the Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey : a population based study. *Eur Urol* 2002; 41: 298–304.
24. Lewis C, Duncan LE, Ballance DI, Pearson Th.A. *AJH – June 1998, 11:6, Part 1, Letter to the Editor, 733–735.*
25. Argun B, Aran S, Altıntaş R, Tunçkale A, Özkara H, Alıcı B ve Öner A. Hipertansiyonlu kadın hastalarda seksüel disfonksiyon, 6. Ulusal Androloji Kongresi, 8 – 11 Haziran 2005, İzmir, Özet Kitabı, s. 114.
26. Demirezen E, Henke U, Şanlı Ö, Kadioğlu A. Sexual Problems In Hypertensive Turkish Women In Turkey And Germany: A Transcultural Study, 9 th Congress of the European Society for Sexual Medicine 3–6 December 2006, Congress Book. Vienna, Austria.

Spinal kord lezyonu olan kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu

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

Cinsel yönden iyi olma hali kadın sağlığının önemli bir yönü olup disfonksiyonu, yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilir (1). Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu multifaktöriyel bir olay olup fiziksel, sosyal ve psikolojik boyutları içerir. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu temel olarak istek (libido), uyarılma, ağrı ve orgazm bozuklukları şeklinde sınıflandırılmakta ve kadınların %22-43'ü bu durumdan etkilenmektedir (2). Disfonksiyon, bunlardan herhangi birini etkileyebilmektedir.

Cinsel fonksiyon bozukluğu, spinal kord yaralanmaları sonrası kadınlarda sık görülen bir problem olup seksüel istek, uyarılma ve orgazmik problemlerle ilişkilidir (3,4). Pek çok çalışma kadın cinselliği üzerine spinal kord yaralanmalarının etkilerini ortaya koymuştur (3-6). Bu çalışmalar kadınlarda spinal kord yaralanması sonrası seksüel aktivite sıklığı ve seksüel doyumun azaldığını ortaya koymuştur.

Spinal kord yaralanmasının kadın seksüel uyarılma üzerine etkisi pek çok laboratuvar bazlı çalışma ile değerlendirilmiştir (7-10). Kadın genital seksüel uyarılmasını psikojenik ve refleks olmak üzere 2 ayrı yol kontrol etmektedir. Bundan dolayı seksüel yanıt üzerine spinal kord yaralanmasının etkisi nörolojik olayın, bu yolların hangisini etkilediğine bağlıdır.

Spinal kord yaralanması olan kadınlarda orgazma ulaşma yeteneği de laboratuvar ve anket çalışmalarıyla araştırılmıştır (7,11). Bu güne kadar ki en geniş laboratuvar bazlı seride (10), tüm seviye ve derecede spinal kord yaralanması olan kadınlarda orgazmı başarma yeteneği, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Orgazmik yetenekte hasarın tam olması, üst veya alt motor nöronda olması açısından fark saptanmamıştır.

International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunction'a göre seksüel disfonksiyon kişisel sıkıntıyı ifade eder (2). Bundan dolayı, spinal kord yaralanmasına bağlı seksüel yanıtlarında değişim olan bir kadın bundan şikayetçi değilse, seksüel disfonksiyonu

yoktur. Tersine, spinal kord yaralanması, ancak buna bağlı seksüel yanıtlarında değişim olmayan ama seksüel stresten şikayetçi olan bir kadında seksüel disfonksiyon vardır. Bu eksikliği gidermek için Female Spinal Sexual Function Classification (FSSFC) önerilmiştir (12). Bu sınıflama sistemi seksüel disfonksiyon varlığını ve ilişkili özellikleri ortaya koymaktadır. Ayrıca seksüel yanıt için olası kapasiteyi saptamak için hangi nörolojik muayenelerin kullanılacağını saptamaya yardımcı olmaktadır. Nörolojik muayenenin yapılması ve detaylı bir öykü alınması ile kişi, seksüel yanıtın spesifik komponentleri üzerine spinal kord yaralanmasının beklenen etkilerini ortaya koyabilmektedir. Bu özellikle spinal kord yaralanması sonrası seksüel disfonksiyonu araştırarak klinik çalışmalarda önemlidir.

Spinal kord yaralanması olan kadınlarda seksüel yanıtı düzeltmeye yönelik tedavileri test etmek üzere çok sayıda çalışma başlatılmıştır. Erkeklerde kullanılanların etkinliğini test eden bir çalışma (13) dışında çalışmaların çoğu daha önceden normal kadınlarda kullanılmış tedaviler üzerinedir. Tedavilerin ilk serileri kognitif olarak tanımlanmıştır. Bir grup spinal kord yaralanmalı kadında seksüel uyarılma düzeyini artırmak için laboratuvar bazlı bir çalışmada yalancı pozitif feedback kullanılmıştır (14). Bu kadınların seksüel disfonksiyondan şikayetçi olup olmadıkları bilinmemektedir. Yalancı pozitif feedback'in hem komplet hem de inkomplet spinal kord yaralanması olan kadınlarda psikojenik uyanmayı arttırdığı gösterilmiştir. Ancak T11-L2 dermatomlarındaki duyu fonksiyonu korunmuş inkomplet hasarlı kadınlarda, sadece genital uyarılma artırmıştır. Bu çalışma, kognitif bazlı çalışmaların spinal kord yaralanması olan kadınların bu alt grubunun fonksiyonlarını iyileştirmede kullanışlı olduğu sonucuna varmıştır.

Başka bir çalışmada, aynı çalışmacılar seksüel uyarılma üzerinde anksiyete-provoke edici videonun etkisini araştırmışlardır (15). Olgulara 2 erotik video seyrettirilmiştir. Bunların biri nötral iken diğeri ise anksiyete-provoke edi-

ci bir video idi. Psikojenik erotik uyarıya genital yanıtı bozuk olanlarda, anksiyete-provoke edici video nötral olanla kıyaslandığında erotik uyarıya genital yanıtta küçük bir artış sağlamış, genital yanıtı sağlam olanlarda ise genital yanıtta azalmaya yol açmıştır. Anksiyetenin sempatik aktivasyonla ilişkili olduğunu kabul ederek, yazarlar tamamen yok olmayan bozulmuş kord hasarlı olgularda sempatik sinir sistemi manipülasyonunun terapötik bir faydası olduğu sonucuna varmışlardır.

Kadınlarda spinal kord yaralanması sonrası seksüel yanıt üzerine ilaç kullanımının etkileri hakkındaki laboratuvar bazlı, çift kör çalışmada, sildenafil 50 mg ile plasebonun vajinal akım amplitüdü, subjektif uyarılma ve otonomik fonksiyon üzerine etkileri karşılaştırılmıştır (13). Medikasyon ile subjektif uyanmada istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır. Vajinal akım amplitüdünde ise sınırda bir istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır. Her 2 tedavi koşulunda hem görsel hem de görsel + manuel uyarı bazal kan basıncında ufak artışlara (3-5 mmHg) yol açmıştır. Uyarının tipine bağlı olmaksızın, sildenafil alanlarda plaseboya göre ortalama kan basıncında 4-5 mmHg'lık düşüklük ve bazal kalp atımında da 4-5 atım/dk lık düşüklük saptanmıştır.

Yukarda değinilen çalışmalar spinal kord yaralanması olan kadınlarda seksüel uyarılma disfonksiyonunda olası

tedavi metodlarını ortaya koymaya başlasa da, veriler hala yetersizdir ve henüz klinik kullanıma geçememiştir. Testosteron yamaları gibi yeni ilaçlar ortaya çıktıkça spinal kord yaralanması sonrası olan etkileri ortaya konacaktır.

Spinal kord yaralanması sonrası orgazmik disfonksiyonu tedavi etmek için tasarlanmış kontrollü klinik çalışma yoktur. Orgazmin otonomik sinir sisteminin bir refleks yanıtı olduğu ve bir spinal patern jeneratörün varlığının kabul edilmesine dayalı olarak, patern jeneratörü tedavi etmek muhtemel olabilecektir. Bu durum ambulasyon tedavisinde işe yarar gözükmüş (16,17) ve EROS'un (klitoral vakum uyarı işlemi) (18) etkinliğini test etmek için bir çalışmanın bulunmasını sağlamıştır. Bu tedaviler bir refleks yanıtı uyarmak için tasarlanmıştır ve spinal kord yaralanması olan kadınlardaki seksüel disfonksiyonu tedavi etmede kullanışlı olabilir.

Diğer nörolojik hasarlarla kıyaslandığında, spinal kord yaralanmasının kadın seksüel yanıtına olan etkisi hakkındaki bilgiler rölatif olarak daha fazladır. Son zamanlarda seksüel yanıt üzerindeki etkinin travmatik spinal kord yaralanması benzer olup olmadığını ortaya koymak üzere multipl sklerozlu hastalarda bir çalışma başlatılmıştır. Spinal kord yaralanmasının kadın seksüel yanıtı üzerine etkisi hakkındaki bilgilerin diğer nörolojik bozukluklarının araştırılmasında bir model olarak görev yapması umut edilmektedir.

Kaynaklar:

1. Laumann EO, Paik A & Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *Journal of the American Medical Association* 1999; 281(6): 537-544.
2. Basson R, Berman J, Burnett A et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *Journal of Urology* 2000; 163(3): 888-893.
3. Charlifue, S. W., Gerhart, K. A., Menter, R. R., Whiteneck, G. G., & Manley, M. S. (1992). Sexual issues of women with spinal cord injuries. *Paraplegia*, 30, 192-199.
4. Sipski, M. L., & Alexander, C. J. (1993). Sexual activities, response and satisfaction in women pre- and post-spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine Rehabilitation*, 74, 1025-1029.
5. Jackson, A.B. and Wadley, V. (1999) A multicenter study of women's self-reported reproductive health after spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 80: 1420-1428.
6. Fisher, T.L., Laud, P.W., Byfield, M.G., Brown, T.T., Hayat, M.J. and Fiedler, I.G. (2002) Sexual health after spinal cord injury: a longitudinal study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 83: 1043-1051.
7. Sipski, M.L., Alexander, C.J. and Rosen, R.C. (1995) Orgasm in women with spinal cord injuries: a laboratory-based assessment. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 76: 1097-1102.
8. Sipski, M.L., Alexander, C.J. and Rosen, R.C. (1996) Physiologic parameters associated with the performance of a distracting task and genital self-stimulation in women with complete spinal cord injuries. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 77: 419-424.
9. Sipski, M.L., Alexander, C.J. and Rosen, R.C. (1997) Physiologic parameters associated with psychogenic sexual arousal in women with incomplete spinal cord injuries. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 78: 305-313.
10. Sipski, M.L., Alexander, C.J. and Rosen, R.C. (2001) The neurologic basis of sexual arousal and orgasm in women: effects of spinal cord injury. *Ann. Neurol.*, 49: 35-44.
11. Whipple, B., Gerdes, C.A. and Komisaruk, B.R. (1996) Sexual response to self-stimulation in women with complete spinal cord injury. *J. Sex Res.*, 33: 231-240.
12. Sipski, M.L. and Alexander, C.J. (2002) Documentation of the impact of spinal cord injury on female sexual function: the female spinal sexual function classification. *Top Spinal Cord Inj. Rehabil.*, 8(1): 63-73.
13. Sipski, M.L., Rosen, R.C., Alexander, C.J. and Hamer, R.M. (2000a) Sildenafil effects on sexual and cardiovascular responses in women with spinal cord injury. *Urology*, 55: 812-815.
14. Sipski, M.L., Rosen, R., Alexander, C.J. and Hamer, R. (2000b) A controlled trial of positive feedback to increase sexual arousal in women with spinal cord injuries. *Neuro. Rehabil.*, 15: 145-153.
15. Sipski, M.L., Rosen, R.C., Alexander, C.J. and Gomez-Marin, O. (2004) Sexual responsiveness in women with spinal cord injuries: differential effects of anxiety-eliciting stimulation. *Arch. Sex Behav.*, 33(3): 295-302.
16. Wernig, A., Muller, S., Nanassy, A. and Cagol, E. (1995) Laufband therapy based on "Rules of spinal locomotion" is effective in spinal cord injured persons. *Eur. J. Neurosci.*, 7: 823-829.
17. Wernig, A., Nanassy, A. and Muller, S. (1998) Maintenance of locomotor abilities following Laufband (treadmill) therapy in para- and tetraplegic persons: follow-up studies. *Spinal Cord*, 36: 744-749.
18. Billups, K.L., Berman, L., Berman, J., Metz, M.E., Glennon, M.E. and Goldstein, I. (2001) A new non-pharmacological vacuum therapy for female sexual dysfunction. *J. Sex Marital Ther.*, 27: 1435-1441.

Yaşlılıkta cinsellik ve evliliğe bakış açısı: Bir güncelleme

Trudel G, Villeneuve V, Anderson A, Pilon G

Sexual and Relationship Therapy 2008, 23(2):161-169

Evlilik ve cinsel doyum yaşlı bireylerin genel yaşam kalitesi üzerinde oldukça etkilidir. 1995 yılı öncesinde bu konuda çok sayıda araştırma yapılmasına rağmen yaşlı bireylerin seks hayatı ve ilaçların etkisi ile ilgili çalışmalar 2000'li yıllardan sonra hız kazanmıştır.

Yaşlılık ve beraberinde emeklilik döneminde bireylerin özellikle evli partnerlerin ilişkilerinde güçlükler yaşanmakta ve sosyal ilişkilerde gerileme göze çarpmaktadır. Yapılan çalışmalar emeklilik öncesi evlilik ilişkisi ve evlilikten memnuniyet düzeyinin emeklilikten sonra da benzerlik gösterdiğini rapor etmektedir.

İyi bir evlilik ilişkisi ve memnuniyetin fiziksel ve psikolojik iyilik hali üzerinde olumlu etkisinin olduğu bir gerçektir.

Padoani ve arkadaşları yaşlı erkekleri kapsayan çalışmalarında seks ile ilgilenen ve aktif cinsel yaşamı olan katılımcıların yaşam kalitesi ölçeğinden daha iyi puan aldıklarını ve bilişsel algılama düzeyinin daha iyi olduklarını bulmuşlardır. Yine birçok çalışmada yaşlılıkta cinsel doyumun azalmasıyla birlikte yaşamdan doyumun da azaldığı belirtilmiştir.

Son birkaç yıldan beri farmakoloji cinsel problemlerin tanı ve tedavisinde özellikle oral ilaçlarla ilgili olarak bir devrim yaratmıştır. Bu yaklaşımlar önceleri daha çok cinsel disfonksiyonların özellikle erken boşalma ve ereksiyon sorunlarıyla ilgilenmekteydi. Son zamanlarda yaşlılıkla birlikte erkeklerin yaygın cinsel sorunlarının olduğu rapor edilmektedir.

Farmakolojik tedavinin yeterli seks amacıyla daha güçlü bir uyarılmaya ihtiyacı olan yaşlı erkekler için cazip olduğu ifade edilmektedir. Kuzey Amerika'da bu tür ilaçların reklamlarında özellikle yaşlı erkekler hedef gruptadır. Artık erektil disfonksiyonlarda tatminkar bir cinsel yaşamı sağlayacak bir çok yeni tedavi yöntemi bulunmaktadır.

Cinsel tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar arasında yohimbin sertleşme sorunlarının tedavisinde önerilen ilk oral ilaçtır ve geleneksel tıpta afrodizyak olarak kullanılmakta-

dır. Birçok çalışmada bu ilacın daha çok psikolojik kökenli erektil disfonksiyon sorunu olan hastalarda başarı gösterdiği belirtilmiştir.

Alprostadil (Prostoglandin E1) erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan çok etkili intrakavernozal enjeksiyon yöntemidir. Bu ajan ilk kullanılan papaverinin yol açtığı priapizm ve geri dönüşümsüz penis hasarı yan etkilerini azaltıcı bir etkiye sahiptir.

Yapılan çalışmalarda alprostadilin dozu ile erektil cevap arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır. Yine ilacın kullanım süresi ile yan etkileri arasında paralel bir ilişki olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur. Sildenafilin keşfi ile erektil disfonksiyonun ilaçla tedavisindeki popülarite artmıştır. Yapılan çalışmalarda sildenafilin cinsel aktiviteyi %69 oranında arttırdığı, %22 oranında plasebo etkisi gösterdiği belirtilmiştir. Sildenafilin ereksiyonun başlamasından çok ereksiyonun kalitesi üzerinde etkili olduğu vurgulanmıştır.

Tadalafil de sildenafille benzer etkiler gösterir ve daha çok Diabetes Mellitus'lu hastalarda etkinliği saptanmıştır. Vardenafil sildenafille kıyasla daha etkin olan bir diğer ilaçtır ve doz aralığı 10–20 mg arasında değişmektedir. Ancak çalışmalar halen devam etmektedir.

Yine kadınların cinsel yaşamlarına ve cinsel ihtiyaçlarına cevap verecek çalışmalar da devam etmektedir.

Althoff (2002) ilaç piyasasındaki bu coşkuya rağmen tedavilerin gerçek etkinliği ile ilgili çalışmaların yeterli olmadığını örneğin farmakolojik tedaviyi bırakmanın %50 den %60'a çıktığını, sildenafilin uzun süreli kullanımının psikolojik yan etkilerinin olduğunu belirtmiştir.

İlaç bırakıldığında cinsel zorlukların yaşandığı, seksin terk edildiği veya kadının seksi bırakmaya mahkum olduğu gibi bazı durumların ortaya çıktığı rapor edilmiştir.

Farmakolojik tedavinin evlilik danışmanlığı ve yardımcı seks terapisi ile birlikte yürütülmesinin ve ilaca mahkum olmadan cinsel tutumlardaki bazı değişikliklerle cinsel ya-

şamdan doyum almanın mümkün olabileceği belirtilmiştir. Cinsel fonksiyon yetersizlikleri için farklı tedavi seçenekleri vardır ve her birinin farklı etki, güvenilirlik ve hasta memnuniyeti profiline sahip olduğu da bir gerçektir.

Yaşlılıkta cinsel yaşam kalitesi farmakolojik tedavi, evlilikte iyilik hali ve seks terapileri içeren multimodal bir

stratejiye gereksinim duymaktadır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Ayşe (Sayan) Çevirme,

Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün

Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu

Cinsel aktif postmenopozal kadınlarda vulvovajinal atrofi kadın cinsel fonksiyon bozukluğu ile güçlü bir korelasyona sahiptir

Levine KB, Williams RE, Hartmann KE.

The Journal of The North American Menopause Soc Vol. 15, No. 4, 2008 661/666

Vulvovajinal atrofi %10-50 sıklıkla postmenopozal kadınları etkiler. Bazı kadınlarda hiç bulgu vermemesine karşın birçok vakada kendini vajinal kuruluk, yanma, kaşıntı ve ağrılı cinsel ilişki ile gösterir. Vulvovajinal atrofinin en sık nedeni menopozal geçiş döneminde dolaşımda azalan östrojen seviyesidir. Böylelikle bu azalan östrojen seviyesi cildin kollajen dokusu ve esnekliği üzerinde olumsuz etkilenmelere yol açar. Menopozda cinsel fonksiyon alanlarından özellikle lubrikasyon, orgazm ve ağrı açısından etkilenmeler olur. Postmenopozal kadınlar arasında kadın cinsel fonksiyon bozukluğunun (FSD) görülme sıklığı %50'ler seviyesindedir. Bu da sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 50-74 yaş arası kadınlarda yaklaşık 9.7 milyon kadını etkilemekte olduğu anlamına gelmektedir. Tüm yaş aralığı dikkate alındığında ise FSD sıklığı %20-40 arasındadır.

Vulvovajinal atrofi ile FSD arasındaki ilişki aslında pek belirgin değildir. Yazarlar bu makalede vulvovajinal atrofi ile kadın cinsel fonksiyon bozukluğu arasındaki bu gizemli ilişkiyi çok değişkenli analizler ve geniş toplum bazlı epidemiyolojik çalışmalar yaparak netleştirmeye çalışmışlardır.

Menopoz epidemiyolojik çalışmaya (MEPI) katılan cinsel aktif, 40-65 yaş arası 4402 kadın bu çalışmanın temelini oluşturmuştur. Bu 4402 kişiden elektronik ortamda randomize postmenopozal cinsel aktif 1480 kadın seçilmiştir. Cinsel aktiflik kriteri olarak son 3 ay içinde herhangi bir cinsel aktivite varlığı yeterli kabul edilmiştir. Vajinal kuruluk, kaşıntı, irritasyon (işeme sırasında ağrı, cinsel aktivite sırasında kanama veya ağrı) yakınmalarından en az birinin son bir ay içerisinde görülmesi vulvovajinal atrofi olarak kabul edilmiştir. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde Arizona cinsel deneyim skorlaması (ASEX) kullanılmıştır. Arzu, uyarı ve orgazm bozuklukları cinsel fonksiyon bozukluğunun alt tipleri olarak skorlanmıştır.

Vulvovajinal atrofi sıklığı (%57) ve kadın cinsel fonksi-

yon bozukluğu (%55) yüksek oranlarda bulunmuştur. Vulvovajinal atrofi kadın cinsel fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda olmayanlara göre 3.4 kat daha fazladır (%95 CI: 2.99-4.94). Vulvovajinal atrofi ile arzu bozukluğu arasında dikkat çekici bir ilişki vardır. Eğitim seviyesi vajinal atrofi ve uyarılma bozuklukları arasındaki ilişki incelendiğinde vulvovajinal atrofilili üniversite seviyesinden daha düşük eğitime sahip olanlarda vulvovajinal atrofi olmayanlara göre 3.12 (%95 CI: 2.23-4.38) kat daha fazla uyarılma bozukluğu tespit edilmiştir. Vulvovajinal atrofi ve orgazm bozukluğu arasındaki ilişki çocuk sayısı açısından modifiye edildiğinde sadece vulvovajinal atrofilili hiç doğum yapmamış kadınlarda anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu kadınlarda vulvovajinal atrofisi olmayanlara göre orgazm bozukluğu 2.82 (%95 CI: 1.29-6.14) kat daha fazladır. Bir veya iki doğum yapmış vulvovajinal atrofilili kadınlarda orgazm bozukluğu oranı atrofisi olmayanlara göre daha fazla değildir (OR=0.88; %95 CI:0.56-1.39).

Vulvovajinal atrofi ve cinsel fonksiyon bozukluğu kadınların yarısını etkileyen yüksek prevalanslı bir durumdur. Vulvovajinal atrofi sıklıkla östrojen azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan ve cinsel istek, uyarılma ve orgazm gibi kadın cinsel fonksiyonlarını etkiler. Vajinal atrofidan kaynaklanan ağrı kadının cinsel aktivitesinin başlamasına, uyarıya cevap vermesine veya tamamlamasına engel olabilir. Bu klinik durumun düzeltilmesine ve semptomların rahatlatılmasına yönelik tedavi protokolleri geliştirilmesi faydalı olacaktır. Bu çalışma vulvovajinal atrofi ile kadın cinsel fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyi irdeleyecek gelecek çalışmalara ışık tutacaktır. Bu iki menopozal durumun (vulvovajinal atrofi ve FSD) daha geniş çalışmalarla ele alınması tavsiye edilir.

Çeviri:

Uzm. Dr. Mehmet Gülüm

Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

Vücut kitle indeksi, idrar kaçırma ve kadın cinsel işlev bozukluğu: Postmenopozal kadın sağlığını nasıl etkiler

Pace G, Silvestri V, Gualá L, Vicentini C.
Menopause, 2009;16 (6)

Bu çalışmanın amacı, idrar kaçırması olan pre ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda vücut kitle indeksi (BMI) ve kadın cinsel işlev bozukluğu (FSD) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

Çalışmaya 48-69 (ortalama 58) yaş arası idrar kaçırma yakınması olan 208 hasta ile başlandı. Uygun olan 158'inin verileri üzerinden değerlendirme yapıldı. Hastalar BMI'ne göre normal (20-24.9 kg/m²), kilolu (25-29.9 kg/m²) ve obez (≥ 30 kg/m²) diye 3 gruba ayrıldı. Hastaların anamnezleri alındı, fizik muayene ve ürodinamik incelemeleri yapıldı. İdrar kaçırmanın varlığı ve şiddeti ürogenital rahatsızlık ölçeği-6 (Urogenital Distress Inventory-6; UDI-6) ile, cinsel işlev durumu ise kadın cinsel işlev indeksi (Female Sexual Function Index; FSFI) ile değerlendirildi.

UDI skoru yaş, menopozal başlangıç ve BMI ile anlamlı düzeyde ilişkili bulundu. İdrar kaçırma, hastaların %65'inde oldukça rahatsız edici bir semptom olarak tanımlandı ve yine hastaların %52'sinde yaşam kalitesi skorlarını olumsuz olarak etkiledi. Hastaların %61'inde herhangi bir alanda FSD varlığı tespit edildi. Hipoaktif cinsel

istek bozukluğu %32, cinsel uyarılma bozukluğu %21, orgazmik bozukluk %7 ve ağrı bozukluğu %40 olarak belirlendi. Stres tipte idrar kaçırması olanlarda cinsel istek azlığı %54, buna karşın sıkışma tipi idrar kaçırması olanlarda orgazmik bozukluk %36 olarak belirlendi. Obezlerde FSFI skorları diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük, UDI-6 skorları ise yüksekti. FSD'li kadınlarda BMI ile FSFI skorları (istek ve ağrı dışındaki alanlarda) güçlü şekilde ters yönde ilişkili bulundu.

Bu çalışmada, postmenopozal obez kadınlar, normal ve/veya kilolu hemcinslerine kıyasla, FSD ve idrar kaçırma sorunları ile karşılaşma açısından yüksek riskli bulundular. Perimenopozal dönemde kilo kontrolüne yönelik yapılacak uygulamalar, postmenopozal dönemde yaşanması olası ürogenital ve seksüel sorunlardan kaçınmayı sağlayacaktır.

Çeviri:

Doç. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Kadınlarda parmak duyarlılığı, tekli mastürbasyon sıklığı ile değil, eşli cinsel davranışları ile ilişkilidir

Stuart B, Agneta HF, Ursula H.

J Sex Marital Ther 2008, 34(4):343–352

Dokunma duyarlılığı bir süreklilik içinde yüksek dokunma duyarlılığından orta düzeylere, azalmış duyuya (hipoestezi), ve en son noktada da hem organik hem de psikojenik anesteziye kadar değişebilir. Yüksek algılama eşiği (bu vakada dokunma duyusu) azalmış duyarlılığın göstergesidir. Daha önce yapılan çalışmalarda fluoksatin kullanan depresyondaki bayanlarda parmak algılama eşiği ile vajinal kayganlaşma ve cinsel istek arasında anlamlı negatif bir ilişki olduğu, yine cinsel uyarılma bozukluğu olan kadınlarda artmış parmak dokunma eşiği olduğu bildirilmiştir. Artmış vulvar dokunma eşiğinin (azalmış duyum-sallık) östrojen yetmezliği, cinsel disfonksiyon, nörolojik bozukluk ve replase edilmemiş postmenopozal durumla ilişkisi olduğu, kadınlardaki ağrı eşiğinin cinsel motivasyon oranı ile negatif bir korelasyonu olduğu bildirilmiştir. Tüm bu araştırmalar değerlendirildiğinde dokunma hissi algılaması ile cinsel fonksiyon arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmektedir. Şöyle bir hipotez geliştirmek mümkündür; Dokunma duyusu cinsel gelişim sürecinde rol oynar ve ileriki dönemlerdeki cinsel aktiviteyi etkiler. Bu çalışmada parmağın dokunma duyusu eşiği ile sağlıklı bayanlardaki değişik cinsel davranış eğilimleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmaktadır.

Bu çalışma yaş ortalamaları 21 (SD= 4,6) olan 97 bayan ile yapıldı. Katılımcıların işaret parmaklarının orta falankslarının plantar yüzey dokunma duyusu ölçüldü. Katılımcılar son 30 günlük cinsel davranışlarını (penil-vajinal ilişki, vajinal mastürbasyon, klitoral mastürbasyon, partnerin yaptığı vajinal mastürbasyon, partnerin yaptığı klitoral mastürbasyon, oral seks, mastürbasyonda vibratör kullanma) göz önüne alarak bir form doldurdular. İstatistiksel analiz SPSS 12.0 programı ile yapıldı.

Yapılan analizler sonucunda parmak dokunma duyusu eşiği cinsel istek ile ilişkili olarak bulunmadı ve sadece

partnerli klitoral mastürbasyon davranışı cinsel istek durumu ile ters ilişkili olarak bulundu. Cinsel davranış şekillerinden sadece vibratör kullanımı dokunma duyusu eşiği ile ilişkili bulundu. Cinsel davranış şekillerinden hiçbirisindeki ulaşılan orgazm sıklığı dokunma duyusu eşiği ile ilişkili bulunmadı. Artmış dokunma duyusu olan kadınların eşli cinsel davranışlarda daha sık bulundukları görüldü. Az sıklıkta eşli cinsel ilişki yaşayan kadınlarda nispeten dokunma hissiyatı duyarsızlaşmıştı. Dokunma duyusu bu durum dışında hiçbir orgazm ölçüsü ile ilişkili bulunmadı. Özellikle orgazm için tam bir cinsel uyarılma gerekmektedir. Bununla birlikte artmış dokunma duyulu kadınların daha fazla eşli cinsel aktivitede bulunmalarının nedeni dokunma hazzına ulaşmak olabilir. Artmış dokunma hissiyatı cinsel uyarılma ile ilişkili artmış pekiştirmeye neden olabilmektedir. Bununla birlikte bu pekiştirme özellikle eşli cinsel aktivitelerde görülmektedir. Eşli cinsel aktivitede bulunma dokunma hissiyatında upregulasyona neden olmaktadır. Dokunma eşiği eşli cinsel aktivitelerin tüm formları ile ilişkili bulundu. Bu bulgular Brody ve arkadaşlarının değişik tarihlerde yaptığı birçok çalışmanın sonucu ile zıtlık teşkil etmektedir. Fakat bu çalışmalarla kesiştiğimiz nokta mastürbasyonun azalmış psikolojik ve fizyolojik fonksiyonlar ile ilişkisinin olduğudur. Örneğin depresyondaki kadınlar artmış mastürbasyon istekleri olmasına rağmen partnerleri ile seks yapmak istemezler. Bu çalışma eşlerin cinsel davranış sıklığı ve dokunma duyarlılıkları arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Şöyle ki; dokunma uyarısına daha duyarlı olan kadınlar tekil olan değil fakat eşli cinsel davranış içinde daha sıklıkla yer almaktadırlar.

Çeviri:

Dr. Osman Ergün, Doç. Dr. Abdullah Armağan

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD