

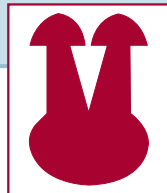
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Mart 2011

Sayı 44



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 Gayrettepe 34349 Beşiktaş, 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

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ VE GENEL YAYIN YÖNETMENİ Prof. Dr. Barış Altay

YÖNETMEN YARDIMCILARI Doç. Dr. Cüneyt Adayener Uzm. Dr. Memduh Aydın

YÖNETİM KURULU

Önder Yaman (Başkan)
Selahittin Çayan (Genel Yazman)
İrfan Orhan (Sayman)
Ramazan Aşçı (Üye)
Oğuz Ekmekçioğlu (Üye)
Mustafa F. Usta (Üye)
Muammer Kendirci (Üye)

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ VE GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Prof. Dr. Barış ALTAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

YÖNETMEN YARDIMCILARI

Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER
Uzm. Dr. Memduh AYDIN

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Prof. Dr. Ramazan AŞÇI

Doç. Dr. Ali ATAN

Uzm. Dr. Önder CANGÜVEN

Doç. Dr. Murat ÇAKAN

Prof. Dr. Melih ÇULHA

Doç. Dr. Serkan DEVECİ

Prof. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU

Doç. Dr. Fikret ERDEMİR

Prof. Dr. Haluk EROL

Prof. Dr. Ahmet Adil ESEN

Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ

Doç. Dr. Muammer KENDİRCİ

Prof. Dr. Hakan KILIÇARSLAN

Prof. Dr. Ahmet METİN

Prof. Dr. Yaşar ÖZGÖK

Doç. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ

Prof. Dr. Levent PEŞKİRCİOĞLU

Doç. Dr. Ahmet SOYLU

Doç. Dr. Altuğ TUNCEL

Prof. Dr. Tahir TURAN

Doç. Dr. Mustafa Faruk USTA

Prof. Dr. M. Önder YAMAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun

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

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, İstanbul

SB Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmit

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Van

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kayseri

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı Başkanı, Aydın

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Manisa

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, İstanbul

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa

A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji AD, Ankara

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

Malatya Park Hospital, Üroloji Kliniği, Malatya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 3. Üroloji Kliniği, Ankara

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli

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

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

Uzm. Kimyager Gülşen AKTAN

Prof. Dr. Barış ALTAY

Doç. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN

Prof. Dr. Erkut ATTAR

Prof. Dr. Kaan AYDOS

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Doç. Dr. Sadık GÖRÜR

Doç. Dr. Engin KANDIRALI

Doç. Dr. Ayhan KARABULUT

Doç. Dr. A. Kenan KARADEMİR

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Prof. Dr. İsa ÖZBEY

Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR

Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR

Doç. Dr. Lütfi TUNÇ

Prof. Dr. Nihan Erginel-UNALTUNA

Prof. Dr. Talat YURDAKUL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Laboratuvarı, İstanbul

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Adana

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

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

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Hatay

A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bolu

Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, Ankara

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum

Zeynep Kamil Kadın - Çocuk Hastalıkları Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Konya

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

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

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

Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Prof. Dr. Hediye ARSLAN
Yrd. Doç. Dr. Dilek AYGİN
Prof. Dr. Sevim BUZLU
Yrd. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN
Prof. Dr. Nezihe KIZILKAYA BEJİ
Prof. Dr. Nuran KÖMÜRCÜ
Yrd. Dr. Leyla KÜÇÜK
Yrd. Doç. Dr. Şeyda ÖZCAN
Prof. Dr. Rukiye PINAR
Öğr. Gör. Dr. Hicran YILDIZ

Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

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

Bakixanov.23 Azerbaycan Tiib Universiteteti Baku-370022, Azerbaycan
Azerbaycan Merkezi Klinik Hastanesi Üroloji Kliniği, Azerbaycan
Taşkent Diploma Sonrası Eğitim Enstitüsü - Taşkent Üroloji Merkezi, Özbekistan
State Specialized Center Of Urology (Uzbekistan) Chief Of Andrology Department, 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 PORTRE

Uzm. Dr. Memduh AYDIN

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Yayıncı Cumhuriyet Cad. 48/3B Tel. : (0212) 240 28 20
Yerküre Tanıtım ve Pegasus Evi, Elmadağ Faks: (0212) 241 68 20
Yayıncılık Hizmetleri A.Ş. Taksim 34367 İstanbul www.yerkure.com.tr

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

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 infertiltesinde 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 özetleyeninin adı - soyadı, çalıştığı kurum belirtilmelidir. Orijinal literatürün kaynak formatı, Medline ile birebir olmalıdır.
10. Editöre mektuplar, kaynaklarla birlikte 1 sayfayı aşmayacak şekilde yazılmalıdır.
11. Yazılar Word for Windows formatında, e-mail olarak androloji@androloji.org.tr adresine gönderilmelidir.

Değerli Meslektaşlarım,

Kış mevsimini kapatıp bahar aylarına girdiğimiz şu günlerde maalesef tüm sağlık çalışanlarında huzursuzluk , endişe ve üzüntünün hakim olması hepimizi olumsuz olarak etkilemekte. Halbuki aslında zaman, enerjimizin artacağı ve her anlamda vites yükselteceğimiz günler olmalıydı. Bu ortamda bilimsel aktivasyon motivasyonumuzun düşmemesi ve mesleki bilimsel itibarımız için her zamankinden daha fazla çaba göstermemiz gerektiği açıktır.

Bu amaçtan hareketle sizlere her zamanki gibi güncel ve bilimsel seviyesi yüksek bir bülten hazırlamaya çalıştık. Ayrıca tüm üroloji ailesini her anlamda titizlikle hazırlanan Androloji Kongremizde (1-4 Haziran, Mersin) görmek istediğimizi hatırlatmak isterim.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Önder Yaman

Bölüm Editörleri.....	II
Yazım Kuralları.....	IV
Sunuş	V
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e	
Spor ve erektil disfonksiyon <i>Dr. Gürkan Çoban, Dr. Ergün Güreler, Prof. Dr. Barış Altay.....</i>	1
Erektil disfonksiyon tedavisinde yeni nesil fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri <i>Uzm. Dr. Ali Akkoç, Prof. Dr. Ahmet Metin</i>	4
Testosteron eksikliği sendromu, erektil işlev bozukluğu ve alt üriner sistem hastalığı ilişkisi <i>Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Uzm. Dr. Ercan Malkoç.....</i>	8
Artan prostat biyopsileri cinsel fonksiyonları olumsuz etkiler mi? <i>Doç. Dr. Ali Atan, Doç. Dr. Altuğ Tuncel.....</i>	11
Skrotal travmalar <i>Dr. Orhan Koca, Uzm. Dr. Metin İshak Öztürk, Prof. Dr. Muhammet İhsan Karaman.....</i>	15
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i	
Multiple sklerozlu ratlarda penil kavernoöz dokudaki ultrastrüktürel değişiklikler <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Ömer Kutlu</i>	18
Erektil disfonksiyonu olan hastalarda sempatik cilt yanıtı <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. M. Burak Hoşcan, Prof. Dr. Yaşar Özgök</i>	19
İnsan korpus kavernozumunda yeni bir hedef: Urotensin-II <i>Çeviri: Doç. Dr. Fikret Erdemir, Dr. Özgür Boztepe.....</i>	20
Gençlerde vasküler kökenli erektil disfonksiyon: Beş yıllık deneyimlerimiz <i>Çeviri: Dr. Özgür Boztepe, Doç. Dr. Fikret Erdemir.....</i>	22
Üç farklı uygulama bölgesinde %1'lik testosteron jel (Testim)'in absorpsiyonu <i>Çeviri: Prof. Dr. İsa Özbey.....</i>	24
Radikal prostatektomiye takiben penil rehabilitasyon: Başarıyı belirleme <i>Çeviri: Doç. Dr. Murat Çakan.....</i>	25
Normal ve erektil disfonksiyonu olan bireylerde penis ölçümlerinin karşılaştırılması <i>Çeviri: Dr. Melih Balcı, Doç. Dr. Altuğ Tuncel, Doç. Dr. Ali Atan.....</i>	26
Orak hücreli anemisi ve tekrarlayan priapizmi bulunan hastaların finasterid ile tedavisi: Yeni bir yaklaşım <i>Çeviri: Doç. Dr. Murat Çakan.....</i>	27
Erektil disfonksiyonun sadece plasebo ile tedavisi: İşe yarıyor mu? <i>Çeviri: Dr. Gökhan Faydacı.....</i>	28
Diyabetik sıçanlarda grpk6dn (dominant negatif) gen transferi erektil fonksiyonu iyileştirmektedir <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Orhan Ünal Zorba.....</i>	29
IIEF-15: Genç erkeklerde erektil disfonksiyonun değerlendirilmesinde uygun mu? <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Esat Korgalı, Dr. Hüseyin Saygın.....</i>	30
Düşük yoğunluklu ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi erektil disfonksiyonu iyileştirir mi? Organik erektil disfonksiyonlu hastaların 6 ay takipli pilot çalışması <i>Çeviri: Dr. Mehmet Fatih Zeren, Prof. Dr. Bilal Gümüş</i>	31
Adenozin deaminaz enzim tedavisi priapizmdeki aşırı kavernoöz relaksasyonu önler ve düzeltir <i>Çeviri: Dr. Timuçin Şipal, Prof. Dr. M. Murad Başar.....</i>	33
Eğitim durumu hastanın erektil disfonksiyona karşı tutumunu etkiler mi? <i>Çeviri: Dr. İbrahim Üntan1, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Gökçe.....</i>	35

ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

D e r l e m e

Radyoterapi ve infertilite ilişkisinin değerlendirilmesi

Doç. Dr. Fikret Erdemir1, Dr. Doğan Atılgan1, 2Doç. Dr. Sadık Görür..... 37

Sperm hazırlama tekniklerinden hangisi kaliteli sperm elde etmede daha başarılı?

Doç. Dr. Ranan Gülhan Aktaş, Dr. Arman Özdemir..... 48

İnfertilitenin psikososyal etkileri açısından cinsiyet farklılıkları var mıdır?

Dr. Güliz Onat Bayram, Prof. Dr. Nezihe Kizilkaya Beji..... 51

Phineas Gage olayı

Prof. Dr. Kaan Aydos..... 55

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI60

KONGRE TAKVİMİ61

G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i

Varikoseli olan ve olmayan infertil erkeklerde testiküler boyut farkının prevalansı

Çeviri: Dr. Akın Avcı, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Demirtaş..... 62

Sperm DNA hasarı: Semen anormalliklerinin ağırlığı ile ilişkisi

Çeviri: Dr. Mehmet Canıklıoğlu, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Gökçe..... 63

Yeni bir "total aktivin B" ELISA yönteminin geliştirilmesi ve insan örnekleri için validasyonu

Çeviri: Prof. Dr. İsa Özbey..... 65

Semen parametrelerinde kronik viral hastalıkların etkisi

Çeviri: Doç. Dr. Yiğit Uyanıkgil 66

Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde sperm hazırlanmasında manyetik olarak aktive edilmiş hücre ayıklaması
apoptotik belirteçli spermatozoayı azaltır ve akrozom reaksiyonunu iyileştirir

Çeviri: Dr. Soner Akçin, Doç. Dr. Sadık Görür..... 67

Sperm yıkanmasının bir dekadı: klinik verinin başarılı inseminasyon sonucu ile ilişkisi

Çeviri: Dr. Ergün Güner, Prof. Dr. Barış Altay..... 69

İnfertil erkek ve kadınlar arasında yaşam kalitesinin uyumu: Çiftlere dayalı çalışma bulguları

Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Özlem Tanrıöver 71

Yeni bir problem: Sperm bankasında human papilloma virüsü

Çeviri: Dr. Hüseyin Saygın, Dr. Nursen Atasoy 73

Aromataz (TTAn) polimorfizm uzunluğu ile obezite ve azalmış sperm konsantrasyonu arasındaki ilişki

Çeviri: Dr. Özyay Demiray, Prof. Dr. Necmettin Çıkılı 74

BİR PORTRE

Prof. Dr. Melih Çulha 76

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

D e r l e m e

Adölesan cinselliği

Serpil Abalı, Prof. Dr. Nezihe Kizilkaya Beji..... 77

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu tanı ve tedavisinde yenilikler

Doç. Dr. Abdullah Armağan, Dr. Osman Ergün..... 82

G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i

Vajinal doğum sonrası laksitenin radyofrekansla tedavisi: Cerrahi olmayan vajinal sıkılaştırma

Çeviri: Dr. Nursen Atasoy, Yrd. Doç. Dr. Esat Korgalı..... 88

Spor ve erektil disfonksiyon

Dr. Gürkan Çoban, Dr. Ergün Gürer, Prof. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Sporun insanlara ne denli yararlar sağladığı ve sağlık-larını olumlu etkilediği bilinen bir gerçektir. Sportif egzersizler bilimsel, programlı ve devamlı yapıldığı takdirde hormonların çalışmasına da yararlı etki yapmaktadır. Gerçekten de egzersiz kalp-damar sisteminden iskelet sisteme, santral sinir sisteminden psikolojik dengeye kadar sağlığı değişik boyutlarını etkilemektedir. Erektil disfonksiyon (ED) için yaş, hipertansiyon, diyabet, depresyon ve sigara gibi birçok risk faktörü belirtilmiş olmasına karşın çok az sayıda koruyucu faktör tanımlanmıştır. Kardiyovasküler hastalık ve ED için risk faktörlerinin benzer olduğu düşünülürse, sporun koruyucu etkisinin de iki hastalık açısından ortak bir faktör olduğu varsayılabilir. Bu yazıda amaç, fiziksel aktivitenin ED açısından koruyucu bir faktör olup olamayacağına güncel çalışmaların ışığında irdelenmesidir.

Tanım

Erektil disfonksiyon, cinsel ilişkiye girebilecek düzeyde ereksiyonun sağlanmasında veya sürdürülmesindeki başarısızlık hali olarak tanımlanmaktadır (1). ED psikojenik, organik (vasküler, nörojenik, hormonal, kavernoza veya ilaçlara bağlı- en sık tiazid diüretikler, beta blokerler, serotonin geri alım inhibitörleri) veya karma etyolojide olabilir (2). Organik faktörler %80'e yakın oranda etyolojide yer alırken, bu faktörler arasında da en sık vasküler hastalıklar yer almaktadır (3,4).

ED prevalansı ile ilgili günümüzdeki araştırmalara yön veren en önemli çalışmalar ise "Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması (Massachusetts Male Aging Study; MMAS)" ile "Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Araştırması (The National Health And Social Life Survey; NHSL)" dir. NHSL'de 1410 erkekteki ED Prevalansı: 18-29 yaş için

%7, 30-39 yaş için %9, 40-49 yaş için %11 ve 50-59 yaş için %18 olarak bildirilmiştir (5). MMAS, impotans ve onu etkileyen faktörleri içeren ilk epidemiyolojik kesitsel araştırma olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada belirli bir toplumdaki 40-70 yaş arası erkekler, sosyodemografik, psikososyal özellikler, sağlık durumu ve yaşam tarzlarına göre araştırılmıştır. Çalışmaya katılan 1709 erkekte 8 yıl sonra 1290'ına ulaşılmıştır. MMAS ve Türkiye Erektil Disfonksiyon Prevalans Çalışma Grubu tarafından yapılan ED çalışması sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. Türkiye'de 2009 yılında 25 il ve 13 ilçede, 15-82 yaş arasında 66 bin 670 erkeğin sağlık taramasından geçirildiği "Erkek Erkeğe Sağlık Konuşuyoruz Projesi" sonucunda, ED prevalansının %67 olduğu saptanmıştır.

Tablo 1: MMAS ve Türkiye Erektil Disfonksiyon Prevalans Çalışma Grubu ED çalışmaları sonuçları (6) (7).

	MMAS Çalışması	TEDPÇG Çalışması
Hafif	%17.2	%33.2
Orta	%25.2	%27.5
Şiddetli	%9.6	%8.5
Toplam Prevalans	%52	%69.2

Spor ve Erektil Disfonksiyon

Erektil Disfonksiyonun, kardiyovasküler hastalıklar için bir haberci olması, ortak risk faktörleri üzerinde gün geçtikçe artan literatürlerin yayınlanması, fiziksel aktivite gibi kardiyovasküler hastalıklardaki koruyucu faktörlerin de ED için koruyucu olması hipotezini gündeme getirmektedir (8). Sağlık Profesyonelleri Takip Çalışmasında (The Health Professionals Follow-up Study; HPFS) 51529 erkek çalışmaya alınmış, takip edilemeyenler dışlandıktan sonra 22086 erkek analiz edilmiştir. Fiziksel aktivite ED ile negatif ilişkide saptanmıştır. Haftada 0-2.7 metabolik ekivalan saat (MET sa/hft) fiziksel aktivitede bulunan erkekler referans alınarak yaşa, medeni duruma, sigara ve alkol alışkan-

lığına, Vücut Kitle İndeksine (VKİ) göre düzenlendikten sonra 2.7-7.6, 7.7-16.5, 16.6-32.6 ve >32.6 MET sa/hft fiziksel aktivite sırasıyla 0.9(0.8-1.0), 0.9(0.8-1.0), 0.8(0.7-0.9), 0.7(0.7-0.8) ED için tahmini rölatif riskte bulunmuştur. Ayrıca VKİ'nin 23 kg/m²'den az olduğu olgular referans alınmış ve 23.0-24.9, 25.0-26.9, 27.0-29.9 ve 30.0 kg/m² VKİ sırasıyla 1.1 (1.0-1.2), 1.2(1.1-1.3) 1.3(1.1-1.4) ve 1.7(1.5-2.0) ED için tahmini rölatif risk saptanmıştır. 53-90 yaş arası 31742 erkeğin dahil edildiği şu ana kadar belki de yapılmış en büyük kesitsel çalışmada >32.6 MET sa/hft fiziksel aktivitede bulunan erkekler, <2.7 MET sa/hft aktivitedeki erkeklerle karşılaştırılmış ve komorbidite, sağlık durumu, sigara alışkanlığı, alkol tüketimi, televizyon alışkanlığı, VKİ ve diğer faktörler açısından düzenlenme sonrası ED için tahmini rölatif risk 0.7(0.6-0.7) bulunmuştur (9). Yine 1709 erkekte gerçekleştirilen MMAS çalışmasında ilk etapta ED mevcut olmayan 513 erkek analizlere dahil edilmiştir. ED için düzeltilmiş insidans ≥ 200 kcal/gün fiziksel aktivitede bulunan erkeklerde %15, <200 kcal/gün fiziksel aktivitede bulunan erkeklerde ise %19 olarak saptanmıştır. Bu insidans figürü yaş, aktif veya pasif sigara tüketimi, aşırı vücut ağırlığı, hipertansiyon, alkol tüketimi, kolesterol, yağ tüketimi, testosteron, depresyon ve antihipertansif ilaç alımına göre düzeltilmiştir. Bu çalışmada <200 kcal/gün egzersiz yapanlar referans alınarak ≥ 200 kcal/gün egzersiz yapanlar için tahmini rölatif ED riski 0.71 olarak saptanmıştır ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (10).

Esposito ve ark. tarafından yaşları 35-55 arasında değişen 110 erkekte gerçekleştirilen tek kör randomize kontrollü çalışmada, fiziksel aktivite ve diyetel değişikliklerle elde edilen kilo kaybının ED üzerine etkisi araştırılmıştır. İki yıl sonunda, artan fiziksel aktivite ile (48'den 195 dk/hft'ya) BMI'nin 36.9'dan 31.2 kg/m²'ye ($p<0.001$) inmesi ile IIEF skorunda 13.9'dan 17'ye varan artış ($p<0.001$) izlenmiştir (11). Shaeer ve ark.'nın Pakistan, Mısır ve Nijerya'da 35-70 yaşları arasındaki 1814 erkekte gerçekleştirdiği çalışmada ED, NIH konsensusunda belirlenen "tatmin edici bir cinsel ilişki için gerekli ereksiyonu sağlayabilme ve koruyabilme" konusunda bir soru ile sorgulanmıştır. Fiziksel olarak inaktif kişilerde ED için tahmini rölatif risk 1, orta derece fiziksel aktivitede bulunan kişilerde 0.49 (0.34-0.71) ve çok aktif kişilerde 0.47 (0.32-0.70) olarak bulunmuştur (12).

Moreira ve ark.'nın Brezilya'da 40-70 yaşları arasında-

ki 602 erkekte gerçekleştirdiği çalışmada ED, NIH konsensusunda belirlenen "tatmin edici bir cinsel ilişki için gerekli ereksiyonu sağlayabilme ve koruyabilme" konusunda bir soru ile sorgulanmıştır. Fiziksel aktivitesi mevcut kişilerde ED için tahmini rölatif risk 0.41(0.9-0.87) olarak saptanmıştır (13). Akkuş ve ark.'nın Türkiye'de 40-70+ yaşları arasındaki 1982 erkekte gerçekleştirdiği çalışmada ED, NIH konsensusunda belirlenen "tatmin edici bir cinsel ilişki için gerekli ereksiyonu sağlayabilme ve koruyabilme" konusunda bir soru ile sorgulanmıştır. Sedanter kişilerde ED için tahmini rölatif risk 1, orta derece fiziksel aktivitede bulunan kişilerde 0.48 (0.32-0.70) ve aktif kişilerde 0.19 (0.11-0.34) olarak bulunmuştur (7). Nicolosi ve ark.'nın Brezilya, İtalya, Japonya ve Malezya'da 40-70 yaşları arasındaki 2417 erkekte gerçekleştirdiği çalışmada ED, NIH konsensusunda belirlenen "tatmin edici bir cinsel ilişki için gerekli ereksiyonu sağlayabilme ve koruyabilme" konusunda bir soru ile sorgulanmıştır. Fiziksel olarak ortalamanın altında aktivite gösteren erkeklerde ED için tahmini rölatif risk 1, ortalama fiziksel aktivitede 0.81 (0.54-1.22) ve ortalama üstü fiziksel aktivitede 0.64 (0.45-0.92) olarak saptanmıştır(14)

Cho ve ark.'nın Kore'de 20- ≥ 60 yaşları arasındaki 3501 erkekte gerçekleştirdiği çalışmada ED, IIEF-5 formu ile sorgulanmıştır. Fiziksel aktivite gösteren kişilerde ED için tahmini rölatif risk 0.92 (0.82-1.03) olarak bulunmuştur (15). Tan ve ark.'nın yine Kore'de 30-92 yaşları arasındaki 729 erkekte gerçekleştirdiği çalışmada ED IIEF-5 formu ile sorgulanmıştır. Yüksek fiziksel aktivite gösteren kişilerde ED için tahmini rölatif risk 1, orta düzeyde fiziksel aktivitede 1.20 (0.83-1.73) ve fiziksel aktivite göstermeyenlerde 1.90 (0.92-3.94) olarak saptanmıştır (16). Kratzik ve ark.'nın 2008 yılında yaşları 45-60 arasındaki 674 erkekte gerçekleştirdikleri çalışmada ED IIEF-5 formu ile, fiziksel aktivite Paffenbarger skoru (ortalama yürüme mesafesi km/gün, çıkılan kat sayısı, spor aktiviteleri kriter alınarak fiziksel aktivitenin kilojoule/hafta olarak ölçülmesi) ile değerlendirilmiştir (17). IIEF-5 skoru ve Paffenbarger skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.164$, $p<0.001$). Haftalık 3000 kcal üstü egzersiz yapan erkekler, 3000 kcal ve altı egzersiz yapanlar ile karşılaştırılmış ve ED riskinin %82.9'a indiği görülmüştür. ED için yaşta her yıllık artışla birlikte riskte %7.7'lik bir artış saptanmıştır. BMI'de her 1 kg/m²'lik artış için ise ED'de %6.3'lük bir artış izlenmiştir (18).

Sonuç

Eretil Disfonksiyon ve fiziksel aktivite arasındaki bağlantıyı daha iyi anlamak için araştırmalar devam etmektedir. Bu araştırmalardan kaynaklanan ortak noktalar göstermektedir ki, ortalama bir fiziksel aktivite ED açısından koruyucu etki göstermekle birlikte, eretil fonksiyon skorlamasında artış ile birlikte ED gelişimini ters yöne çevirebilmektedir. Düşük miktarda gerçekleştirilen fiziksel aktivitenin kardiyovasküler hastalıklarda ve ED'de koruyucu etkisi olmak ile birlikte, en çok fayda 1000-4000 kcal/hft egzersiz ile ortaya çıkmaktadır. Orta derecede gerçekleştirilen egzersiz penil kan akımını arttırdığı gibi, nitrik oksit (NO) miktarında artış ile sonuçlanmakta, endotelial vazodilatasyon oluştur-

maktadır. Bu etkinin eretil fonksiyonu daha da arttırdığı düşünülmektedir. Zira fiziksel aktivite sadece kan akımını yükseltmemekte, aynı zamanda NO'nin biyobulunabilirliğini de arttırmaktadır. Toplumsal yaşantıda, sedanter hayat tarzının değişimi, ED gibi yaş ile ilişkili rahatsızlıkların ve obezite riskinin artması ile mücadelede önemli yer edinmektedir. Erkek toplumu genelde düzenli egzersizden sağlıklı bir hayat için gerekli olduğunu bilmektedir. Düzenli bir egzersiz programının oluşturulması ve gerçekleştirilmesinde sadece içten gelen motivasyon yetersiz olabilmektedir. Eretil fonksiyon birçok erkek için çok önemli bir konu olması nedeniyle, klinisyenlerin kendilerine bu konuda başvurulan olguları ED'nin engellenmesi ve tedavisinde fiziksel aktivite için yönlendirmesi büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar:

1. NIH consensus conference: impotence. NIH consensus development panel on impotence. JAMA. 1993;270:83-90
2. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med. 2000;342(24):1802-1813.
3. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MA. Vascular risk factors and erectile dysfunction. BJU Int. 2002;87(9):838-845.
4. Meuleman EJ. Prevalence of erectile dysfunction: need for treatment? Int J Impot Res. 2002;14(Suppl 1):22-28.
5. Laumann EO, Paik A, Rosen R. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA. 1999;281:537-544.
6. 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(1):54-61.
7. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, Hattat H; Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. Eur Urol. 2002;41:298-304.
8. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. JAMA 2005; 294(23):2996-3002.
9. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. Ann Intern Med 2003;139(3):161-168.
10. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. Prev Med 2000;30(4):328-338.
11. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291(24):2978-2984
12. Shafer KZ, Osegbe DN, Siddiqui SH, Razzaque A, Glasser DB, Jaguste V. Prevalence of erectile dysfunction and its correlates among men attending primary care clinics in three countries: Pakistan, Egypt, and Nigeria. Int J Impot Res 2003;15(1):8-14
13. Moreira Jr ED, Lisboa Lobo CF, VillaM, Nicolosi A, Glasser DB. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Salvador, northeastern Brazil: a population-based study. Int J Impot Res 2002;14(2):3-9.
14. Nicolosi A, Moreira Jr ED, Shirai M, Bin Mohd Tambi MI, Glasser DB. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. Urology 2003; 61(1):201-206.
15. Cho BL, Kim YS, Choi YS, Hong MH, Seo HG, Lee SY et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in primary care: results of a Korean study. Int J Impot Res 2003;15(5):323-328.
16. Tan JK, Hong CY, Png DJ, Liew LC, Wong ML. Erectile dysfunction in Singapore: prevalence and its associated factors—a population-based study. Singapore Med J 2003;44(1): 20-26.
17. Sesso HD, Paffenbarger Jr RS, Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. Circulation 2000;102:975-980.
18. Kratzik CW, Lackner JE, Märk I, Rücklinger E, Schmidbauer J, Lunglmayr G, Schatzl G. How much physical activity is needed to maintain erectile function? Results of the androx vienna municipality study. Eur Urol. 2009;55:509-517.

Erektile disfonksiyon tedavisinde yeni nesil fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri

Uzm. Dr. Ali Akkoç¹, Prof. Dr. Ahmet Metin²

¹Diyarbakır Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, ²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erektile disfonksiyon (ED) vajinal penetrasyon için gerekli penis ereksiyonunun sağlanamaması ve/veya sürdürülmesindeki problem olarak tanımlanmaktadır (1). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarına göre ED'de ilk basamak tedavi oral ilaçlar; ikinci basamak intrakavernozal enjeksiyonlar, intraüretral ilaçlar, vakum cihazı ve üçüncü basamak tedavi cerrahi olarak belirtilmektedir (2). Fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin (PDE5İ) kullanımı ilk olarak 1990'lı yılların sonuna doğru gündeme gelmiştir (3,4). PDE5İ'ler ED'nin oral tedavisinde ilk sırayı almaktadır ve bu ilaçlar, korpus kavernozum düz kaslarındaki cGMP'yi yıkan, fosfodiesteraz 5 enzimini (PDE5) inhibe ederek etki gösterirler (5). Nitrik Oksit (NO) penis ereksiyonunda anahtar rol oynamaktadır ve NO'nun ana kaynağı kavernoz dokudaki endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)'dir. Peniste NO'nun en önemli temel fizyolojik hedefi guanilat siklazdır ve guanilat siklazı uyararak guanozin trifosfattan (GTP) siklik guanozin monofosfat (cGMP) oluşumunu sağlar (6) Böylelikle artan cGMP etkisiyle penis damarlarında vazodilatasyon olur ve penisin trabeküler boşluklarında kan akımı artarak ereksiyon gerçekleşir. cGMP'nin inaktif GMP'ye dönüşümü PDE5 aracılığıyla olur. PDE5İ'ler ise cGMP yıkımını engelleyerek hücre içi cGMP miktarını artırır ve penil ereksiyonun devamı sağlar (7,8).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 40-70 yaş arası erkeklerde yapılan bir çalışmada ED prevalansı %52 olarak rapor edilmiştir (9). Ülkemizde Türk Androloji Derneği'nin yaptığı epidemiyolojik çalışmada ise ED sıklığı %69,2 olarak rapor edilmiştir (10,11).

Günümüzde yoğun olarak kullanılan 3 farklı PDE5İ bulunmaktadır. İlk olarak 1998 yılında Sildenafil (Viagra®, Pfizer), ardından 2003 yılında Vardenafil (Levitra®, Bayer/GlaxoSmith Klein) ve sonrasında aynı yıl Tadalafil (Cialis® Lilly/ICOS) FDA onayı almışlardır. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada, ED nedeniyle PDE5İ grubu ilaçlardan birine cevap alınamazsa diğerinin kullanımının etkinliği %6-12

olarak bildirilmektedir (12,13). Yeni PDE5İ'lerin (avanafil, udenafil, lodonafil, mirodenafil ve SLx-2101) yaygın kullanıma girmesiyle alternatif ilaç sayısı artacaktır.

AVANAFİL (TA-1790)

Bir primidin derivativesi olan avanafil (Vivus, Inc.) yüksek selektiviteye sahip, güçlü (PDE5 için %50 inhibitör konsantrasyonu [IC 50]= 5.2 nmol/L), yeni bir PDE5İ'dir (14,15). Absorpsiyonu oldukça hızlı (T_{max} : < 35 dakika) olup 1,5 saatten daha az yarılanma ömrüne sahiptir (15).

Kaufman ve arkadaşlarının 284 hastayı içeren, farklı dozda avanafil (50 mg, 100 mg, 200 mg ve 300 mg) ve plaseboyu karşılaştırdıkları bir çalışmada; IIEF-EF domain skorları sırasıyla 19.9 (50 mg doz için), 21.3 (100 mg doz için), 22 (200 mg doz için), 22.7 (300 mg doz için) ve 16 (plasebo için) olarak bulunmuş; en sık rastlanılan yan etkinin ise baş ağrısı olduğu gözlenmiştir (16).

Nitrogliserinden 12 saat önce alındığında kalp ritmi ya da kan basıncı üzerine bilinen bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle nitrat kullanan hastalar için seçilmiş iyi bir PDE5İ'dir (15,17). Avanafil PDE6'ya karşı sildenafil (16 kat) ve vardenafil (21 kat) daha yüksek selektivite (120 kat) göstermektedir (15). Tadalafil PDE11'i anlamlı derecede inhibe ederken, avanafilin inhibe etmediği gözlenmiştir (18).

Bu ilacın farmakokinetiğiyle ilgili çalışmaların ilkinde; 50, 100 ve 200 mg'lık oral tek dozlar kullanılmış ve plazma konsantrasyonu 72 saatin üzerinde ölçülmüştür. İkinci çalışma ise avanafilin daha yüksek dozunun (200 mg) 7 gün süreyle günde iki kez verilmesini içermektedir. Bu çalışmalar, önemli bir ilaç birikimine neden olmaksızın günlük tek doz veya günde iki kez avanafil uygulanmasıyla, ilacın hızlı absorpsiyon (yaklaşık 35 dakika) ve kısa yarılanma ömrüne (< 1.5 saat) sahip olduğunu göstermiştir (19). Yapılmış bazı Faz 2 ve 3 klinik çalışmalarda ilacın

etkisinin hızlı başlaması için, intranasal uygulamalardan bahsedilmektedir (20)

UDENAFİL (DA-8159)

Udenafil (Dong-A Pharma Tech Co., Ltd.) 2005'in sonlarında kullanıma girmiş ve Güney Kore'de halen kullanımda olan yeni bir PDE5İ'dir (20). Kore'de 100 ve 200 mg'lık tabletler şeklinde ve Zydenna® adı altında piyasada bulunmaktadır (21).

Etki mekanizmaları diğer PDE5İ'ler gibidir. Hayvan deneyleri bu ilacın, düz kas gevşemesini indüklediğini ve tavşan korpus kavenozum düz kaslarındaki endojen cGMP ve NO düzeylerini artırdığını göstermiştir (22-23). Sonuçta cGMP'nin azalmasını inhibe eden ve korpus kavernozumda relaksasyona neden olan selektif bir PDE5İ'dir (24).

DA-8159'un yarı ömrü sildenafilden çok daha uzun olup, Asya ve Kafkas kökenli insanlarda yapılan bir çalışmada, sırasıyla ortalama 10 ve 13 saat olarak bulunmuştur (25). Nispeten hızlı bir absorpsiyon süresine sahiptir (T_{max} = 1-1,5 saat) (15). Dolaşımda major aktif metaboliti olan DA-8164'e metabolize olmaktadır (26).

Paick ve arkadaşlarının yaptıkları randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü faz 3 çalışmalar, çeşitli nedenlerle ED'si olan Güney Kore'li 167 erkekte yeni bir PDE5İ olan udenafil kullanımını değerlendirmiş; 100 veya 200 mg'lık dozların her ikisiyle de tedavi edilmiş erkeklerde IIEF-EF skorlarında bariz bir artış olduğu gözlenmiştir (ortalama artış sırasıyla 100 mg için 7.52, 200 mg için 9.93 ve plasebo grubu için 0.2 puandı). Yine aynı çalışmada udenafil ile bağlı yan etkiler genelde hafif olup; yüzde kızarıklık, baş ağrısı ve nazal konjesyonu içermektedir (27).

Kim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kronik udenafil kullanımının diyabette ED gelişimini azaltabileceğini ve endotelial fonksiyonları iyileştirebileceğini rapor etmişlerdir (20). Cho ve arkadaşlarının yaptıkları klinik çalışmalardan elde edilen veriler, DA-8159'un sağlıklı erkeklerde oral tek dozu takiben, ciddi yan etkiler görülmezsizin 300 mg'a kadar güvenilir ve iyi tolere edilebilir bir şekilde kullanılabilirliğini göstermiştir (22).

Bilindiği üzere PDE6 izoenzimi retinada yoğun bir şekilde bulunmaktadır ve fototransdüksiyonda görev almaktadır (28). PDE5İ'ler aynı zamanda retinal fotoreseptör dış segmentlerindeki PDE6 üzerine etki ederek parlak-

lık veya renk tonunu algılamada geçici değişikliklere neden olmaktadır (29-30). Udenafilde PDE6'yı, diğer PDE5İ'ler gibi daha yüksek konsantrasyonlarda (10 kat) inhibe etmektedir (22). Sonuç olarak, udenafil diğer PDE5İ'lerden daha az yan etkileri olan, etkisinin hızlı başlayıp uzun sürmesi gibi benzersiz klinik özellikleri bulunan, T_{max} 'ı 1-1.5 saat ve $T_{1/2}$ 'si 11-13 saat ile olumlu farmakokinetik özellikleri olan yeni bir PDE5İ'dir (31). Yüzde kızarıklık ve baş ağrısıyla sınırlı hafif yan etkilere sahip olması ise başlıca avantajları olarak görülmektedir (20).

LODENAFİL

Bu ilaca ait literatür bilgisi oldukça sınırlı olmakla beraber, Glin ve arkadaşlarının 60 erkek üzerinde yaptıkları randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü faz 2 çalışmada; 20, 40 ve 80 mg'lık dozlarda lodenafil ve bunların plasebo kolları değerlendirilmiş ve çalışma sonuçları; lodenafilin 1,2 saatlik T_{max} ve 2,4 saatlik çok kısa eliminasyon yarı ömrüne sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmada 80 mg'lık tedavi grubunda plasebo grubuna göre IIEF-EF domainlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış varken diğer tedavi gruplarında da iyileşmeler gözlenmiş, ancak bunlar istatistiksel öneme ulaşmak için yetersiz bulunmuştur. Aynı çalışmada diğer PDE5İ'lere benzer şekilde, tedavi gruplarında yüksek oranda baş ağrısı, yüzde kızarıklık, rinit, görme bozuklukları ve dispepsi gözlenmiştir (32). Vücuttan kısa atılım yarı ömrüne sahip olması, yan etkilerinin süresini kısaltmak açısından bu ilacı cazip kılabilir (33).

MİRODENAFİL

Mirodenafil (SK Chemical Co.,Ltd) 2007'nin sonunda kullanıma girmiş ve Kore'de M-vix® adıyla kullanımda olan yeni bir PDE5İ'dir (20-34). Paick ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 100 mg dozda mirodenafil kullanan ED'li hastaların %86.2'sinden fazlası ereksiyon kalitelerinin düzeldiğini rapor etmişlerdir (35). Yine aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada, çeşitli etyolojik faktörlere bağlı ED'si olan 223 erkekte 12 hafta boyunca plaseboya karşı 50 ve 100 mg'lık dozlarda mirodenafil değerlendirilmiş ve mirodenafil tedavi grubunda IIEF-EF domain skorlarında anlamlı bir artış gözlenmiştir (plasebo grubunda 3.4, 50 mg'lık mirodenafil grubunda 7.6 ve 100 mg'lık

mirodenafil grubunda ise 11.6). Çalışmada genel olarak ilaç iyi tolere edilmiş; baş ağrısı ve yüzde hafif kızarıklık gibi minör yan etkiler ve sadece bir tane ciddi yan etki (ciddi yüz kızarıklığı) rapor edilmiştir (36).

Jung ve arkadaşları ise, spinal kord hasarlı tavşanlarda yaptıkları çalışmada, mirodenafilin sodyum nitroprusitin indüklediği penil ereksiyonları artırdığını rapor etmişlerdir (37). Lee ve arkadaşları yaptıkları rat çalışmasında, mirodenafilin 11 metabolite metabolize olduğunu ve PDE5'i aktivitesinden sorumlu metabolitinin SK-3541 olduğunu göstermişlerdir (34). Başka bir sıçan çalışmasında ise, oral alımdan sonra mirodenafilin 15.0-45.0 dakikalık Tmax ile GİS'den hızla emildiği ve 5 dakikada plazmada gözlemlendiği gösterilmiştir (34). Yayınlanmış bir rapora göre, PDE5'in inhibisyonu için mirodenafilin IC₅₀'si (0.338 nM) sildenafil ve tadalafil gibi diğer PDE5'ilerden daha düşüktür (34). Choi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, erkek ratlarda 20 mg/kg dozda mirodenafilin intravenöz, oral, intraportal ve intragastrik uygulanmasından sonra mutlak biyoyararlanımının %29,4 olduğunu göstermişlerdir (38). Aynı grubun yaptığı insan karaciğer enzim çalışmasında, mirodenafilin metabolizması için gerekli major enzim sisteminin CYP3A4 ve minör enzim sisteminin CYP2C8 olduğunu gösterilmiştir (34). Lodenafil gibi mirodenafilde 2,5 saat gibi kısa bir yarılanma süresine sahiptir (36). Dolayısıyla hızlı atılımı sayesinde PDE5'ilerin yan etkilerinden muzdarip olan ED'li erkekler için iyi bir tercih olabilir (33).

Kim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre mirodenafilin biyoyararlanımı alkol alımından etkilenmemektedir. Alkolle alımı, tek başına alımıyla karşılaştırıldığında, tolerabilite profilleri benzerdir ve tek başına alkol alımıyla mirodenafil+alkol alımının zaman-konsantrasyon profilleri benzer gözlenmiştir (39).

Yeni bir ilaç olan mirodenafil; PDE5'ilerin dezavantajları olarak gözlenen başağrısı, yüzde kızarıklık, nazal konjes-

yon ve dispepsi gibi yan etkileri hafifletmek için geliştirilmiştir (40).

Sonuç olarak klinik araştırmalar, ED için mirodenafilin güvenli ve etkin bir tedavi adayı olduğunu göstermiştir (37).

SLx-2101

İn vivo ve ex vivo deneysel çalışmaların her ikisinde de SLx-2101'in (Surface Logic, Inc.) mükemmel bir etki gösterdiği gözlenmiştir. Yapılan tüm doz çalışmalarında asgari 36-48 saate varan etki süresine sahip olup, sağlıklı gönüllülerde günlük tek doz uygulamaları güvenli ve tolere edilebilir etki göstermiştir (41). Ayrıca moleküler ve hücresel sıçan modeli çalışmalarında 24 saatten daha uzun süren etki gösterdiği gözlenmiştir (42). SLx-2101'in bir metaboliti olan SLx-2081 ile ilacın etkinliği devam eder. Bu durum ilaç için eşsiz bir özellik olarak gözükmektedir (15).

Prince ve arkadaşlarının farklı dozlarda yaptıkları çalışmada, SLx-2101 için T_{max}: 1 saat, T_{1/2}: 8-13 saat ve PDE5 için IC₅₀: 0.21 nmol/L; aktif metaboliti olan SLx-2081 için Tmax: 2.8 saat, T_{1/2}: 9-14 saat ve PDE5 için IC₅₀: 0.24 nmol/L olarak bulunmuştur. Kalp hızı, kan basıncı ya da EKG üzerine anlamlı klinik etkileri olmadığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada 40 mg'a kadar en sık gözlenen yan etki başağrısı olup, genelde iyi tolere edilmiş; görsel yan etkiler ise 80 mg'lık dozlarda gözlenmiştir (41).

Sonuçta; bu yeni ilaçların etkileri de diğer PDE5'iler gibi olup, iddia edilen en önemli avantajları farmakokinetik özelliklerinin değişkenlik göstermesidir (20). Erektile disfonksiyonun farmakoterapisindeki ajanlar her geçen gün gelişmekte olup, PDE5'iler daima ilk sıralarda yer alacak ve geliştirilmekte olan bu ajanların çoğunluğu da PDE-5'ilere yönelik olacaktır.

Kaynaklar:

1. NIH consensus conference: Impotence. NIH consensus development panel on impotence. JAMA 1993; 270: 88-90.
2. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Pryor J, Vardi Y. EAU Guidelines on erectile dysfunction: an update. Eur Urol. 2006; 49: 806-815
3. Padma-Nathan H, Steers WD, Wicker PA. Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunctions: a double-blind, placebo-controlled study of 329 patients. Sildenafil Study Group. Int J Clin Pract. 1998; 52: 375-379
4. Steers WD. Viagra-after one year. Urology. 1999; 54: 12-17
5. Tolra JR, Campana JM, Ciutat LF, Miranda EF. Prospective, randomized, open-label, fixed-dose, crossover study to establish preference of patients with erectile dysfunction after taking the three PDE-5 inhibitors. J Sex Med. 2006; 3: 901-919
6. Aziz AMT, Mostafa T, Atta H, Rashed L, Marzouk ZA, Obaia EM, Sabry D, Hassouna AA, El-Shehaby AM, Aziz ATA. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors: effect of heme oxygenase inhibition on cGMP signalling in rat cavernous tissue. Andrologia. 2007; 39: 66-70
7. Kendirci M, Miroğlu C. Oral tedaviler: Sildenafil. (In) Kadioğlu A, Başar MM, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Çayan S, Usta MF, Kendirci M (eds): Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı, Türk Androloji Derneği, İstanbul, 2004, pp:187-206

8. Kulkarni SS, Patil CS: Phosphodiesterase 5 enzyme and its inhibitors: update on pharmacological and therapeutical aspects. *Methods find Exp Clin Pharmacol* 2004; 26: 789-799
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. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran Ş, Ergen A, Anafarta K, Hattat H. (Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group). Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A Population Based Study. *Eur Urol.* 2002; 41: 125-133
11. Lue T. 2003 Paris II. Uluslararası seksüel disfonksiyon toplantısı, Elma Basım 1. Baskı. 2006; sf:39-43. İstanbul.
12. Brisson TE, Broderick GA, Thiel DD, Heckman MG, Pinkstaff DM. Vardenafil rescue rates of sildenafil nonresponders: objective assessment of 327 patients with erectile dysfunctions. *Urology.* 2006; 68: 397-401
13. Lau DH, Kommu S, Mumtaz FH, Morgan RJ, Thompson CS, Mikhailidis DP. The management of phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor failure. *Curr Vasc Pharmacol.* 2006; 4: 89-93
14. Omori K, Mochida H, Fujishige K, et al. Avanafil has the potential for the treatment of erectile dysfunction with selective phosphodiesterase-5. *J Sex Med.* 2006; 3 (Suppl 3): 221-222
15. Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. Looking to the future for erectile dysfunction therapies. *Drugs.* 2008; 68(2): 231-250
16. Kaufman J, Dietrich J. Safety and efficacy of avanafil, a new PDE5 inhibitor for treating erectile dysfunction. *J Urol.* 2006; 175 (Suppl 4): 299
17. Nehra A. Hemodynamic effects of co-administration of avanafil and glyceryl trinitrate. *J Sex Med.* 2006; 3 (Suppl 3): 209
18. Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. A comparative review of the options for treatment of erectile dysfunctions: which treatment for which patient?. *Drugs.* 2005; 65 (12): 1621-1650
19. Peterson C, Swearingen D. Pharmacokinetics of avanafil, a new PDE5 inhibitor being developed for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2006; 3 (Suppl 3): 253-254
20. Gur S, Sikka SC, Hellstrom WJ. Novel phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitors in the alleviation of erectile dysfunction due to diabetes and ageing-induced oxidative stress. *Expert Opin Investing Drugs.* 2008; 17 (6): 855-864
21. Bae SK, Kang MJ, Yeo CW, Kim MJ, Shon JH, Liu KH, Shin JG. Simultaneous determination of udenafil and its active metabolite, DA-8164, in human plasma and urine using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to a pharmacokinetic study. *Biomed Chromatogr.* 2008; 22 (9): 939-946
22. Cho HK, Kang KK, Ahn GJ, Shim HJ, Kim WB. Effect of DA-8159, a selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, on electroretinogram and retinal histology in rabbits. *J Korean Med Sci.* 2004; 19 (4): 586-590
23. Ahn GJ, Yu JY, Choi SM, Kang KK, Ahn BO, Kwon JW, Kang SK, Lee BC, Hwang WS. Chronic administration of phosphodiesterase 5 inhibitor improves erectile and endothelial function in a rat model of diabetes. *Int J Androl.* 2005; 28 (5): 260-266
24. Doh H, Shin CY, Son M, Ko JI, Yoo M, Kim SH, Kim WB. Mechanism of erectogenic effect of the selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, DA-8159. *Arch Pharmacol Res.* 2002; 25 (6): 873-878
25. Bang MY, Kang KK, Ahn BO, Shim HJ, Kim SH, Yoo M, et al. Tolerance and pharmacokinetics of single-dose DA-8159. *Int J Impot Res.* 2002; 14 (Suppl 3): 101
26. Ji HY, Lee HW, Kim HH, Kim DS, Yoo M, Kim WB, Lee HS. Role of human cytochrome P450 3A4 in the metabolism of DA-8159, a new erectogenic. *Xenobiotica.* 2004; 34 (11-12): 973-982
27. Paick JS, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Lee SW, Ahn TY, Choi HK, Sun JK, Kim SC. The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patient with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2008; 5 (4): 946-953
28. Cote RH. Characteristics of photoreceptor PDE (PDE6): similarities and differences to PDE5. *Int J Impot Res.* 2004; 16 (Suppl 1): 28-33
29. Lucas KA, Pitari GM, Kazerounian S, Ruiz-Stewart I, Park J, Schulz S, Chepenik KP. Guanylylcyclases and signaling by cyclic GMP. *Pharmacol Rev.* 2000; 52 (3): 375-414
30. Pomeranz HD, Smith KH, Hart WM, Egan RA. Sildenafil-associated non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology.* 2002; 109 (3): 584-587
31. Lee JH, Kim EJ, Kwon JW, Yoo M, Lee MG. Negligible pharmacokinetic interaction between oral DA-8159, a new erectogenic, and amlodipine in rats. *Biopharm Drug Dispos.* 2006; 27 (3): 125-131
32. Glina S, Toscano I, Gomatzky C, de Góes PM, Júnior AN, Claro JF, Pagani E. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy in erectile dysfunction: A phase II clinical trial. *J Sex Med.* 2009; 6: 553-557
33. Shindel AW. 2009 update on phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy part 2: updates on optimal utilization for sexual concerns and rare toxicities in this class. *J Sex Med.* 2009; 6 (9): 2352-2364
34. Lee YS, Choi YH, Kim TK, Ryu KH, Lee BY, Lee MG. Pharmacokinetics of mirodenafil and its two metabolites, SK3541 and SK3544, after intravenous and oral administration of mirodenafil to streptozotocin-induced diabetes mellitus rats. *Xenobiotica.* 2010; 40 (2): 129-137
35. Paick JS, Choi HK, Kim SC, Ahn TY, Kim JJ, Park JK, Park KS, Lee SW, Kim SW, Park K, Jung H, Park NC. Efficacy and safety of oral SK3530 in the treatment of men in Korea with erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled, fixed dose, parallel group clinical trial. *Asian J Androl.* 2008; 10 (5): 791-798
36. Paick JS, Ahn TY, Choi HK, Chung WS, Kim JJ, Kim SC, Kim SW, Lee SW, Min KS, Moon KH, Park JK, Park K, Park NC, Suh JK, Yang DY, Jung HG. Efficacy and safety of mirodenafil, a new oral phosphodiesterase type 5 inhibitor, for treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2008; 5 (11): 2672-2680
37. Jung JY, Kim SK, Kim BS, Lee SH, Park YS, Kim SJ, Choi C, Yoon SI, Kim JS, Cho SD, Im GJ, Lee SM, Jung JW, Lee YS. The penile erection efficacy of a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, mirodenafil (SK3530), in rabbits with acute spinal cord injury. *J Vet Med Sci.* 2008; 70 (11): 1199-1204
38. Choi YH, Lee YS, Bae SH, Kim TK, Lee BY, Lee MG. Dose-dependent pharmacokinetics and first-pass effects of mirodenafil, a new erectogenic, in rats. *Biopharm Drug Dispos.* 2009; 30 (6): 305-317
39. Kim BH, Yi S, Kim J, Lim KS, Kim KP, Lee B, Shin SG, Jang JJ, Yu KS. Influence of alcohol on the hemodynamic effects and pharmacokinetic properties of mirodenafil: a single-dose, randomized-sequence, open-label, crossover study in healthy male volunteers in Korea. *Clin Ther.* 2009; 31 (6): 1234-1243
40. Lee SK, Kim Y, Kim TK, Im GJ, Lee BY, Kim DH, Jin C, Yoo HH. Determination of mirodenafil and sildenafil in the plasma and corpus cavernosus of SD male rats. *J Pharm Biomed Anal.* 2009; 49 (2): 513-518
41. Prince WT, Campbell AS, Tong W, et al. SLx-2101, a new long-acting PDE5 inhibitor: preliminary safety, tolerability, PK and endothelial function effects in healthy subjects. *J Sex Med.* 2006 ; 3 (Suppl 1): 29 -30
42. Sweetnam P, Campbell S, Georgan M, et al. SLx-2101, a novel long-lasting phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor for erectile dysfunction: in vivo and in vitro studies. *J Sex Med.* 2006 ; 3 (Suppl 1): 29 -30

Testosteron eksikliği sendromu, erektil işlev bozukluğu ve alt üriner sistem hastalığı ilişkisi

Doç. Dr. Cüneyt Adayener¹, Uzm. Dr. Ercan Malkoç²

¹GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, ²Çorlu Asker Hastanesi Üroloji Kliniği

Yaşlanan erkekte androjen eksikliği tüm dünyada bir süredir üzerinde çokça durulan bir konu olmuştur. Demografik veriler dünyamız gibi insan nüfusunun da giderek yaşlandığını göstermektedir. Yaş ile birlikte erkeklerde serum testosteron (T) seviyesinin azaldığı ve 60 yaşın üzerinde olup genç erkekler için belirlenen alt limitlerin altında T seviyesine sahip oldukça fazla oranda erkek bulunduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (1).

Yaşlanmayla beraber sadece serum T seviyesi düşmez, T'u sıkı bağlayan ve kullanımına izin vermeyen seks hormon bağlayıcı globulin seviyesi de arttığı için biyoyararlanımı olan T seviyesi de düşmektedir (2).

Düşük serum T seviyesine eşlik eden tipik semptomların bulunması klinik ve biyokimyasal bir sendrom olan testosteron eksikliği (Testosteron Deficiency Syndrom – TDS) tanısı içi yeterlidir. TDS hayat kalitesini etkilemekte ve birden çok organ sisteminde işlev bozukluklarına yol açmaktadır.

Azalmış cinsel istek, erektil işlev ve sıklığında azalma, bilişsel işlevde bozulma, yorgunluk, depressif ruh hali, iritabilite, uyku bozuklukları, vücut kas kitle oranında azalma, vücut kıllanması ve deride değişiklikler ve kırılma riskini artıracak kemik mineral yoğunluğunda zalmalar TDS'nin klinik belirtileri olarak sayılabilir.

TDS ve cinsel işlev

Erektil disfonksiyonu (ED) olan erkeklerin olmayanlara göre daha düşük serum T seviyelerine sahip oldukları gösterilmiştir. Toplam 7000 ED'lu erkeği içeren 9 geniş serili çalışmanın metaanalizinde hastaların %12'sinin serum T seviyesinin alt sınır olan 3ng/ml'nin altında olduğu bulunmuştur (3-5). Pubertal dönemde seks karakterlerinin kazanılmasında ve erişkinde cinsel davranış, libido, ejakülasyon ve spontan ereksiyonlar gibi işlevlerin T bağımlı oldukları bilinmektedir.

Hayvan çalışmaları göstermiştir ki T erektil işlevin periferik modülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Nöronal ve endotelial nitrik oksit sentaz (NOS) androjenler tarafından regüle edilmektedirler (6,7). Kastrasyon ile androjenler baskılandığında NOS aktivitesindeki belirgin düşme ile birlikte penil dokuda yapısal değişiklikler de ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler, trabeküler düz kas miktarında azalma ve korpus kavernozumun subtunikal seviyesinde adipozit birikiminin ortaya çıkmasıdır (8). Çalışma sonunda bu seviyede adipozit birikiminin venookluzif disfonksiyonun muhtemel sebebi olabileceği ifade edilmiş ve yine aynı çalışmada T uygulaması sonrasında yapısal değişikliklerin geri döndüğü gösterilmiştir (8,9).

Erkekte santral sinir sistemi ve perifer organların cinsel istek ve ereksiyon üzerine olan etkileri ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Pozitron emisyon tomografisi çalışmaları beyinde testosteronun etkili olduğu alanları göstermiştir (10). Bununla birlikte korpus kavernozum üzerindeki androjen reseptörlerinin varlığı da belgelenmiştir (11). Yakın zamanlı yapılmış çalışmalarda erkeklerde testosteronun vasküler ereksiyon mekanizmasındaki modülatör görevi de ortaya konulmuştur. Kavernozaal arterlerin renkli doppler ultrasonografisi ile görüntülediği çalışmada rezistif index ile serum serbest testosteron seviyesinin ilişkisi belirgin olarak gösterilmiştir (12). Arteriyel ED'ü olan erkeklerde yapılan bir çalışmada da 100 mg sildenafille yanıt vermeyen düşük T seviyeli olgulara T replasmanı yapıldığında pik sistolik akımın belirgin olarak arttığı rapor edilmiştir (13). Çok daha yakın zamanlı bir çalışmada ise transdermal testosteron uygulanan sildenafille cevapsız erkeklerin erektil ve orgazmik işlevlerinde belirgin düzelme olduğu belirtilmiştir (14).

Sonuç olarak testosteron yetmezliği, korpora kavernoza erektile disfonksiyon ile sonuçlanabilecek yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olmaktadır. Özellikle fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerine cevap vermeyen erektil dis-

fonksiyonlu erkeklerin testosteron seviyeleri olası TDS varlığı açısından araştırılmalıdır.

TDS ve alt üriner sistem

Epidemiyolojik seviyede metabolik sendrom, ED ve alt üriner sistem hastalığı arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (15). Benign prostat hiperplazisi ile androjenler arasındaki ilişkiyi araştıran bir çok çalışma olmasına rağmen testosteron eksikliği ve alt üriner sistem semptomları (AÜSS) arasındaki etkileşimi ortaya çıkarmayı amaçlayan az sayıda çalışma mevcuttur. AÜSS olan her 5 erkeğin birinde testosteron eksikliği mevcuttur (16). Bununla birlikte Litman ve arkadaşları AÜSS ve plazma T seviyeleri arasında bir ilişki tespit etmiş olsalar da bu veri yaşın istatistiksel olarak düzenlenmesi sonrasında ortadan kalkmıştır (17).

Testosteronun AÜS üzerine olan direkt etkisini açıkça ortaya konması çok da kolay değildir. Aslında üretra ve mesanedeki epiteliyal hücrelerde androjen reseptörlerinin yoğun bir şekilde var oldukları bundan yaklaşık 15 yıl önce (18) ve testosteronun otonomik sinir sistemi üzerindeki etkisi ise 10 yıl önce gösterilmiş (19), genital sistem ve ereksiyon mekanizmasında nitrik oksitin mediyatör rolü ve mesane duvarındaki nöronların yaklaşık %96'sında nitrik oksit sentazın varlığı ortaya konulmuştur. Son çalışmanın yazarları mesane boynunun gevşemesinde nitrik oksitin transmitter olarak rol oynayabileceğini iddia etmişlerdir (20). Fosfodiesteraz tip 5'in (PDE5) mesanedeki ekspresyonu ve etkisini araştıran daha yakın tarihli bir çalışmada PDE5'in düz kas tonusunu regüle ettiği ortaya konmuş ve irritatif alt üriner sistem yakınmalarının tedavisinde bir alternatif olabileceği ifade edilmiştir. Bu çalışmanın yazarları da, rat mesanesindeki PDE5 gen ekspresyonunun kastrasyon sonrası azaldığını ve T uygulamasının bunu geri döndürdüğünü belirtmişlerdir (21). Bu arada PDE5 inhibitörlerinin AÜSS üzerine olan olumlu etkilerinin gösterildiği çok sayıda klinik çalışma mevcuttur (22-25).

Eğer testosteronun mesane işlevleri üzerine olan etki-

sini açıklayan çalışmalara göz atacak olursak, ilk yazının 1993 yılında Holmag tarafından kaleme alındığını görürüz. Bu araştırmacı plasebo kontrollü çalışmada T uygulanan bir grup erkeğin maksimum idrar akımlarında anlamlı artışlar olduğunu rapor etmiştir (26). Ülkemizde yakın tarihli bir çalışmada da T'un 1 yıl boyunca uygulandığı hastalarda yaşanan erkek skorlarında anlamlı azalma ve uluslararası erektil işlev skorlarında (IIEF) anlamlı artma saptanmış ve ürodinamik inceleme yapılan bu hastalarda tedavi sonrasında mesane kapasitesinin arttığı, maksimum akımda detrusor basınçlarının azaldığı ve dolayısı ile kompliansın arttığı ifade edilmiştir (27).

Alt üriner sistem semptomlarında olumlu değişikliklerin hangi T formu ile ve ne kadar süre sonra gözlemlendiği ile ilgili çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar vardır. Bir çalışmada T jele göre parenteral T undecanoate (TU) ile daha yüksek T seviyeleri ve daha düşük uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) saptandığı bildirilmiştir (28). Bununla birlikte bir başka çalışmada 12 hafta parenteral TU uygulaması ile 26 hafta T jel uygulamasının hastalarda AMS, IIEF ve IPSS skorlarına göre birbirlerine belirgin üstünlüğünün olmadığı rapor edilmiştir (29). T enanthate ile 3 ay boyunca tedavi edilen hipogonad erkeklerin IPSS ve hayat kalitesi skorlarında anlamlı değişiklik olmazken (30), bir yıl süre ile TU kullanan hipogonad erkeklerin IPSS ve işeme sonrası rezidüel idrar hacimlerinde başlangıca göre anlamlı azalma saptanmıştır (31).

Sonuç olarak, yaşanan erkekte oldukça sık rastlanan TDS, erektil işlev bozukluğu ve alt üriner sistem semptomları arasındaki ilişkide, aynı hasta grubunda sık görülen 3 bozukluk olmalarının ötesinde halen tam da açıklanamamış nedenlerin olduğu açıktır. Eretil işlev üzerine olan etkisinin iyi bilindiği testosteronun alt üriner sistem üzerine olan etkileşiminin daha iyi anlaşılabilmesi için iyi tasarlanmış, plasebo kontrollü ve randomize klinik çalışmalar gerekmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda olguların ürodinamik incelenmeleri de doğru verilerin elde edilmesi açısından son derece faydalı olacaktır.

Kaynaklar:

1. Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, McKinlay JB. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol.* 2005;62(1):64-73
2. Comhaire FH. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol.* 2000;38(6):655-62.
3. Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997;158:764-767
4. Bodie J, Lewis J, Schow D, Monga M. Laboratory evaluations of erectile dysfunction: an evidence based approach. *J Urol* 2003;196(6):2262-2264
5. Earle CM, Stucky BG. Biochemical screening in the assessment of erectile dysfunction: what tests decide future therapy? *Urology* 2003;62(4):727-731
6. Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. *BJU Int* 1999;83:327-333

7. Baba K, Yajima M, Carrier S, Morgan DM. Delayed testosterone replacement restores nitric oxide synthase-containing nerve fibres and the erectile response in rat penis. *BJU Int* 2000;85:953-958
8. Traish AM, Kim N. The physiological role of androgens in penile erection: regulation of corpus cavernosum and structure. *J Sex Med* 2005;2:759-770
9. Rogers RS, Graziottin TM, Lin CM, Kan YW, Lue T. Intracavernosal vascular endothelial growth factor injection and adeno-associated virus-mediated VEGF gene therapy prevent and reverse venogenic erectile dysfunction in rats. *Int J Impot Res* 2003;15:26-37
10. Stoleru S, Redoute J, Costes N, Lavenne F, Le Bars D, Dechaud H, Forest MG, Pugeat M, Cinotti L, Pujol JF. Brain processing of visual sexual stimuli in men with hypoactive sexual desire disorder. *Psychiatry Research:Neuroimaging* 2003;124:67-86
11. Schultheiss D, Badalyan R, Pilatz A, Gabouev AI, Schlote N, Wehr J, von Wasielewski R, Mertsching H, Sohn M, Stief CG, Jonas U. Androgen and estrogen receptors in the human corpus cavernosum penis:immunohistochemical and cell culture results. *World J Urol* 2003;21:320-324
12. Aversa A, Isidori AM, Martino MU, Caprio M, Fabbri E, Rochietti-March M, et al. Androgens and penile erection:evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilation in men with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol* 2000;53:517-522
13. Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabbri A. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol* 2003;58:632-638
14. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004;172(2):658-663
15. Rohman S, Nelson WG, Rifai N, Kanarek N, Basaria S, Tsilidis KK, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Urology* 2007;69:708-713
16. Schatzl G, Madersbacher S, Temml C, Krenn-Schinkel K, Nader A, Sregi G, Lapin A, Hermann M, Berger P, Marberger M. Serum androgen levels in men: impact of health status and age. *Urology* 2003;61:629-633
17. Litman HJ, Bhasin S, O'Leary MP, Link CL, McKinlay JB. An investigation of the relationship between sex-steroid levels and urological symptoms: results from the Boston area community health survey. *BJU Int* 2007;100:321-326
18. Rosenzweig BA, Bolina PS, Birch L, Moran C, Marcovici I, Prins GS. Location and concentration of estrogen, progesterone and androgen receptors in the bladder and urethra of the rabbit. *NeuroUrol Urodyn* 1995;14:87-96
19. Keast JR. The autonomic nerve supply of male sex organs-an important target of circulating androgens. *Behav Brain Res* 1995;105:81-92
20. Smet PJ, Jonavicius J, Marshall VR, de Vente J. Distribution of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohistochemistry. *Neuroscience* 1996;71:337-348
21. Filippi S, Morelli A, Sandner P, Fibbi B, Mancina R, Marini M, Gacci M, Vignozzi L, Vannelli GB, Carini M, Forti G, Maggi M. Characterization and functional role of androgen dependent PDE5 activity in the bladder. *Endocrinology* 2007;148:1019-1029
22. Truss MC, Stief CG, Uckert S, Becker AJ, Wefer J, Schultheiss D, Jonas U. Phosphodiesterase 1 inhibition in the treatment of lower urinary tract dysfunction: from bench to bedside *World J Urol* 2001;19:344-350
23. Montorsi F, Corbin J, Phillips S. Review of phosphodiesterases in the urogenital system: new directions for therapeutic intervention. *J Sex Med* 2004;1:322-336
24. Uckert S, Hedlund P, Andersson KE, Truss MC, Jonas U, Stief CG. Update on phosphodiesterase isoenzymes as pharmacologic targets in urology: present and future. *Eur Urol* 2006;50:1194-1207
25. Mc Vary KT, Monnig W, Camps JL, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007;177:1071-1077
26. Holmang S, Marin P, Lindstedt G, Hedelin H. Effect of long term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostate specific antigen concentration in eugonadal middle aged men. *Prostate* 1993;23:99-106
27. Karazindiyanoğlu S, Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism. *The Aging Male* 2008;11(3):146-9.
28. Saad F, Gooren LJ, Haider A, Yassin A. A dose response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate. *J Androl* 2008;29:102-105
29. Kalinchenko S, Vishnevskiy EL, Koval AN, Mskhalaya GJ, Saad F. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: A pilot study. *The Aging Male* 2008;11(2):57-61
30. Takao T, Tsujimura A, Nakayama J, et al. Lower urinary tract symptoms after hormone replacement therapy in Japanese patients with late-onset hypogonadism: a preliminary report. *Int J Urol*. 2009; 16(2):212-4
31. Haider A, Gooren LJ, Padungtod P, Saad F. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men. *Andrologia*. 2009; 41(1):7-13.

Artan prostat biyopsileri cinsel fonksiyonları olumsuz etkiler mi?

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

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

Prostat kanseri, hem ülkemizde hem de Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde en sık görülen kanser türüdür (1). Prostat kanseri tanısında parmak ile rektal muayene ve serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyinin ölçülmesi ilk aşamada yapılan incelemelerdir (2). Prostat kanserinde kesin tanı ancak doku incelemesi ile konulabilmektedir. Bunun için transrektal prostat biyopsisi ile prostat'ın farklı alanlarından doku örneklerinin alınması ve bunların histopatolojik olarak incelenmesi gerekmektedir. Son yıllarda çok sık kullanılan serum PSA ölçümü ve bu ölçümlerde saptanan serum PSA düzeyi yüksekliği nedeni ile prostat biyopsi sayılarında ciddi bir artış söz konusudur. Çünkü yüksek serum PSA düzeyi varlığında bu yüksekliğin nedeninin hangi nedene bağlı olduğu histopatolojik inceleme yapılmadan tam olarak açıklığa kavuşamaz. Günümüzde bazı kişilerde önceki prostat biyopsisi sonucu veya sonuçları benign prostat hiperplazisi veya prostatik enflamasyon olmasına karşın ısrarlı serum PSA düzeyi yüksekliği nedeni ile tekrarlayan biyopsilerin yapılması önerilen bir yaklaşımdır (3).

İlk olarak transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda prostat biyopsisinin 1980'lerin başlarında uygulandığı bilinmektedir (4). Daha sonra 1989 yılında Hodge ve arkadaşları tarafından altı kadran prostat biyopsisi standart hale gelmiştir (5). Ancak sonraki çalışmalarda 6 kadrandan alınan biyopsilerin prostat kanseri tanısında yeterli olmadığı ve prostat hacmine göre daha lateral alanların da dahil edildiği 8-12 noktadan biyopsi alınmasının daha uygun olduğu gösterilmiştir (6). İsrarlı serum PSA düzeyi yüksekliğine rağmen ilk prostat biyopsileri normal olarak rapor edilen bazı hastalarda anestezi altında, 20-45 parça alınmasına kadar giden oldukça agresif satürasyon biyopsileri de tanımlanmıştır (7-10). Ayrıca prostat iğne biyopsisi sadece prostat kanseri tanısı için değil tanı sonrası hastaların aktif takiplerinde de kullanılan bir yöntemdir (11).

Bu kadar sık uygulanan prostat biyopsisi gerçekten düşünüldüğü kadar masum ve zararsız bir işlem değildir. Prostat biyopsisi sonrasında hastaların %64-78'inde en az

bir komplikasyon geliştiği belirtilmektedir (12). Prostat biyopsisine bağlı travmatik, enfeksiyöz ve psikojenik komplikasyonlar meydana gelebilir. Prostat biyopsisi sonrasında rektal kanama, vazovagal senkop, akut prostatit, prostat apsesi, idrar retansiyonu, hematüri, hematospermi ve daha nadir olarak yüksek ateş ve ürosepsis görülebilmektedir. Bunlar içerisinde profilaktik antibiyotiğe rağmen meydana gelen akut prostatit, prostat apsesi, yüksek ateş ve ürosepsis, hospitalizasyon ve parenteral antibiyotik tedavisi gerektirmektedir (13-18). Çok nadir olsa bile mortalitenin bildirildiği olgularda vardır (19-21).

Günümüzde özellikle cinsel yönden aktif olan kişilerde çok sayıda ve tekrarlayan şekilde alınan prostat iğne biyopsilerinin erkek cinsel fonksiyonları üzerinde nasıl bir etki oluşturacağı konusu henüz çok fazla dikkate alınmamaktadır. Transrektal prostat biyopsisi ile ilgili ilk çalışmalar 1980'li yılların başında yapılmış olmasına karşın prostat biyopsisi sonrası cinsel fonksiyon bozukluğu konusu ile ilgili ilk araştırmanın sonuçları 2001 yılında yayımlanmıştır ve günümüze kadar literatürde bu konuyu irdeleyen toplam 7 çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların 4 tanesi ülkemizde yapılmış çalışmalardır (22-26). Henüz sınırlı sayıda araştırma olmasına karşın bu konunun tartışılmaya başlanmış olması bile önemli bir adımdır.

Transrektal prostat biyopsisi sonrasında cinsel fonksiyonların durumunu inceleyen inceleyen ilk çalışma 2001 yılında Zisman ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaya 211 hasta dahil edilmiştir. Her hasta 8 kor biyopsi alındıktan sonra 1. haftada ve 1. ayda erektil fonksiyonlar açısından kontrol edilmişlerdir. Biyopsi öncesinde potent olan hastaların %15'inde hem 1. haftada hem de 1. ayda erektil disfonksiyon geliştiği saptanmıştır. Yazarlar, hastaların biyopsi öncesinde biyopsiye bağlı ereksiyon bozukluğu açısından bilgilendirilmeleri gerektiğini belirtmektedirler (22). Bundan 5 yıl sonra Chrisofos ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, prostat'ın sekstant biyopsisi yapılmış 46 hasta, biyopsi sonrası 1. ve 3. aylarda Ulusla-

rarası Erektıl Fonksiyon İndeksi'nin ilk 5 sorusu (IIEF-5) ile değerlendirilmişlerdir (23). Biyopsi öncesinde potent olan 8 hastanın 4'ünde 1. ayda erektil disfonksiyon (ED) saptanmıştır. Bu 4 hastanın 1'inde gelişen ereksiyon bozukluğu başka bir sistemik hastalığa bağlanmıştır. Buna göre, prostat biyopsisine bağlı ereksiyon bozukluğunun 3 hastada (%37.5) olduğu kabul edilmiştir. Üçüncü ayda ise biyopsiye bağlı ED geliştiği kabul edilen 3 hastanın 2'sinde (%25) ED'un devam ettiği bulunmuştur. Bu araştırmacılar biyopsisinin anlamlı derecede erektil fonksiyonları bozmadığını belirtmiş olmalarına karşın bu düşünceye katılmak mümkün değildir. Çünkü araştırmacılar değerlendirmelerini başlangıçta ereksiyon bozukluğu olan hastaları da dahil ederek yapmışlar ve buna göre 1. ayda %6.5 ve 3. ayda %4.3 ereksiyon bozukluğu olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak bizim hedefimiz prostat biyopsisi öncesindeki erektil fonksiyonları normal olan kişilerin ne kadarında biyopsi sonrasında biyopsiye bağlı ereksiyon bozukluğu olduğunu saptamaktır. Bu açıdan çalışma verilerine bakıldığında biyopsi sonrası 1. ayda biyopsi öncesi ereksiyonu normal olan kişilerin yaklaşık %37.5'unda, 3. ayda ise %25'inde ereksiyon bozukluğunun devam ettiği görülmektedir.

Ülkemizden bir çalışmada ise, satürasyon biyopsisi yapılan 150 hasta değerlendirilmiştir (10). Bu çalışmanın diğerlerinden farkı standardın üzerinde parça alınmış olmasıdır. Satürasyon biyopsisinde prostat kanseri saptanmayan 88 hastanın biyopsi öncesi ve sonrası 1. ve 6. ay IIEF-5 değerleri karşılaştırılmıştır. İlk aydaki kontrolde biyopsi öncesi erektil fonksiyonları normal olan kişilerin %11.6'sında ED saptanır iken, 6. aydaki kontrolde başlangıç düzeyindeki IIEF-5 skoru ile 6. aydaki IIEF-5 skoru arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Yazarlar, prostat biyopsisi sonrasında gelişen ED'un kısa dönemde ortaya çıkan geçici bir problem olduğunu belirtmektedirler. Ancak aynı yıl içerisinde yayınlanan kliniğimize ait çalışmamızda ise, 10 kor prostat biyopsisi sonrasında hem erkeklerin hem de kadın partnerlerinin cinsel fonksiyonları incelenmiştir (24). Çalışmamızda prostat biyopsisi sonucunda prostat kanseri saptanan hastalar değerlendirmeye alınmamıştır. Hastaların 1. ay kontrolünde, önceden ED olmayan erkeklerin %41.3'ünde ED saptanmıştır. Sadece biyopsiye bağlı ereksiyon bozukluğunu ortaya koymak için ereksiyon bozukluğu yapabilecek sistemik hastalığı olanlar ve/veya buna ait ilaç alanlar hariç tutulduğunda ise 6. ayda erkeklerin %15.2'inde hala ED devam etmekte idi. Ayrıca

çalışmamızda, prostat biyopsisine bağlı olarak erkeklerde gelişen ereksiyon bozukluğunun bu erkeklerin kadın partnerlerinin de cinsel fonksiyonlarını olumsuz etkilediğini gösterdi. Buna benzer olarak, erkeklerde meydana gelen ereksiyon bozukluğunun kadınları da olumsuz olarak etkilediği başka çalışmalarda da gösterilmiştir (27,28).

Ülkemizden yazılmış bir editöre mektup, prostat biyopsisi sonrasında erektil fonksiyonların etkilenebildiğini bildirmektedir (25). Yazarlar, transrektal ultrason kılavuzluğunda 136 hastadan aldıkları prostat biyopsileri sonrasında 3 hastada (%2) geçici ED geliştiğini saptamışlardır. Bu seride, erektil fonksiyonların 6. ay kontrolünde normale döndüğü bulunmuştur. Yazarlar, hastalara özel olarak erektil fonksiyonlar açısından bir sorgulama yapılmadığını ancak hastaların kendileri böyle bir problemi bildirdiklerinde bu durumu fark ettiklerini, bu nedenle mevcut seride bildirilenden daha yüksek oranlarda ED olabileceğini belirtmektedirler. ED nedeni olarak da özellikle lateral biyopsilerden dolayı iğnenin kapsül dışına çıkması olasılığı ve bunun da sinir hasarına yol açabildiğini düşünmektedirler. Yazarlar, hastaların biyopsiye bağlı ED ile ilgili bilgilendirilmeleri gerektiğini ve biyopsi onam formlarına ED konusunun eklenmesinin uygun olduğunu ifade etmektedirler.

Daha yeni bir çalışmada, 90 hastada prostat biyopsisi sonrasında cinsel fonksiyonlar değerlendirilmiştir (26). Bu seride biyopsilerinde prostat kanseri saptanmamış 62 hastanın 1. ve 3. ay IIEF-5 sorgulamalarında 1. ayda ki IIEF-5 değeri anlamlı olarak bazal değerden düşük bulunur iken, 3. aydaki IIEF-5 değerleri bazal değer ile farklılık göstermemiştir. Yazarlar, prostat iğne biyopsisinin biyopsi sonrasında erken dönemde (1. ayda) geçici olarak erektil fonksiyonları olumsuz olarak etkileyebileceğini ancak daha sonra bu durumun düzeldiğini belirtmektedirler.

Aradaki bazı farklılıklara rağmen tüm bu çalışmaların işaret ettiği ortak nokta, prostat iğne biyopsisinin kısa veya uzun dönemde erektil fonksiyonları bozabileceğidir. Bu nedenle cinsel yönden aktif kişilere prostat iğne biyopsisi yapılmadan önce mutlaka biyopsinin erektil fonksiyonlar üzerindeki olası olumsuz etkilerinin anlatılması ve onayları alındıktan sonra işlemin yapılması uygun görülmektedir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak yeni bir araştırmada ise, prostat kanseri tanısı konulmuş ve aktif takip altındaki kişilerde yıllık tekrarlayan prostat biyopsilerinin erektil fonksiyonlar ve alt üriner sistem yakınmaları üzerindeki etkisi incelenmiştir (11). Bu çalışmada, yıllık

takip biyopsilerinin erektil fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu olumsuz etkinin en belirgin olduğu hastalar başlangıç IIEF-5 değeri normal ve üç'ten fazla sayıda prostat biyopsisi yapılmış olanlardır. Bu çalışmanın diğerlerinden temel farkı prostat kanseri tanısını bilen hastaların tekrarlayan biyopsiler ile incelenmiş olmasıdır. Prostat kanseri tanısının bilinmesinin erektil fonksiyonlar üzerinde olumsuz bir etkisi olabilir. Bu nedenle ortaya çıkan ED doğrudan tekrarlayan biyopsilere mi yoksa tanı konmuş prostat kanserine mi bağlı olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada, bu bahsedilen durum değerlendirilmemiştir.

Tekrarlayan ve daha fazla sayıda parçanın alındığı yeni biyopsi protokolleri ile ilgili bir diğer önemli konu fazla prostat kanseri tanısının konulmasıdır. Otopsi serilerinde 50 yaş üzeri erkeklerin yaklaşık %30'ünde prostat kanseri olduğu saptanmıştır. Bu kanserlerin %80'i ise düşük hacimli (0.5 cm³ altında) ve düşük dereceli tümörlerdir (29). Bu nedenle günümüzde serum PSA düzeyinin çok kullanılması nedeniyle yapılan tekrarlayan daha fazla sayıda parçanın alındığı yeni biyopsi protokolleri ile fazla prostat kanseri tanısı konulmaktadır. Klinik çalışmalara bakıldığında, bu kanserlerin %50'sinin gereksiz tedavi edildikleri anlaşılmaktadır (30). Çünkü bu kanserlerin %50'si düşük risk grubundadır (31,32). Bunun anlamı hayatı boyunca klinik olarak prostat kanseri tanısı konulmayacak kişilerde fazla serum PSA kullanımı ve prostat biyopsisi yapılması nedeniyle klinik anlamsız olan olgular da da tanının konulmasıdır (33).

Prostat kanseri tanısından sonra aktif takip yapılan kişilerde neden bu kanserin tanısının konulduğu da tartışılmalıdır. Bu kişilere hem prostat kanseri tanısının yükü hem de takip esnasında yapılan periyodik incelemelerin ve biyopsilerin sıkıntısı yüklenmektedir (11,34). Prostat kanseri tanısı hastaların bir kısmında ciddi anksiyete ve depresyon oluşturabilmektedir (35). Bunlara ek olarak prostat kanseri tanısı sonrasında erkeklerin bir kısmında partnerleri ile ilişkilerinde sorunlar yaşanmakta ve cinsel yaşam bozuklukları ortaya çıkmaktadır (36). Prostat kanseri tanısı sonrası aktif takip altında bulunan erkeklerde cinsel aktivitede azalma olduğu başka araştırmalarda da gösterilmiştir (37). Bu nedenle küratif tedavinin düşünülme-yeceği kişilere invaziv bir işlem olan prostat biyopsisinin değişik zamanlarda ve daha fazla prostat doku örnekle-mesi yaparak yapılmasının gerekçeleri tekrar gözden

geçirilmelidir.

Henüz yeni dikkate alınan bir durum olması nedeniyle biyopsi sonrası ED'un etiyolojisi de tam olarak bilinmemektedir. Ancak prostat biyopsisi sonrasında gelişen ED'un psikojenik faktörlerden ve/veya nörovasküler demet hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Erken dönemde, biyopsinin invaziv bir işlem olması ve kişilerde kanser olma endişesi nedeni ile ortaya çıkan geçici ED psikojenik faktörlere bağlı olabilir. Prostat kanseri araştırması bile erkeklerde psikolojik yapıyı olumsuz etkileyebilmektedir. Çok yeni bir çalışmada, prostat kanseri tanısı için serum PSA düzeyi çalışılan ve prostat biyopsisi yapılan 330 erkekte işlemin psikolojik etkileri incelenmiştir (38). Hastaların %20'sinde psikolojik test sonuçları iyi çıksa bile yüksek stres ve anksiyete halinin devam ettiği belirtilmektedir. Bu nedenle hastalara bu testler uygulanmadan önce mutlaka bilgilendirme yapılmasının zorunlu olduğu söylenmektedir. Ayrıca prostat biyopsisi sonrasında gelişebilecek rektal kanama, hematüri ve hematospermi varlığı da erken dönem ED oluşumuna katkıda bulunan faktörler olabilir (39,40). Prostat biyopsisine bağlı direk nörovasküler demet hasarı veya biyopsi sonrası meydana gelen enflamasyon ve skar oluşumu da ısrarlı, organik kökenli ED'nun nedenleri arasında gösterilmektedir (11,22,25). Prostat dokusu içerisine ne kadar çok iğne batırılır ise o kadar fazla nörovasküler demet hasarı olacaktır düşüncesi desteklenmektedir (11).

Sonuç

Prostat kanseri erkek sağlığı açısından çok önemli bir hastalıktır. Prostat biyopsisi, prostat kanseri tanısı için vazgeçemeyeceğimiz bir işlemdir. Bu hastalığın uygun kişilerde ve uygun zamanda tanısının konulması, üzerinde durulması gereken önemli bir konudur. Ancak prostat kanseri tanısı için sık olarak uyguladığımız prostat biyopsisi erkek cinsel fonksiyonu üzerinde düşündüğümüz kadar masum ve zararsız bir işlem değildir. Bu nedenle yüksek serum PSA düzeyi saptanan kişilerde biyopsi kararı dikkatli verilmeli, ek parametreler ile biyopsi gerekliliği desteklenmelidir. Mutlaka biyopsi yapılması gereken kişiler biyopsi konusunda bilgilendirilmeli, biyopsinin olası komplikasyonları anlatılmalı ve onayları alınmalıdır. Hangi nedene bağlı olursa olsun bu kadar yoğun olarak prostat biyopsisinin uygulandığı günümüzde biyopsiyi yapan hekimler cinsel yönden aktif olan kişilere biyopsi öncesi

mutlaka biyopsinin cinsel fonksiyonlar üzerinde kısa süreli veya kalıcı olumsuz bir etki yapabileceği olasılığını bil-

meli ve bu durumu prostat biyopsisi yapmayı planladıkları hastalarına açıklamalıdır.

Kaynaklar:

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu Y, Thun Mj. *Cancer Statistics 2009*; *CA Cancer J Clin.* 2009 Jul-Aug;59(4): 225-249.
- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, Kidd DD. *Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen*; *J Urol.* 1990 Jun;143(6): 1146-1152.
- Hemai ML, Taneja SS. *Prostate biopsy: contemporary ultrasound guided biopsy indications, techniques and future directions*; *AUA Update Series 2009, Volume 28, Lesson 22, pp: 198-207.*
- Fornage BD, Touche DH, Deglaire M, Faroux MJ, Simatos A. *Real-time ultrasound guided prostatic biopsy using a new transrectal linear-array probe*; *Radiology.* 1983 Feb;146(2): 547-548.
- Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. *Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate*; *J Urol.* 1989 Jul;142(1): 71-74.
- Raja J, Ramachandran N, Menneke G, Patel U. *Current status of transrectal ultrasonud-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer*; *Clin Radiol.* 2006 Feb;61(2): 142-153.
- Borboroglu PC, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. *Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies*; *J Urol.* 2000 Jan;163(1): 158-162.
- Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. *Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies*; *J Urol.* 2001 Jul; 166(1): 86-92.
- Jones JS. *Saturation biopsy for detecting and characterizing prostate cancer*; *BJU Int.* 2007 Jun;99(6): 1340-1344.
- Akbal C, Turker P, Tavukcu HH, Simsek F, Turkeri L. *Erectile function in prostate cancer-free patients who underwent prostate saturation biopsy*; *Eur Urol.* 2008 Mar;53(3): 540-543.
- Fujita K, Landis P, McNeil BK, Pavlovich CP. *Serial prostate biopsies are associated with an increased risk of erectile dysfunction in men with prostate cancer on surveillance*; *J Urol.* 2009 Dec;182(6): 2664-2669.
- Rodrigues LV, Terris MK. *Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature*; *J Urol.* 1998 Dec;160(6 Pt1): 2115-2120.
- Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronsky P, Seitz C, Remzi M, Borkowski A, Schulman C, Marberger M. *Safety and morbidity of first and repeat transrectal guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study*; *J Urol.* 2001 Sep; 166(3): 856-860.
- Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schroder FH. *Complications rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program*; *Urology.* 2002 Nov;60(5): 826-830.
- Lee G, Atar K, Laniado M, Karim O. *Safety and detailed patterns of morbidity of transrectal ultrasound guided needle biopsy of prostate in a urologist-led unit*; *Int Urol Nephrol.* 2006; 38(2): 281-285.
- Chiang IN, Chang SJ, Pu YS, Huang KH, Yu HJ, Huang CY. *Major complications and associated risk factors of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a retrospective of 1875 cases in Taiwan*; *J Formos Med Assoc.* 2007 Nov;106(11): 929-934.
- Toren P, Razik R, Trachtenberg J. *Catastrophic sepsis and hemorrhage following transrectal ultrasound guided prostate biopsies*; *Can Urol Assoc.* 2010 Feb;4(1): 12-14.
- Akduman B, Crawford ED. *Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: current approach*; *Türk Üroloji Dergisi* 2010 Haz;36(3): 25-32.
- Spera RV, Kaplan MH, Allen SL. *Clostridium sordellii bacteremia: a case report and review*; *Clin Infect Dis.* 1992 Dec;15(6): 950-954.
- Borer A, Gilad J, Sikuler E, Riesenberk K, Schlawer F, Buskila D. *Fatal Clostridium sordellii ischio-rectal abscess with septicemia complicating ultrasound-guided transrectal prostate biopsy*; *J Infect.* 1999 Mar;38(2): 128-129.
- da Silva E, Pereiro Alvarez B, Garimaldi Perez S, Sonzini C, Mejjiderico F, Posqueria Santiago D, Pereiro M, Zengro Telo E. *Peritonitis following transrectal biopsy of the prostate*; *Arch Esp Urol.* 1999 Mar;52(2): 167-168.
- Zisman A, Leibovici D, Kleinmann J, Siegel YI, Lindner A. *The impact of prostate biopsy on patient well-being: a prospective study of pain, anxiety and erectile dysfunction*; *J Urol.* 2001 Feb; 165(2): 445-454.
- Chrisofos M, Papatsoris AG, Dellis A, Varkarakis IM, Skolarikos A, Deliveliotis C. *Can prostate biopsies affect erectile function*; *Andrologia.* 2006 Jun;38(3): 79-83.
- Tuncel A, Kirilmaz U, Nalcacioglu V, Aslan Y, Polat F, Atan A. *The impact of transrectal prostate needle biopsy on sexuality in men and their female partners*; *Urology* 71: 1128-1131, 2008
- Akyol I, Adayener C. *Transient impotence after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy*; *J Clin Ultrasound.* 2008 Jan;36(1): 33-34.
- Aktoz T, Kaplan M, Turan U, Memis D, Atakan IH, Inci O. *"Multimodal" approach to management of prostate biopsy pain and effects on sexual dysfunction: efficacy of levobupivacain adjuvant to diclofenac sodium - a prospective randomized trial*; *Andrologia.* 2010 Feb;42(1): 35-40.
- Cayan S, Bozlu M, Canpolat B, Akbay E. *The assessment of sexual functions in women with male partners complaining of erectile dysfunction: does treatment of male sexual dysfunction improve partner's sexual functions?* *J Sex Marital Ther.* 2004 Oct-Dec;30(5): 333-341.
- Goldstein I, Fisher WA, Sand M, Rosen RC, Mollen M, Brock G, Karlin G, Pommerville P, Bangerter K, Bandel TJ, Derogatis LR. *Women's sexual function improves when partners are administered vardenafil for erectile dysfunction: a prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial*; *J Sex Med.* 2005 Nov;2(6): 819-832.
- Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN, Welsh RA, Correa P. *Geographic pathology of latent prostatic carcinoma*; *Int J Cancer.* 1982 Jun;29(6): 611-616.
- Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujnsen IW, Damhuis RA, Schroder FH, de Koning HJ. *Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European randomized study of screening for prostate cancer*; *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jun; 95(12): 868-878.
- Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, Lubeck DP, Mehta SS, Henning JM, Carroll PR. *The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry*; *J Urol.* 2004 Apr;171(4): 1393-1401.
- Roemeling S, Roobol MJ, Postma R, Gosselaar C, van der Kwast TH, Bangma CH, Schroder FH. *Management and survival of screen-detected prostate cancer patients who might have been suitable for active surveillance*; *Eur Urol.* 2006 Sep;50(3): 475-482.
- Etzioni E, Penson DF, Legker JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ. *Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends*; *J Natl Cancer Inst.* 2002 Jul;94(13): 981-990.
- Wallace M. *Uncertainty and quality of life of older men who undergo watchful waiting for prostate cancer*; *Oncol Nurse Forum.* 2003 Mar-Apr;30(2): 303-309.
- Korfage IJ, Essink -Bot ML, Janssens AC, Schroder FH, de Konning HJ. *Anxiety and depression after prostate cancer diagnosis and treatment: 5-year follow-up*; *Br J Cancer.* 2006 Apr;94(8): 1093-1098.
- Kronenwetter C, Weidner G, Pettengill E, Marlin R, Crutchfield L, McCormac P, Raisin CJ, Ornish D. *A qualitative analysis of interviews of men with early prostate cancer. the Prostate Cancer Lifestyle Trial*; *Cancer Nurs.* 2005 Mar-Apr;28(2): 99-107.
- Hedestig O, Sandman PO, Widmark A. *Living with untreated localized prostate cancer: a qualitative analysis of patient narratives*. *Cancer Nurs.* 2003 Mar-Apr;23(2): 55-60.
- Macefield RC, Metcalfe C, Lane JA, Donovan JL, Avery KN, Blazeby JM, Down L, Neal DE, Hamdy FC, Vedhara K. *Impact of prostate cancer testing: an evaluation of the emotional consequences of a negative biopsy result*; *Br J Cancer.* 2010 Apr;102(9): 1335-1340.
- Naughton CK, Ornstein DK, Smith DS, Catalona WJ. *Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate: a prospective biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores*; *J Urol.* 2000 Jan;163(1): 17-18.
- Manoharan M, Ayyathurai R, Nieder AM, Soloway MS. *Hemospermia following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a prospective study*; *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007; 10(3): 283-287.

Skrotal travmalar

Dr. Orhan Koca, Uzm. Dr. Metin İshak Öztürk, Prof. Dr. Muhammet İhsan Karaman
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Skrotal Travmalar

Genitoüriner sistem travmaları tüm travmaların %10'unu, testis travmaları ise genitoüriner sistem travmaların %1'ini oluşturmaktadır (1). Sivil hayatta genellikle düşük iken, savaş sırasında parça etkili silahlar ve gövde koruyucu zırh ve yeleklerin kullanılmalarının artmasıyla genital organ yaralanmalarının sıklığı da rölatif olarak artmaktadır (2). Genel olarak skrotum ve flask haldeyken penis mobil olduklarından düşük kinetik enerjilere karşı bir miktar korunabilir. Ancak ateşli silahlar gibi yüksek kinetik enerjiye sahip travmalar bu koruyucu mekanizmayı kolaylıkla aşar. Skrotum cildinin gevşek olması da temas noktasından kaçmayı sağladığı için genel olarak koruyucu olmasına rağmen, dönen veya vakum yapan cihazlar tarafından yakalanıp çekilmeyi kolaylaştırarak avülsiyon yaralarının ortaya çıkmasına neden olabilir. Ancak bu durumda da genital bölge cildinin gevşek olması scrotum derisi avülsiyonu olsa bile çoğu zaman testis hasarını veya kaybını önler.

Genital organların ortak karakteristiklerinden biri de derin yapıların birden fazla arteriel desteğe sahip olmaları ve yaralanmalarda bunların bazılarını kaybetse bile yaşamlarına devam edebilmeleridir (3).

Penil ve skrotal amputasyonlar, saldırı sonucu oluşabileceği gibi depresif ve psikotik davranışlar sonucu veya cinsiyet değişikliği işlemi başlatmak amacıyla hastanın kendisi tarafından uygulanmış olabilir. Bu durumda cerrahi işlemin yanı sıra psikiyatrik destek almak şarttır.

Genital organ yaralanmalarına spermatik kord, mesane, üretra ve rektum yaralanmalarının da eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca genital yaralanmalarda hastaların utanması nedeniyle geç başvuru ya da travmanın gizlenmesine rastlanabilir.

Başlangıç değerlendirmesi

Başlangıç değerlendirmesinde nabız ve kan basıncı

gibi yaşamsal değerler kontrol edildikten sonra, eşlik eden yaralanmalar araştırılır. Penil yaralanmalara, üretra ve mesane yaralanmalarının eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır (4).

Isıl ve kimyasal yanıklar

Öncelikle yaralanmanın türü tespit edilmelidir. Travma söz konusu olduğunda sadece penetran veya künt yaralanmalar anlaşılmalıdır. Isıl veya şimik yanıklarda söz konusu olabilir. Isıl yanıklarda %1 gümüş sülfodiazin krem yararlıdır (5). Kimyasal yanıklar izotonikle yıkanabilir ancak alkali yanıklarda su ile yıkamak hasarı arttırabileceğinden kaçınılmalı ve yıkamak için seyreltik asetik asit kullanılmalıdır. Asit yanıkları içinse sodyum bikarbonat tavsiye edilmektedir (5).

Isırıklar

Hayvan ısırıklarında o türe uygun antibiyotikler ve tetanoz toksoidi uygulanmalıdır (6). Amoksisilin-klavulanik asit kedi, köpek, fare, yarasa, rakun ve insan ısırıkları için uygundur (6). Hayvan ısırıklarında kuduz geçişi olabileceği de akılda tutulmalıdır. Kedi ve köpek ısırıklarında Pastörella türevleri ve anaerobik organizmalarla enfeksiyonlarda sık görülür (6). Köpeklerden birçok nadir bakteri geçebilir ancak yine de insan ısırıkları daha tehlikelidir. İnsan oral mukozasında baskın organizma Eikenella corrodens'dir ancak insan ısırıklarıyla hepatit ve HIV bulaşabileceği de bilinmelidir (6).

Skrotum yaralanmaları

Komplet skrotum avülsiyonu nadirdir ve genellikle motorlu çiftlik araçları, motorlu delgi araçları ve büyük trafik kazalarında görülür. Testis rüptürü açısından direk ekplorasyon veya ultrasonografi ile mutlaka araştırılmalıdır (7).

Skrotum cildi iskemi ve enfeksiyona oldukça dayanıklıdır. Bu nedenle skrotal laserasyonlar belirgin enfeksiyon veya kontaminasyon yoksa primer kapatılabilir. Ancak skrotum cildinin yapısı nedeniyle çok miktarda kanamayı tamponad yapmadan barındırabileceği için, çok titiz kanama kontrolü yapılmalıdır. Fasyaların tabakalar halinde dikkatle kapatılması ve penrose dren bırakılması postoperatif hematoma gelişmesini sınırlandıracaktır. Aralıklı sütürler atılması iskemi gelişimini engelleyeceği ve ilave drenaj boşluğu bırakacağı için tavsiye edilir (8).

Komplet skrotal avülsiyonda kopan cilt greftleme için kurtarılmaya çalışılır ancak dönen mekanizmaya sahip motorlu cihazlarla olan yaralanmalarda, skrotum cildinin mikrovasküler yapısını bozulacağından çoğunlukla greftleme için uygun değildir. Birçok yazar bunun yerine bir süre lokal yara bakımı ile kontaminasyon giderildikten ve granülasyon başladıktan sonra uygun yerlerden alınan split-thickness cilt greftlerini kullanmayı önermektedirler (9). Kwon ve ark. %75'den fazla skrotal cilt kaybı bulunan 3 hastada doku genişletme tekniği kullanarak başarılı onarım yaptıklarını bildirmişlerdir (10).

Skrotal travmaların derecelendirilmesi için American Association for the Surgery of Trauma tarafından yayınlanan Kısaltılmış Yaralanma Skalası (Abbreviated Injury Scale) sıklıkla kullanılmaktadır (Tablo 1) (11).

Tablo 1: American Association for the Surgery of Trauma tarafından yayınlanan Kısaltılmış Skrotal Yaralanma Skalası (Abbreviated Injury Scale)

AAST Grade	Skrotal yaralanma
I	Kontüzyon
II	Skrotal çapın %25'inden az laserasyon
III	Skrotal çapın %25 i kadar laserasyon
IV	Avülsiyon <%50
V	Avülsiyon >%50

Testis Rüptürleri

Testis travması genellikle genç erkeklerin hastalığıdır. Hem künt hem de penetran skrotum yaralanmaları testis rüptürü ile sonuçlanabilir. Genellikle hayatı tehdit etmez ama testis rüptürü atlanırsa gelecekte infertiliteye, hipogonadizme ve sosyal güven kaybına neden olabilir (12). Genellikle skrotum travmasına eşlik ettiğinden şiş, ödemli ve ekimotik bir skrotum vardır ve sadece muayene ile testis rüptürünü ekarte etmek pek mümkün değildir. Ultrasonografi bu konuda son derece yararlıdır. Ultrasonog-

rafide testis parankiminin heterojen ekopatemi ve kontur devamlılığının gösterilememesi sıklıkla testis rüptürü kriteri olarak kullanılmaktadır ve bu kriter uygulandığında %95 oranında tanı koydurucudur (7,13). Doppler ultrasonografi her zaman gerekli değildir. Testis travmalarının derecelendirilmesi için de American Association for the Surgery of Trauma tarafından yayınlanan Kısaltılmış Yaralanma Skalası (Abbreviated Injury Scale) yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2) (11).

Tablo 2: American Association for the Surgery of Trauma tarafından yayınlanan Kısaltılmış Testiküler Yaralanma Skalası.

AAST Grade	Testis Yaralanması
I	Kontüzyon, hematoma
II	Tunika Albuginea'nın subklinik laserasyonu
III	T. Albuginea laserasyonu ve %50 ↓ parankim kaybı
IV	T. Albuginea laserasyonu ve %50 ↑ parankim kaybı
V	Total testiküler hasar veya Avülsiyon

Testis rüptürünün erken tanınması ve tedavi edilmesi yüksek başarı getirir. Çok nadir durumlar dışında penetran skrotum yaralanmaları eksplore edilir (7). Genel anestezi altında tüm tunika albuginea rüptür açısından dikkatle araştırılır. Penetran yaralanmaların aksine künt travmaların tümünün eksplore edilmesi gerekmez. San Francisco General Hospital'a künt skrotal travma ile başvuran 65 hastanın %68'i (44 hasta) cerrahi eksplorasyona gitmiş ve bu 44 hastanın %68'inde (30 hasta) testis rüptürüne rastlanmıştır (14). Farklı çalışmalarda da benzer oranlar bildirilmiştir (15).

Tedavi

1968'den önce künt skrotal travmaya yaklaşım sıklıkla hospitalizasyon yapılmadan konservatif davranmaktı. 1970 lerden itibaren erken cerrahi ekplorasyon ve rekonstrüksiyon uygulanmaya başlandı. Cass ve Gross bu farklı yaklaşıma sahip 2 dönemin sonuçlarını karşılaştırmış ve primer konservatif yaklaşım sonucu gecikmiş cerrahi müdahale yapıldığında %45 orşiektomi yapılırken, erken cerrahi müdahalede %9 oranında orşiektomi uygulandığını bildirmişlerdir (16,17,18).

Testiküler travma ve üremeye potansiyel etkisi

Testiküler travma endokrin sistem, fertilitte ve psikolojik durum üzerinde etkili olma potansiyeli taşımaktadır.

Testis travmasının fonksiyonel etkileri üzerinde büyük sayılarla yapılmış çalışmalar yoktur. Kukadia ve ark. yaptıkları çalışmada erken onarım yapılan 15 testis rüptürü vakasına ulaşmaya çalışmış ve 8 hastayı tekrar değerlendirmeye almışlardır (19). Bu değerlendirmede tamamında normal hormonal değerler, %75'inde subfertil düzeyde semen değerleri ve %56'sında atrofik testis tespit edilmiştir. Lin ve ark. başka bir çalışmada, testiküler onarım yapılan 67 hastada normal semen değerleri bulmuşlardır (20).

Kaynaklar:

1. Kivioja AH, Myllynen PJ, Rokkanen PU. Is the treatment of the most severe multiply injured patients worth the effort? A follow-up examination 5 to 20 years after severe multiple injury. *J Trauma* 1990;30(4):480-3.
2. Serkin FB, Soderdahl DW, Hernandez J, Patterson M, Blackbourne L, Wade CE. Combat urologic trauma in US military overseas contingency operations. *J Trauma* 2010;69 Suppl 1:S175-8.
3. Najibi S, Tannast M, Latini JM. Civilian Gunshot Wounds to the Genitourinary Tract: Incidence, Anatomic Distribution, Associated Injuries, and Outcomes. *Urology* 2010 Jun 3. [Epub ahead of print]
4. Cavalcanti AG, Krambeck R, Araujo A, Manes CH, Favorito LA. Penile lesion from gunshot wound: a 43-case experience. *Int Braz J Urol* 2006;32(1):56-60
5. Zor F, Ersöz N, Külahçı Y, Kapı E, Bozkurt M. Birinci basamak yanık tedavisinde altın standartlar. *Dicle Tıp Derg* 2009; 36(3):219-25.
6. van der Horst C, Martinez Portillo FJ, Seif C, Groth W, Jünemann KP. Male genital injury: diagnostics and treatment. *BJU Int* 2004;93(7):927-30.
7. Chandra RV, Dowling RJ, Ulubasoglu M, Haxhimolla H, Costello AJ. Rational approach to diagnosis and management of blunt scrotal trauma. *Urology* 2007;70(2):230-4.
8. Buckley JC, McAninch JW. Diagnosis and management of testicular ruptures. *Urol Clin North Am* 2006;33(1):111-6.
9. Gudaviciene D, Milonas D. Scrotal reconstruction using thigh pedicle flaps after scrotal skin avulsion. *Urol Int* 2008;81(1):122-4.
10. Kwon EO, Pareek G, Fracchia JA, Armenakas NA. Scrotal reconstruction using rapid intraoperative tissue expansion: a preliminary report. *J Urol* 2008;179(1):207-9.
11. Mohr AM, Pham AM, Lavery RF, Sifri Z, Bargman V, Livingston DH. Management of trauma to the male external genitalia: the usefulness of American Association for the Surgery of Trauma organ injury scales. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2311-5.
12. Cass AS, Luxenberg M. Testicular injuries. *Urology* 1991;37(6):528-30.
13. Micallief M, Ahmad I, Ramesh N, Hurley M, McInerney D. Ultrasound features of blunt testicular injury. *Injury* 2001;32(1):23-6.
14. Buckley JC, McAninch JW. Use of ultrasonography for the diagnosis of testicular injuries in blunt scrotal trauma. *J Urol* 2006;175(1):175-8.
15. Guichard G, El Ammari J, Del Coro C, Cellarier D, Looock PY, Chabannes E, Bernardini S, Bittard H, Kleinclauss F. Accuracy of ultrasonography in diagnosis of testicular rupture after blunt scrotal trauma. *Urology* 2008;71(1):52-6.
16. Cass AS. Testicular trauma. *J Urol* 1983;129(2):299-300.
17. Gross M. Rupture of the testicle: the importance of early surgical treatment. *J Urol* 1969;101(2):196-7.
18. Cass AS, Luxenberg M. Value of early operation in blunt testicular contusion with hematocele. *J Urol* 1988;139(4):746-7.
19. Kukadia AN, Ercole CJ, Gleich P, Hensleigh H, Pryor JL. Testicular trauma: potential impact on reproductive function. *J Urol* 1996;156(5):1643-6.
20. Lin WW, Kim ED, Quesada ET, Lipshultz LI, Coburn M. Unilateral testicular injury from external trauma: evaluation of semen quality and endocrine parameters. *J Urol* 1998;159(3):841-3.

Sonuç

Skrotal travmalar günlük pratikte azımsanmayacak oranda karşımıza çıkmaktadır. Bu durumda standardize edilmiş tanı ve tedavi protokollerinin olması doğru tanı ve tedavi için hekimlere yardımcı olacaktır. Testis rüptürlerinin erken onarımının fertilitate açısından orşiektomiden daha iyi sonuç verdiği göz önünde bulundurulmalı ve organ koruyucu prosedür sonuna kadar zorlanmalıdır.

Multiple sklerozlu ratlarda penil kavernöz dokudaki ultrastrüktürel değişiklikler

Jiang J, He Y, and Jiang R.
J Sex Med 2009;6:2206-2214.

Multiple Skleroz (MS), erektil disfonksiyonun (ED) önemli nedenlerinden biridir ve olguların % 50-75'inde seksüel disfonksiyon görülmektedir. Pudental somatosensoryal potansiyellerdeki anormallikler, MS'lu erkeklerde seksüel disfonksiyonun en olası nedeni olarak belirtilmiştir. Santral sinir sisteminin seksüel fonksiyonlarla ilgili yollarındaki demiyelinizasyon ve penil dorsal sinirdeki periferik nöropati ED'la yüksek oranda ilişkili olduğu belirtilmesine karşın nörofizyolojik anomalilerle ED'un şiddeti arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur.

Penil ereksiyon mekanizması karmaşık bir olaydır ve penil kavernöz dokunun ultrastrüktürel yapısının normal olması gerekmektedir. Farklı medikal durumlarda penil kavernöz dokudaki ultrastrüktürel değişiklikler birçok yazar tarafından rapor edilmesine rağmen, MS'un penis ultrastrüktürel yapısına etkisi henüz detaylı tariflenmemiştir. Bu çalışmada MS hastalarında, ED ile kavernöz dokudaki ultrastrüktürel değişiklikler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmada 20 adet 12 haftalık erkek Lewis cinsi rat kullanıldı. MS oluşturmak için, kobay spinal kordundan elde edilen miyelin köklü protein (MKP) ve M.tuberkulozisten oluşan içerik, 10 adet ratın arka ayak tabanlarına subkutan yolla enjekte edilerek immünizasyon sağlandı. İmmünizasyondan sonraki 3 hafta boyunca hastalık skorlanarak gruplar oluşturuldu. Alt ekstremite paralizisi olan veya MS'a bağlı olarak ölmek üzere olan ratlar şiddetli MS (skor 3) olarak kabul edildi ve grup A'ya alındı. Kontrol grubuna MKP içermeyen aynı içerik enjekte edildi ve grup B'ye alındı. Kuyruk ve alt ekstremitede hafif paralizisi olan ratlar (skor 2) orta derece MS kabul edilerek grup C'ye alındı. Çalışmada kavernöz sinir stimülasyonu ile intrakavernöz basınç (IKB) cevapları elde edildi. Ratların sağ karotis arterlerinden ortalama arteriyel basınç (OAB) monitörizasyonu uygulandı. IKBmax/OAB x100 oranları hesaplandı. İmmünizasyon öncesinde ve çalışmanın sonunda testosteron ölçümü yapıldı. Sakrifikasyondan sonra spinal kord, beyin ve penil kavernöz dokudan alınan örnekler elektron mik-

roskopunda incelendi. Ayrıca kavernöz doku örnekleri Avidin-Biotin peroksidaz kompleksi ve horseradish peroksidaz birleştirilmiş tekniği ile immünohistokimyasal olarak incelendi. Kesitler nNOS'a karşı antikor ile muamele edilerek sinir liflerindeki nNOS ekspresyonu bilgisayarlı dansitometrik analiz ile değerlendirildi.

Histopatolojik incelemede, MS'lu ratlarda spinal kord ve beyin beyaz maddesinde geniş demiyelinizasyon alanları, perivenüler mononükleer hücreler izlenirken, kontrol grubunda histopatolojik değişiklik izlenmedi. Serum testosteron düzeylerinde ve ortalama arteriyel basınçlar yönünden fark izlenmedi. IKBmax değeri ve IKBmax/OABx100 oranında şiddetli MS'lu olan rat grubunda (grup A) diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı ($p<0.05$). Penil dokudaki nNOS ekspresyonlarının immünohistokimyasal değerlendirmesinde grup A'da ekspresyon dansitesinin belirgin olarak azaldığı görüldü ($p<0.01$). Elektron mikroskobu ile incelemede tüm gruplarda kavernöz dokuların endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde ve miyelinsiz sinir liflerinde aşırı ultrastrüktürel değişiklik izlenmedi. B ve C grubunda Schwann hücrelerinin miyelin kılıf tabakaları normal olarak izlenirken, A grubunda Schwann hücre miyelin kılıflarında dejenerasyon ve vakuolizasyon izlendi. Schwann hücrelerindeki miyelin kılıf kısmen daralmış ve soğan kökü formasyonunu kaybederek, Wallerian dejenerasyon geliştiğini işaret etmekteydi.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar göstermiştir ki, MS'daki kavernöz doku ultrastrüktürel değişikliklerinin diğer medikal durumlardakilerden (HT, DM, üremi, vs) farklı olduğu dikkati çekmekte ve dejenerasyonun, düz kas ve endotel hücrelerinde değil, Schwann hücrelerinde olduğu izlenmektedir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Ömer Kutlu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Eretil disfonksiyonu olan hastalarda sempatik cilt yanıtı

Valles-Antuña C, Fernandez-Gomez J, Escaf S, Fernandez-Gonzalez F. *BJU Int.* 2009 Dec;104(11):1709-12.

Erkeklerde cinsel yanıt, penil erektil dokuya otonomik afferentlerin ve pelvik taban çizgili kaslarına somatik efferentlerin aktivitesindeki değişimler ile tanımlanmaktadır. Sakral parasempatik akım, hem vazodilatasyon hem de korpus kavernozumun venöz sinüslerinin düz kas gevşemesi ile ereksiyonu düzenlemektedir. Sempatik aktivite orgazm sonrası detümesansa ve cinsel uyarı yokluğunda penil gevşekliğin devam ettirilmesine olanak sağlar. Bu çalışmanın amacı, peniste sempatik cilt yanıtının (SSR) saptanmasına odaklanarak, cinsel işlev bozukluğu (ED) olan erkeklerde SSR'nin rolünü incelemektir.

Eretil disfonksiyonu olan 82 hastada, hem amiyelinik C lifleri hem de otonomik ulaklardaki anomalilerin bir göstergesi olarak SSR değerlendirilmiştir. SSR, Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Federasyonun standartlarına göre belirlenmiştir. Elektriksel uyarı kontralateral medyan sinir üzerindeki yüzeysel elektrodlar aracılığı ile uygulanmıştır. Değerler, penisteki ile birlikte kontralateral el ve ayakta yüzeysel elektrodlarla kaydedilmiştir. SSR yüzdesi (% SSR) üç gruba ayrılmıştır: % 0-20, % 21-89 ve % 90-100. Gecikmenin sonuçları da 3 gruba ayrılmıştır: normal veya anormal (artmış) gecikme ile yanıt bloğu (yanıt yok). Bunlardan son ikisi patolojik durumlar olarak düşünülmüştür.

Peniste ortalama % SSR 52.8 (43.19) idi ve eller ve ayaklardaki yanıtlardan anlamlı oranda düşük idi. Avuç içi ve ayak tabanının % SSR'si arasında ($p=0.01$) ve ayak tabanı ile penisin % SSR'si arasında ($p=0.05$) anlamlı korelasyon vardı. Diyabetiklerde, avuç içi ve ayak tabanındaki ortalama

% SSR'de belirgin azalma gözlemlendi ($p=0.001$). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da, diyabetiklerde, ED için diğer risk faktörleri olan hastalara göre, penisteki ortalama % SSR daha düşüktü. El, ayak ve penisteki ortalama % SSR, Uluslararası Cinsel İşlev İndeksindeki artış ile artmakta idi. Peniste, gecikme 14 hastada normal (<1.5 ms) ve 37 hastada anormal idi. Bulbokavernöz kastaki patolojik kronik reinnervasyon ve ayak ($p=0.002$) ve penisteki ($p=0.03$) SSR gecikmeleri arasında anlamlı ilişki vardı. Bulbokavernöz kas elektromiyografisi, peniste normal SSR gecikmeleri olan hastalardakine göre anormal gecikmeleri olan hastalarda daha yüksek sıklıkta kronik iki taraflı sinir hücresi aksonunda zedelenme ortaya koydu (%28).

Bu sonuçlar, sadece avuç içi veya ayak tabanı gibi klasik bölgelerde değil peniste de yanıtları kaydederek, ED'li hastalarda SSR'nin endikasyonunu ortaya koymaktadır. SSR yüzdesi, efferent C liflerinin bir indikatörü olarak kullanışlı idi. SSR'nin uzun gecikmenin polisınaptik bir potansiyeli olması ve serebral korteks tarafından düzenlenmesine karşın, bu çalışma kayıt yapılan üç alanda SSR'nin gecikmelerinin kaydedilmesinin tavsiye edilebilir olduğunu ortaya koymaktadır. Bu üç alan içinde özellikle penis lumbosakral ve/veya pudental değişimlerin bir belirteci olarak daha kullanışlı gözükmektedir.

Çeviri:

**Yrd. Doç. Dr. M. Burak Hoşcan, Prof. Dr. Yaşar Özgök
Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Anabilim Dalı**

İnsan korpus kavernozumunda yeni bir hedef: Urotensin-II

d'Emmanuele di Villa Bianca R, Cirino G, Mitidieri E, Coletta C, Grassia G, Roviezzo F, Grieco P, Novellino E, Imbimbo C, Mirone V, Sorrentino R. J Sex Med. 2009;7(5):1778-86.

Urotensin-II (U-II) siklik bir oktapeptid olup ilk olarak balıklardan elde edildiği bildirilen nöroskretuar bir hormondur. Urotensin-II, memelilerde GPR14 reseptörü olarak da bilinen U-reseptörü üzerine bağlanarak etki gösteren vazoaaktif bir yapı olarak bilinmektedir. U-II ve U reseptörünün karaciğer, böbrek, pankreas, spinal kord ve endokrin bezler gibi çeşitli periferel doku ya da organlar ile kardiyomyozit, endotelium ve vasküler düz kas hücreleri gibi kardiyovasküler dokularda bulunduğu gösterilmiştir. U-II, bulunduğu vasküler yatağa da bağlı olmak üzere vazokonstriktör ya da vazodilatör etki yapabilmektedir. U-II'nin fosfolipaz C ve proteinkinaz C yolları aracılığı ile ratlardaki torasik, koroner ve pulmoner arterlerde vazokonstriktör küçük rezistan arterlerde ise nitrik oksit (NO) aracılığı ile vazodilatör etki yaptığı gösterilmiştir. Penis korpus kavernozumundaki vasküler yapıların vazokonstriktör ve vazodilatör faktörler arasındaki dengeye bağlı olarak çalıştığı gösterilmiştir. Ereksiyonda penil vasküler sistem ile L-Arjinin/NO yolunun oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Gerçektende günümüzde ereksiyonun ağırlıklı olarak vasküler bir bozukluk olduğu ve erken kardiyovasküler patolojilerin habercisi olabileceği bildirilmektedir. Sunulan bu çalışmada, erkekte kadına olan transseksüel operasyonlarda, penis ve testislerin alınması sırasında elde edilen insan korpus kavernozum dokularında U reseptörü ile ratlardaki penil dokulardaki U reseptör ekspresyonları araştırılmıştır. Yine in vitro değerlendirmelerle U-II verilmesinin penil dokulardaki etkileri incelenmiştir. Olgular operasyon öncesi kadınlığa adaptasyon için anti-androjen ve östrojen tedavileri almış olup bu tedavinin operasyondan 2 ay önce kesildiği anlaşılmaktadır. Etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş onam formu sonrası elde edilen dokular hızlı bir şekilde Krebs solüsyonunda muhafaza edilerek işlemlere tabii tutulmuşlardır. Bu çalışmada GPR14, PCR yöntemi ile değerlendirilmiştir. İnsan ve rat korpus kavernozum dokuları Western Blot ve immünohis-

tokimyasal yöntemlerle incelenmiştir. Yine ratlarda intrakavernozaal basınçların incelendiği anlaşılmaktadır.

Çalışmanın sonuçlarına göre ratlardan ve insanlardan elde edilen örneklerde, UT reseptörlerinin korpus kavernozumdaki endotelial hücrelerde olduğu gösterilmiştir. U-II'nin insan korpus kavernozum doku örneklerinde NO ve endotelial bağımlı olmak üzere relaksasyona neden olduğu gösterilmiştir. Ratlarda in vivo olarak intrakavernozaal U-II verilmesinin intrakavernozaal basıncı arttırdığı gösterilmiştir. Böylece U-II/UT reseptör kompleksinin ereksiyonda görev aldığı belirtilmiştir. U-II'nin insan korpus kavernozum dokularına endotel olmadan uygulanması vazokonstriktör etkiye neden olmamıştır. Endotel varlığında ise relaksasyona neden olmuştur. Ayrıca doza bağlı olarak U-II'nin relaksasyona neden olduğu gösterilmiştir.

U-II'nin vazoaaktif etkisinin türlere ve damar çaplarına bağlı olduğu belirtilse de günümüzde insanlarda koruyucu ya da zararlı etkilerinin olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Genelde koroner vasküler yapılarda vazodilatör ve hipotansif etki yaptığı ve antiapoptotik olduğu bilinmektedir. Yine U-II'nin etkinliğini göstermesinde endoteliumun anahtar rolü olduğu anlaşılmaktadır. Böylece U/UT-II dengesindeki değişikliklerin endotelial disfonksiyonla ilişkili olarak kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli olabileceği bildirilmektedir. Gerçekten de kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve böbrek yetmezliği gibi patolojilerde artmış U-II seviyelerinin olduğu gösterilmiştir. Penis vasküler bir sisteme sahip olduğu için burada U-II ve NO arasında ilişki olabileceği ve U-II'nin endotel ilişkili olmak üzere ereksiyon fizyolojisinde yer alabileceği düşünülmüştür. Yukarıda da belirtildiği üzere U reseptörünün insan korpus kavernozumunda olduğu ve özellikle de endoteliumda yoğun olarak boyandığı gösterilmiş olup UT-II'nin endotelium ilişkili olmak üzere relaksasyonda görevli olabileceği belirtilmiştir.

Sonuç olarak, U-II reseptörünün temelde endotelium-

da lokalize olduğu, bu reseptörün fonksiyone olduğu ve L-arjinin/NO'i içine alan endotelial bağımlı relaksasyonda görev aldığı ileri sürülmektedir. Bu sonuçlara göre U-II'nin ratlarda intrakavernozal basıncı arttırması bulgusu da göz önünde bulundurulduğunda U-II'nin penil ereksiyon regülasyonunda rol oynadığı açıkça belirtilmektedir.

Çeviri:

Doç. Dr. Fikret Erdemir, Dr. Özgür Boztepe
Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı

Gençlerde vasküler kökenli erektil disfonksiyon: Beş yıllık deneyimlerimiz

Tal R, Voelzke BB, Land S, Motarjem P, Munarriz R, Goldstein I, Mulhall JP.
BJU Int. 2009;103:646-50

Erektil disfonksiyon (ED) yaşla ilişkili bir bozukluk olup 3. dekattaki erkeklerin %1-12'sini ve 60 yaş üstü erkeklerin ise %22-57'sini etkileyebileceği bildirilmektedir. ED nedenleri organik, psikolojik ya da her ikisinin birlikteliği şeklinde olabilmektedir. Erektil disfonksiyon için majör risk faktörleri arasında diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, ilaçlar, sigara içimi ve obezite bulunmaktadır. Erektil disfonksiyon 65 yaş altı popülasyonda görüldüğünde yaşam kalitesini önemli derecede bozabilmektedir. Genç erkeklerde ED'nin utanma duygusu, korku ve ayıp sayılması düşüncesi gibi nedenlerden kaynaklanan ortaya konulmasındaki eksiklikten dolayı beklenen sıklığın altında olduğu düşünülmektedir. Literatürde, ileri yaştaki erkeklerde, ED ile ilişkili çok sayıda araştırma bulunmaktayken genç erkeklerde ED etyolojisi, epidemiyolojisi ve tedavisi ile ilgili az sayıda klinik çalışmanın bulunduğu görülmektedir. Bu çalışmada, araştırmacılar, genç erkeklerde ED'nin etiyoloji ve hemodinamik incelemesini içeren 5 yıllık deneyimlerini paylaşmaktadırlar.

Sunulan bu çalışmada 1998-2003 yılları arasında ortalama yaşları 18.1 yıl (14-19 yıl arasında) olan toplam 40 erkek olgu çalışmaya alınmış olup bu olgularda seksüel stimülasyon ile kendiliğinden oluşan rijidite görsel analog skala ile değerlendirilmiştir. Bu skalada, penil tümesans yokluğu 0 ve tam sertlik 100 olarak kabul edilirken vajinal penetrasyon için yeterli sertlik 60 ile skorlandırılmıştır. Hemodinamik çalışmalar penil doppler ultrasonografi (DUS), dinamik infüzyon kavernoziometri (DICC) ya da kavernoziyografi (DIC) ile değerlendirilmiştir. Penil doppler incelemede arteriyel pik sistolik akım hızının (PSV) <30 cm/s olması zayıf arteriyel akımı gösterirken end diastolik akım hızının (EDV) >5 cm/s olması venöz kaçak lehine değerlendirilmiştir. Arteriyel akım hızındaki (AIG) değişim sistolik kan basıncı ile kavernoziyal arter kapanma basıncı arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır. AIG > 30 mmHg olması arteriyel ED olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada

değerlendirilen olgularda majör risk faktörleri olarak bir hastada (%2.5) diyabetes mellitus, 2 hastada (%5) hiperkolesterolemi, 6 hastada (%15) penil travma veya geçirilmiş cerrahi ve 15 hastada da (%37.5) perineal travma tespit edilmiştir. Hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalığın ise hiçbir olguda saptanmadığı belirtilmektedir. ED'nin ortalama süresi 22.6 (4-84 ay) ay olarak belirtilmektedir. Yine ortalama IIEF skoru 15 olarak saptanmıştır. Görsel analog skalada ortalama değer 43 olarak saptanmıştır. Hastaların semptomları incelendiğinde 20 hastada libido kaybı (%50), 30 hastada (%75) cinsel birliktelik için yeterli ereksiyon sağlayamama ve 35 hastada da (%87.5) ereksiyonu devam ettirmekte zorlanma görülmüştür. Hastaların 25'inde vasküler değerlendirme yapılmıştır. Hemodinamik değerlendirme genel olarak değerlendirilecek olursa 25 hastanın 12 tanesinde vasküler patoloji saptanmıştır. Oniki hastanın 2'sinde (%8) arteriyojenik ED ve 10 hastada da (%40) venöz ED saptanırken hiçbirinde mikst vasküler yetmezlik saptanmadığı anlaşılmaktadır. Diğer 13 hastada ise psikojenik ED saptanmış ve bunların gerekli tedavileri düzenlenmiştir.

Genç olgularda ED'nin uzun bir süre devam ettiği ve gençlerin başvuruda geciktikleri ve sorunun çözümlenmesi için herhangi bir efor sarfetmedikleri görülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ED için bilinen risk faktörleridir. Bu faktörlerin ED bulunan gençlerle çok kuvvetli bir ilişkisi bulunmamaktadır. Adelösan ED'nin etiyoloji ve risk faktörleri daha önceden çok fazla çalışılmasa da 40 yaş altı erkeklerde ED'nin primer olarak psikojenik nedenli olduğu bildirilmektedir. Ateroskleroz hemodinamik olarak yetersiz kan akımına neden olarak ED'ye yol açtığı düşünülen bir faktör olup bu durumun gençlerde sık görülmeyeceği bildirilmektedir. Bu nedenle ED'si olan genç popülasyonda diğer arteriyojenik ED nedenlerinin dikkate alınması gerektiği belirtilmektedir. Bu olgularda bununla ilişkili olarak

travmanın arteriyel yetmezliğe neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Travmalara bağlı olarak vasküler sistem ve nöral yapılarda meydana gelen patolojiler ED'ye neden olabilmektedir.

Sonuç olarak ED'nin genç popülasyonda çalışılmadığı ve buna bağlı olarak prevalansının tam olarak bilinmediği görülmektedir. Buna karşılık ED'nin bu yaş grubunda görülmesi yaşam kalitesini anlamlı olarak etkilemektedir. Daha önceden klasik olarak bu yaş grubundaki ED'nin primer nedeninin psikojenik olduğu söylenmesine rağmen

sunulan bu çalışmada bazı genç erkeklerde vasküler anomaliler olduğu da gösterilmiştir. Buna göre ED'si olan genç olgularda organik etiyolojileri belirlemede uygun vasküler çalışmaların klinisyenler tarafından ciddi bir şekilde değerlendirilip dikkate alınması gerekmektedir.

Çeviri:

Dr. Özgür Boztepe, Doç. Dr. Fikret Erdemir
Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı

Üç farklı uygulama bölgesinde %1'lik testosteron jel (Testim)'in absorpsiyonu

Guay AT, Smith TM, Offutt LA
J Sex Med, 2009;6:2601-2610.

Erkeklerde hipogonadizm prevalansı yaş ile birlikte artmakta ve 40-70 yaşları arasında %12-45 oranlarına çıkmaktadır. Semptomatik hipogonadizm tedavisi için bugün için oral, enjektabl ve transdermal testosteron (T) formülasyonları bulunmaktadır. Ancak bu yöntemler içerisinde en popüler olanları, uzun etkili intramüsküler undekanoat formu ve kısa etkili jel formlarıdır. Günümüzde iki alkol bazlı %1'lik jel formülasyonu (Testim ve AndroGel) piyasada mevcuttur. Ancak AndroGel preparatı kol ve omuzlar dışında karın bölgesine de rahatlıkla uygulanırken, Testim ile ilgili yapılan çalışmalar ve ilaç prospektüsü bu formülasyonun uygulama alanını yalnızca kollar ve omuzlar ile sınırlandırmıştır. Bu çalışmanın amacı, Testim ile ilgili bu uyarıların doğru olup olmadığını saptamak için, kollar ve omuzlar dışındaki vücut bölgelerine yapılan uygulamalarda yeterli serum T ve ölçülmüş serbest T (CTfree) düzeylerinin elde edilip edilmediğini araştırmak olmuştur.

Bu prospektif çalışmaya yaş ortalaması 56,9±9.0 olan AMS skorlaması ve laboratuvar olarak (TT < 300 ng/dL) hipogonadizm tanısı konmuş ve daha önce tedavi almamış 21 hasta dahil edilmiştir. T replasman tedavisinin kontrendike olduğu (prostat kanser, meme kanseri, yüksek PSA v.b) durumları olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hastalara birer aylık sürelerle vücutlarının değişik bölgelerine 5 gr/gün Testim jel sürülmüş ve hastalar 7'şer kişilik 3 gruba ayrılmıştır; 1. grup: kollar ve omuzlar (A), 2. grup: göğüs ve karın (C) ve 3. grup: kalçalar ve bacaklar (L). İlaç sürülen bölgelere göre hastalar birer aylık rotasyonlara tabi tutulmuş (ACL, CLA ve LAC olacak şekilde) ve her hastanın bu üç değişik bölgedeki uygulamasına göre serum T ve serbest T düzeyleri ölçülmüştür. Her ayın sonundaki T ve sT düzeyleri, tedavi öncesindeki değerlerle karşılaştırılmıştır. Güvenirlilik açısından serum PSA ve hemoglobin düzeyleri monitörize edilmiştir.

Yirmi bir hastanın tedavi öncesi ortalama serum TT düzeyleri 227±44 ng/dL idi. Bütün hastalarda uygulama

bölgesine bakılmaksızın istatistiksel olarak anlamlı derecede TT düzeylerinde artış gözlenmiştir (P < 0.0001). Testim uygulama bölgelerine göre serum TT düzeyleri karşılaştırıldığında, bütün hastalarda en yüksek serum düzeyleri kollar ve omuzlar bölgesine (A bölgesi) uygulandığında elde edilmiştir (Ortalama: 548±261 ng/dL). Ortalama TT değerleri C bölgesi için 440±173 ng/dL ve L bölgesi için ise 398±164 ng/dL olarak saptanmıştır (A> C≥ L). Ancak bu üç bölge uygulanımı sonucu elde edilen TT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (P=0.03 ve P=0.04). Benzer değerler TT'na paralel olacak şekilde serbest T için de elde edilmiştir. Yan etki bakımından uygulama bölgeleri arasında fark saptanmıştır.

Sonuç olarak araştırmacılar, Testim jel formunun rahatlıkla kol ve omuz dışındaki vücut bölgelerine de uygulanabileceğini ve fizyolojik sınırlarda serum TT ve serbest T düzeylerinin elde edilebileceğini göstermiş bulunmaktadır.

Tartışma bölümünde, kol ve omuzlarda güneş yanığı, deri hastalıkları ve artrit hastalığı bulunan kişilerin Testim jel preparatını kullanamadıkları, ancak bu çalışmadan sonra vücudun başka bölgelerine bu formülasyonun rahatlıkla uygulanabileceği yazarlar tarafından speküle edilmiştir. Yine yazarlar tarafından bu çalışmanın eksikleri, hasta sayısının az olması, her hastanın aynı zamanda kendi kontrol grubunu oluşturması ve ayrı bir kontrol grubunun bulunmaması, uygulama bölgeleri değiştirilirken ara verilmemesi, klinik yanıtların değerlendirilmemesi ve ayrıca AndroGel ile karşılaştırılmaması olarak sıralanmış ve daha sonra yapacakları çalışmalarda bu eksikleri giderecek şekilde planlama yapacaklarını bildirmişlerdir.

Çeviri:

Prof. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Radikal prostatektomiye takiben penil rehabilitasyon: Başarıyı belirleme

Müller A, Parker M, Waters BW, Flanigan RC, Mulhall JP.
J Sex Med, 2009, 6:2806-2812

Prostat kanseri (PCa) 50 yaş üstü erkeklerde en sık tanı konulan kanser türüdür. Bu hastaların %25'ine radikal prostatektomi (RP) yapılmaktadır. Radikal prostatektomi sonrası %20-90 oranında erektil fonksiyonda (EF) bir bozulma olmaktadır. Erektile fonksiyondaki düzelme açısından belirleyici faktörler olarak genelde hasta yaşı, sinir koruma durumu ve ameliyat öncesi erektil disfonksiyon (ED) sayılmaktadır. Kavernoza sinir korunsa dahi ameliyat sonrası penis hemodinamisinde meydana gelen bozukluklar ameliyattaki vasküler hasarı ve korpus kavernoza sinir korumasının göstermektedir. Radikal prostatektomi tecrübeli cerrahlar tarafından ve iki taraflı sinir koruma yöntemi ile yapılsa da kavernoza sinir traksiyonuna bağlı nöral hasar oluşabilmektedir. Penil rehabilitasyon ile kavernoza oksijenasyonu, endotelial koruma ve kavernoza sinir korunarak hasar engellenebilmektedir. Bu amaçla fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5i), intra-üretral ilaçlar, vakum cihazı ve intrakavernoza enjeksiyon (ICI) tedavisi kullanılmıştır. Bu tedavilerin RP sonrası erken dönemde başlamasının EF'nundaki iyileşmeyi arttırdığı belirtilmektedir.

Bu çalışmaya 2000-2002 tarihleri arası RP öncesi EF'ü normal olan ve ameliyat sonrası en az 12 ay takip edilen hastalar alındı. Hastalar iki tecrübeli cerrah tarafından opere edildi. Radikal prostatektomi sonrası hormon veya radyoterapi alanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların EF değerlendirilmesi " Visual Analog Scala (VAS)" ve "IIEF-5" ile yapıldı. VAS' da hasta ereksiyon sertliğini %0-%100 arasında değerlendirdi ve %60'ın üzerindeki sertlik vajinal penetrasyona izin veren en düşük değer olarak kabul edildi. Hastalar RP sonrası en az 18 hafta süreyle 4 ayda bir partnerinin görüşleri de alınarak değerlendirildi. Hastalara önce 4 defa 100 mg sildenafil sitrat kullanıldı ve eğer sonuç iyiye bu tedavi devam ettirildi. Eğer sonuç alınmadı ise haftada 3 kez ICI (Trimix: PGE1+papaverin+fentolamin) verildi. Penil ağrı veya priapizm benzeri durum gelişenlerde Bimix (papaverin+fentolamin) kullanıldı. Gerekli doz ayarlamaları yapıldı. Hastalara 4 ayda bir de sildenafil 100 mg kullanmaları söylenerek bu ilaca olan

cevapları değerlendirildi ve eğer cevap alındı ise sildenafil ile tedaviye devam edildi.

Toplam 92 hasta çalışmaya alındı. Ortalama yaş 59±11 yıl ve RP öncesi VAS %90±20 idi. RP sonrası ortalama 7±2.8 ayda penil rehabilitasyona başlandı. Hastaların %67'sinde bilateral, %11'inde tek taraflı sinir koruyarak, %22'sinde ise sinir korunmadan RP yapılmıştı. Hastaların %37'si haftada en az 3 kez, %63'ü 2 kez ereksiyonu sağlayabilmekte idi. Hastaların %30'nda dislipidemi, %22'sinde hipertansiyon, %7'sinde koroner kalp hastalığı ve %2'sinde diyabetes mellitus vardı. RP sonrası 18 ay sonunda hastaların %57'si PDE5i kullanmaksızın ereksiyon sağlayabilmişti. VAS skoru fonksiyonel ereksiyon sağlayan grupta %72±16 iken nonfonksiyonel ereksiyon grubunda %45±22 idi (p<0.01). EF domain skoru ilk grupta 21±7.5 iken nonfonksiyonel grupta 13±9 idi (p<0.01). EF bozukluğunun prediktif faktörleri ileri yaş (>60y), yüksek komorbidite profili (2'den fazla komorbidite), sinir korunmaması, rehabilitasyon programına 6 aydan sonra başlama, 12. ayda sildenafil yanıtı ve yüksek doz ICI tedavisi gerekliliği idi.

RP sonrası ED kavernoza sinir hasarı, yetersiz arteriyel akım, kavernoza oksijenasyonu yokluğu, veno-oklüziv disfonksiyon veya bunların kombinasyonu sonucu oluşmaktadır. Kavernoza dokudaki bu değişimleri engellemek için penil rehabilitasyon kavramı geliştirilmiştir. Rehabilitasyonun temel amacı spontan fonksiyon kazanılması veya en azından, PDE5i'ne cevap sağlanabilmesidir. Ancak bunun için nöronal ve/veya endotelial nitrik oksit gereklidir. Erken tedavideki başarı muhtemelen iyi oksijenasyonu ile penil fibrozisten kaçınılmasına bağlıdır. Bu çalışmada RP öncesi EF-sorgulama formu ve seksüel ilişki günlüğü ile değerlendirmenin olmaması bir eksikliktir. Bu çalışma sonuçlarının büyük hasta sayısı içeren çok merkezli çalışmalar ile teyid edilmesine ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Doç. Dr. Murat Çakan

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, 2. Üroloji Kliniği

Normal ve erektil disfonksiyonu olan bireylerde penis ölçümlerinin karşılaştırılması

Kamel I, Gadalla A and Oraby M
J Sex Med 2009;6:2305-2310

Penil augmentasyon prosedürlerinin artması ile birlikte, potent ve erektil disfonksiyon (ED)'u olan erkeklerde ve normal erkekte penis boyunun değerlendirilmesi önem kazanmıştır. Bu çalışmanın amacı normal erkekler ve erektil disfonksiyonu olan hastalarda ortalama gergin penis boyunu tanımlamaktır.

Bu çalışmaya Aralık 2006 ve Temmuz 2007 arasında polikliniğe başvuran 1027 erişkin erkek iki grup halinde dahil edilmiştir. Grup 1, 949 normal erektil fonksiyonu olan fakat diğer androlojik şikayetler ile başvuran hastalardan randomize olarak seçildi. Hastaların yaş aralığı 17-60 yıl idi. Diğer grup (grup 2) ise organik ED olan ve oral medikal tedaviden fayda görmeyen, 17-72 yaş arasındaki 78 hastadan oluşturuldu ve bu gruptaki hastalara intrakavernozal enjeksiyon ve penil doppler ultrasonografi yapıldı. Bu gruptaki hastaların ortalama ED süresi 3 yıl idi. Komorbidite olarak 36 hastada diyabetes mellitus, 39 hastada hipertansiyon, 8 hastada koroner arter hastalığı, 24 hastada dislipidemi saptandı. Genital deformite, Peyronie hastalığı ve radikal pelvik cerrahi geçiren hastalar çalışmaya alınmadı.

Penil uzunluk ve çevrenin ölçümü Wessels ve arkadaşları tarafından tarif edildiği gibi ölçüm tam gergin halde rijit cetvel ve mezuro yardımıyla hasta uzanmış halde, pubik kemiğe sıkı basınç uygulayarak yapıldı. Bu işlem kilolu kişilerde yanlış ölçümü önlemek için pubik yağ tabakasına rijit cetvel ile bastırılarak yapılır. Ölçümler sıcaklık-

tan etkilenmeyi azaltmak için aynı odada ve ısıda yapıldı. Gerilmiş penis boyu (flask penisin çekilerek gergin hale getirilmiş durumu) simfizis pubis ile glans penisin tepesi arasındaki mesafenin ölçümü olarak tanımlandı. Penis çevre uzunluğu ise tahmini olarak penisin orta hattından ölçüldü.

Grup 1'de tam gergin halde ortalama penis çevresi uzunluğu 8.9 ± 0.9 (6.5-12.5) cm ve ortalama gergin uzunluk 12.9 ± 1.9 (5-19) cm bulundu. Grup 2'de tam gergin halde penisin ortalama çevre uzunluğu 8.8 ± 0.8 (7-10.5) cm ve ortalama gergin uzunluk 11.2 ± 1.5 (8-15) cm, olarak bulundu. ED'ü olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında; ortalama tam gergin penis uzunluğunun normal hastalarda ED'ü olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu bulundu. ($p < 0.001$). İki grup arasında ortalama çevre uzunlukları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0.05$)

ED'ü olan hastalarda ise penis boyu istatistiksel anlamlı olarak kısa olma eğilimindedir (11.2 ± 1.5 cm). Yazarların elde ettikleri sonuçlara göre her iki grupta penis uzunluğu ve penis çevresi arasında anlamlı ilişki vardır. Ancak farklı komorbiditeleri de içeren ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

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

Orak hücreli anemisi ve tekrarlayan priapizmi bulunan hastaların finasterid ile tedavisi: Yeni bir yaklaşım

Filho DR, Cavalcanti AG, Favorito LA, Costa WS, Sampaio FJB
Urology, 74(5): 1054-57, 2009.

Orak hücreli anemi küçük damarların tıkanıklığıyla giden bir hastalıktır. Bu hastalarda genitoüriner sistem tutulumu siktir. Bu hastalarda %5-45 oranında priapizm gözükür ve %30-45'i hayatında en az bir kez priapizm atağı geçirirler. Geçirilen priapizm uzun süreli veya tekrarlayan tarzda olabilmektedir. Bu hastalarda gözüken priapizmin tedavisi için LH-RH analogları, adrenerjik ajanlar, PDE5 inhibitörleri, anti-androjenler, digoxin ve östrojenler kullanılmış ve bu tedavilere bağlı çeşitli başarı/yan etki oranları bildirilmiştir. Bu çalışmada ise ilk kez kullanılan finasterid tedavisine ait sonuçlar verilmiştir.

Toplam 56 orak hücreli anemisi ve tekrarlayan priapizmi bulunan hastanın 35 tanesi sadece finasterid almış iken 21 hasta adjuvan tedavi olarak finasterid kullanmıştı. Bu çalışmaya sadece finasterid kullanan hastalar dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 16 ve takip süreleri 11 ay idi. Tedaviye 5 mg finasterid ile başlandı ve doz 40 günde bir azaltılarak önce 3 mg'a, sonra da 1 mg'a indirildi. Hastalar, aylık priapizm atak sayılarına göre 5 gruba ayrıldı: G0: 0, G1: 1-15, G2: 16-30, G3: 31-45 ve G4: >45. Haftada en az 2 kez ve 40 dakikanın üzerinde olan priapizm "tekrarlayan priapizm" olarak değerlendirildi.

Çalışmanın başında G0-G5 gruplarındaki hasta oranları sırasıyla %0, %20, %60, %12, ve %8 idi. Tedavinin 40. gününde 5mg finasterid ile bu oranlar %14, %55, %23, %8 ve %0; 80. günde 3 mg finasterid ile bu oranlar %55, %39, %6, %0, %0 ve 120. günde 1 mg finasterid ile oranlar G0: %46, G1: %46 idi. Bu son dönemde tekrarlayan priapizm nedeniyle 3 hastada 3 mg ve 2 hastada 5 mg finasterid dozuna çıkmak gerekti. Tedavinin 1. gününde ortalama priapizm atak sayısı 22.7 iken 120. günde bu sayı 2.1 idi. Ortalama atak sayısı 1-40 gün arası 10.7, 40-80 gün arası 8.2 ve 80-120 gün arası 1.5 idi. Çalışma sonunda G1 gru-

bundaki 16 hastanın 12'sinde ayda 5'in altında priapizm atağı vardı. Hiçbir hastada ilaç kesmeyi veya cerrahi/hematolojik işlemleri gerektiren bir akut priapizm atağı görülmedi. Toplam 6 hastada saptanan ağrısız jinekomiasti dışında hastaların hiçbirinde önemli bir yan etki saptanmadı.

Orak hücreli anemili hastalarda düşük akımlı priapizm uyku ve seksüel uyarılma sırasında meydana gelir ve bu patolojinin hastalığın diğer karakteristik damar-tıkayıcı bulgularıyla bir ilişkisi yoktur. Priapizm durumunda ilk olarak hidrasyon, ağrı ve anksiyetenin tedavileri yapılmakla beraber ana tedavi transfüzyondur. Eğer yanıt alınamaz ise invaziv tedaviler gerekir. Genç bir erkekte tekrarlayıcı priapizm %30 ihtimalle erektil disfonksiyona neden olduğundan priapizmin tedavisi önemlidir. Bu amaçla kullanılan testosteron üretimini engelleyici stilbesterolun ciddi jinekomiasti ve tromboemboli riski vardır. GnRH analogları etkili olmakla beraber pahalıdır ve libidoyu azaltırlar. Oral antiandrojenler (flutamid) ise enjektabl tedaviyi tolere etmeyenlere verilmektedir. Ancak bu ilaçla ilgili çalışılan hasta sayısı azdır. Hidroksikarbamid tedavisi ise sadece bir hastada denenmiştir. Diğer bir anti-androjen olan finasterid ise ilk olarak bu çalışmada kullanılmıştır ve priapizm ataklarını engellemede etkili bulunmuştur. En sık gözüken yan etkisi jinekomiastidir. Ancak, bu çalışma uzun dönemli sonuçları içermemektedir. Bu nedenle finasterid tedavisinin genç erkeklerde fertilité üzerine etkisini de inceleyen randomize, kontrollü başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Doç. Dr. Murat Çakan

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, 2. Üroloji Kliniği

Erektile disfonksiyonun sadece plasebo ile tedavisi: İşe yarıyor mu?

de Araujo AC, da Silva FG, Salvi F, Awad MC, da Silva EA, Damião R, J Sex Med 2009;6:3440-3448.

Erektile disfonksiyon (ED) için oral phosphodiesteraz tip-5 inhibitörler (iPDE5) ilk tedavi seçeneği olmasına rağmen RKÇ'lardaki ED için iPDE5'lerin plasebo etkisi %50'lere varan oranlarda görülür. ED'nin sadece plasebo ile tedavisini inceleyen bir çalışmada yapılmamıştır.

Bu çalışma tek merkezde, prospektif, kontrollü, tek kör, paralel grup çalışması olarak yapıldı. ED'li 120 hasta rastlantısal olarak 3 gruba ayrıldı ve bunlara değişik mektuplar verildi. Grup (G1) ED tedavisi için bir madde aldığı yönünde, Grup 2 (G2) aktif ya da plasebo bir ilaç alabileceği yönünde, Grup 3 (G3) ise plasebo kullandığı yönünde bilgilendirildi. Bütün hastalara nişasta kapsül verildi. Ortalama takip süresi 12 hafta idi. ED medikal öykü ve IIEF sorulması ile incelendi. ED ciddiyeti IIEF-erektile fonksiyon (IIEF-EF) veri skorları ile 5 kategoriye sınıflandırıldı: ED yok (skor 26-30), orta (22-25), orta-aşırı olmayan (17-21), aşırı olmayan (11-16), ve ciddi (6-10). Tedavi sonrası IIEF erektile fonksiyon skoru üst kategoriye geçecek kadar artış erektile fonksiyon iyileşmesi olarak tanımlandı.

Dört haftalık değerlendirme vizitinde (G1: ortalama 12 kapsül, G2: 11 kapsül, G3: 11 kapsül) her hasta tarafından alınan ortalama kapsül sayısında 8 haftalık değerlendirme vizitinde (G1: ortalama 10 kapsül, G2: 13 kapsül, G3: 10 kapsül) olduğu gibi belirgin fark bulunmadı. G3'de 2 hastada (sersemlik ve uykusuzluk) ve G1'de 1 hastada başağrısı yan etkileri görüldü.

Her 3 grupta da erektile fonksiyonda belirgin iyileşme görüldü. Müdahaleden sonra tedavinin 4. haftasında ED ciddiyeti %29.3, %29.0 ve %34.2 oranında sırasıyla G1, G2 ve G3 hastada düzeldi. Son noktada iyileşme verileri

ise sırasıyla G1=%31.7 (P=0.039), G2= %36.8 (P=0.028), G3= %36.8, (P=0.02) idi. Gruplar arasında 4. ve 8. haftadaki değerlendirmeler arasında fark yoktu (P= 0.857). Ereksiyon kalitesinde iyileşme sadece G2'de (P=0.005) ve G3'de (P<0.001) görüldü.

Son noktada ilişki memnuniyet verisi tüm gruplarda iyileşmesine (p<0.05) rağmen orgazm verisinde iyileşme (p>0.05) görülmedi. Seksüel istek verisinde G1'de 4. haftadaki değerlendirmede iyileşme görüldü fakat 8. haftada kayboldu. Overall memnuniyet verisinde ise sadece G1 çalışma boyunca herhangi bir iyileşme göstermedi. Ereksiyon kalitesi tüm gruplarda müdahaleden sonraki 4. haftada arttı. G1 dışında çalışma sonunda bu iyileşme devam etti.

Nişasta kapsüllerinin plasebo etkisi hasta ve araştırmacı arasındaki ilişkiden (örneğin; doktorun ilgisi ya da hastanın beklentisi) kaynaklanabilir. Ayrıca hastalar araştırmacıyı memnun etmeye çalışabilmekte ve hiçbir şey olmadığı halde iyileşme bildirebilmektedirler. Çalışmaya tedavi almayan grup eklenmemesi bir eksiklik olarak görülmekte fakat gelecekteki RKÇ için bu önerilmektedir.

ED'li hastalarda yazılı terapeütik ilüzyonun verilerde major bir etkisi yoktur. Fakat ED'nin oral plasebo kapsüller ile tedavisi erektile fonksiyon ve ereksiyon kalitesini artırarak klinik etkiler gösterir.

Çeviri:

Dr. Gökhan Faydacı

**Dr. Lutfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
I. Üroloji Kliniği**

Diyabetik sıçanlarda grpk6dn (dominant negatif) gen transferi erektil fonksiyonu iyileştirmektedir

Jung JH, Kim BJ, Chae MR, Kam SC, Jeon JH, So I, Chung KH, Lee SW,
J Sex Med 2010;7:1126-1138

Bozulmuş korporal düz kas relaksasyonu ve uzaması erektil disfonksiyon patofizyolojisi ile ilişkilidir. Düz kas tonusunun düzenlenmesinde kalsiyum duyarlı, ATP duyarlı potasyum kanalları ve geçici reseptör potansiyel kanalları (GRPK) önemli rol oynamaktadır. GPRK6, kalsiyum geçirgen, seçici olmayan; beyin, böbrek, düz kas ve kan hücrelerinde bulunan bir katyon kanalıdır.

Günümüzde klinik ve prelinik çalışmalarda erektil disfonksiyon tedavisi için gen transfer teknolojisi rağbet görmektedir. Erektil disfonksiyon tedavisinde gen terapisi kalsiyum duyarlı potasyum ve ATP duyarlı potasyum kanalları üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Bu çalışmada GRPK6DN gen transferiyle insan korporal düz kas hücre kültüründe kalsiyum düşüşünü ve diyabetik sıçanlarda erektil disfonksiyonun iyileşmesi araştırılmıştır. Olası toksisite, immunolojik problemler, yan etkiler ve kromozomal integrasyonlardan dolayı çalışmada viral vektörler kullanılmamıştır.

İn vitro çalışmada kalsiyum duyarlı, ATP duyarlı potasyum ve GPRK6DN kanal genleri cDNA kullanılarak insan korporal düz kas hücre kültürüne ve insan embriyonik böbrek hücrelerine transfer edildi. Hücre kültürü için organik erektil disfonksiyon tanısıyla penil protez takılan hastaların kavernozaal düz kas hücreleri kullanıldı. İn vivo çalışma için 26 genç erişkin Sprague-Dawley sıçanı 3 gruba ayrıldı: normal kontrol (n=12); diyabetik kontrol (n=6), GPRK6DN geni içermeyen vektörle intrakorporal injeksiyonla transfekte edilirken; diyabetik diğer grup (n=8) GPRK6DN pcDNA intrakorporal injeksiyon ile transfekte edildi. İki hafta sonra intraperitoneal ketamin sonrası kavernozaal sinirler bipolar

kanca elektrodu ile uyarıldı; sistemik ve intrakavernozaal basınçlar kaydedildi. Sıçanlar bu işlemten sonra öldürülerek reverse transcriptase polimerase chain reaction için korporal dokuları sıvı azotta hızla donduruldu.

İyon kanalları gen (rslo,SUR2B plus Kir6,2 ve TRPC6DN) transferi insan korporal düz kas hücre kültürlerinde kalsiyum düşüşüne yol açarken; en fazla düşüş GPRK6DN geni ile edildi.

Sadece vektörle transfekte edilen diyabetik kontrol sıçanlarında (N=6) kavernozaal sinir uyarısına bağlı olarak intrakavernozaal basınç artışı kontrol sıçan (N=12) grubundan daha az izlendi. GPRK6DN gen transferi yapılan diyabetik sıçanlardaki intrakavernozaal basınç, sadece vektörle transfekte edilen diyabetik sıçanlardan anlamlı olarak fazla izlendi ($p<0,005$).

Reverse transcriptase polimerase chain reaction sonuçları transfekte sıçanlarda GPRK6DN ekspresyonunun kontrol diyabetik sıçanlara oranla 2,7 kat fazla olduğu izlendi. GPRK6DN gen transferi insan korporal düz kas hücre kültüründe kalsiyum düşüşüne yol açmasının yanında diyabetik sıçanlarda erektil fonksiyonların düzelmesine de sağlamıştır. Klinik uygulamaya geçiş öncesi kat edilmesi gereken birçok aşama olmakla birlikte; bu sonuçlar GPRK6DN pcDNA transferinin gelecekte erkek erektil disfonksiyon tedavisinde önemli bir yere sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Orhan Ünal Zorba
Rize Tıp Fakültesi, Üroloji AD

IIEF-15: Genç erkeklerde erektil disfonksiyonun değerlendirilmesinde uygun mu?

Rynja S, Bosch R, Kok E, Wouters G, de Kort L
J Sex Med. 2010 May 4 (Epub ahead of print)

Rosen ve arkadaşlarının geliştirdiği Uluslararası Eretil Disfonksiyon İndeksi (IIEF-15) bir çok ülkede yaygın olarak kullanılan bir ankettir. Ankette hastalığın sıklığı, eşlik eden komorbiditelerle ilişkisi, değişik ilaç tedavilerine yanıtı değerlendirilmektedir. Bu çalışmada amaç hemen her zaman yaşlı erkeklerdeki ED'nin değerlendirilmesi için kullanılan IIEF-15 testinin sağlıklı genç erkeklerdeki ED'yi değerlendirmede kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Hollandalı genç erkek tıp öğrencilerinden kabul edenler çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar anonim olarak IIEF-15'i içeren 27 soruluk anketi cevapladı. IIEF-15, 5 ana bölümden oluşmaktadır: Eretil fonksiyon (EF; 1,2,3,4,5,15. sorular), seksüel tatmin (IS; 6,7,8. sorular), seksüel arzu (SD; 11 ve 12. sorular) ve genel tatmin (OS; 13 ve 14. sorular). Bu ana başlıklar kendi içlerinde toplanarak skorlandırılır. EF bölümünden 25 puanın altında almak ED olarak kabul edilir.

Çalışmaya katılan 151 genç erkek tıp öğrencisinin ortalama yaşı 21,8 (17-35, SD 2,98) idi. Katılımcıların hiçbirinde seksüel disfonksiyon ya da ürolojik patoloji öyküsü yoktu. Ondört öğrencinin anketi çeşitli nedenlerden iptal edildi. Kalan 137 erkekte %81'inin yakın ilişkide bulunduğu bir cinsel partneri vardı. Ortalama EF skoru 137 öğrencide 23,9 (SD 8,2), median skor 29'du. Toplam 137 katılımcının 46'sında (%33,6) ED saptandı. Düzenli ilişkisi olmayan erkeklerde EF bölümü skorları düzenli ilişkisi olanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü (17,3 vs 25,4,

$p<0.001$). Ancak haftada 1'den daha az sıklıkta seks yapan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı değildi. İlişkisi olmayan 26 öğrencinin 19'unda (%73,1), ilişkisi olan 111 öğrencinin 27'sinde (%24,3) ED saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Bu çalışmada IIEF-15 ile genç erkek tıp öğrencilerinde saptanan ED prevalansı beklenmedik şekilde yüksekti. Daha önce yapılan çalışmalarda 18-30 yaş arası erkeklerde bildirilen %2-26 oranında ED'ye karşılık yazarların elde ettiği %34'lük prevalans oldukça şaşırtıcıdır. Önceki çalışmalarda total EF skorunun ve cut off noktalarının göz önünde bulundurulmaması bu çalışmaların sonuçlarının güvenilirliğiyle ilgili soru işaretleri ortaya çıkarmaktadır.

EF algısının çoğunlukla kültürel faktörlerden etkilenmesi sonuçları da değiştirebilmektedir. Tıp öğrencileri kendi yaş gruplarındaki tüm populasyonu temsil etmiyor olabilir. EF skorlarının beklenenden düşük olması, bu yaş grubunda EF ile ilgili yüksek beklentiler olmasından kaynaklanıyor olabilir. ED skorlarının yüksek olmasındaki başka bir faktör katılımcıların erken boşalmayı da erektil fonksiyon bozukluğu olarak kabul etmesinden kaynaklanabilir. Sonuç olarak, genç erkeklerde kullanılmadan önce IIEF-15 anketi revize edilmelidir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Esat Korgalı, Dr. Hüseyin Saygın
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Düşük yoğunluklu ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi erektil disfonksiyonu iyileştirir mi? Organik erektil disfonksiyonlu hastaların 6 ay takipli pilot çalışması

Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I.
European Urology 2010; 58: 243-248.

Geçtiğimiz on yıl süresince erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri (PDE-5İ) yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak bu ilaçların spontan ereksiyonları iyileştirme konusunda etkileri sınırlıdır. Son dönemde PDE-5İ'lerinin günlük kullanımının endotelial fonksiyonlar (EnF) üzerine kısa vadede olumlu etkilerinin olduğu uzun vadede bu etkinin kaybolduğu görülmüştür. Bu nedenlerden ötürü ED'nin küratif tedavisi için endotelial fonksiyonlara potansiyel etkisi olan ve penil hemodinamiyi iyileştirecek yöntemler aranmaya başlanmıştır.

Kardiyovasküler literatüre bakıldığında bir domuz modelinde yapılan düşük yoğunluklu ekstrakorporeal şok dalga tedavisinin (LI-ESWL) vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve reseptörü olan EIt-1 ekspresyonunu artırarak neovaskülarizasyonu artırdığı ve myokardial iskemiye iyileştirdiği gösterilmiştir. Son çalışmalarda bu hemodinamik etki insanlarda da gösterilmiş, ayrıca LI-EWSL'nin sadece myokard da değil diğer vasküleritesi bozulmuş olan organlarda da etki ettiği vurgulanmıştır.

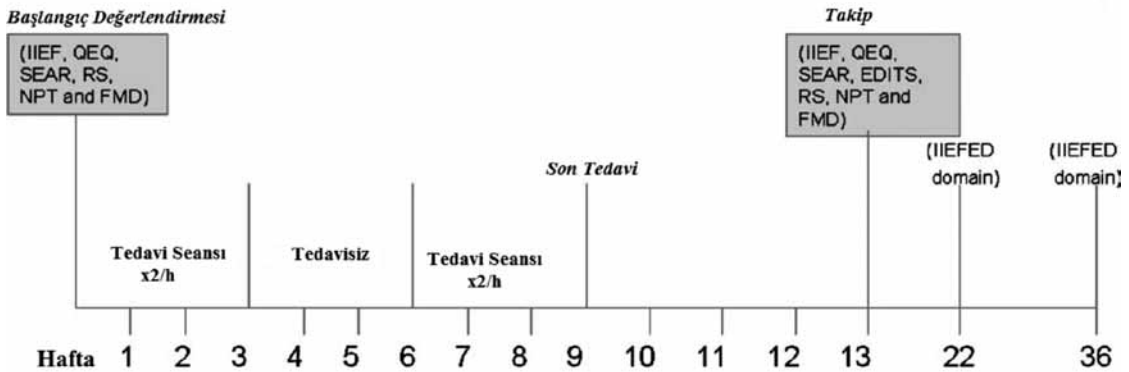
LI-ESWL'nin etki mekanizması hala net değildir. Non-enzimatik olarak fizyolojik miktarlardaki NO'in ve intrase-lüler kaskatları aktive ederek anjiojenik faktörlerin salınımı artırdığı düşünülmektedir. Yapılan bu çalışmalar uzun

süredir var olan vaskülojenik ED'de kavernöz doku ve penil vasküler desteğin iyileştirilmesinde uygulanacak tedavinin temelini oluşturmaktadır.

Vaskülojenik ED'li 20 hasta 6 ay boyunca izlendi. Hastaların Uluslararası Eretil Fonksiyon Endeksi (IIEF) ED bileşeni skorları 5 ile 19 (ortalama 13,5) arasında değişmekteydi ve 2 gecelik noktürnal penil tümesans (NPT) parametreleri anormaldi. PDE-5İ kullanımı ile tüm hastalarda NPT parametreleri düzelmekteydi. Hastalara 3 haftada 2 seans LI-ESWL uygulandı. Üç haftalık tedavisiz dönem ardından tekrar 3 haftada 2 seans LI-ESWL uygulandı (Bk. Şekil 1). Penis elle uzatılarak distal, orta ve proksimal penil şafta ve sağ ve sol kruraya uygulama yapıldı. Her seans 20 dakika sürdü ve her noktaya 120/dk sıklığında, enerji dancitesi 0,009 mJ/m² olan 300 şok (her seansta 1500 şok) uygulandı.

Hastalar 4 hafta PDE-5İ almayarak çalışmaya başladı. Her olgu IIEF yanı sıra, rigidite skoru, ereksiyon kalitesi anketi (QEQ) ve benlik saygısı ve ilişki ölçeğini (SEAR) doldurdu. Ayrıca olgulara özel bir teknikle önkol ve penil şafta EnF testi de uygulandı.

Ortalama yaşı 56±10.7 (33 ila 73 arasında) olan hastaların ortalama ED süresi 34,7 aydı. Başlangıç ve bir ay



Şekil 1: Çalışmanın akış şeması

Tablo 1: Bir aylık LI-ESWL uygulamasından önce ve sonraki cinsel fonksiyon anketleri

Test Skoru	Başlangıç Skoru SD	1 Aylık tedavi sonrası SD	% Değişim	P Değeri
II E F ED domain	13.5±4.1	20.9±5.8	55	<0.001
Total IIEF	39.3±8.7	54.7±11.7	39	<0.001
QEQ	32.9±18.2	61.4±25.8	83	<0.001
RS	1.45±1.0	2.7±1.1	86	<0.001
SEAR	36.0±10.4	46.5±11.3	32	<0.001

Tablo 2: Penis ve önkol kan akımında akıma bağlı dilatasyon parametrelerinin 1 ay içindeki değişimi

		Başlangıç	1. Ay	% Değişim	p Değeri
Önkol	Baseline flow (ml/min/dl)	4.0±2.2	4.8±3.3	19	0.258
	Maximal flow (ml/min/dl)	12.0±9.0	10.6±7.4	-12	0.544
Penis	Baseline flow (ml/min/dl)	7.3±4.7	17.8±11.0	145	0.004
	Maximal flow (ml/min/dl)	12.0±8.3	28.9±15.2	140	<0.001

sonunda ki anket skorları Tablo 1’de gösterilmektedir.

Bir aylık takip sonrası IIEF-ED skorları 13,5±4.1’den 20.9±5.8’e yükseldi (P< 0.0001). Ayrıca tedaviden memnuniyet skorları da oldukça yüksekti (ortalama skor 23.2). Altı aylık takip süresince ortalama IIEF-ED skor artışı 7.1’di (P=0001). Onsekiz hastada toplanan NPT değerlerinde özellikle rijidite parametrelerinde iyileşme görüldü. Penil EnF değerlerinde yani, bazal akım ve post-iskemik maksimal akımda anlamlı iyileşme görüldü. Önkoldan ölçülen değerlerde değişime rastlanmadı (Tablo 2).

ED için kullanılan tüm tedaviler ereksiyon kalitesini artırarak cinsel fonksiyonları iyileştirmektedir ancak hiçbiri

küratif değildir. Küratif tedavi arayışları bir sonraki adım olacaktır. Rho/Rho kinaz sinyal yolları, gen terapileri ve stem hücre rejenerasyonu araştırmaları ED tedavisinde hedefler olabilir.

Bu çalışmanın sonuçları penil LI-ESWL’nin ED tedavisinde etkinliğini ve tolere edilebilirliğini vurgulamaktadır. Ayrıca bu çalışmada LI-ESWL’nin ED tedavisinde hızlı ve küratif etki potansiyeli olduğu görülmektedir.

Çeviri:

Dr. Mehmet Fatih Zeren, Prof. Dr. Bilal Gümüş
Celal Bayar Üniversitesi Üroloji AD

Adenozin deaminaz enzim tedavisi priapizmdeki aşırı kavernozaal relaksasyonu önler ve düzeltir

Wen J, Jiang X, Dai Y, Zhang Y, Tang Y, Sun H, Mi T, Kellems RE, Blackburn MR, Xia Y
J Sex Med 2010; 7: 3011-22

Priapizm seksüel uyarı olmaksızın 4 saatten uzun süredir var olan penil ereksiyon durumudur. İskemik priapizm en yaygın tiptir ve Orak Hücreli Anemi (OHA) olan hastalarda yüksek oranda izlenir. Erektile dokularda hasar ve ereksiyon kaybına yol açabileceğinden priapizm hızlıca tanısı konulup doğru bir şekilde tedavi edilmesi gereken ürolojik acil bir durumdur. Bununla birlikte, reaktif bir tedavi nadiren erektil fonksiyonu tekrar sağlayabilmektedir. Ereksiyonu korumaya yönelik tedaviler altta yatan fizyopatolojinin çok iyi anlaşılmasından ötürü sınırlıdır.

Son yıllarda, çeşitli çalışmalar priapizm ve erektil disfonksiyonda (ED) nitrik oksit (NO) fonksiyonel rolüne odaklanmıştır. Yeni yapılan bir çalışmada, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) defektli farelerde ve eNOS/nNOS defektli farelerde bozulmuş PDE5 aktivitesinin priapizm gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmiştir. Adenozin, NO gibi güçlü bir vazodilatatördür ve penil tümeseansta A2A-A2B adenozin reseptörleri üzerinden etki göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, ED'li erkeklerin bir kısmında A2B reseptör disfonksiyonu olabileceği gösterilmiştir.

Bu çalışmada, polietilen glikollü ADA'nın (PEG-ADA) ADA eksikliği olan ve OHA transjenik olan farelerdeki yüksek ADA düzeyini azaltmadaki avantajı incelenmiştir.

Çalışma ADA (-) fareler ve ADA (+) fareler üzerinde yapıp 16 hafta süre ile ADA enzim tedavisi uygulanmıştır. Bir grup PEG-ADA (-) fare normal penis gelişimine izin vermek amacı ile en az 8 hafta süre ile haftada 5 U ADA enzimi ile tedavi edilmiş ve bu doz yüksek doz olarak kabul edilmiştir. Sekizinci haftada tedavi dozu 2 haftalık süreler ile azaltılarak 0,625/hafta doza indirilmiş ve bu dozda düşük doz tedavi grubu olarak belirlenip ve 2 hafta süre ile verilmiştir. Bir diğer denek grubunda düşük doz tedavi 6 hafta süre ile uygulanıp 2 haftalık aralıklar ile artırılarak 2 hafta süre ile yüksek doz tedavi uygulanmıştır. Bir diğer gruba ise doğumdan itibaren 16 hafta süre ile yük-

sek doz PEG-ADA tedavisi uygulanarak kontrol grubu yapılmıştır.

OHA transjenik farelere 8. haftada 2,5 U/hafta PEG-ADA 8 hafta süre ile yapılırken diğer bir OHA fare grubuna 8 hafta süre ile serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmıştır. Benzer yaş grubunda 2,5 U/haftada PEG-ADA tedavisi uygulanan veya uygulanmayan C57Bl6 fareler kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

Çalışmanın sonucunda ADA (-) farelerdeki penil dokuların adenozin düzeyi yüksek doz PEG-ADA tedavisi sonrası ADA (+) farelerdeki ile benzer bulunmuştur. Bununla birlikte düşük doz tedavi uygulanan ADA (-) grupta adenozin düzeyi kontrol grubuna göre ve yüksek doz uygulanan gruba göre çok yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, yüksek doz PEG-ADA tedavisi uygulanan kontrol grubundaki farelerin adenozin düzeyi PEG-ADA tedavisi yapılmayan kontrol grubu ADA (+) farelerle karşılaştırıldığında azalmış olduğu tespit edilmiştir. Doğumdan itibaren uygulanan PEG-ADA tedavisi penil dokudaki normal adenozin düzeyinin devamı için güvenilir bir yöntem olduğunu gözlenmiştir.

Elektriksel alan uyarımı ile oluşturulan korpus kavernoza strip relaksasyonunda düşük doz PEG-ADA tedavisi alan farelerde kavernozaal dokunun uyarıma çok hassas olduğu ve 5 V'da maksimal relaksasyona ulaştığı görülmüştür. Buna karşın yüksek doz ve yüksek doza ile düşük doz tedavi alan grupta elektriksel alan uyarımına karşı hassasiyetin önlenildiği, relaksasyonun gerilediği ve maksimal relaksasyona 20 V'da ulaşıldığı izlendi belirtilmiştir.

Böylece doğumsal ADA (-) olan farelerde kronik PEG-ADA enzim tedavisiyle adenozin birikimine bağlı kavernozaal relaksasyonun önlenilebileceğini gözlenmiştir. Benzer şekilde yetişkin ADA (-) farelerde yüksek doz PEG-ADA tedavisi elektriksel alan uyarısına duyarlılığı azaltmış ve kontrol grubuna benzer şekilde maksimal relaksasyonu 20-30 Hz'li uyarıda olduğu belirtilmiştir.

OHA transjenik farelerde daha önce yapılan çalışmada penil kavernoza dokuda adenozin düzeylerinin yüksek olduğu ve priapik aktivitelere sorumlu olabileceği gösterilmişti. Bu çalışmada da OHA transjenik fareler nispeten yüksek doz (2,5 U/hafta) PEG-ADA tedavisi ile izlenmiş ve 8 haftanın sonunda kavernoza adenozin düzeyinin ciddi düzeyde azaldığı belirtilmiştir. Benzer şekilde OHA transjenik farelerde artmış olan elektriksel alan uyarımı hassasiyetinin PEG-ADA tedavisi ile anlamlı derecede düzeldiği belirtilmiştir. Bu çalışma ile OHA transjenik farelerdeki artmış kavernoza relaksasyonunun PEG-ADA tedavisi neticesinde adenozin düzeyindeki kronik azalmaya bağlı düzene girdiği gösterilmektedir.

Hem adenozin deaminaz eksikliği olan hem de OHA transjenik olan farelerde PEG-ADA tedavisi ile penil dokulardaki yüksek adenozin miktarındaki kronik azalma ile kavernoza relaksasyonların önlendiği ve gerilediği bu çalışmada saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada iki bağımsız hayvan modeli ile priapizmde PEG-ADA tedavisinin güvenliği, etkinliği ve ilaç olarak kavernoza relaksasyon da kullanılabileceği gösterilmiştir.

Champion ve arkadaşları genotipi değiştirilmiş eNOS kaybı olan ve OHA transjenik farelerde PDE5 aktivitesinde ve ekspresyonunda azalma ve priapik fenotipik aktivitelere artış tespit etmişlerdir. Jin ve arkadaşları ise hemoksijenaz-1 (HO-1) sentez ve aktivasyonunun rat penisindeki düşük akımlı priapizmde artmış olduğunu belirtmiş ve hipoksiye bağlı CO üretiminin düşük akımlı priapizmde etkin olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Munarriz ve arkadaşları tavşan korpus kavernozumunda iskemik priapizmin adrenerjik ligandların reseptörlerine bağlanma afinitesinde azalma saptamışlardır. Bu da priapizmde vazokonstriksiyon ile vazodilatasyon arasındaki denge bozukluğunun etkili olacağını düşündürmektedir. Adenozinin çok iyi bilinen vasküler relaksasyon etkiye sahiptir. Bu çalışmada ADA eksikliği olan OHA transjenik farelerdeki artmış adenozin aracılı priapizmde cGMP aracılı $A_{2B}R$ 'nin altta yatan mekanizma olduğu gösterilmiştir. Hipoksik durumda artan

adenozin aktivitesi $A_{2B}R$ yoluyla PDE5'de down regülasyona ve cGMP ürünlerinde artışa neden olabilir. Diğer taraftan artan adenozin düzeyi HO-1 ekspresyon/aktivasyon yolu ve adrenerjik reseptör ligand afinitesi yoluyla priapizme katkıda bulunabilir.

Tedavi stratejileri sınırlı olup çeşitli çalışmalar priapizmin önlem ve tedavisine ışık tutmaktadır. Burnett ve arkadaşları PDE5 inhibitörlerinin kullanımını, Munarriz ve arkadaşları yüksek doz fenilefrinin intrakavernoza kullanımının faydalarını yaptıkları çalışmalarda göstermişlerdir. Bu çalışmada ise özellikle PEG-ADA'nın ADA eksikliği olan farelerdeki spontan uzamış penil ereksiyonu adenozin konsantrasyonunu düşürmek yoluyla hızlı bir şekilde düzelttiğini göstermişlerdir. Bu durum PEG-ADA'nın priapizmde acil durumlarda kullanılabilecek potansiyel güçlü bir tedavi olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada ayrıca ADA eksikliği olan farelerde doğumdan itibaren uygulanan PEG-ADA ile artmış kavernoza relaksasyonun önlenilebileceği de gösterilmiştir. Orak hücreli anemide ADA sinyalizasyon yolunun priapizme katkısı daha önce gösterilmemiştir. Gelecekte bu yolun OHA'de etkili olup olmadığının gösterilmesi ilginç olacaktır.

Preklinik çalışmalar PEG-ADA enziminin kavernoza relaksasyonda azalma ile priapizm için yeni bir tedavi olabileceğini göstermiştir. ADA eksikliği nedeni ile tüm dünyada 150 hasta PEG-ADA tedavisi almakta ve yeni kayıtlara göre 90 hasta halen yaşamaktadır. Yaşayan hastaların yaklaşık 1/3'ü 10-19 yıldır tedavi almakta ve bu tedaviyi tolere etmektedirler. Alerji ve hipersensitivite reaksiyonu bildirilmemiştir. Daha da önemlisi, bu çalışmada 2 ay boyunca PEG-ADA tedavisi alan OHA transjenik farelerde tedaviye bağlı herhangi bir yan etki izlenmemiştir. Bu durum, OHA ve priapizm yakınması olan insanlarda da PEG-ADA tedavisinin güvenli olabileceği düşündürmektedir.

Çeviri:

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

Eğitim durumu hastanın erektil disfonksiyona karşı tutumunu etkiler mi?

Salonia A, Abdollah F, Gallina A, Pellucchi F, Molina RAC, Maccagnano C, Rocchini L, Zanni G, Rigatti P, Montorsi F.
J Sex Med 2008;5:1941-1948

Erektil disfonksiyon (ED) dünya çapında erkek nüfusu etkileyen yaygın bir tıbbi rahatsızlıktır. De Boer'in çalışmasına göre ED'li erkeklerin büyük çoğunluğu tedavi talebinde bulunmaktadır ancak bunların çoğu yardım alamamaktadır. Başka bir çalışma ise özellikle yaşlı nüfusta ED'li erkeklerin bu durumdan rahatsız olmadıklarını göstermektedir. Bu bağlamda 4977 erkek ile görüşülen yeni bir çalışmada topluluğun %23'ü ED tarif etmiş ve %26'sı bunun için hekimi ziyaret etmiştir. Tüm bunlar ED başlangıcı ve tedavi talebi arasındaki sürede ciddi gecikmeye neden olabilmektedir.

Bu çalışmada eğitim durumunun ilk tedavi talebindeki gecikmeye ve PDE5İ kullanımındaki uyumsuzluğa etkisi ele alınmaktadır. ED başlangıcında olup PDE5İ kullanmamış 302 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yaşları, eğitim durumları, ilişki durumları ve tedavi talep etmeden ne kadar süre öncesine kadar ED mevcut olduğu kaydedilmiştir. ED'nin ciddiyetini saptamak için Erkek Cinsel Sağlık Göstergesi sorgulaması (SHIM) doldurulmuştur.

Çalışmanın birincil hedefi başvurudaki gecikmeler için eğitim seviyesi farkını belirlemektir. Eğitim durumuna göre ilk ve ortaokul mezunları düşük seviye; lise ve üniversite mezunları ise yüksek seviye olacak şekilde sınıflandırılmıştır. İkinci hedef ise farklı eğitim seviyelerinde PDE5İ tedavisine uyum konusundaki farklılığı saptamaktır. Yüksek eğitilmişler düşük eğitilmişlere göre daha uzun gecikme süresine sahiptir. Yaş, ilişki durumu ve SHIM puanlamasına göre ise gecikme sürelerinde kayda değer fark yoktur. Ortalama başvuru süresi 24 aydır ve hastalar bu süre zarfında ve sonrasında başvuranlar olarak ikiye ayrılmışlardır. Yüksek eğitilmişlerin çoğu tedavi talebinde bulunmak için 24 aydan daha fazla; düşük eğitilmişlerin çoğu ise daha kısa süre beklemişlerdir. Yirmidört aydan daha kısa süre gecikenlerde SHIM puanlaması belirgin olarak yüksektir. Yaş ve ilişki durumu açısından ise bu iki

grup arasında anlamlı fark yoktur. Çok değişkenli analizlerde ise sadece SHIM skoru ile gecikme süresinin kısalığı orantılıdır.

Toplam 231 hastalık grup 9 aylık PDE5İ devamlılığına göre ikiye ayrılmışlardır. Yaş, gecikme süresi ve ilişki bakımından gruplar arasında fark yoktur. Eğitim seviyesi yüksek grup, düşük olana göre PDEİ'ye daha fazla uyum göstermiştir. Ayrıca uyumlu hastalar daha yüksek SHIM puanına sahiptirler. Çok değişkenli analizlerde ise sadece SHIM puanı ile uyumluluk orantılıdır.

Çalışmada eğitim durumunun başvurudaki gecikme ve PDE5İ uyumunda anlamlı fark oluşturan bir değişken olduğunu iddia edilmiştir. Sonuç olarak, yüksek eğitim düzeyli erkeklerin hekime daha geç başvurduğunu gösterse de bu tez çok değişkenli analizler ile desteklenmedi. Eğitim durumu ve başvurudaki gecikme ilişkisini açıklamak zor olacaktır çünkü cinsel işlevler bir çok sosyal faktörden etkilenir. Yüksek eğitilmiş erkek hayatın farklı yönlerini önemseyebildiği gibi vücudunun daha hayati bölümlerindeki sağlık sorunlarını daha fazla ciddiye alıyor olabilir. Çalışma daha ciddi ED'li hastaların bunu hekime daha az aktardığını göstermiştir.

Bu çalışmada yüksek eğitilmişlerin düşük eğitilmişlere oranla PDE5İ'ye daha fazla uyumu görülmüştür. Çeşitli çalışmalarda sildenafil kullanımına devamlılık 2 yıl sonunda %50'lere düşmektedir. Düşük eğitilmiş erkeğin tedavi prensiplerini anlamakta güçlük çekmesi bunun sebebi olabilir.

Veriler ED'li hastalarda diğer değişkenler de hesaba katılınca eğitim seviyesinin gecikme süresini belirlemede tek başına bağımsız bir faktör olmadığını göstermiştir. Yüksek eğitilmiş hastalar PDE5İ'ye yüksek uyum gösterse de eğitim durumu PDE5İ uyumu için belirsiz bir göstergedir. Bu sonuçların arkasındaki sosyal temelleri açıklamak için daha fazla çalışma gerekmektedir. Yüksek eğitim

durumlu erkeklerin hekime daha kapalı olmasından dolayı, dahili problemlerin sorgulanması esnasında ED de araştırılmalıdır. Düşük eğitilmiş erkeğe ise uzun dönem danışmanlık verilmesi hedeflenmelidir.

Çeviri:**Dr. İbrahim Üntan¹, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Gökçe²****¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD****²Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Üroloji AD,**

Radyoterapi ve infertilite ilişkisinin değerlendirilmesi

Doç. Dr. Fikret Erdemir¹, Dr. Doğan Atılgan¹, Doç. Dr. Sadık Görür²

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tokat

²Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Hatay

Kişilerin ve partnerlerinin sosyal yaşamı ve ruh sağlığını ciddi olarak etkilediği bilinen infertilitenin çiftler arasındaki görülme oranı yaklaşık %10-15 kadardır (1). Enfeksiyonlar, varikozel, immünolojik, seksüel ve genetik faktörler, konjenital anomaliler, hormonal bozukluklar ve inmemiş testis gibi durumların infertiliteye yol açtığı bilinmesine rağmen olguların yaklaşık olarak %75'inde belirgin bir etiyolojik neden ortaya konulamamaktadır (2). Yukarıda sözü edilen bu faktörler, ancak hasta karşımıza geldiği zaman ortaya konulan ve öncesini bilemediğimiz sebeplerdir. Bu nedenlerden farklı olarak günümüzde modern tıbbin içinde yer alan radyoterapi uygulamalarının baştan itibaren infertiliteye neden olabileceği bilinmektedir.

Atomlar, içerisinde bulunan proton ve nötronların dengeli olduğu yapılardan oluşmaktadır. Sözkonusu bu dengenin bozulmasına bağlı olarak ortaya kararsız bir atom çıkmaktadır. Doğadaki bütün kararsız yapılar gibi atomlar da kararlı hale geçmeye çalışır ve bu sırada etrafına ışımlar yapmaktadır.



Resim 1: Wilhelm Conrad Roentgen (3).

dırlar. İşte atomların kararlı hale geçmeye çalışırken etraflarına yaydıkları ışınlar “radyasyon” adı verilmektedir. Bu ışınlar ilk kez 1895 yılında Alman fizikçi Wilhelm Conrad Roentgen tarafından keşfedilmiş olup (Resim 1) aynı bilim adamı tarafından henüz özelliklerini bilmediği bu ışına X-ışınları ismi verilmiştir (3). Bu tarihten sonra Avrupa ve Amerika’da tanı amacıyla kullanılan bu ışınlar, keşfinden birkaç yıl sonra tedavi amacıyla da kullanılmaya başlanılmışlardır.

Radyasyonun biyolojik yapılar tarafından absorbe edilmesiyle atom çekirdeği etrafında dönen elektronların daha yüksek enerji düzeyine geçmeleri olarak adlandırılan eksitasyon ve elektronların yörüngeden koparılması olarak adlandırılan iyonizasyon olayları meydana gelmektedir. Radyasyon, cep telefonları, ultraviyole ışınlar, radyo ve televizyon vericileri ile bilgisayarlar gibi yapılardan bize ulaşan iyonizan olmayan radyasyon ile tedavide kullanılan X-ışınları gibi iyonizan radyasyonu kapsamaktadır (4). İşte hücre içerisindeki moleküllerde iyonizasyona neden olan radyasyon bu X-ışınlarıdır. Yüksek enerjili foton olarak bilinen ve kütlesi olmayan X-ışınları elektromanyetik radyasyon olarak da adlandırılmaktadırlar ve sözkonusu bu ışınlar lineer akseleratörlerle elektriksel olarak elde edilirler. Radyasyonun madde içerisinde geçerken çevreye bıraktığı enerjiye “lineer transfer” adı verilir. Elektronlar doku içerisinde geçerken enerjilerini çok kısa bir mesafe içerisinde kaybettiklerinden sadece yüzeysel tedavide kullanılmaktadırlar. Buna karşılık X-ışınlarının proton, nötron ve alfa partiküllerine göre lineer enerji transferleri düşük olup daha derin dokulara ulaşabilirler (5).

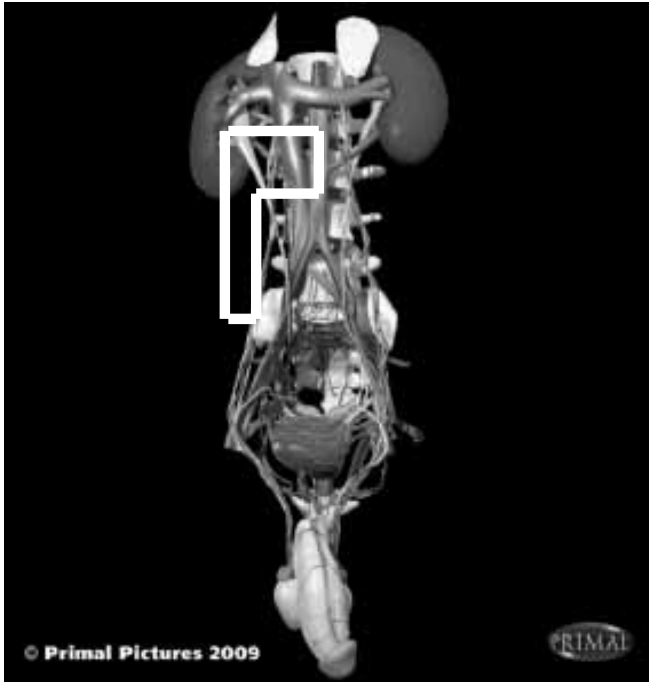
Radyasyon tedavisindeki temel amaç sınırsız klonojenik bölünme özelliğine sahip tümör hücrelerini öldürmektir. Bunu yaparken asıl amaç, hücrede DNA (Deoksi ribonükleik asit) hasarı oluşturmaktır. Yapılan çalışmalarda X-ışınları gibi iyonizan radyasyonun biyolojik etkisinin DNA’da meydana getirdiği değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Radyasyonun ortamdaki oksijen bileşikleriyle etkileşmesi reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkması-

na ve oluşan serbest oksijen radikalleri de DNA'ya enerji transferine, zincir yapısında kopmaya ve kırıklara neden olarak DNA'da tamir edilemeyecek geri dönüşümsüz hasarlar oluşturup hücre ölümüne neden olmaktadır (6). Ancak, dokuların ve hücrelerin radyasyona olan cevabı farklıdır. Genel bir yaklaşım olarak şunu söyleyebiliriz; radyasyon en çok hücrenin DNA'sına etki etmektedir. Çoğalmakta olan hücrelerde mitoz daha fazla olmaktadır. Dolayısıyla mitoz gösteren hücrelerde DNA oluşumu daha fazladır. O halde radyasyon en çok bu hücrelere etki etmektedir. Burada çoğalma sırasında neden bu hücrelerin DNA'larının etkilendiği konusunda tam bir görüş birliği olmamakla birlikte hücrenin mitoz fazında DNA'ların histon gibi yapılarından ayrılarak çıplak hale gelmelerinin radyasyona karşı daha duyarlı olmalarına neden olduğu düşünülmektedir. Mitoz gösteren hücreler radyasyona en duyarlı hücreler olduğu için mitozun en fazla görüldüğü, yani çoğalmanın en fazla olduğu hücreler radyasyondan en fazla etkileneceklerdir. Yukarıdaki düşünceden hareketle hepatosit, eritrosit, kas hücreleri, tükrük bezi epiteli ve nöronlar gibi gelişimini tamamlamış ve mitotik aktivitesi oldukça az olan olgun hücrelerin radyasyondan daha az etkilendiği, buna karşılık endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi gelişmekte olan hücrelerin orta düzeyde etkilendikleri ve prekürsör hücrelerin de en fazla etkilendiği bilinmektedir (7,8). Prekürsör hücreler immatür hücreler olarak da bilinen ve henüz olgunlaşmamış olan hematopoetik kök hücreler, intestinal kripta hücreleri ve spermatogoniumlar gibi öncül hücrelerdir. Testiste seminifer tübül içinde bulunan bazal hücrelerde spermatogoniumlardan spermatozoid ve daha sonrada spermatozoid oluşmaktadır. Buna göre, testiste en genç hücre spermatogonium olduğu için radyasyondan en fazla etkilenen hücre spermatogoniumlar ve en az etkilenen hücrede spermatozoidler olacaktır.

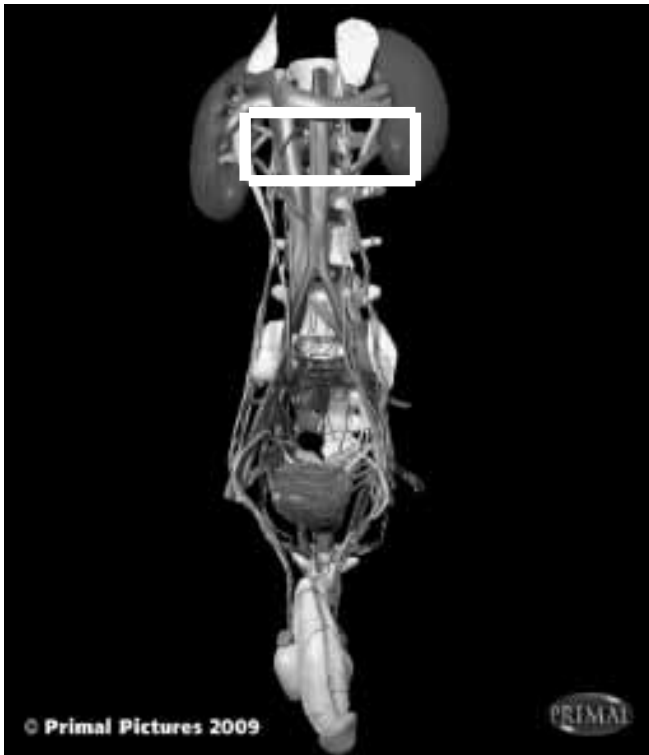
Radyasyonun kardiyovasküler sistem, pulmoner yapılar, nöronal yapılar ve böbrekler üzerine olan yan etkileri gibi erkek reproduktif sisteminde semen parametrelerine olan etkisinin de doza bağlı olduğu bildirilmektedir. Radyasyona oldukça duyarlı olan germinal epitelyum için hangi radyasyon dozunun ne kadar etkilediği konusunda kesin bir sınır bulunmamaktadır. Buna göre, 0.2 Gy radyasyon dozu bile sperm parametrelerini etkileyebilmekte olup, 0.2 Gy ve altındaki değerlerde FSH düzeylerinde etkilenmenin minimal olduğu bildirilmektedir. Literatür incelendiğinde standart bir skala yapılmamış olmakla bir-

likte, genel olarak 0.2-0.5 Gy arasındaki etkilenmenin minimal, 0.5-1.5 Gy arasındaki etkilenmenin orta düzeyde ve 1.5 Gy üzerindeki dozlarda ise etkilenmenin yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir (8-10). 1986 yılında maymunlarda yapılan bir çalışma 1 Gy ve üzerindeki radyasyon maruziyetinin bütün B tipi spermatogonileri bozduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada, 17 günde tüm spermatozoidlerin ve 31 günde de tüm spermatozoidlerin kaybolduğu ortaya konulmuştur (11). Ayrıca Rowley ve arkadaşları, insanlarda B tipi spermatogoniumların, radyasyona A tipi spermatogoniumlardan daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir (12). Kalıcı infertilite için net bir doz aralığı olmasa da genel kabul edilen yaklaşım 1.2 Gy ve üzeridir. Bu dozdan itibaren spermatogenezin geri dönmesi oldukça zordur (13). Bu bilgiler ışığında testise yansıyan radyasyon dozunun özellikle de 2.5 Gy üzerinde olmasının ciddi ve kalıcı hasar oluşturabileceği anlaşılmaktadır. Burada 1 Gy'in 100 cGy'e eşit olduğunu, 1 cGy'inde 100 rad olarak bilinen radyoloji dozuna denk geldiğini hatırlatmak gerekmektedir (14). Klasik radyolojik tetkiklerle bir kerede alınan doz 0.001 Gy'den daha düşüktür.

Radyoterapi, hastalığın bulunduğu organ ve çevresine verilen alanla yakın ilişkilidir. Buna göre, radyasyon testise ya doğrudan gelmekte ya da yansıyan radyasyon şeklinde ulaşmaktadır. Retroperitoneal alan ve batın içi gibi vücut bölgeleri, radyoterapinin yoğun olarak uygulandığı alanlardır. Üriner sistemde, testis tümörlerinin lenf nodu tutulumuna bağlı olarak bu bölgeye radyoterapi uygulanmaktadır. Retroperitoneal bölgede testis tümörlerine bağlı olarak yapılan radyoterapi hokey sopası veya köpek bacağı denilen tarzda (Şekil 1) ya da sadece üst retroperitoneal bölgeyi kapsayacak şekilde (Şekil 2) uygulanmaktadır (15). Buna göre hokey sopası şeklinde uygulanan radyoterapiyle testislerin almış olduğu radyasyon dozu daha fazla görünmektedir. Aslında burada, testislerin korunup korunmaması biraz daha önem kazanmaktadır. Radyoterapi yapılacak zaman testisler çelik bariyerlerle korunduğunda testislerin alacağı doz 0.5 Gy gibi testisleri minimal etkileyecek dozda iken, korunma yapılmadan uygulandığında bu doz miktarı 1.7 Gy'e kadar çıkabilmektedir. Bununla ilişkili olarak, paraaortik ve ipsilateral iliak lenf nodunu içine alan hokey sopası şeklindeki radyoterapilerde alınan ortalama radyasyon dozu testisler için 0.32-0.55 Gy arasında değişirken, sadece paraaortik radyoterapi alanlarda 0.09-0.25 Gy arasında bildirilmektedir (16). Bu arada pelvik ya da retroperi-



Şekil 1: Hokey sopası radyoterapi (100)



Şekil 2: Paraaortik radyoterapi (100)

toneal radyoterapinin %12 oranında üriner sistemi etkilediğini ve bunun renal hasar, üreteral fistül, mesane yaralanması, üretral darlık ve erektil disfonksiyon şeklinde olduğunu da hatırlatmakta fayda bulunmaktadır.

Bu genel bilgilerden sonra hangi hastalıkta ne kadar radyoterapi verildiğinin bilinmesi genel tablonun görül-

mesi açısından önemli olacaktır. Pelvik bölgeye testis kanserleri dışında rektum ve prostat kanseri nedeniyle de radyoterapi yapılabilmektedir. Bundan başka, Hodgkin lenfoma, tiroid kanserleri ya da kranial tümörler gibi vücudun üst bölgelerine verilen radyoterapinin de erkek üreme sistemini olumsuz olarak etkileyebileceği bildirilmektedir. Rektum kanseri nedeniyle pelvik bölgeye uygulanan radyoterapiye bağlı olarak testislere ulaşan fraksiyone dozun 1.6 Gy düzeyine kadar çıkabileceği bildirilmektedir. Bir çalışmada ortalama yaşları 55.2 yıl olan rektum kanserli 11 olgu değerlendirilmiş olup testise ulaşan kümülatif radyasyon dozunun 3.56 Gy olduğu ve bu tedavi sonrası LH ve FSH oranlarının sırasıyla %350 ve %185 oranlarında arttığı bildirilmektedir (17). Yine prostat kanseri nedeniyle yapılan eksternal radyoterapiyle testislere ulaşan dozun 1.96 Gy kadar olacağı bildirilmektedir (18). Bu dozlar, testislerde kalıcı ve ciddi hasar yapan değerlerin üzerindedir. Prostat kanserine bağlı alınan brakiterapi sonrası ise testise ulaşan radyasyon dozu 20 cGy'yi geçmediği için spermatogenezin minimal düzeyde etkilendiği bildirilmektedir (19).

Bununla birlikte, buradaki en önemli sorulardan birisi de, yukarıdaki tanılara bağlı olarak radyoterapi alan olgulardan kaçının bu durumun önemli olduğudur. Yapılan çalışmalarda olguların ancak %3.7'sinin bu durumdan dolayı endişe duyduğu ve kaygı duyan bu grupta daha çok 50 yaş altı olan olgulardan oluştuğu anlaşılmaktadır. Bu tür olguların daha önce çocuk sahibi olmalarının bir etken olabileceği düşünüldüğü gibi, araştırma gruplarındaki olgular için erektil disfonksiyon ve yaşam kaygılarının fertiliteden daha fazla öne çıktığı görülmektedir (20). Buna göre, kanser tedavisi ya da yaşam kaygısı kişilerin fertilitte düşüncelerini değiştirebilmektedirler. Bununla ilgili olarak 2007 yılında kadınlarda yapılan bir çalışmada bile hematolojik malignitesi olan kadınlarda infertilitenin %26 oranında kaygı oluşturduğu belirtilmektedir (21).

Rektum, prostat ve testis tümörleri dışında pek çok kanser türüne bağlı olarak yapılan radyoterapinin testisleri olumsuz olarak etkilediği yukarıda belirtilmişti. Bununla ilişkili olarak Tichelli ve arkadaşlarının lösemi nedeniyle toplam vücut radyoterapisi verilen 118 olguyu inceledikleri çalışmalarında, erkek olguların büyük çoğunluğunda azospermiyle giden kalıcı infertilite olduğu bildirilmektedir (22). Lösemiye bağlı olarak uygulanan toplam vücut radyoterapisinin semen parametrelerinde %80'lere varan oranlarda ağır ve kalıcı hasar oluşturduğu pek çok çalışma-

da ortaya konulmuştur (23). Tiroid kanseri nedeniyle de intravenöz yolla radyoyodin olarak bilinen radyasyon tedavisi uygulanmaktadır. Farklı sonuçları olmakla birlikte, bu tedaviyle testislerin alacağı radyasyon dozunun ortalama 0.064 Gy civarında olduğu ve bunun da önemsenmeyecek düzeyde olduğu belirtilmektedir (24). Wichers ve arkadaşlarının tiroid kanseri tanısıyla radyoyodin tedavisi alan 25 erkek olguyu inceledikleri çalışmalarında, tedaviye bağlı olarak 3-6. aylarda tüm hastalarda FSH düzeylerinin arttığı ancak 18 ayda bu değerlerin tamamen normale döndüğü bildirilmektedir (25). Tiroid kanseri nedeniyle radyoyodin I131 verilerek incelenen 122 erkek olgunun incelendiği bir başka çalışmada ise, testislere ulaşan radyasyon dozunun 6.4 cGY kadar olduğu ve olguların bir kısmında geçici FSH yükselmesi saptansa da 9 aylık sürede tamamının normal seviyelere döndüğü ve dolayısıyla bu tür olgularda kalıcı infertilite probleminin yaşanmayacağı ileri sürülmüştür (26). Benzer şekilde tiroid rahatsızlığı nedeniyle aynı tedavinin verildiği 52 olgunun incelendiği bir başka çalışmada da FSH yükselmelerinin olduğu, LH seviyesinin %9.6 oranında arttığı ancak 18 ayda bütün olguların normale döndüğü belirtilmektedir (27).

Radyoterapiye bağlı olarak etkilenen semen parametreleri tedavi bittikten sonra geriye dönebilmekte ve bu geri dönüşün uygulanan radyasyon dozu ve süresiyle ilişkili olduğu bilinmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Uygulanan radyasyon dozu ile sperm parametrelerindeki etkilenme ve geri dönüşüm zamanı arasındaki ilişki.

Doz (Gy)	Etki	Geri Dönüşüm Zamanı
0.15-0.20	Minimal etki	-
0.20-0.50	%20-60	6-8 ay
0.50-1.00	%50-80	8-14 ay
1-2	%90-100	12-24 ay
2-4	%100	>24 ay
>4	%100	>5-12 yıl

Radyoterapi alan erkeklerde bu tedaviye bağlı olarak sperm sayısındaki azalma doza bağlı olmak üzere 60 ile 80. günlerde başlamakta ve 6. aya doğru belirgin hale gelmektedir. Radyoterapi sonrası, uygulanan dozla ilişkili olmak üzere, spermatogenezin geriye dönme süresiyle ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir. Toplam 100 rad ve altında doz alınması durumunda, komplet spermatogenezin geri dönmesi 18 ayda olurken, 300 rad radyoterapide 30 ay içinde ve 600 rad radyoterapi uygulanması sonrasında da 5 yıl içinde olmaktadır (28). Testise gelen fraksi-

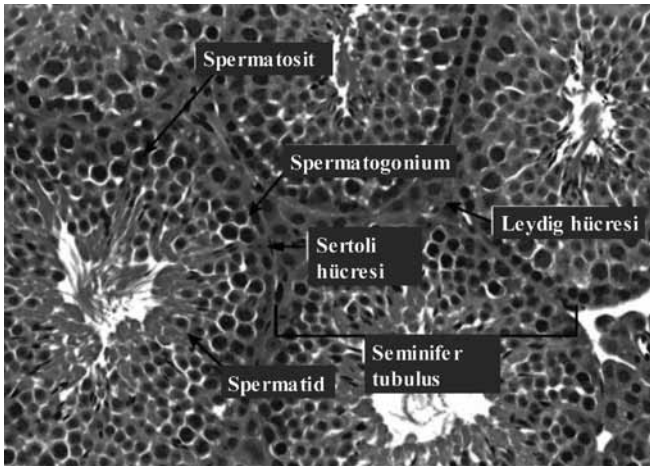
yone dozun 1000 rad ve üzerinde olması ise kalıcı sterilite yapmaktadır (29). Literatürde farklı sonuçlar olmakla birlikte radyoterapi sonrası spermatogenezin geriye dönüş zamanının genellikle 12-24 aylar arasında olduğu anlaşılmaktadır. Buna karşın, radyoterapi tedavisi sonrası 14 yıla kadar olan zamanda bile spermlerin ejakülatta ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (30). Burada unutulmaması gereken bir nokta da radyoterapi görmüş olgularda semen parametreleri incelenirken bu olgularda özellikle testis tümörü olan hastalarda semen parametrelerinin ancak %22-63'ünün normal standartlarda olduğu gerçeğidir. Dahası, tek taraflı testis kanseri olan olguların yapılan biyopsilerinde olguların karşı taraf testisinin de etkilendiği ortaya konulmuştur (7,31,32). Bunun da nedenleri; hormonal imbalans, tümör hücrelerinden aşırı HCG (Human Chorionic Gonadotropin) salgılanması, germ hücre hasarı, sitokinler, sperm DNA hasarı, katabolizma artışı, malnütrisyon, stres ve hipofizer bozukluk olarak belirtilmektedir (33). Yine lösemi ve Hodgkin lenfoma gibi hematolojik malignitesi olan olgularda semen parametrelerinin %70'e varan oranlarda bozuk olabileceği bildirilmektedir (34,35).

Yukarıda bahsedilen oranların pratikteki anlamı, radyoterapi alan maligniteli hastalarda işlem sonrası semen parametrelerinin değerlendirilmesi sırasında bir kısım hastada zaten bozuk olabilecek semen analizinin tamamen radyoterapi tedavisine bağlanmaması gereğidir. Literatürde testise uygulanan radyoterapinin 1.5 Gy üzerinde olmasıyla spermatogenezin kısmen geri dönebileceği ve <1 Gy olduğunda ise tamamen geri dönebileceğinin belirtilmesine rağmen, radyasyon tedavisi öncesindeki gibi sperm sayısına ulaşma 5 yıllık dönemde %14 civarında iken bu oran 9 yıllık dönemde %49 kadar olmaktadır. Kanser tedavisi sonrası sperm sayısı etkilenmekte ve buna bağlı olarak FSH seviyeleri artmaktadır. İkinci yılda ise FSH seviyeleri gerilemektedir. Buna göre, Kader ve arkadaşları 20 olguluk çalışmalarında ikinci yılın sonunda FSH seviyeleri düşmeyen olgularda infertilite riskinin daha yüksek olduğunu bildirmekteler (36).

Bu arada, sadece retroperitoneal ya da pelvik alan değil kranial bölgenin de bu bölgeyi ilgilendiren hastalıklar dolayısıyla radyoterapiye maruz kalmasının hipotalamus ve hipofizer yapılar üzerinde FSH, LH ve GnRH gibi fertilitede önemli olan hormonların yapısı ve salınımını bozarak infertiliteye neden olacağı bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda, kranial bölgeye uygulanan radyoterapinin

semen parametrelerini olumsuz olarak etkilemediğinin belirtilmesine rağmen bazı çalışmalarda da bunun tam aksine intrakraniyal radyoterapinin fertilité üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmektedir (37,38). Kraniyal radyoterapinin fertilité üzerine olumsuz olduğunu belirten çalışmalarda radyoterapi dozunun ancak 35-40 Gy ve üzerinde olmasıyla bu etkinin ortaya çıkabileceği ortaya konulmaktadır. Byrne ve arkadaşlarının çalışmasında, lösemi nedeniyle kraniyal radyoterapi gören olguların kontrol grubuna göre gebelik oranlarının farklı olmadığı, buna karşın 10 yaş öncesi radyoterapi görenlerde ileri yaşlarda gebelik oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu bildirilmektedir (39). Nygaard ve arkadaşlarının Danimarka, İsviçre, İzlanda ve Norveç'i içine alan bir çalışmasında, lösemi nedeniyle 1985 yılında tedaviyi tamamlayan 981 olgu içinde 1991 yılında 18 yaşını geçen ve nüks görülmeyen 299 olgunun incelenmesiyle kraniyal bölgeye 18-24 Gy dozunda radyasyon gören olguların fertilitelerinin sonraki yıllara göre radyoterapi görmeyen kontrol grubuna göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (40). Yukarıdaki çalışmada myeloid lösemi tedavisi gören ve takibi yapılan 8 olgunun hiçbirisinin baba olamadığı bildirilirken, 131 ALL'li olgunun sadece 4'ünün gebeliği sağlayabildiği belirtilmektedir.

Radyoterapi, testiste sadece Sertoli hücrelerini değil aynı zamanda Leydig hücrelerini de olumsuz yönde etkilemektedir (Resim 3).



Resim 3: Normal testis dokusunun histolojik kesiti (99).

Leydig hücreleri ve radyoterapi ilişkisinin nispeten daha geri planda kalmasının nedeni, bu hücrelerin radyoterapiye oldukça dirençli oluşlarıdır. Her ne kadar düşük doz-

larda bile Leydig hücrelerinin radyoterapiden etkileneceği bildirilmiş olsa da, asıl ve kalıcı etkinin ancak 20 Gy ve üzerinde olduğu konusunda görüş birliği bulunmaktadır (8,41). Buna göre, bu radyasyon seviyesinin üzerindeki maruziyet durumunda testosteron düzeylerinin ciddi ve kalıcı olarak azalacağı belirtilmektedir. Toplam 42 olgunun incelendiği bir çalışmada karsinoma in situ için 0.5-2 Gy arasında değişen fraksiyone dozlarda radyoterapi uygulanmasının yüksek LH ve değişmemiş testosteron düzeyleriyle birlikte olduğu saptanırken, 1.4-2 Gy arasında %43 (n=18) oranında androjen replasman tedavisi yapıldığı bildirilmektedir (42). Abdominopelvik radyoterapi uygulamalarında en fazla radyasyon rektum kanserinden alınmaktadır. Rektum kanseri için 50 Gy radyoterapiyi takiben 12 ayda (testiküler doz 0.7-8.4 Gy arası) FSH seviyesinde yükselme %85, testosteron seviyesinde azalma %22 oranında bildirilmiştir (42). Yaş ortalaması 55.2 yıl olan rektum kanserli 11 olgunun incelendiği bir çalışmada ise, radyoterapiye bağlı testise ulaşan ortalama kümülatif dozun 3.56 (0.7-8 Gy) Gy olduğu ve takip süresi içinde testosteron seviyelerinin %78 oranında azaldığı bildirilmektedir (17). Rektum kanseri nedeniyle 45-60 Gy pelvik radyoterapi alan olgularda testise yansıyan dozun 3.7-13.7 Gy arasında olduğu ve bu olgularda 46 haftalık sürede testosteron seviyelerindeki azalmanın %25 civarında olduğu belirtilmektedir (43). Kjersti ve arkadaşlarının rektal kanser tanısıyla radyoterapi uygulanan olguları radyoterapi uygulanmayan hastalarla karşılaştırdıkları çalışmalarında, radyoterapi uygulanan gruptakilerin %27'sinde radyoterapi uygulanmayan hastaların ise %10'unda testosteron seviyelerinin normal referansların altında olduğu belirtilmektedir (44). Pacini ve arkadaşları, tiroid kanseri nedeniyle verilen radyoiodin tedavisinin testosteron seviyesini değiştirmediğini, buna karşın, tekrarlayan dozlarda verilmesinin 103 hastanın 4'ünde kalıcı FSH yüksekliği oluşturduğunu belirtmektedir (45). Puberte öncesi dönemdeki Leydig hücre duyarlılığının puberte sonrası döneme göre daha fazla olduğu da belirtilmektedir. Toplam 20 Gy üzerindeki radyasyon değerlerinde etkilenen Leydig hücrelerindeki geriye dönüş 30 ayda yavaş yavaş olmaktadır.

Tedavi

Geçmiş yıllara bakıldığında, onkoloji hekiminin temelde hastanın sağkalımına ve benzer şekilde hastanın da kendi yaşamının devamına odaklandığı anlaşılmaktadır

(46). Ancak bu durum, son 2 dekatta erken tanı, radyolojik yöntemler ve tedavi olanaklarının gelişmesine bağlı olarak hastanın yaşamının tamamen kurtulmasına olanak sağlanmasıyla değişmeye başlamıştır. Aynı şekilde, maligniteli hastalar için uygulanan radyoterapi şekli ve uygulama biçimindeki gelişmeler de sağkalm avantajları sağlamıştır. Yukarıdaki bilgilere paralel olarak Hollanda'da son 20 yılda kanser tedavisi görüp takip edilen olguların sayısının yaklaşık 2 kat arttığı, malignitesi olan her 700 gençten birinin tedavi sonrası kür sağladığı, 15 yaş altı tümörlerde tedavi sonrası 5 yıllık yaşamın %75'lere, 15-54 yaş arası 5 yıllık sağkalmın ise %61'lere kadar çıktığı görülmektedir (47). Ayrıca, biz ürologlarla ilgili olmak üzere, son 15 yılda sıklığı iki katına çıkan testis tümörlerinin özellikle fertil dönem olarak bilinen 25-35 yaş arasında görüldüğü ve metastatik hastalıkta dahi olguların tedaviyle 1970'li yıllarda bildirilen %10'luk kür şansının 1990'lı yıllardan sonra %70-90'lara kadar ulaştığı görülmektedir (48). Bu bilgiler ışığında literatür gözden geçirildiğinde, her yıl dünyada ortalama 8 milyona yakın insanın yaşamını kaybetmesine neden olan kanserler içerisinde testis kanseri, Hodgkin lenfoma ya da lösemi gibi kanserlerde tedavi sonrası kür oranlarının %90'lara kadar çıkabileceği bildirilmektedir (49,50).

Buna göre, bu tür olguların yavaş yavaş normal bir yaşam düşünmeye başlayabilecekleri ve sağkalm dışında fertiliteleri üzerine odaklanabilecekleri düşünülebilir. Peki bu olgular tedavi sonrası ne zaman gebeliği düşünmelidirler? Yapılan çalışmalar sonucunda radyoterapi sonrası konjenital anomali sıklığında artış olmadığı gösterilse de, kromozomal hasarlar olabileceğine ait çalışmalar da bulunmaktadır. Tümörlerdeki nüksün tedavi sonrası en sık ilk 2 yılda görüleceğinin bildirilmesinden dolayı radyoterapi tedavisi sonrası 1-2 yıl gebe kalınmaması önerilmektedir (2).

Radyoterapi alan olgularda tedavi sonrası kalıcı sterilite oranı %15-30 olarak bildirilmekte olup (2-4), çalışmalara göre radyoterapi gören her olgunun gebe kalınamayacağı yönündeki düşüncenin doğru olmadığı anlaşılmaktadır. Norveç Testis Çalışma Grubu, kanser tedavisi sonrası gebelik deneyenlerin oranını %15-30 olarak belirtirken, 1980-1988 yılları arasında %63 olan gebelik oranlarını tedavi yöntem ve biçimlerinin değişmesiyle 1989-1994 yılları arasında %80 olarak vermektedir (51). Nalesnik ve arkadaşlarının çalışmalarında ise, testis kanserine bağlı

olarak yapılan radyoterapi sonrası olguların %64'ünde gebelik sağlandığı belirtilmektedir (52). Yine, tiroid kanseri nedeniyle radyoyodin tedavisi alan 122 olgunun incelendiği bir çalışmada ise, 59 (%48.36) olgunun baba olduğu belirtilmektedir (53). Bu arada radyoterapi gören olgularda çocuk sahibi olma isteğinin normal popülasyona göre daha düşük olduğu da anlaşılmaktadır. Bununla ilişkili olarak Santoni ve arkadaşları, evre I testiküler seminom nedeniyle radyoterapi alan 246 olgunun fertilitite durumlarını değerlendirmiş ve 155'inin (%63.01) ailesiyle mutlu olduğu için ve 9'unun (%3.65) ise eşzamanlı başka hastalığı olduğu için çocuk sahibi olmayı istemediğini bildirmiştir (54). Aynı çalışmada, paternitenin 73 (%29.67) olguda gözlemlendiği anlaşılmaktadır. Benzer şekilde Malas ve arkadaşlarının testis tümörü nedeniyle paraaortik ve ipsilateral iliak lenf nodlarına radyoterapi (Hokey sopası) yapılan olguları inceledikleri 50 olguluk çalışmalarında, 11 olgunun tedavi öncesi infertil olduğu, 23 olgunun fertilitateyi istemediği ya da uygun olmadığı belirtilirken, kalan 16 olgu içinde tedavi sonrası gebelik oranı %68.75 olarak belirtilmektedir (55). Bu çalışmada, testislere ulaşan radyasyon dozunun 2 Gy ve altında olduğu da bildirilmektedir.

Almanya'da çocuk ve adölesanlardan oluşan 752 olgunun incelendiği bir diğer çalışmada, araştırmanın yapıldığı sırada 18 yaş ve üstü toplam 120 olgunun çalışmayı yanıtladığı ve olguların %77'sinin çocuk isteğine sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada çocuk sahibi olmak istemeyenlerin nedenleri; henüz erken olması (%67), doğacak çocuklarında kanser olacağı korkusu (%9) ve kanser nüksünden korkma (%6) olarak bildirilmiştir. Normal toplumda çocuk sahibi olma isteği %90 olarak düşünüldüğünde kanser hastalarında belirtilen yukarıdaki oranların nispeten daha düşük olduğu anlaşılabacaktır (56).

Radyoterapi sonrası spermatogenezin geri dönmesiyle birlikte, olguların bir kısmı spontan olarak, bir kısmı da yardımcı üreme yöntemleri kullanılarak gebelik sağlamaktadırlar. Bununla birlikte, radyoterapi sonrası her olgu spontan olarak ya da radyoterapi sonrası semende saptanan spermilerin kullanıldığı yardımcı üreme yöntemleriyle gebe kalamamaktadırlar. Bununla bağlantılı olarak Huyg ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, seminom nedeniyle paraaortik ve ipsilateral iliak bölgeye 0.2 Gy radyoterapi alan toplam 171 olgu gebelik açısından değerlendirilmiştir. Buna göre bu olgular içinde tedavi öncesi

%91.2 olan spontan gebelik oranlarının tedavi sonrası %67 olduğu belirtilirken, olguların %12.7'sinin de saklanan spermle gebelik sağladığı bildirilmektedir (57).

Yukarıda da belirtildiği gibi radyoterapi sonrası gebe kalamama oranlarının çiftler arasında bilinen klasik %10-15'lik infertilite oranlarından belirgin olarak yüksek olduğu ve bu durumun giderilmesinde de sperm saklanması son derece önemli olduğu bildirilmektedir. Kriyoprezervasyon olarak bilinen spermelerin dondurularak saklanması ilk olarak veteriner hekimler tarafından 1945 yılında uygulanmış olup insanlara 1950 yılında adapte edilerek 1954 yılında ilk gebelik elde edilmiştir (58). Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları fertilité döneminde olup kanser nedeniyle radyoterapi, kemoterapi ya da cerrahi tedavi görece her olguda spermelerin saklanması önerilmesi gerektiğini bildirmektedir. Bu önerilere rağmen hemen belirtmek gerekirse, kanser tedavisi görece olan olguların ancak %25-50'sinin bu durum için bilgilendirildiği görülmektedir. Mancini ve arkadaşlarının çalışmalarında, kanser tedavisi görece olguların %13'ünün tedavi öncesi fertilité açısından bilgilendirilmediği belirtilmektedir. Ancak, yaşı ile ilgili olanlarda ya da radyoterapi görenlerde bilgilendirme eksikliğinin daha fazla olduğu anlaşılmaktadır (59). Prostat kanseri nedeniyle değerlendirilen olgular inkontinans ve ED açısından bilgilendirildiklerini, buna karşın yalnızca %8.7'si, infertilite açısından bilgilendirildiklerini belirtmektedirler. Bu olgulardan %53.7'si inkontinans, %42.6'sı ED ve yalnızca %3.7'si de infertilite açısından kaygı duyduklarını ifade etmişlerdir (20). 2009 yılında yapılan bir çalışmada ise, ABD'deki doktorların çocukluk çağındaki kanser hastalarını fertilité değerlendirmesi için Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin tavsiyelerine uyarak yönlendirme oranı ancak %47 olarak saptanmıştır. Fertilité bilgilendirmesi konusunda kadın doktorların daha aktif olduğu anlaşılmaktadır (60). Anderson ve arkadaşları ise, kanser tedavisine bağlı olarak olguların %63'ünün bilgilendirildiğini bu bilgilendirmenin erkeklerde kızlara oranla daha fazla olduğunu belirttiktedirler (61).

Kanser tedavisi gören olguların bir kısmında sperm saklansa da tedavi sonrası dönemde bu spermelerin tamamının kullanılmadığı anlaşılmaktadır. Buna göre Hodgkin lenfoması olan ve tedavi öncesi spermeleri saklanan 115 olgunun sadece 33'ünde saklanan spermelerin kullanıldığı ve bunların da 11'inde gebelik sağlandığı bildirilmiştir (62). Tatiana ve arkadaşlarının ortalama yaşları 33 yıl olan

testis kanseri (%56.1), prostat kanseri (%15.3), Hodgkin lenfoma (%9.2), Non-Hodgkin lenfoma (%7.1), lösemi (%3.1) ve diğer kanserler nedeniyle (%9.2) değerlendirildikleri olgularda sperm saklama oranı %89.5 olarak belirtilmiştir. Bu olguların %20'sinin evli ve çocuklu, %28'inin evli ve çocuk sahibi olmadığı ve %52'sinin de sperm saklama sırasında bekar oldukları görülmektedir. Bu çalışmada olguların %18.4'ünün ise kendi ya da eşlerinin istemesi nedeniyle spermelerinin saklanmasını iptal ettirdiği anlaşılmaktadır (63).

Yukarıda belirtilen yüksek oranlara rağmen radyoterapi sonrası sperm kullanma oranlarının gerçekte oldukça düşük olduğu görülmektedir. Chang ve arkadaşlarının 10 yıllık sürede onkoloji hastalarını değerlendirdikleri çalışmalarında, saklanan spermelerin kullanılma oranı yalnızca %2.8 olarak belirtilmektedir (64). Chung ve arkadaşlarının testis tümörü, Hodgkin lenfoma ya da lösemi nedeniyle radyoterapi tedavisi alan 164 olguyu incelediği bir çalışmada ise, olguların tedavi sonrası %5'inin saklanan spermeleri kullandığı ve bunlar içinde iki olgunun yardımcı üreme yöntemleriyle gebelik sağladığı ve 7 olguda ise gebelik sağlanamadığı bildirilmektedir (65). Ayrıca, bir başka çalışmada, testis tümörü nedeniyle tedavi edilen 422 olgu içinde sperm saklama oranının %7 (n=29) olduğu ve saklanan spermle gebelik elde etme oranının %55.17 olduğu belirtilmektedir. Aynı çalışmada, semeni korunan ancak kullanılmayan 393 olgudaki gebelik oranı %17 olarak verilmektedir (66). Huyghe ve arkadaşlarının çalışmalarında ise saklanan spermle gebelik sağlama oranı %12 olarak bildirilmektedir (67).

Yukarıdaki veriler toparlanacak olursa, radyoterapi sonrası yardımcı üreme yöntemleri ya da saklanan spermelerin kullanılmasıyla gebelik oranlarının %22-56 arasında olduğu görülecektir. Tedavi sonrası gebelik elde etmede sperm saklamanın son derece önemli olduğu bilirse de, yukarıdan da anlaşılacağı üzere, olguların %22-67'sinde spermelerin saklandığı ve saklanan bu spermelerin ancak %7-15'inin kullanıldığı belirtilmektedir. Spermelerin radyoterapi sonrası kullanılmamasının nedeni, olguların bir kısmının spontan olarak gebeliğin sağlanması, bir kısmının radyoterapi sonrası var olan oligozoospermi durumunda in vitro fertilizasyon (IVF), intrauterin inseminasyon (IUI) ya da intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) gibi yöntemleri kullanarak gebelik sağlanması ya da yaşamlarını kaybetmeleri olarak sıralanabilir. Bu grup içerisinde, partneri olmayanları

ya da paternite istemeyenleri de ekleyebiliriz. Bu arada, radyoterapi sonrası gebelik oranları üzerine etkili birtakım faktörler ortaya konulmuş ve tedavi öncesi sperm sayısının, hasta yaşının genç olmasının ve radyoterapi dozunun düşük olmasının gebelik oranlarıyla yakından ilişkili olabileceği belirtilmiştir (68).

Onkolojik tedavi sonrası fertilitate korunmasındaki en güvenilir ve etkin yöntem gamet ya da embriyo saklanması olsa da, bu tekniklerin puberte sonrası için uygun olduğu bilinmektedir. Gerçekten de sperm saklama erişkin yaşta mümkün olabilirken, adölesanlarda ya da çocuklarda haploid gametler (spermatozoa ve spermatid) olmadığı için bu durumun önemli bir sorun teşkil ettiği anlaşılmaktadır (69). Pubertenin başlamadığı olgularda bu nedenle elektrojakülasyon, elektrovibrasyon, MESA ve TESE gibi yöntemler kullanılarak sperm saklanabilmektedir (69, 70). Bu olgulardan elde edilen sperm gelecekteki fertilitate sorununa yardım edebilecektir. Ancak, yukarıda sayılan sözkonusu yöntemlerle sperm elde edilmesi oranları konusu da farklılık göstermektedir. Buna göre, bir çalışmada Hovay ve arkadaşları, yaşları 15-18 yıl arasında değişen adölesanlarda elektrojakülasyonla 6 olgunun tamamında başarıyla (%100) sperm elde edildiğini bildirirken, değişik çalışmalarda bu oranın %50-75 arasında değiştiği anlaşılmaktadır (71). Buna göre, Bashore ve arkadaşları bu oranı ailenin reddetmesi, şiddetli hastalık ve teknik zorluk nedeniyle %48 olarak bildirmektedirler (72).

Günümüzde klasik olarak kabul edilen yukarıdaki yöntemlere ilave olarak, deneysel birtakım çalışmalar da yapılmıştır. Radford ve arkadaşları ilk kez 1999 yılında testis hücrelerinin saklanıp radyoterapi sonrası yeniden testise verilebileceğini ileri sürmüşlerdir (73). Buna göre, testis dokusunun alınarak hücre solüsyonları halinde dondurulması ve radyoterapi tedavisi sonrası yeniden testise verilerek tübüleri kolonize etmesi oldukça ilgi çekmiştir (ipsijenik germ hücre transplantasyonu). Transplante edilen stem hücreleri seminifer tübül bazal membranında yeniden rekolonize olmuş ve sonunda matür germ hücre ve komplet spermatogenezi sağlamışlardır. Böylece, hastanın kendi germ hücrelerinden doğal fertilitate elde etmek için kullanılacak doğal bir yol olmuş olacaktır. Histolojik incelemelerde grefte edilen testis dokusunda ilk elonge spermatidlerin 4 hafta sonra görüldüğü ve 3-4 ay sonra seminifer tübülslerin %20'sinin spermatidleri ihtiva ettiği gösterilmiştir (74). Yine çalışmalarda bir sıçandan alınan

testis kaynaklı hücreler diğer sıçana transplante edilirken donör hücrelerinin alıcı seminifer tübülsleri kolonize ettiği alıcıların %62.5'inde spermatogenezin olduğu gösterilmiştir (75). Bu çalışmalar hamster, domuz, keçi, buzağı, tavşan ve maymun gibi hayvanlarda da başarıyla uygulanmıştır (76-78).

Ayrıca, testis dokusunun alınarak başka bir hayvanda cilt altına verilip revaskülarize olduktan sonra spermatogenezin oluşturulması diğer bir yaklaşımdır (ksenojenik germ hücre transplantasyonu) (79). Ksenojenik transplantasyonda, hayvanlardan insanlara enfeksiyon ajanının geçişinin sözkonusu olabileceğini unutmamak gerekmektedir. Germ hücre transplantasyonunun fare ve keçilerde uygulanmasıyla gebelik sağlandığı belirtilmektedir (80). Ginsberg ve arkadaşları kanser tedavisi gören ve yaşları 3 ile 14 arasında değişen 21 çocuğun 16'sında (%76) testiküler biyopsiyle testis dokusunun alınarak saklandığını bildirmişlerdir (81). Germ hücreli transplantasyonla ilgili çalışmaların devam ettiği anlaşılmaktadır (82). Gelecekte spermatogoninin alınarak in vitro matürasyonunun sağlanması önemli sonuçlar sağlayacak gibi görünmektedir.

Geçmiş yıllarda radyoterapi görecektir olgulara tedavi öncesi GnRH analoglarının verilmesiyle spermatogenezin baskılanarak spermatogoniumların korunması ve tedavi sonrası bu supresyonun kaldırılarak gebelik sağlanmaya çalışılmasıyla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Meistrich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi, sitotoksik tedaviye bağlı bozulan spermatogenezde GnRH agonistlerinin faydalı olduğu bildirilmiştir (83). Benzer tarzda pek çok çalışmada da, hormon supresyonunun testisleri radyasyon ve sitotoksik tedaviden koruyabileceği gösterilmiştir (84-88). Her ne kadar, yukarıdaki gibi bir grup araştırmacı GnRH agonistlerinin radyoterapi ya da sitotoksik tedavi sonrası spermatogenez iyileştirme süresini kısalttığını belirtse de, bir başka grup bu yaklaşımın potansiyel hasar oluşturduğunu belirtmektedirler (89). Bir deneysel çalışmada, makak maymunlarında GnRH antagonist tedavisinin spermatogenezin iyileştirilmesini arttırmadığı ortaya konulmuştur (90,91). Yine Krause ve arkadaşları, radyoterapi ve kemoterapi yapılacak olan 20 olguya GnRH analogu buserelin verilmesiyle bir hasta hariç bütün hastalarda azoospermi görüldüğünü ve bu tedavi modelini önermediklerini bildirmektedirler (92). Sonraki yıllarda yapılan pek çok deneysel çalışma da, gonadotropin supresyonunun spermatogenezi korumadığını göstermiştir (93-95). Buna

göre, bu yöntemin kullanılmasıyla bazı çalışmalarda belirtilen ve hayvanlardan elde edilen olumlu sonuçların insanlarda sağlanamadığı anlaşılmıştır.

Radyoterapi sonrası spermatogenezi başlatacak medikal stimulan bir protokolün olmadığı görülmektedir. Literatürde 2006 yılında Jin isimli araştırmacı her ne kadar Jiaweishuiluexiandan isimli bitkisel ilacın radyoterapi sonrası azospermik olguya verilmesiyle 2×10^6 oranında sperm sağlandığını ve sağlanan bu sperm kullanılması sonucu gebelik elde edildiğini belirtse de, normal olgularda bile 14 yıla varan sürelerde spermatogenezin spontan olarak geri döneceği bilindiğinden, bahsedilen sonuç eleştirilmektedir (96). Yine 1990'lı yıllarda, radyoterapi öncesi 5-HT verilmesinin spermatogenez için önemli olduğu belirtilse de, sonraki yıllarda bu durumun etkili olduğuna dair bir kanıt oluşmadığı anlaşılmaktadır (97). Olgu sunumu şeklindeki bir çalışmada ise, pineal germinom nedeniyle eksizyon ve radyoterapi yapılan 25 yaşındaki bir olguda gelişen azospermimin GnRH analogu kullanılarak sperm elde edildiği ve bu spermelerin kullanılarak ICSI ile gebelik sağlandığı bildirilmiştir (98).

Sonuç olarak günümüzde erken tanı olanaklarının artması ve insanların sağlık konusunda daha fazla bilinçlenmesine bağlı olarak, daha fazla sağlık kuruluşlarına gitmesi nedeniyle tümörler geçmiş yıllara oranla daha erken evrelerde tespit edilmektedirler. Hem yukarıda bahsedilen nedenle hem de tedavi olanaklarının artmasıyla kür ve

sağkalım oranlarının %70-90'lara kadar çıktığı anlaşılmaktadır. Buna paralel olarak olgular, kanser ve kanser tedavisinin yaşam kaygısına bağlı kendilerinde oluşturduğu akut travmatik etkiyi atlattıktan sonra cinsel işlevler, inkontinans ve çocuk sahibi olma gibi durumları daha fazla düşüneceklerdir. Radyoterapi tedavisi tıbbın pek çok alanındaki tedavilere benzer şekilde oldukça önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Etkin yöntemlerinin gelişmesi ve radyoterapi sırasında testislerin özel bariyerlerle korunması nedeniyle, günümüzde testislerin radyasyondan daha az etkilendiği bilinmektedir. Radyoterapiye bağlı olarak olguların sadece %15-30'unda spermatogenezin kalıcı olarak bozulduğu, radyoterapi sonrası ortalama 18-24 ayda spermatogenezin komplet olmasa da geriye döndüğü görülmektedir. Bu olgularda spontan gebelik oranları da sanılanın aksine %67'ye kadar ulaşmaktadır. Spermatogenezin görüldüğü ancak sperm oranlarının düşük olduğu olgular ile spontan gebeliğin sağlanamadığı olgularda ICSI, MESA ve TESE gibi üremeye yardımcı yöntemler kullanılmaktadır. Radyoterapi sonrası kalıcı sterilite riski %30'lara kadar çıkabileceğinden, EAU kılavuzlarında belirtildiği gibi, kanser tedavisi görecektir fertil dönemdeki her olguya spermelerinin saklanması gerektiği hatırlatılmalıdır. Ancak, günümüzde Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri gibi ülkelerde sperm saklanması belli yasalar çerçevesinde düzenlenmişken, ülkemizde henüz yasal olarak böyle bir uygulamanın olmadığı görülmektedir.

Kaynaklar:

1. Aydos K. Erkek infertilitesi. Temel Üroloji. Editörler; Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Güneş Tıp Kitabevi. 2007:993.
2. Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C. EAU Guidelines on male infertility. 2010:6-8.
3. Dunn PM. Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923), the discovery of x rays and perinatal diagnosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2001;84:138-9.
4. Yaren H, Karayılanoğlu T. Radyasyon ve insan sağlığı üzerine etkileri. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni. 2005;4:199-207.
5. Darendeliler E, Dizdar Y. Radyoterapinin genel prensipleri. Editörler; Özen H, Türkeri L. Üroonkoloji Kitabı. Birinci basım. 2007;49-60.
6. Robbins MEC, Zhao W. Chronic oxidative stress and radiation late normal tissue injury: a review. Int J Radiat Biol. 2004;80:251-9.
7. Morris GM. Effects of radiation on the cell proliferation kinetics of epithelial tissues-therapeutic implications. British Journal of Radiology. 1996;69:795-803.
8. Karadeniz T, Beşşik AT, Sevinç C. Kanser ve erkek infertilitesi. Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi. Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendirci M. 527-545, 2004.
9. Lambert SM, Fisch H. Infertility and testis cancer. Urol Clin North Am. 2007;34:269-77
10. Centola GM, Keller JW, Henzler M, Rubin P. Effect of low dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma. J Androl. 1994;15:608-13.
11. De Rooij DG, van Alphen MM and van de Kant HJ. Duration of the cycle of the seminiferous epithelium and its stages in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). Biol Reprod. 1986;35:587-591
12. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA and Heller CG. Effect of graded doses of ionising radiation on the human testis. Radiat Res. 1974;59:665-78.
13. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;12-7.
14. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol. 2006;24:2917-31.
15. Melchior D, Hammer P, Fimmers R, Schüller H, Albers P. Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. Anticancer Res. 2001;21:2989-93.
16. Jacobsen KD, Olsen DR, Fossa K, Fossa SD. External beam abdominal radiotherapy in patients with seminoma stage I: Field type, testicular dose, and spermatogenesis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;38:95-102.
17. Hermann RM, Henkel K, Christiansen H, Vorwerk H, Hille A, Hess CF, Schmidberger H. Testicular dose and hormonal changes after radiotherapy of rectal cancer. Radiother Oncol. 2005;75:83-8.
18. Boehmer D, Badakhshi H, Kuschke W, Bohsung J, Budach V. Testicular dose in prostate cancer radiotherapy: impact on impairment of fertility and hormonal function. Strahlenther Onkol. 2005;18:179-84.

19. Mydlo JH, Lebed B. Does brachytherapy of the prostate affect sperm quality and/or fertility in younger men? *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38:221-4.
20. Boyd BG, McCallum SW, Lewis RW, Terris MK. Assessment of patient concern and adequacy of informed consent regarding infertility resulting from prostate cancer treatment. *Urology.* 2006;68:840-4.
21. Hammond C, Abrams JR, Syrjala KL. Fertility and risk factors for elevated infertility concern in 10-Year Hematopoietic Cell Transplant Survivors and Case-Matched Controls. *J Clin Oncol.* 2007;25:3511-7.
22. Tichelli A, Gratwohl A, Speck B, Osterwalder B, Nissen C, Lori A, Würsch A, Walther E, Roth J, Hünig R. Adverse effects of total body irradiation for bone marrow transplantation: prevention and therapy. Experience at Basel, July 1979-March 1986. *Schweiz Med Wochenschr.* 1986;116:1560-6.
23. Socie G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2003;101:3373-85.
24. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:755-8.
25. Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grünwald F, Klingmüller D. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med.* 2000;27:503-7.
26. Adams J. Testicular dose and fertility in men following I 131 therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol.* 2002;56:755-8.
27. Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Borges MA, Guimarães VC, Purisch S. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16:667-70.
28. Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol.* 1980;53:271-8.
29. Barber HR. The effect of cancer and its therapy upon fertility. *Int J Fertil.* 1981; 26: 250-9.
30. Chakraborti PR, Neave F. Recovery of fertility 14 years following radiotherapy and chemotherapy for testicular tumour. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1993;5:253-4.
31. Fossa SD, Kravdal O. Fertility in Norwegian testicular cancer patients. *Br J Cancer.* 2000;82:737-741.
32. Petersen PM, Skakkebaek NE, Giwercman A. Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects. *APMIS.* 1998;106:24-34.
33. Dohle GR. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. *Int J Urol.* 2010;17:327-31.
34. Loredana Gandini, Francesco Lombardo, Pietro Salacone, Donatella Paoli, Anna Paola Anselmo, Franco Culasso, Franco Dondero and Andrea Lenzi. Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality. *Human Reproduction.* 2003;18:796-801.
35. Vigersky RA, Chapman RM, Berenberg J, Glass AR. Testicular dysfunction in untreated Hodgkin's disease. *Am J Med.* 1982;73:482-6.
36. Kader HA, Rostom AY. Follicle stimulating hormone levels as a predictor of recovery of spermatogenesis following cancer therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1991;3:37-40.
37. Boughton B. Childhood cranial radiotherapy reduces fertility in adulthood. *Lancet Oncol.* 2002;3:330.
38. Siimes MA, Lie SO, Andersen O, Marky I, Rautonen J, Hertz H. Prophylactic cranial irradiation increases the risk of testicular damage in adult males surviving ALL in childhood. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21:117-21.
39. Byrne J, Fears TR, Mills JL, Zeltzer LK, Sklar C, Meadows AT, Reaman GH, Robison LL. Fertility of long-term male survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed during childhood. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:364-72.
40. Nygaard R, Clausen N, Siimes MA, Márky I, Skjeldstad FE, Kristinsson JR, Vuoristo A, Wegelius R, Moe PJ. Reproduction following treatment for childhood leukemia: a population-based prospective cohort study of fertility and offspring. *Med Pediatr Oncol.* 1991;19:459-66.
41. Rooij DG, van de Kant HJG, Dol R, Wagemaker G, van Buul PPW. Long-Term Effects of Irradiation Before Adulthood on Reproductive Function in the Male Rhesus Monkey. *Biology of reproduction.* 2002;66:486-494.
42. Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G, Rørth M, Petersen JH, Skakkebaek NE. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *J Clin Oncol.* 2002;20:1537-43.
43. Dueland S, Guren MG, Olsen DR, Poulsen JP, Tveit KM. Radiation therapy induced changes in male sex hormone levels in rectal cancer patients. *Radiother Oncol.* 2003;68:249-53.
44. Kjersti B, Johan S, Erik C, Svein D, Egil H, Eva S, Magne TK, Marianne G. Radiotherapy for rectal cancer is associated with reduced serum testosterone and increased FSH and LH. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2008;70:722-7.
45. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, Martino E, Pinchera A. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med.* 1994;35:1418-22.
46. Jenney ME, Levitt GA. The quality of survival after childhood cancer. *Eur J Cancer.* 2002;38:1241-50.
47. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet.* 2004;364:2097-105.
48. Gandini L, Sgrò P, Lombardo F, Paoli D, Culasso F, Toselli L, Tsamatropoulos P and Lenzi A. Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. *Human Reproduction.* 2006;21:2882-9.
49. Liang DC, Yang CP, Lin DT, Hung U, Lin KH, Chen JS, Hsiao CC, Chang TT. Long-term results of Taiwan Pediatric Oncology Group studies 1997 and 2002 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2010;24:397-405.
50. Hsu SC, Metzger ML, Hudson MM, Pedrosa F, Lins M, Pedrosa M, Barros C, Maciel K, Pui CH, Ribeiro RC, Howard SC. Comparison of treatment outcomes of childhood Hodgkin lymphoma in two US centers and a center in Recife, Brazil. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:139-44.
51. Brydøy M, Fossa SD, Dahl D, Bjørø T. Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors. *Acta Oncologica,* 2007;46:480-489.
52. Nalesnik JG, Sabanegh ES Jr, Eng TY, Buchholz TA. Fertility in men after treatment for stage 1 and 2A seminoma. *Am J Clin Oncol.* 2004;27:584-8.
53. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:755-8.
54. Santoni R, Barbera F, Berton F, De Stefani A, Livi L, Paiar F, Scoccianti S, Magrini SM. Stage I seminoma of the testis: a bi-institutional retrospective analysis of patients treated with radiation therapy only. *BJU Int.* 2003;92:47-52.
55. Malas S, Levin V, Sur RK, Donde B, Krawitz HE, Pacella JA. Fertility in patients treated with radiotherapy following orchidectomy for testicular seminoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1994;6:377-80.
56. Reinmuth S, Liebeskind AK, Wickmann L, Bockelbrink A, Keil T, Henze G, Borgmann A. Having children after surviving cancer in childhood or adolescence - results of a Berlin survey. *Klin Padiatr.* 2008;220:159-65.
57. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, Chevreau C, Bachaud JM, Plante P, Bujan L, Thonneau P. Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. *Cancer.* 2004;100:732-7.
58. Parkes AS. Preservation of human spermatozoa at low temperatures. *Br Med J.* 1945;2:212-213
59. Mancini J, Rey D, Préau M, Malavolti L, Moatti JP. Infertility induced by cancer treatment: inappropriate or no information provided to majority of French survivors of cancer. *Fertil Steril.* 2008;90:1616-25.
60. Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee JH, Jacobsen PB, Bepler G, Lancaster J, Keefe DL, Albrecht TL. Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice behaviors. *J Clin Oncol.* 2009;10;27:5952-7.
61. Anderson RA, Weddell A, Spoudeas HA, Douglas C, Shalet SM, Levitt G, Wallace WH. Do doctors discuss fertility issues before they treat young patients with cancer? *Hum Reprod.* 2008;23:2246-51.
62. Blackhall FH, Atkinson AD, Maaya MB, Ryder WD, Horne G, Brison DR, Lieberman BA, Radford JA. Semen cryopreservation, utilisation and reproductive outcome in men treated for Hodgkin's disease. *Br J Cancer.* 2002;87:381-4.
63. Tatiana CS, Pasqualotto FF, Queiroz P, Iaconelli A, Borges E. Sperm banking for male cancer patients: Social and semen profiles. *Int Braz J Urol.* 2009;35:190-8.
64. Chang HC, Chen SC, Chen J, Hsieh JT. Initial 10-year experience of sperm cryopreservation services for cancer patients. *J Formos Med Assoc.* 2006;105:1022-6.

65. Chung K, Irani J, Knee G, Efymow B, Blasco L, Patrizio P. Sperm cryopreservation for male patients with cancer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;5:7-11.
66. Magelssen H, Haugen TB, von Düring V, Melve KK, Sandstad B, Fosså SD. Twenty years experience with semen cryopreservation in testicular cancer patients: who needs it? *Eur Urol.* 2005;48:779-85.
67. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, Chevreau C, Bachaud JM, Plante P, Bujan L, Thonneau P. Fertility after Testicular Cancer Treatments. Results of a Large Multicenter Study. 2004 American Cancer Society DOI 10.1002/cncr.11950.
68. Pectasides D, Pectasides E, Papaxoinis G, Skondra M, Gerostathou M, Karageorgopoulou S, Kamposioras C, Tountas N, Koumariou A, Psyrri A, Macheras A, Economopoulos T. Testicular function in poor-risk nonseminomatous germ cell tumors treated with methotrexate, paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin combination chemotherapy. *J Androl.* 2009;30:280-6.
69. Orwig KE, Schlatt S. Cryopreservation and Transplantation of Spermatogonia and Testicular Tissue for Preservation of Male Fertility. *JNCI Monographs.* 2005;34:51-56
70. Shin D, Lo KC, Lipshultz LI. Treatment options for the infertile male with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;48-50.
71. Hovav Y, Dan-Goor M, Yaffe H, Almagor M. Electroejaculation before chemotherapy in adolescents and young men with cancer. *Fertil Steril.* 2001;75:811-3.
72. Bashore L. Semen preservation in male adolescents and young adults with cancer: one institution's experience. *Clin J Oncol Nurs.* 2007;11:381-6.
73. Radford JA, Shalet SM, Lieberman BA. Fertility after treatment for cancer. *BMJ.* 1999;319:935-6.
74. Honaramooz A, Snedaker A, Boiani M, Scholer H, Dobrinski I, Schlatt S. Sperm from neonatal mammalian testes grafted in mice. *Nature.* 2002;418:778-81.
75. Jiang FX, Short RV. Male germ cell transplantation in rats: apparent synchronization of spermatogenesis between host and donor seminiferous epithelia. *Int J Androl.* 1995;18:326-30.
76. Schlatt S, Kim S, Gosden R. Spermatogenesis and steroidogenesis in mouse, hamster and monkey testicular tissue after cryopreservation and grafting. *Reproduction.* 2002;124:323-9.
77. Honaramooz A, Li MW, Penedo MC, Meyers S, Dobrinski I. Accelerated maturation of primate testis by xenografting into mice. *Biol Reprod.* 2004;70:1500-3.
78. Shinohara T, Inoue K, Ogonuki N, Kanatsu-Shinohara M, Miki H, Nakata K, Kurome M, Nagashima H, Toyokuni S, Kogishi K, Honjo T, Ogura A. Birth of offspring following transplantation of cryopreserved immature testicular pieces and in-vitro microinsemination. *Hum Reprod.* 2002;17:3039-45.
79. Schlatt S. Germ cell transplantation. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;186:163-7.
80. Honaramooz A, Behboodi E, Megee SO, Overton SA, Galantino-Homer H, Echelard Y. Fertility and germline transmission of donor haplotype following germ cell transplantation in immuno-competent goats. *Biol Reprod.* 2003;69:1260-4.
81. Ginsberg JP, Carlson CA, Lin K, Hobbie WL, Wigo E, Wu X, Brinster RL, Kolon TF. An experimental protocol for fertility preservation in prepubertal boys recently diagnosed with cancer: a report of acceptability and safety. *Hum Reprod.* 2010;25:37-41.
82. Nakai M, Kaneko H, Somfai T, Maedomari N, Ozawa M, Noguchi J, Ito J, Kashiwazaki N, Kikuchi K. Production of viable piglets for the first time using sperm derived from ectopic testicular xenografts. *Reproduction.* 2010;139:331-5.
83. Meistrich ML, Kasai K, Olds-Clarke P, MacGregor GR, Berkowitz AD, Tung KS. Deficiency in fertilization by morphologically abnormal sperm produced by azh mutant mice. *Mol Reprod Dev.* 1994;37:69-77.
84. Lewis RW, Dowling KJ, Schally AV. D-Tryptophan-6 analog of luteinizing hormone-releasing hormone as a protective agent against testicular damage caused by cyclophosphamide in baboons. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82:2975-9.
85. Delic JI, Bush C and Peckham MJ. Protection from procarbazine-induced damage of spermatogenesis in the rat by androgen. *Cancer Res.* 1986;46:1909-14.
86. Hild SA, Meistrich ML, Blye RP, Reel JR. Lupron depot prevention of anti-spermatogenic/antifertility activity of the indenopyridine, CDB-4022, in the rat. *Biol Reprod.* 2001;65:165-72.
87. Weissenberg R, Lahav M, Raanani P, Singer R, Regev A, Sagiv M, Giler S, Theodor E. Clomiphene citrate reduces procarbazine-induced sterility in a rat model. *British Journal of Cancer.* 1995;71:48-51.
88. Kangasniemi M, Wilson G, Huhtaniemi I and Meistrich ML. Protection against procarbazine-induced testicular damage by GnRH-agonist and antiandrogen treatment in the rat. *Endocrinology.* 1995;136:3677-80
89. Goodpasture JC, Bergstrom K, Vickery BH. Potentiation of the gonadotoxicity of Cytoxan in the dog by adjuvant treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Cancer Res.* 1988;48:2174-8.
90. Kamischke A, Kuhlmann M, Weinbauer GF, Luetjens M, Yeung CH, Kronholz HL, Nieschlag E. Gonadal protection from radiation by GnRH antagonist or recombinant human FSH: a controlled trial in a male nonhuman primate (*Macaca fascicularis*). *J Endocrinol.* 2003;179:183-94.
91. Boekelheide K, Schoenfeld HA, Hall SJ, Weng CC, Shetty G, Leith J, Harper J, Sigman M, Hess DL, Meistrich ML. Gonadotropin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix) therapy fails to protect nonhuman primates (*Macaca arcoides*) from radiation-induced spermatogenic failure. *J Androl.* 2005;26:222-34.
92. Krause W, Pflüger KH. Treatment with the gonadotropin-releasing hormone agonist buserelin to protect spermatogenesis against cytotoxic treatment in young men. *Andrologia.* 1989;21:265-70.
93. Crawford BA, Spaliviero JA, Simpson JM, Handelsman DJ. Testing the gonadal regression-cytoprotection hypothesis. *Cancer Research.* 1998;58:5105-9.
94. Kangasniemi M, Huhtaniemi I, Meistrich ML. Failure of spermatogenesis to recover despite the presence of A spermatogonia in the irradiated LBNF1 rat. *Biology of Reproduction.* 1996;54:1200-8.
95. Nonomura M, Okada K, Hida S, Yoshida O. Does a gonadotropin-releasing hormone analogue prevent cisplatin-induced spermatogenic impairment? An experimental study in the mouse. *Urological Research.* 1991;19:135-40.
96. Jin BF, Yang XY, Liu JY, Huang YF, Wang XL, Xu FS. Integrated treatment for azoospermia caused by radiotherapy after surgical treatment of spermatocytoma: a case report. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2006;12:836-8.
97. George S, Chuttani K, Basu SK. Radiation protection of male fertility in mouse and rat by a combination of 5-hydroxy-L-tryptophan and a thiol compound (AET). *Acta Oncol.* 1992;31:669-72.
98. Ramsewak S, Naraynsingh A, Kuruvilla A, Duffy S. Successful pregnancy by intracytoplasmic sperm injection after radiotherapy-induced azoospermia. *West Indian Med J.* 1999;48:240-1.
99. www.cilginbiyologlar.com/photogallery.php?alb...
100. www.anatomytv.com

Sperm hazırlama tekniklerinden hangisi kaliteli sperm elde etmede daha başarılı?

Doç. Dr. Ranan Gülhan Aktaş¹, Dr. Arman Özdemir²

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, ²Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Androloji laboratuvarlarında ve üremeye yardımcı tekniklerin uygulandığı merkezlerde yaygın şekilde sperm hazırlama teknikleri kullanılmaktadır. Burada amaç; semen örneğindeki gerek morfolojisi, gerek hareket özellikleri açısından en iyi olan spermleri ayırt edebilmek ve bunların kapasitasyonuna yardımcı olabilmektir. İdeal bir sperm hazırlama tekniği; hızlı sonuç vermeli, uygulaması kolay ve ucuz olmalıdır. Ölü spermleri, lökositleri, bakteriler ve benzeri hücreleri canlı spermlerden ayırabilmelidir. Spermleri kapasitasyonu önleyecek toksik maddelerden ve reaktif oksijen radikallerinden temizleyebilmelidir. Spermlerde hasara ya da fizyolojik olmayan değişikliklere sebep olmamalıdır. Kullanılan metodların hangisi ya da hangilerinin tüm bunları karşılayabileceği konusunda çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu derlemede; bu konudaki çalışmaların sonuçlarının özetlenmesi amaçlanmıştır.

Sperm hazırlama yöntemlerinden en sık kullanılanları yüzdürme ve gradyent teknikleridir. Bu ikisini karşılaştıran çok sayıda araştırma olmasına rağmen sonuçları çok farklıdır. Örneğin, Smith ve ark. iki teknik arasında bir fark bulamamış (1) Palomo ve ark. (2) ise yüzdürme tekniğinin üstün olduğunu rapor etmişlerdir. İki ayrı çalışmada ise Percoll gradyent yönteminin daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (3,4). Söderlund ve Lundin Percoll yerine silika kaplı partiküller kullanılarak gradyent tekniğini uygulamışlardır (5). Bu teknikle yüzdürme tekniğini karşılaştırdıklarında bir fark bulamamışlardır. Ancak medyumlar dışında herhangi bir kimyasal ajanın kullanılmaması nedeni ile yüzdürme tekniğinin tercih edilmesini tavsiye etmişlerdir. Her iki yöntemde de kullanılan santrifüj işleminin spermler üzerine hasar verici etkisinin bilinmesi nedeni ile Garcia-Lopez ve ark. santrifüjün kullanılmadığı dekstran/yüzdürme tekniği geliştirmişlerdir (6). Marti ve ark., dekstran/yüzdürme, Percoll gradyent, sukrozla yıkama ve filtrasyon tekniklerini çok yönlü olarak karşılaştırmışlardır (7). Çalışmalarında en kaliteli spermleri dekstran/

yüzdürme tekniği kullanınca elde etmişlerdir. En fazla kapasite olmuş spermleri de Percoll/gradyent yöntemi ile elde etmişlerdir. Henkel ve Schill (8), genital sistem enfeksiyonları varsa ya da hastada ROS miktarının yüksek olduğu saptanmışsa klasik yüzdürme metodunun uygulanmaması gerektiğini, bunun yerine gradyent-cam yün ya da migrasyon-sedimentasyon yöntemlerinden birinin tercih edilmesi gerektiğini belirtmiştir.

Hazırlama yöntemlerine sperm hareketini arttıracak bazı kimyasalların eklenmesi konusunda da çalışmalar vardır. Bu amaçla kafein, pentoksifilin, 2-deoksiadenozin, bikarbonat, metal şelatörleri ve trombosit aktive edici faktör kullanılmıştır (8). Trombosit aktive edici faktör ilave edilmesinin ardından yapılan aşılama ile oluşan gebelik rapor edilmiştir. Diğerleri konusunda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Yine bu metodların aynı örnekte ardışık uygulanması da denenmiştir. Pasquer ve ark. gradyent yönteminin ardından yüzdürme tekniğini uyguladıklarında HIV-genomunun azaldığını bildirmişlerdir (9).

Son yıllarda kaliteli spermleri ayırt etmek için yukarıda belirtilen yöntemlerin dışında uygulamalar da geliştirilmektedir. Paasch ve ark. immunomagnetik ayrıştırma metodu geliştirmiştir (10). Magnetik aktive edilmiş hücre ayrıştırma metodu(Magnetic Activated Cell Sorting-MACS) fosfatidil serin mevcudiyetine göre apoptotik olan ve olmayan spermlerin ayrımı esasına dayanır (11). MACS'ın hızlı, basit ve ucuz olması nedeni ile laboratuvarlarda kullanılmasını tavsiye eden çalışmalar artmaktadır (11,12). Said ve ark. magnetik hücre ayrıştırma metodunu klasik gradyent yöntemi ile kombine etmiş ve sonuçların daha iyi olduğunu gözlemlemişlerdir (13). Hyaluronik asit aracılı sperm seçme metodu, Anneksin V moleküler cam yün filtrasyon metodu da üzerinde çalışılan diğer metodlardır (14).

Avendano ve Oehninger (2010) normal morfolojiye

ve harekete sahip spermelerde dahi DNA fragmentasyonu olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle yardımcı üreme tekniklerinde DNA fragmentasyonu olmayan spermelerin seçiminin başarıyı arttırabileceğini belirtmişlerdir.

Son yıllarda büyük büyütmelelerde sperm morfolojisinin incelenip morfolojik olarak en iyi özelliklere sahip olanının seçilmesini temel alan “IMSI (Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection)” yöntemi de uygulamaya girmiştir (15). Bu yöntemin başarıyı arttırdığına dair sonuçlar mevcuttur (16-20). Yukarıda bahsedilen metodlardan biri ile sperm örneği hazırlandıktan sonra, mikroskop altında yaklaşık 6-8000 kez daha büyüterek spermeler incelenmektedir (16). Bu inceleme sonucu küçük büyütmelelerde normal morfolojiye sahip görülen spermelerin büyük bir kısmında, özellikle çekirdekte vakuolizasyon gibi istenmeyen farklı morfolojik özellikler görülebilmektedir. Spermeler arasından en düzgün çekirdek, akrozom, boyun ve kuyruk yapısına sahip olan seçilerek hemen ICSI işlemi uygulanmaktadır. Ancak bu işlem oldukça uzun zaman almaktadır. Bu nedenle özel vakalarda uygulanması; birçok merkezce tercih edilen methoddur.

Görüldüğü gibi yukarıda bahsedilen metodlardan hepsi birbirinden farklı özellikleri ile üstündür. Monqaut ve ark. (2011), örneğin kullanılma amacına göre (aşılama, IVF ya da ICSI) sperm hazırlama metodunun seçilmesini tavsiye etmektedirler. Swim-up tekniği kullanılmasından sonra seçilen spermelerde daha az vakuolizasyon görmüşler,

ancak spermelerin “recovery” oranlarının düşük olduğunu saptamışlardır. Bu ve benzeri çalışmalar; tüm yöntemlerin birbirlerine göre avantajları ve dezavantajları olduğunu göstermektedir. Kesin sınırlarla bir yöntemin uygulanmasının daha iyi olabileceği söylenememektedir. Hastaya göre ve yapılacak uygulamaya göre yöntem seçmenin, yine hastaya göre bu yöntemlerde modifikasyonlar yapmanın iyi sperm seçiminde en uygun yöntem olduğu görülmektedir. İlk incelemede sayı ve motilite açısından gayet güzel olan örneklerde, kişisel özellikler nedeni ile, swim-up işlemi sonrası sperm elde etme oranının çok düşük olduğu vakalarla da karşılaşmaktayız. Bu nedenle; çoğu merkezde ilk aşamada tüm örnekler için gradyent yöntemi tercih edilmeye başlanmıştır. Bu yöntemde de örneğe ait özellikler göz önüne alınarak modifikasyonlar yapılmaktadır. Tekli-ikili-üçlü gradyent uygulaması, gradyent sıvısının farklı oranlarda kullanılması, tüplere farklı miktarlarda yüklenmesi örneklerin özelliklerine göre merkezlerde yapılan modifikasyonlardır. Bazı merkezler gradyent ve swim-up metodlarını ardışık olarak kullanmaktadır. IMSI uygulaması özel durumlara karşılaşıldığında (açıklanamayan infertilite) tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir (21). Her klinik kendi koşullarını ve hasta profilini de göz önüne alarak kendi yöntemlerini geliştirmektedir. Hangi metod kullanılırsa kullanılsın örneğin süre ve hız açısından en az oranda santrifüje maruz kalması gerektiği unutulmaması gereken çok önemli bir kuraldır.

Kaynaklar:

- Smith S, Hosid S, Scott L. Use of postseparation sperm parameters to determine the method of choice for sperm preparation for assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 1995; 63: 591-597
- Palomo M, Izquierdo D, Mogas T, Paramio M. Effect of semen preparation on IVF of prepubertal goat oocytes. *Theriogenology*. 1999; 51: 927-940.
- Ding D, Liou S, Huang L, Liu J, Wu G. Effects of four methods of sperm preparation on motion characteristics and nitric oxide concentration in laboratory-prepared oligospermia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2000;63: 822-827.
- Somfai T, Bodo S, Nagy S, Papp A, Ivancsics J, Baranyai B, Gocza E, Kovacs A. Effect of swim up and Percoll treatment on viability and acrosome integrity of frozen-thawed bull spermatozoa. *Reprod Domest Anim*. 2002;37: 285-290.
- Söderlund B, Lundin K. The use of silane-coated silica particles for density gradient centrifugation in in-vitro fertilization. *Human Reproduction*, Vol. 15, No. 4, 857-860, April 2000.
- García-López N, Ollero M, Muiño-Blanco T, Cebrián-Pérez J. A dextran swim-up procedure for the separation of highly motile and viable ram spermatozoa from seminal plasma. *Theriogenology*. 1996; 46: 141-151.
- Martí E, Pérez-Pé R, Muiño-Blanco T, Cebrián-Pérez JA. Comparative Study of Four Different Sperm Washing Methods Using Apoptotic Markers in Ram Spermatozoa. *J Androl*. 2006 Nov-Dec;27(6):746-53.
- Henkel RR, Schill WB. Sperm preparation for ART. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003; 1: 108
- Pasquier C, Daudin M, Righi L, Berges L, Thauvin L, Berrebi A, Massip P, Puel J, Bujan L, Izopet J. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. *AIDS*. 2000;14:2093-2099.
- Paasch U, Grunewald S, Wuendrich K, Jope T, Glander HJ. Immunomagnetic removal of cryo-damaged human spermatozoa. *Asian J Androl*. 2005;7: 61-69.
- Makker K, Agarwal A, Sharma RK. Magnetic activated cell sorting (MACS): utility in assisted reproduction. *Indian J Exp Biol*. 2008 Jul;46(7):491-7
- Said TM, Agarwal A, Zborowski M, Grunewald S, Glander HJ, Paasch U. Utility of magnetic cell separation as a molecular sperm preparation technique. *J Androl*. 2008 Mar-Apr;29(2):134-42.
- Said TM, Grunewald S, Paasch U, Glander HJ, Baumann T, Kriegel C, Li L, Agarwal A. Advantage of combining magnetic cell separation with sperm preparation techniques. *Reprod Biomed Online*. 2005 Jun;10(6):740-6.
- Paasch U, Grunewald S, Glander HJ. Sperm selection in assisted reproductive techniques. *Soc Reprod Fertil Suppl*. 2007;65:515-25.
- Avendano C, Oehninger S. DNA Fragmentation in Morphologically Normal Spermatozoa: How Much Should We be Concerned in the ICSI Era? *J Androl*. 2010 Nov 18. [Epub ahead of print]

16. Souza Setti A, Ferreira RC, Paes de Almeida Ferreira Braga D, de Cássia Sávio Figueira R, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Intracytoplasmic sperm injection outcome versus intracytoplasmic morphologically selected sperm injection outcome: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2010 Oct;21(4):450-5.
17. Monqaut AL, Zavaleta C, López G, Lafuente R, Brassesco M. Use of high-magnification microscopy for the assessment of sperm recovered after two different sperm processing methods. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):277-80.
18. Ricci G, Perticarari S, Boscolo R, Montico M, Guaschino S, Presani G. Semen preparation methods and sperm apoptosis: swim-up versus gradient-density centrifugation technique. *Fertil Steril*. 2009 Feb;91(2):632-8.
19. Mauri AL, Petersen CG, Oliveira JB, Massaro FC, Baruffi RL, Franco JG Jr. Comparison of day 2 embryo quality after conventional ICSI versus intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) using sibling oocytes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 May;150(1):42-6.
20. Nadalini M, Tarozzi N, Distratis V, Scaravelli G, Borini A. Impact of intracytoplasmic morphologically selected sperm injection on assisted reproduction outcome: a review. *Reprod Biomed Online*. 2009;19 Suppl 3:45-55.
21. Berkovitz A, Eltes F, Lederman H, Peer S, Ellenbogen A, Feldberg B, Bartoov B. How to improve IVF-ICSI outcome by sperm selection. *Reprod Biomed Online*. 2006 May;12(5):634-8.
21. Wilding M, Coppola G, di Matteo L, Palagiano A, Fusco E, Dale B. Intracytoplasmic injection of morphologically selected spermatozoa (IMSI) improves outcome after assisted reproduction by deselecting physiologically poor quality spermatozoa. *J Assist Reprod Genet*. 2010 Nov 12. [Epub ahead of print]

İnfertilitenin psikososyal etkileri açısından cinsiyet farklılıkları var mıdır?

Dr. Güliz Onat Bayram¹, Prof. Dr. Nezihe Kızılkaya Bej²

¹İÜ Bakırköy Sağlık Yüksekokulu, ²İÜ Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu

İnfertilite, eşlerin sosyal yaşamlarını, duygusal durumlarını, evlilik ilişkilerini, cinsel yaşamlarını, gelecekle ilgili planlarını, benlik saygılarını ve beden imgelerini olumsuz yönde etkileyen karmaşık bir yaşam krizidir (1,2,3). Bu kriz etkisini hem kadın hem de erkek üzerinde farklı şekillerde gösterir. Ancak literatürde kadınların erkeklere kıyasla daha fazla psikolojik semptom yaşadığı ve yaşam kalitelerinin daha düşük olduğu görülmüştür (4,5).

İnfertilitenin bedensel sağlıktan çok psikolojik iyilik hali üzerine olumsuz etkileri vardır. Literatürde infertilitede en sık görülen psikiyatrik hastalık prevalansı depresyon için %37, anksiyete bozukluğu için %23, majör depresyon için %17, yeme bozukluğu için %16,7 olarak bildirilmektedir (6). Türkiye’de yapılan bir çalışmada; 220 infertil çiftin %38,7’si DSM-IV psikiyatrik birinci eksen tanısı almıştır. Bu oran erkeklerde (n=33, %38,82); kadınlarda (n=72, %84,71)’dir (7).

İnfertilitenin emosyonel durum ile ilişkisi iki yönlüdür. Sıklıkla görülen psikolojik semptomlar (anksiyete, depresyon) infertilitenin hem sebebi hem de sonucu olabilmektedir. Psikolojik rahatsızlıklar;ovulasyonu baskılamakta, fallop tüplerinde spazma ve spermiumların ilerlemesine engel olarak infertiliteye yol açabilmektedir. Ayrıca emosyonel durumun gebelik oluşumuna etkisi olmadığını bildiren çalışmalar (8,9) olmasına karşın; kadınların tedavi başlangıcındaki yüksek kaygı düzeyi ve depresif semptom şiddetinin gebelik şansını azaltabildiğini gösteren sonuçlar da (10,11) bulunmaktadır. Diğer taraftan karmaşık ve yıpratıcı tedavi süreci infertil kişilerde psikolojik semptomlarla sonuçlanabilmektedir (12).

Genellikle infertilitenin psikososyal etkileri, yaşam kalitesinin bileşenlerini de olumsuz yönde etkiler. En çok etkilenen alanlar; mental sağlık, emosyonel davranışlar, çevre, psikoloji, fiziksel ve sosyal fonksiyonlardır (4,5).

Aile kurumunun en temel fonksiyonlarından biri olan neslin devamını sağlamada başarısız olan çiftler, evlilik

ilişkilerinde de olumsuzluklar yaşarlar. İnfertilite tanısı, çiftlerin evlilik yaşantısında, daha önce nasıl başa çıkacaklarını bilmedikleri bir kriz meydana getirebilir. Bu kriz çiftler için, hem bireysel, hem de evlilik ilişkisi açısından başa çıkılması gereken bir durumdur (13,14).

İnfertilitenin yaşam kalitesi ve evlilik uyumu üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda, cinsiyetler arası farklılıklar olduğu belirlenmiştir. Vaka-kontrol çalışmalarında erkeklerin yaşam kalitesi ve evlilik uyum ölçeklerinden aldıkları puanlar kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark bulunmazken, kadınların yaşam kalitesi ve evlilik uyumu hem erkeklerden hem de kontrol grubundaki kadınlardan daha düşük bulunmuştur (15,16).

Araştırmalarda infertil kadınların erkeklere göre daha çok izolasyon duygusu yaşadıkları ve tedavi boyunca bu duygunun arttığı belirtilmektedir. Kavlak ve Saruhan’da 150 infertil kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, yalnızlık düzeylerinin yüksek olduğunu, kadınların eğitim ve çalışma durumlarının yanı sıra evlilik sayısı, infertilite süresi ve sosyal destek ihtiyacının bu duruma katkı sağlayan faktörler olduğunu bildirmektedir (17).

İnfertilitenin Sosyo-Kültürel Boyutu

Toplum için çocuk ekonomik, psikolojik ve sosyal değer boyutları olan bir unsurdur. Çocuk, bireyler için yaşlılığın ve bakımın bir güvencesi olarak görülürken, ekonomisi tarıma dayalı toplumlar için de önemli bir iş gücü olarak değerlendirilmektedir. Bazı toplumlarda ise çocuk sahibi olmak kişilere ayrıcalık ve itibar kazandıran önemli bir faktördür. Bütün bu nedenler çocuk sahibi olamayan çiftlerin, toplumun da etkisiyle daha fazla psikolojik baskı altında kalmasına yol açmaktadır (13). Üreme konusundaki yetersizlik sıklıkla sosyal bir damgalanma yaratır ve utanç verici bir yetersizlik olarak algılanır (1,18).

İnfertilite aynı zamanda tüm aile için de bir kriz süreci-

dir. Ailelerin infertiliteye olan yanıtları, destekleyici olabildiği gibi yaralayıcı da olabilmektedir. Nijerya gibi pek çok Afrika ülkesinde infertiliteden genellikle kadın sorumlu tutulduğu için, çocuksuz evlilikleri olan erkeklere aileleri tarafından başka bir evlilik yapması yönünde baskı uygulandığı bildirilmiştir (19,20).

192 infertil çiftle Çin’de yapılan çalışma bir bulgusuna göre; erkeklerin %20’si, kadınların %37’si “infertilitenin kadın için utanç” olduğunu düşünmektedir. Çiftlerin %60’ından fazlası kendilerini “baskı altında hissettiklerini, %50’sinden fazlası da “cinsel ilişki sırasında baskı altında olduklarını” bildirmektedir (21).

İnfertilite bazen kadının aile içi şiddete maruz kalmasına da neden olabilmektedir. Nijerya’da yapılan bir çalışmada 97 kadın, infertil olduğu için aile içi şiddet yaşadığını bildirmektedir (22). Leung (2003)’un 500 infertil kadınla yapılan araştırmada, kadınların %1.8’inin eşleri tarafından şiddete maruz kaldıkları belirlenmiştir. Bu durum şiddet mağdurlarının emosyonel iyilik haline belirgin zararlar vermiş, yaşam kalitesine ait psikolojik sağlık, sosyal ilişkiler ve çevre alt gruplarından düşük puanlar almalarına neden olmuştur (23). Fiziksel şiddetin infertilitenin bir sonucu olduğu bir başka ülke olan Kuzey Hindistan’da 316 çocuksuz kadınla yapılan bir çalışmada, kadınların %39’u eşlerinin kendilerine orta derecede şiddet uyguladıklarını bildirmişlerdir. Unisa’nın çalışmasında ise infertil kadınların eşlerinin, %4’ünün başka bir kadınla ilişkisi olduğu, %12’sinin birden fazla ilişkisinin olduğu, %4’ünün ise boşanmak istediği belirlenmiştir (24).

İnfertilitenin bir başka etkisi de uzun süreli arkadaşlıkların bozulmasına yol açabilmesidir. İnfertil bireyler, arkadaş çevresiyle onların doğurganlığına olan öfkelerinden dolayı ilişkilerini uzak tutma eğiliminde olabilirler (3).

İnfertilitenin Psikososyal Etkilerindeki Cinsiyet Farklılıkları

İnfertilitenin neden olduğu psikolojik stresten kadınların erkeklere oranla daha fazla etkilendiği bildirilmektedir. Kadınlar daha fazla depresyon ve anksiyete yaşamaktadırlar (1,25,26). Özellikle kadınlar, tanı ve tedavi sürecinin yaşamları boyunca yaşadıkları “en üzücü dönem” olduğunu belirtmektedir. Öyle ki; infertil kadınların depresyon ve anksiyete puanlarının kanser, hipertansiyon, HIV (+) ve MI geçiren kadınlarla aynı düzeyde olduğu gösterilmiştir (27).

Kadınlarda daha fazla yoğun psikolojik tepkiler ve psikiyatrik belirtiler görülmektedir. Bu durumun nedenlerini inceleyecek olursak;

1-Toplumun infertiliteyi algılayış biçimindeki cinsiyet ayrımcılığı

Eski çağlardan beri kadının aile ve toplumdaki rolü her zaman çocuk bakımı ve doğurganlık ile ele alınmıştır. Kadının eğitim ve ekonomik özgürlüğünün sınırlı olduğu gelişmekte olan toplumlarda kadın, toplumsal konumunu yükseltmek için doğurganlığını kullanmaktadır. Özellikle kadının çalışmadığı, geleneksel aile yapısındaki toplumlarda çocuk sahibi olmak, kadın için kabul ve saygıyı da beraberinde getirmektedir. Çocuğu kadın doğurduğu için, infertilite durumunda hep kadın suçlanmaktadır. Hatta daha ileri gidilerek, çocuğu olmayan kadın horlanmakta, uğursuz sayılmakta, “kuruyan nehir” ve “yeşermeyen ağaç” gibi benzetmelere maruz kalmaktadır (1,13).

2-İnfertiliteye verilen tepkiler açısından kadın ve erkek arasındaki farklılıklar

İnfertil bir kişinin baş etme durumunun diğer eşin infertilite stresine karşı gösterdiği kişisel tepkiden etkilendiği bildirilmektedir (4,5). Bu nedenle bireylerin stresi dışavurum tarzları infertiliteyle baş etme açısından belirleyici bir faktördür.

İnfertilite durumuna verilen reaksiyonlar açısından da kadın ve erkek arasında önemli farklar mevcuttur. Kadınlar rahatsızlıkları ile ilgili daha çok konuşurken, erkekler sanki daha az sorun yaşıyorlarmış gibi davranırlar. Kadınlar infertiliteyi daha kişiselleştirirken, kadınlık rollerinin değersizleştiğini düşünmekte, etiketlenmiş olduklarına inanmakta, kayıp duygusu yaşamakta, özgüvenlerinde azalma meydana gelmektedir. Ayrıca infertilite sebebi kime ait olursa olsun, kadınlar daha çok suçluluk duygusu hissetmekte ve daha çok sorumluluk almaktadırlar. Erkeğin infertil olduğu ortaya çıksa bile kadınlar hala fertiliteleri konusunda şüphe taşımaya devam etmektedirler. Erkeklerin infertil oldukları durumda her ne kadar erkekler hayal kırıklığı yaşasalar da, değersizlik duygusuna kapılamamaktadırlar. Kadınlar çocuk sahibi olamadıkları ve gebelik deneyimlerini yaşamadıkları için yas reaksiyonu yaşarken, erkekler potansiyel kaybı yaşadıkları ve biyolojik olarak baba olma yetileri olmadıkları için yas yaşamaktadırlar. Kadınların çocuk istemi ön planda iken, erkeklerde erkek rolünü üstlenme ve

ebeveyn olarak sosyal baskıya ait yaptırımın zorlayıcılığının daha ağır bastığı düşünülmektedir (28).

İnfertilitede kullanılan baş etme yolları açısından kadınlar en çok; sorumluluk alma, sosyal destek arama, yüzleşme, bilgi edinme, kaçma “doğurgan dünyadan” (çocuklar, gebeler vs) ve yardım arama yöntemlerini kullanırken; erkeklerin mesafe koyma (iş yoğunluğunu arttırma, değişik aktivitelere yönelme vs), kontrol etme, planlı problem çözme yöntemini kullandıkları belirlenmiştir (5).

Kadınların daha fazla emosyonel rahatsızlık yaşamasına rağmen; infertilite ve tedavisi ile baş etmede erkeklerden daha başarılı oldukları bildirilmektedir (29).

3- Girişimsel müdahalelere çoğunlukla kadınların maruz kalması

Kadınlarda erkeklerden daha fazla psikolojik problem ortaya çıkması kadınların daha çok girişimsel müdahalelere maruz kalmasıyla da açıklanmaktadır. Özellikle IVF tedavisinde gebelik başarısının kadına bağılıymış gibi algılanması da kadınların yoğun olarak stres yaşamasına neden olmaktadır (12).

İnfertil Kadınların Psikolojik Rahatsızlık Yaşamalarında Etkili Faktörler

- Daha önce var olan psikopatoloji
- Tedavi ekibinin özellikleri ve destekleyiciliği
- Tedavi sürecinin uzaması
- 30 yaşın üzerinde olma (semptomların şiddetini arttırmakta)
- Sosyal destek (sosyal desteği olanlarda, semptomların şiddeti daha az)
- Eğitim (seviye arttıkça, semptomlar azalmakta)
- Çalışma durumu (çalışanlarda semptomlar daha az)
- İnfertilite nedeni (kadınların depresif semptomları çiftin infertilite nedeni belli olmadığında en az, tek başına kendileri infertilite nedeni olduğunda en fazla)
- Özellikle kadınlarda eş desteği (3,7,15,17,30,31,32,33).

Kaynaklar:

1. Taşçı KD, Özkan S. Sağlık yüksekokulunu öğrencilerinin infertilite hakkındaki görüşleri.; TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2007;6(3):187-92.
2. Kennedy HP, Griffin M, Frishman G. Enabling conception and pregnancy midwifery care of women experiencing infertility.; Journal of Nurse-Midwifery 1998;43(3):190-207.
3. Oğuz HD. İnfertilite Tedavisi Gören Kadınlarda İnfertilitenin Ruh Sağlığına, Evlilik İlişkileri ve Cinsel Yaşama Etkileri. T.C Sağlık Bakanlığı Bakırköy Prof. Dr. Mahzar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 12. Psikiyatri Birimi, Tıpta Uzmanlık Tezi; 2004; İstanbul.

İnfertilitenin Erkekler Üzerindeki Etkileri Nelerdir?

İnfertil erkeklerin de aynı yaşta kontrol grubuyla kıyaslandığında, daha yüksek depresyon düzeyine sahip oldukları belirlenmiştir (34). Bir çalışmada infertil erkeklerdeki şiddetli depresyon oranı %12 şeklinde bildirilmektedir (35). Amerika’da yapılan diğer bir çalışma sonucuna göre; erkeklerin istenmeyen gebelik durumunda yaşadıkları stresin infertilite durumunda yaşadıklarından daha fazla olduğu bildirilmektedir (36). İran’da kadın erkek ayrımı yapılmaksızın yürütülen bir çalışmada ise; şiddetli depresyon %7 iken; fertillerde %1,6 olduğu görülmüştür (37).

Türkiye’de 103 infertil çift üzerinde cinsiyet farklılığını araştıran bir çalışmada; her iki cinsin de depresif semptom şiddetinin klinik depresyona işaret etmeyecek düzeyde olduğu; durumluk kaygılarının normal; sürekli kaygılarının yüksek olduğu belirlenmiştir. Kadınların; sosyal desteğinin ve emosyonel zorlanmasının daha fazla, erkeklerin ise; cinsel işlev alanında daha sorunlu olduğu, her iki cinsiyet için de yeterli sosyal desteğin emosyonel semptomları azalttığı belirlenmiştir (7).

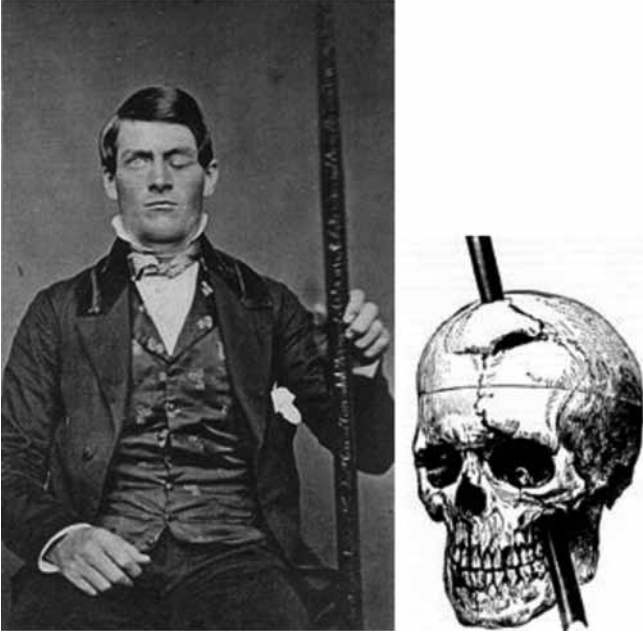
SONUÇ

İnfertilitenin her iki cinsiyet üzerinde de olumsuz etkilerinin olduğu ancak psikolojik semptomları kadınların daha yoğun olarak yaşadığı bilinmektedir. Literatür bulguları doğrultusunda infertil kadınların erkeklere kıyasla; benlik saygısı ve yaşam memnuniyetlerinin daha düşük, depresyon belirtilerinin daha fazla olduğu görülmektedir. İnfertiliteden dolayı kendilerini daha çok suçlu hissettikleri, çocuksuzluğun kabul edilemez olduğunu düşündükleri görülmektedir. Ancak infertiliteyle baş etmede daha başarılı oldukları, tedaviye başlama konusunda daha girişken oldukları ve tedaviye devam konusunda daha kararlı davrandıkları, ebeveyn olma konusunda daha fazla çözüm ürettikleri bildirilmektedir (12).

7. Karlıdere T. ve ark. Psikiyatrik birinci eksen tanısı almayan infertil çiftlerde emosyonel semptomlar, sosyal destek ve cinsel işlev bağlamında cinsiyet farkı var mı?; *Türk Psikiyatri dergisi* 2007;18(4):311-322.
8. Milad MP, Klock SC, Moses S ve ark. Stress and anxiety do not result in pregnancy wastage.; *Hum Reprod.* 1998;13(8):2296-2300.
9. Anderheim L, Holter H, Bergh C ve ark. Does psychological stress affect the outcome of in vitro fertilization?; *Hum Reprod.* 2005;20(10):2969-2975.
10. Smeenk JM, Verhaak CM, Eugster A ve ark. The effect of anxiety and depression on the outcome of in-vitro fertilization.; *Hum Reprod.* 2001; 16(7):1420-1423.
11. Gülsüren L ve ark. Depression and anxiety levels in infertile Turkish women.; *J Reprod Med.*; 2006;51(5):421-426.
12. Greil AL. Infertility and psychological distress: a critical review of the literature.; *Social Science Med.* 1997; 45(11), 1679-1704.
13. Albayrak E. ve Günay O. State and trait anxiety levels of childless women in Kayseri, Turkey.; *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 14:1-6.
14. Özçelik B. ve ark. İnfertilitenin psikolojik ve psikiyatrik yönü.; *Anatolian Journal of Psychiatry* 2007;8:140-148.
15. Benazon N, Wright J, Sabourin S. Stress, sexual satisfaction, and marital adjustment in infertile couples.; *J Sex Marital Ther.* 1992;18(4):273-284.
16. Monga M, Bogdan A, Katz SE, Stein M, Ganiats T. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment and sexual function.; *Urology* 2004; 63:126-130.
17. Kavlak O, Saruhan. İnfertil kadınlarda yalnızlık düzeyi ve bunu etkileyen faktörlerin incelenmesi.; *Ege Tıp Dergisi* 2002;41(4):229-232.
18. Dyer SJ, Abrahams N, Hoffman M ve ark. 'Men leave me as I cannot have children': women's experiences with involuntary childlessness.; *Hum Reprod.* 2002;17(6):1663-1668.
19. Opkong D. ve Orji EO. Nijerya'daki infertil kadınlarda ruh sağlığı.; *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006;17(4):259-265.
20. Orji EO, Kuti O, Fasubaa OB. Impact of infertility on marital life in Nigeria.; *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;79(1):61-62.
21. Lau JT ve ark. Infertility-related perceptions and responses and their associations with quality of life among rural chinese infertile couples.; *J Sex Marital Ther.* 2008;34(3):248-267.
22. Ameh N, Kene TS, Onuh SO, Okohue JE, Umeora DU, Anozie OB. Burden of domestic violence amongst infertile women attending infertility clinics in Nigeria.; *Niger J Med.* 2007;16(4):375-377.
23. Leung TW ve ark. Intimate partner violence among infertile women.; *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 83(3):323-4.
24. Unisa S. Childlessness in Andhra Pradesh, India: Treatment-seeking and consequences.; *Reproductive Health Matters* 1999;7(13):54-64.
25. Peterson BD, Newton CR, Feingold T. Anxiety and sexual stress in men and women undergoing infertility treatment.; *Fertil Steril.* 2007;10:88(4):911-914.
26. Wischmann T. Psychosocial aspects of fertility disorders.; *Urologe A.* 2005;44(2):185-194.
27. Domar AD, Zuttermeister PC, Friedman R. The psychological impact of infertility: a comparison with patients with other medical conditions.; *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 1993;14:45-52.
28. Oskay Ü, Onat GB, Dişsiz M. İnfertil Hastaya Psikososyal Yaklaşım. (In): *İnfertilite Hemşireliği*, (Ed): Beji NK, Acar Basım, 2009;177-195.
29. Hsu YL, Kuo BJ. Evaluations of emotional reactions and coping behaviors as well as correlated factors for infertile couples receiving assisted reproductive technologies.; *J Nurs Res.* 2002 Dec;10(4):291-302.
30. Yılmaz İ. The Determinants of Depression and Anxiety in Turkish Infertility Patients: Social Support, Sex Role Orientation, Infertility Causality, and Self-Esteem, Boğaziçi University Social Sciences Master of Arts in Psychology; 2006; İstanbul.
31. Drosdzol A. ve Skrzypulec V. Quality of life and sexual functioning of Polish infertile couples.; *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2008; 13(3):271-281.
32. Matsubayashi H ve ark. Increased depression and anxiety in infertile Japanese women resulting from lack of husband's support and feelings of stress.; *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26(5):398-404.
33. Özkan M, Baysal B. Emotional distress of infertile women in Turkey.; *Clin Exp Obstet Gynecol.*2006;33(1):44-46.
34. Beutel M ve ark. Treatment-related stresses and depression in couples undergoing assisted reproductive treatment by IVF or ICSI.; *Andrologia* 1999; 31(1):27-35.
35. Shindel AW ve ark. Sexual function and quality of life in the male partner of infertile couples: Prevalence and correlates of dysfunction.; *The Journal of Urology* 2008;179(3):1056-1059.
36. Maximova K, Quesnel-Vallée A. Mental health consequences of unintended childlessness and unplanned births: gender differences and life course dynamics.; *Soc Sci Med.* 2009 Mar;68(5):850-857.
37. Ashkani H, Akbari A, Heydari ST. Epidemiology of depression among infertile and fertile couples in Shiraz, southern Iran.; *Indian J Med Sci.* 2006;60(10):399-406.

Phineas Gage olayı

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi



Phineas Gage'nin portresi ve kafatasındaki yaralanmanın temsili resmi. http://en.wikipedia.org/wiki/Phineas_Gage

“Uzaktan tren yolunu seyrediyorsunuz. Tam o sırada karşıdan hızla sahipsiz bir trenin geldiğini görüyorsunuz. Ama o da ne? Tren rayları üzerinde 5 adam çalışmakta ve trenin geldiğinin farkında değiller! Ne yapacağım diye düşünürken, yanı başınızda trenin yönünü değiştirebileceğiniz makasın bulunduğunu fark ediyorsunuz. Treni diğer yola çevirmek üzere elinizi makasa atıyorsunuz ama bir de bakıyorsunuz ki, o yolda da bir başka işçi çalışmakta. Makası çevirmezseniz 5 adam ölecek, çevirseniz bir kişi. Kritik bir kararla karşı karşıyasınız: Makası ellemeyip 5 kişi mi ölsün, çevirip sadece bir kişi mi?” Eğer <http://wjh1.wjh.harvard.edu/~moral/test.php> sayfasına girerseniz, Harvard Üniversitesi'nden Marc Hauser'in hazırladığı bu soruyu bulabilirsiniz. Hauser binlerce kişiden gelen cevapları inceledi. Katılımcıların neredeyse tamamı makası çevirerek bir adamın ölmesine göz yumup, geri kalan beş kişiyi kurtarmayı seçmişlerdi. Hauser hemen sonra bir başka

soru daha yöneltiyor: “Yine karşıdan başıboş bir tren geliyor ve yolu üzerinde aynı 5 adam durmakta. Ama bu sefer yanınızda makas yok, onun yerine karşınızda, size arkası dönük iri bir adam duruyor. Tek yapacağınız, bu adamı trenin önüne itip treni durdurarak bu 5 kişiyi kurtarmak. Adımı iter misiniz, yoksa bekleyip yoldaki beş kişinin ölmesini mi seyredersiniz?” Cevaplar ilginç: Her 6 kişiden sadece biri, adamı itip, 5 kişiyi kurtarmak üzere feda edebileceklerini seçmişti (Precht 2010).

Aslında katılımcılar insani açıdan düşünselelerdi, her iki soruda da sadece bir kişiyi feda edip, geri kalan beşini kurtarabilirlerdi, yani bilânço değişmezdi. Oysa ne yaptılar? Makası değiştirme şeklinde dolaylı bir seçenek olduğunda hiç tereddüt etmeden beş yerine bir kişinin ölmesine razı olurken, kendi elleriyle bir insanı trenin önüne itmek söz konusu olunca buna yanaşmayıp, sayıları daha fazla olsa da hepsinin ölmesini seçtiler. Richard Precht'e göre, birini elleriyle itmenin cinayet olacağı hissine kapılmışlardı. Ama dolaylı yoldan bu kişinin ölmesine sebep olduklarında bu bir kaderdi! Diğer bir ifadeyle, birinde kasıtlı olarak diğerinde ise dolaylı olarak ölüme iştirak ediyorlardı. Sanki dolaylı eylem yapmakla soyut bir suç işlemekteydiler. Soyut eylemler ne kadar acımasız olurlarsa olsun, aktif eylemlerden daha fazla tercih edilir.

Burada mantıki değil, ahlaki bir karar verme söz konusu. Mantıki olsa, her iki durumda da çoğu kurtarmak için biri feda etmek tercih edilirdi. Demek ki ahlak kuralları baskın gelmekte. İşin ilginç yanı, çoğu kişinin aynı ahlaki kurallı uygulamış olması. Acaba ahlaki değerlerimiz doğuştan mı geliyor? Yani, bize “cinayet işleme” diyen bir gen mi var? Eğer gerçekten böyle bir gen varsa, beynimizde bir bölgeyi denetliyor ve yukarıdaki gibi karar anlarında bizi yönlendiriyor olmalı. İşin aslı, böyle bir gen gösterilmiş değil. Ama ilginç bir gözlem, beynimizde buna yakın davranışları kontrol eden bir alanın varlığını da ortaya koymuş durumda. Sakın ahlaki yargılarımızda da gametlerimizin

parmağı olmasın?

1848'in Eylül ayında, Kuzey Amerika'da bir demiryolu şantiyesinde şiddetli bir patlama olur. Patlama sırasında 90 cm uzunluğunda bir demir çubuk 28 yaşındaki Phineas Gage'nin alnını delip, kafatasının karşı tarafından çıkar. Bu dehşet kazanın hemen akabinde Gage ayağa kalkar ve birkaç kilometre yürüyerek otele gidip, doktoru bekler. İşin ilginç yanı, talihsiz adamın tüm fonksiyonları gayet normal işlemekteydi. Herkes gibi görebiliyor, konuşuyor, ellerini kullanabiliyordu. Hatta hayatının geri kalan kısmında değişik işlerde bile çalışabildi. Ama artık Gage ahlaki değerlerini yitirmişti. Dr. Harlow'un aynı yıl Boston Medical and Surgical Journal'da yayınlamasını takiben Gage olgusu çok sayıda yayında site edildi (Harlow 1999). Gage'in sosyal davranışları tamamen değişmişti. Sorumsuzca davranışlarda bulunuyor, yalan söylüyor, kavga çıkarıyordu. Araştırmacılar, kaza sırasında beynin frontal lobunun ventromedial bölgesinin hasarlandığına karar verdiler. Buna dayanarak da frontal lobun duyumsama ve karar vermeden sorumlu, diğer bir ifadeyle ahlaki kararlarımıza hükmeden bir merkez içerdiğini ileri sürdüler: Asosyal ya da antisosyal davranışları baskılayan bir merkez (neurophilosophy.wordpress.com). Her ne kadar detaylı araştırmalar, ahlaki yargıların tek bir bölgeyle idare olunamayacağı, beynin diğer bölgelerinin de sonuçta etkisi olacağını gösterse de beynimizde ahlaki duygular ve kararlardan sorumlu bölgelerin bulunduğu açıktır (Precht 2010).

Gelelim konumuzun başındaki vagon testine. Hauser, teste verilen cevapları analiz ettiğinde, Phineas Gage'inkine benzer beyin lezyonu olan olguların, diğer insanları kurtarmak için hiç düşünmeden önlerindeki adamı trenin önüne atarak ölmesine razı olduklarını kaydetti. Yani ahlaki bir karar vermiyor, sadece mantıklarıyla hareket ediyorlardı. Precht burada deneyimlerin, sosyal ve kültürel birikimlerin de rol oynayabileceğine dikkat çekerek, ahlaki algılarımızın tamamıyla doğuştan gelmediğini, doğuştan gelenin sadece ahlaki yetkinliğimiz olduğunu, bunun da çevresel algılamalarla şekillendiğini önerir.

Netice olarak; beynimizin frontal lobunda bazı bölgeler kişiliğimizin ve ahlaki davranışlarımızın belirmesinde söz sahibi. Frontal lob dediğimiz beyin bölgesi, vücudun diğer uzuvlarında olduğu gibi, hücre kümelerinin oluşturduğu bir doku parçasıdır. Yani binlerce hücre bir araya gelip, frontal lobu oluşturmaktadır. Ökaryotlarda tüm hücrelerin kuruluş yapısı aşağı yukarı aynıdır. Bir DNA içerirler.

DNA'daki emirleri alan RNA, ribozomlara giderek proteinleri yapar. Bu sırada enerjisini mitokondriden sağlar. Proteinler de ya başka dokuların oluşmasında yapıtaşı olarak görev alır, ya da kas liflerinde olduğu gibi bir fonksiyonu gerçekleştirir veya hücrelerin DNA'sını uyararak yeni bir döngü başlatır. Beyini oluşturan hücreler için de aynı mekanizma söz konusudur. Beyinde de, vücudun diğer hücreleriyle aynı kuruluş şemasına sahip 2 tip hücre bulunur: nöron ve glia hücreleri. Dolayısıyla bizim frontal lobumuz da bu iki hücreden ibarettir: nöronlar ve glia hücrelerinden. İşte ilginç olan da bu; tüm canlı hücreleriyle aynı planda yapılmış olan bu hücreler, neye dayanarak bir insanı veya 5 insanı feda etme konusunda bir "karar verebiliyorlar!"

Olguyu biyolojik yönden çözmeye başlayalım. Embriyo daha 3 haftalıkken, sırt kısmındaki ektoderm hücrelerinden nöral plak meydana gelir. Birkaç gün içinde de katlanarak bir kanal halini alır: "nöral tüp". Nöral tüpün ön kısmı, ileride beyini oluşturmak üzere genişleyerek ventrikül halini alır. Arka kısmından ise omuriliği yapacak santral kanal oluşur. Bizim için önemli olan, beyini yapacak ventrikül bölgesidir. Bunun duvarını nöroepitel hücreleri döşer. Nöroepitel hücreleri de zamanla nöron ya da glia hücreleri olmak üzere 2 tip hücre oluşturur. Nöronlar bilgiyi üreten ve ileten hücrelerdir. Glia hücreleri ise nöronları besleyen destek hücreleri. Nöron hücreleri 3 tiptir: piramit, yıldız ve sepet şekilli. Şekli farklı olan nöronun işlevi de farklı olur. Örneğin piramit şeklinde olanlar çok daha uzaktaki diğer nöronlara kadar uzanabilirler (korteks, göz, burun). Diğerleri ise daha çok yerel bağlar kurar (beyincik, omurilik) (Şeftalioğlu 1998).

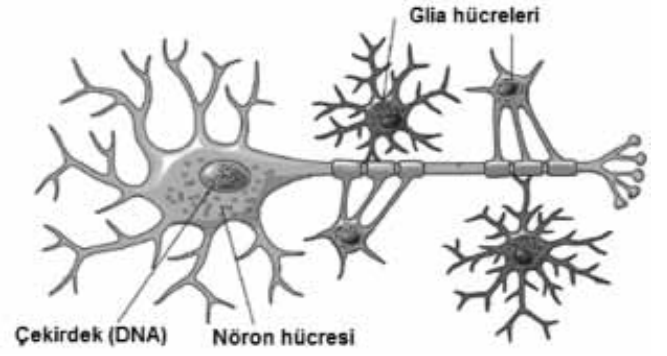
Bu aşama çok önemli; yani bir kök hücrenin piramit, yıldız veya sepet şeklinde bir nöron hücrelerine mi, yoksa bir glia hücrelerine mi farklılaşacağı kararı. Karar, nöroepitel kök hücrenin DNA'sında şifrelenmiş. 28. gün civarına gelindiğinde DNA'daki şifre açılır ve hücrelere emirler gider. Emir neyse, o hücre de buna uygun farklılaşma sürecine girer. Neticede, örneğin nöronların %75'i piramidal tipte olacak şekilde, hücreler arasında görev dağılımı yapılır (Rose 2008). İşte, bundan sonra son derece ilginç bir süreç başlar. Çünkü, eğer süreç kurulmuş bir makine gibi işlese, bütün insanlar tornadan çıkmış gibi tıpa tıpa aynı davranışlarda bulunurlardı. Herkes aynı elbiseyi seçer, aynı renkten hoşlanır ya da aynı takımı tutardı. Ortamda ne lig kalırdı ne de mağaza. Herkesin davranışı aynı olacağı için

seçilecek seçenek kalmayacağından, bütün kadınlar aynı erkeğin peşinden koşar, bütün erkekler de aynı kadının. Hayal bile edilemeyecek bir kaos olurdu. O halde, nasıl oluyor da farklı tepkiler verebiliyoruz?

Fötal yaşamda beyindeki nöroepitel kök hücreler bölünerek çoğalmaya başlarlar. Çoğaldıkça da, ventrikülün yakınındaki yerlerinden ayrılıp, daha ileriye doğru göç ederler. Böylelikle, beyni çevreleyen korteks oluşur. Korteks 4 mm kalınlığında olmasına rağmen, tüm nöronların neredeyse yarısını içerir. Bizim frontal lobumuz da, işte bu korteksin bir parçasıdır. 100 milyar genç nöron arasından bazıları, kaynaktan çıktıktan sonra, frontal lobu oluşturmak üzere yönlerini seçer. Gözümüzde canlandıralım; doğduğu yerden genç bir nöron yola çıkıyor. Boyunun yaklaşık on binlerce katı bir uzaklığa doğru hareket ediyor. Eğer bu nöron insan olsa, kat ettiği yol, 2,5 km olacaktı. Hedefine, diyelim frontal lobun geliyeceği yere varıyor ve durup, akson ve dendritlerini çıkarıp komşu nöronlarla bağlantı kuruyor. Tamam, bu nöron ne salgılayacak, hangi fonksiyonu yapacak DNA'sında daha doğuştan yazılmış durumda. Ama nerede duracağı ve hangi nöronlarla bağlantı kuracağını DNA'sı belirleyemez. Öyle ya, DNA'nın elinde cetvel yok ki, gittiği mesafeyi ölçebilsin, ya da gözü yok ki komşularını seçebilsin! Peki, bu hücre ne olacağını nasıl bilebiliyor (Rose 2008)?

Bir nöronun hedefini belirleyen işaretler çevresinden gelir, genlerinden değil. Nörona yolculuğu boyunca kılavuzluk yapan hücreler glia hücreleridir. Bunlar ventrikülün hemen yakınında otururlar ve uzun lifleriyle perifere doğru uzanırlar. Nöronlar da bu lifin üzerindeki adezyon moleküllerine (CAM) tutuna tutuna, aynen bir amip gibi ilerler. Lif nerede biterse, nöron da orada durur. Bu sırada nöron, ön tarafında bulunan ve büyüme konisi adı verilen küçük kabanklıklar oluşturarak, adeta bir radar gibi etrafını yoklar (Campbell 2006). Yoklaya yoklaya tanıdık bir molekül buluncaya kadar ilerler ve sonunda aradığını bulunca da oraya yerleşir. Demek ki nöronların nereye gidecekleri, glia hücrelerince belirlenmekte, yani çevre faktörü söz konusu olmakta. İyi de, glia hücreleri yönünü nasıl buluyor?

Bir glia hücresinden çıkan lif, kemosensör özelliği taşır, yani ortamdaki tanıdık molekülleri tanıyabilir. Önce çok az miktarlarını algılar, daha sonra yoğunluğunun artışı izleyerek, bu moleküllerin kaynağına doğru yönelir. Nihayet moleküllerin salgılandığı hedef kaynağa ulaşarak durur.



Bir nöron hücresi ilerlerken, glia hücreleri ona yol gösterir.

Yapılan çalışmalar bu moleküllerin bir çeşit nörotrofik faktör olduğunu göstermiştir: brain-derived (BDNF) ve glial-derived (GDNF) neurotrophic faktörler (Rose 2008). Bütün bunlardan çıkaracağımız sonuç; nöronların yerleşimleri ve komşularıyla iletişim kurmalarında nörotrofik faktörler gibi astrositler ve diğer nöronlardan salgılanan bazı çevresel sinyallerin rol oynadığıdır. İşte, beynin yapılanması sadece hücrelerin otomatik DNA makinelerince değil, çevrenin değişik özellikleriyle oluşturulmakta. Frontal lobda da benzer şekilde çevresel değişkenlere dayalı bir organizasyon yapılıdır. Dolayısıyla burada oluşturulacak "kararlar" bu değişkenlerin bir eseridir, yani çevrenin. Çevre ise değişebilir. Nasıl mı?

Beynimizdeki nöronlar daha doğduklarında içsel bir dürtüye sahiptir. DNA'sı tarafından belirlenen bu dürtü onlara olgunlaşmasını ve perifere doğru göç etmesini emreder. Etrafını tanıyabilmesi için de membranı üzerine reseptörler yerleştirir. Membran reseptörleri, göç sırasında çevrede bulunan sinyal molekülleriyle karşılaşır. Bu sinyal molekülleri arasında dopamin, serotonin, bFGF ya da GABA hormonları sayılabilir. Hepsi de daha önce gelişmiş hücreler tarafından, zamanı geldikçe yapılarak salınmakta. Her biri farklı nöronların aktive olmasına ya da ölmesine yol açar. Adı geçen hormonlar, her insanda farklı miktarda üretilir. Burada anneden ve babadan gelen genlerin miktarları ya da metilasyon durumları çok önemlidir. Dolayısıyla da verecekleri yanıt kişiden kişiye değişir. Hormonların beynimizde nasıl etkili olduklarına bir örnek verelim.

Beyin hücrelerindeki genlerin, membranlarındaki reseptörlerin miktarını değiştirmesi neticesi önemli ölçüde bireysel farklılıklar ortaya çıkar. Erkeğin dışısına sadakatinde bu farklılık çok önemli bir belirteçdir. Örneğin oksitosin ve vazopressin hormonları. Bunlar insan aşkında kuşkusuz

çok önemlidir. Yıllarca bir arada yaşamış mutlu çiftlere eşlerinin resimleri gösterilirken beyin taramaları yapıldığında, bu iki hormona ait reseptörlerden zengin beyin bölgelerinde aktivitenin de arttığı ortaya konmuştur. Bunun doğadaki en güzel örneğini iki farklı tarla faresi (vole) türünde görebiliriz. Kır tarla fareleri (prairie vole) eşlerine olağanüstü bir bağlılık gösterirler. Aksine, çayır tarla fareleri (meadow vole) rasgele cinsel ilişkide bulunur. Yani sadık oldukları söylenemez; eşler çiftleşir ve arkasından birbirlerini terk ederler. Aralarındaki fark ise oksitosin ve bununla ilişkili hormon vazopressin reseptörlerinin beyindeki yerleşimleridir. Bu hormonlar, çiftleşirken uzun süreli temasın verdiği zevk sırasında salgılanır. Rasgele çiftleşen çayır fareleri, daha az sayıda vazopressin reseptörü içerir. Oysa tekeşli kır tarla farelerinde bu reseptörler çok boldur. Tek bir gende ortaya çıkacak küçük değişiklikler, ödül bölgesinde yeteri kadar vazopressin reseptörü bulunup bulunmayacağını tayin edebilir. Gerçekten de, tekeşli kır tarla faresi genlerini taşıyan bir virüsün rasgele cinsel ilişkide bulunan hayvan beyinlerine enjekte edilmesiyle bunların tekeşli, sadık bir eş haline dönüşebileceği gösterilmiştir.

Özet olarak, ahlaki değerlerimizdeki farklılıklar sadece genlerimizde doğuştan mevcut hazır bir programın eseri olmayıp, çevresel uyarıların da etkisiyle şekillenir. Moleküler düzeyde çevre; DNA'yı etkileyen diğer moleküller, enzimler, proteinler ya da aracı moleküllerdir. Bir yandan bunlardan diğer yandan da tesadüfen ortaya çıkan mutasyon ve eşeyssel rekombinasyon neticesi DNA'da da bazı kalıcı değişiklikler meydana gelir (Campbell 2006). Yeni DNA artık eskisi gibi değil, değişmiş yeni programına göre bir davranış yanıtı verir. İşte, bu yeni DNA programı, bireyin içinde yaşadığı çevreye uyuyorsa, yani daha başarılı ise, hayatta kalma şansı da fazla demektir. Kısacası, diğer bireylerden daha avantajlı hale gelmiştir. Şimdi, bir yanda DNA'sı değişerek diğerlerinden farklı yanıt veren birey, diğer tarafta da fiziksel koşulları değişmiş bir çevre var. Örnek vermek gerekirse, dünyamızın ısısının -40 dereceye düştüğünü varsayalım. Bazı insanların DNA'sı da öyle bir değişikliğe uğramış olsun ki, -40 derecede donmadan hayatta kalabilsin. DNA'sı böyle bir özellik kazanmamış olan diğer bireyler bu derece soğukta hasta olurken ya da ölürken, yeni programına sahip DNA taşıyan bireyler sağlıklı biçimde yaşamaya devam edeceklerdir. Bir süre sonra toplumda farklı şiddette hasta olmuş bireylerin yanı sıra

gayet sağlıklı olanlar birikmeye başlar. İşte, çevredeki değişiklikler makro dünyamızda böyle ortaya çıkıyor.

DNA'daki ufak farklılıklar nedeniyle çevreyi hepimiz farklı algılayacağımıza göre, bireysel tepkiler de farklı ifade bulur; kimimizin tepkisi soğukta hastalanmak olurken, kimimizin ise burnu bile akmaz. Dolayısıyla, tepkiler, o bireyin davranışını meydana getirir. Eğer ortaya çıkan davranış diğer bireyler tarafından tercih edilirse, bu davranış gösteren bireyler karşı cins tarafından daha fazla seçilecek ve neticede daha fazla yavru dünyaya gelecektir. Yıllar geçtikçe, bu yavruların popülasyondaki sayıları da artarak baskın konuma gelir. Ama sadece toplumda baskın olmak yetmez, bunların çoğalması da gerekir. Aksi halde bir süre sonra soyu tükenir. Yani, kadınlar -40 dereceye dayanan erkekleri tercih etmezlerse, bir süre sonra -40 dereceye dayanan hiçbir erkek kalmaz. O halde doğal ayıklanma'nın yanı sıra, seksüel seçilim de çok önemlidir, yani "üreme başarısı". Bir yandan ölmeyip hayatta kalacağız, diğer yandan üreyip çoğalacağız. Çoğalmak için çocuğumuz olmalı. Çocuk olması için de dişinin erkeği seçmesi gerekir. Dişi hangi davranış özelliklerini taşıyan erkeği seçecek? Hiç kuşkusuz iyi olan erkeği seçer. Yani, -40 dereceye dayanabilen sağlıklı erkeği. Oysa hiçbir zaman elleriyle bir başkasını öldüren cani bir erkeği tercih etmeyecektir. Yukarıdaki



örneğimizde olduğu gibi, sırtı dönük adamı tren yoluna iterek katil damgası yiyen bir erkek, seçilmek için pek şanslı değil. Ama dişi, 5 kişiyi kurtarmak için makası değiştiren şefkatli bir erkeği derhal seçer. Geçmişte de böyle olmuş ve katil erkekler değil, şefkatli erkekler tercih edilmiştir. Bu durum erkeğin genlerinde yazılıdır. Otomatik olarak devreye girer ve katil damgası yememek için, diğer yolu seçer. Yıllar içinde tercih edile edile yaygınlaşmış olduğunun en güzel kanıtı da, her 6 kişiden beşinin bu davranışı sergilemesinden anlıyoruz. Her 6 kişiden beşinin frontal lobundaki nöronların DNA'ları “..aman adamı itme, varsın daha çok insan ölsün!” der. “Yeter ki sana katil demesinler, yoksa çocuk yapacak eş bulamazsın, genetik mirasında yolda kalır, silinir, gider.” Ne büyük bir tehdit! Diyelim frontal lobu çalışmıyorsa, Gage olgusunda olduğu gibi, böyle bir uyarı da çıkmayacağı için, hiç tereddüt etmeden adamı trenin önüne iter, iter ama bu davranışı karşı cinse pek de sevimli gelmeyeceği için, yalnız kalarak zamanla sayıca azalır. Bu nedenle günümüzde frontal lobu Gage gibi çalışan bireyler göremiyoruz.

Demek ki verdiğimiz her karar aslında dişi seçimine yönelik bir kur göstergesi. Daha önce defalarca vurguladığımız gibi, eşlerin birbirlerini seçmek için “kur” yapması kara kaş, kara göz için değildir, atalarından aldıkları genetik miraslarını başarıyla taşıyacak çocuklar dünyaya getir-

mektir. Diğer ifadeyle, görünür hedef dişi seçimi, ama altta yatan dürtü, genlerin yavruya aktarılıp, hayatta kalması, yani çocuk. Dişi için de görünür hedef eş seçmek, ama altta yatan dürtü genlerini çocuğuna aktarmak.

Tüm kararlarımız, neticede çocuğumuz için verilir. Kimi doğru, kimi yanlış. Faydalı ise, hayatta kalır, değilse silinir, kaybolur. Tek doğru karar var, o da çocuğun menfaatine olanı. Kararlarımız ne kadar çocukların başarısıyla uyumluysa, o kadar doğru demektir. Bu doğruluk oranını artırmak için, çevremizi çocukların başarılarını artıracak şekilde oluşturmaya çalışmalıyız. Ne kadar çocukları mutlu eden bir çevre yaparsak, kararlarımızda yanlış yapma olasılığımız da o kadar azalacaktır. Her şey çocuklarımız için, bizim kişisel menfaatlerimiz için değil. Onlar ne kadar başarılıysa, bizler de o kadar huzurlu oluruz. Bunun için fazla uğraşmaya gerek yok. Eve geldiğimizde gazete okumaya koyulacağımıza, çocuğumuzla ilgilenelim, yeter. Reader's Digest dergisinin Aralık 2010 sayısında, John Kralık'ın çok güzel bir gerçek hayat hikâyesi yayınlandı. Neredeyse intihar etme aşamasına gelen John, içinden gelen bir sese uyarak uzun zamandır görmediği oğluna bir bahane yaratıp, daha önce hiç yapmadığı bir şey yapar; sevgi dolu bir mektup yazar. Bunun tetiklediği olaylar zinciri neticesi artık John hem kaybettiği işini kazanmış hem de hayat dolu bir dünyaya kavuşmuştur...

Kaynaklar:

1. Campbell NA, Reece JB. *Biyoloji*. Palme Yayıncılık, Ankara, 2006
2. Harlow J. J. *Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11:281-283, May 1999
3. Precht RD. *Ben Kimim? Pegasus*, İstanbul, 2010
4. Rose S. *Beyin*. Evrensel Basım Yayın, İstanbul, 2008
5. Şeftalioğlu A. *İnsan Embriyolojisi*. Tıp Teknik Yayıncılık, Ankara, 1998
6. <http://neurophilosophy.wordpress.com/2006/12/04/the-incredible-case-of-phineas-gage/>
7. <http://office.microsoft.com/tr-tr/images?CTT=97>
8. <http://myroadtomedicalschool.blogspot.com/2010/09/glia-cells.html>

Varikoseli olan ve olmayan infertil erkeklerde testiküler boyut farkının prevalansı

Patel S.R. and Sigman M.
Urology 2010;75(3):566-568.

Varikosel erkek popülasyonun %15'inde bulunur ve bu kişilerin %35'inde infertilite ile birlikte. Klinik ve hayvan modelleri varikoselin spermatogenez üzerine negatif etkilerini göstermiştir. Varikoselin, testiküler disfonksiyona tam olarak etkileri bilinmemektedir. Artmış testiküler ısı ve venöz reflü birlikte önemli bir rol oynamaktadır. Tek taraflı varikosel her iki testisi etkileyebilir. Varikosel reversibl erkek infertilitesinin en yaygın nedenidir. Adölesan erkeklerde iyi bir varikosel onarımı, testiküler hasarı ve muhtemel infertiliteyi önlemeye yarayabilir. Testiküler büyüklük arasındaki tutarsızlığı olan infertil erkeklerin yaklaşık yarısında, varikosel ve azalmış sperm kalitesi beraberdir. Aynı taraflı testiküler boyutu farklı ve beraberinde varikoseli bulunan adölesanlarda aynı taraf testisinde küçülme birlikteliği ön plandadır. Bu varsayım testiküler boyutu farklı varikoseli olan ve olmayan hastalar üzerinde araştırılmıştır. Testiküler büyüklüğü arasında farklılığı ve tutarsızlığı olan hastalar üzerinde çalışılmıştır. Varikoseli olmayan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Bu çalışma testiküler tutarsızlığı varikoseli olan infertil ve infertil olmayan hastaları karşılaştırmıştır.

Çalışmaya her iki testis hacmi ölçülmüş, ele gelen varikoselli ve varikoselsiz olgular alındı. Vazektomi, orşiektomi, kabakulak, inmemiş testis, radyasyona maruziyet, kemoterapi, testiküler travma ve anabolik steroid kullanımı öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Hastalarda palpabl varikosel valsava ile belirginleşmeye göre küçük, orta ve büyük varikosel olarak sınıflandırıldı. Görüntüleme yöntemi ile tanı konulan subklinik varikoseller çalışmaya alınmadı. Testis boyutu Takihara orşimetresi kullanılarak ölçüldü. Testis boyutu tutarsızlığı farkın en az 4 ml olması olarak tanımlandı.

Toplam 3927 infertil erkek hasta değerlendirildi. Sonuçta 3202 hasta çalışma kriterlerini karşıladı. Yaş ortalaması

34.6 idi. Testiküler boyutta en az 4 ml'lik tutarsızlık 705 (%22) hastada tespit edildi. Klinik varikosel toplam 1105(%34) hastada mevcut idi. Hastaların %72'sinde simetrik normal testis volümü 19 ml den büyük olup, %5'inde testis boyutu 19 ml'den küçüktü. Küçük testisi olan hastaların %84'ünde her iki testis boyutu da 19 ml'den küçüktü. Sağ testis boyutu küçük olan hastaların %96.8'inde sol testis boyutu da 19 ml'den küçüktü. Sol testisi küçük olanların %97,9'unda sağ testis boyutunun 19 ml'den küçük olduğu görüldü. Bu hastaların ortalama %97.7'sinde karşı taraf testis volümü 19 ml altında olduğu görüldü. Testiküler boyutu tutarsızlığı olan hastaların %32'sinde varikosel yoktu. Ayrıca sol hipotrofik testis varikoseli olanlarda %30, olmayanlarda %13 (p<001) olarak bulundu. Bu testiküler boyut tutarsızlığı yüksek varikosel derecesi ile ilişkili bulundu. Varikoseli yüksek sınıflar da tutarsızlık daha da artmaktaydı. Testis boyutu farklılığı derecesi hasta yaşı ile ilişkisizdi. Sol varikoseli olan hastalarda %89'unun aynı tarafında, %11'inde sağ testiste küçülme görüldü. Sağ varikoselli 20 hastanın 5'inde fark izlendi.

Varikosel düzeltilebilir erkek infertilitesinin en yaygın nedenidir ve yaklaşık olarak %80 varikoselli hasta fertildir. Bu konuda yapılan bir çok çalışmada sol varikoselli hastalarda testiküler büyüklük farkı daha sık görülmüştür.

Sonuç olarak, varikoseli olan infertil erkeklerdeki testiküler boyut farkı görülme ihtimalinin varikoseli olmayan infertil erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Varikoselin ne tarafta olduğundan bağımsız olarak daha küçük sol testisli testiküler boyut farklılığı daha küçük sağ testisli boyut farklılığından daha yaygındır.

Çeviri:

Dr. Akın Avcı, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Demirtaş
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Sperm DNA hasarı: Semen anormalliklerinin ağırlığı ile ilişkisi

Moskovtsev SI, Willis J, White J, Mullen BM.
Urology. 2009;74:789-93.

Semen kalitesi erkek fertilitésinin indirekt göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır ancak bir semen örneğinin fertilité yeteneği ile ilgili kesin bir gösterge saptanamamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından saptanan, sperm konsantrasyonu, hareketlilik ve morfolojiyi içeren standart semen parametreleri (SSP) semen örneklerinin normal ve anormal olarak ayırımını sağlar. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği normal ya da referans değerlerin eleştirilmesinin en önemli nedeni bu değerlerin fertilizasyon potansiyelini ortaya koymaktaki yetersizliği, fertil ve infertil erkeklerin SSP'lerindeki karışıklıklardır. Fertil ve infertil erkeklerin spermatozoaları arasında farklı seviyelerde DNA hasarının tespit edilmesi, sperm DNA hasarının erkek fertilité potansiyelini değerlendirmede bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Artmış DNA hasarı infertilite, kusurlu embriyonel gelişim, implantasyon kusuru ve artmış tekrarlayan düşük riski ile ilişkilidir. Ancak DNA hasarı ile SSP arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda konvansiyonel semen parametreleri ile sperm DNA hasarı arasında ilişki bulunmamış veya zayıf bir ilişki bulunmuşken, bazı çalışmalar ise anormal SSP li hastaların spermlelerinde DNA hasarının artmış olduğunu savunmaktadır. Bu büyük ölçekli retrospektif klinik laboratuvar çalışmanın amacı fertilité değerlendirmesi için başvuran hastalarda SSP ve DNA hasarı ilişkisini araştırmaktır.

Kurumsal etik kurul onayı alındıktan sonra, Şubat 2003-Mayıs 2008 tarihleri arasında androloji laboratuvarına başvuran, azospermik olmayan ve seçilmemiş 2586 hastanın semen örnekleri çalışmaya alındı. Olguların fertilitelerinin değerlendirmek için bilgisayar destekli semen analizi ve akım sitometri tabanlı sperm DNA hasarı ölçümü aynı örnekten eşzamanlı olarak yapıldı. Ardışık semen örnekleri olan hastaların sadece ilk değerlendirme sonuçları çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan nonazospermik 2586 hastanın yaş aralığı 24.5-74.1 yıldır (37.2±5.5). Sperm DNA hasarı ora-

nı %2.2%-%97.8 (19.6%±12.9%) idi ve hasta yaşı ile pozitif, sperm konsantrasyonu, motilite, sperm doğrusal hızı, sperm eğrisel hızı, doğrusallık, lateral baş hareketi amplitüdü, normal morfoloji ve canlılık ile negatif belirgin bir ilişkisi vardı (P<.001). DNA parçalanma indeksi (DPİ) evrelerine göre hastaların %45'i düşük, %39'u orta, %16'sı yüksek indekse sahipti. Hastaların %16'sının normal, %64'ünün bir veya iki semen analizinde anormal SSP'leri vardı. Hastalar normozoospermi, bir SSP'de anormallik olanlar, iki SSP'de anormallik olanlar ve oligoastenoteratozoospermi olmak üzere dört gruba bölündü. Sperm DNA hasarının SSP'deki anormalliklerle bağlantılı olarak arttığı görüldü ve oligoastenoteratozoospermik hastalarda sperm DNA hasarı ve yüksek DPİ en fazlaydı. Sperm DNA hasarı %15'in altında olduğunda SSP'deki anormalliklerde de büyük oranda düşüş izlendi. Ayrıca yüksek sperm DNA hasarı olan grubun semen hacmi hariç tüm parametrelerinde bariz anormallikler görüldü. Hasta yaşının DPİ ile doğru; semen hacmi, hareketlilik, spermatozoa eğrisel hızı, doğrultu hızı ve canlılık ile ters orantısı vardı.

Semen analizi erkek fertilitésinin değerlendirilmesinde ilk basamaktır ancak laboratuvarlar arası, laboratuvar içi ve aynı bireyde biyolojik varyasyonlar gösterebilir. Buna karşın sperm DNA hasarı ardışık numunelerde düşük biyolojik varyasyonu ile SSP'den daha tutarlı gibi görünmektedir.

Bu çalışmada sperm DNA hasarı ile semen anormalliklerinin şiddeti arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Sperm DNA hasarının derecesi ve yüksek DPİ oranı semen örneğindeki anormal parametre sayısına paralel olarak artmış ve oligoastenoteratozoospermik hastalarda en yüksek bulunmuştur. Standart semen parametreleri ve DPİ arasındaki ilişkiden, kompleks ve muhtemelen yaşa bağlı mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülebilir.

Özellikle bozulmuş spermatogenezi olan ve yaşlı

erkeklerde semen analizi ve DNA hasarı ölçümünün kullanılması erkek fertilité potansiyelinin değerlendirilmesinde faydalı bilgiler sağlayabilir.

Çeviri:

Dr. Mehmet Caniklioęlu¹, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Gökçe²
¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı
²Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Üroloji AD

Yeni bir "total aktivin B" ELISA yönteminin geliştirilmesi ve insan örnekleri için validasyonu

Ludlow H, Phillips DJ, Myers M, McLachlan R, de Kretser DM, Allan Ca, Anderson RA Groome NP, Hyvönen M, Duncan WC and Muttukrishna
Clinical Endocrinology, 2009;71:867-873.

Aktivin ve inhibitörler, transforming growth faktör beta (TGF- β) süperfamilyasının birer üyesi olup dimerik yapıdadırlar. İnhibitörler hakkında çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, aktivinler hakkındaki bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda aktivinlerin plasenta, kemik iliği, beyin ve üreme organlarında bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca aktivin reseptörleri de birçok dokuda saptandığından, bu hormon benzeri moleküllerin otokrin/parakrin mekanizmalarla etki gösterebileceği speküle edilmiştir. Dolaşımdaki aktivinlerin büyük çoğunlukla follistatin denilen moleküllere bağlandığı ve çok az bir miktarının serbest halde kaldığı saptanmıştır. Aktivinlerin asıl işlevi hipofizden FSH salınımını artırmak olmakla birlikte, overlerde follikülogenezis, eritroid farklılaşma, yara iyileşmesi, osteoporoz, inflamasyon, sinir hücrelerinin rejenerasyonu, tümör ve embriyonik gelişim gibi birçok olayda rol aldıkları da speküle edilmiştir.

Yazarlar bu çalışmada, mevcut ELISA yöntemleri ile aktivin A ölçümlerinin mümkün olduğunu ancak biyolojik olarak daha aktif olduğu sanılan aktivin B ölçümlerinin ise akademik düzeyde kaldığını ve değişik vücut sıvılarındaki aktivin B düzeylerini daha kolay ölçebilecek bir test yöntemine gereksinim olduğu görüşünden hareketle, yeni bir ELISA yöntemi geliştirmiş ve değişik insan örneklerinde ölçümler yaparak bu testin validasyonunu gerçekleştirmişlerdir.

Çalışmaya 143 sağlıklı erişkin, 27 IVF kliniğinde tedavi gören infertil eş ve 29 gebe kadın dahil edilmiştir. Aktivin B için en düşük ölçülebilen miktar 0.019 ng/ml olarak saptanmıştır. Sağlıklı erkek ve kadınların serum örneklerindeki aktivin B düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamış iken (E: 0.074±0.030 ng/mL, K: 0.067±0.024 ng/mL), bu

serum örnekleri ile diğer gruplar (IVF grubundaki erkek ve kadınlar, gebe kadınlar) arasında önemli farklılıklar saptanmıştır. Gebe kadınların her üç trimesteri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Serum düzeyleri ile üreme organlarının sıvılarındaki düzeyler arasında anlamlı farklar saptanmıştır (Ovaryen folliküler sıvı: 5.35±2.34 ng/mL, Seminal plazma: 3.66±1.24 ng/mL). Erkeklerde yaş değişimi ile aktivin B düzeyleri arasında önemli bir değişim saptanmazken, kadınlarda yaş artışı ile aktivin B düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır ($r = -0.281$, $P = 0.011$).

Sonuç olarak, yazarların bu yeni geliştirmiş oldukları ELISA testi ile, aktivin B'nin sağlıklı erişkinlerin serumlarında düşük ancak ölçülebilir düzeylerde olduğu, gebelikte azaldığı ancak gebelik boyunca aynı düzeylerde kaldığı, üreme organlarına ait sıvılarda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ispatlanmış bulunmaktadır. Daha önceki test yöntemlerinde yalnızca serbest aktivin B düzeylerinin ölçüldüğü, çok düşük düzeylerde olan bu serbest molekülün çoğunlukla ölçülebilir düzeylerin altında kaldığı ve bu nedenle yaygın kullanım alanı bulamadığını belirten yazarlar, yeni geliştirdikleri ve insan örneklerinde validasyonunu yaptıkları bu ELISA testi ile bağlı aktivin B de dahil olmak üzere "total aktivin B" düzeylerinin değişik vücut sıvılarında kolaylıkla ve yaygın olarak ölçülebileceğini ve bu nedenle bu konuda daha çok deneysel ve klinik çalışma yapılarak, sağlıkta ve belirli reproduktif ve diğer hastalıklarla olan ilişkisinin ortaya konulabileceğini vurgulamışlardır.

Çeviri:

Prof. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Semen parametrelerinde kronik viral hastalıkların etkisi

Lorusso F, Palmisano M, Chironna M, Vacca M, Masciandaro P, Bassi E, Selvaggi Luigi L, Depalo R. *Andrologia* 2010 Apr;42(2):121-6.

Bu çalışmanın amacı semen üzerinde insan immün yetmezliği virüsü (HIV), hepatit C (HCV) ve B (HBV) virus enfeksiyonunun etkisini değerlendirmektir. Semen örnekleri 27 HCV, 34 HIV, 30 HBV ve 41 HCV-HIV-seropozitif hastalardan alınmıştır ve sağlıklı seronegatif kontrol popülasyonu ile karşılaştırılmıştır. HIV, HCV ve HBV tayini için testler seminal örnekler üzerinde yapılmıştır. Sperm konsantrasyonu kontrol ile karşılaştırıldığında ($P < 0.001$) HCV ve HBV seropozitif erkeklerde belirgin derecede düşmüştür. Ortalama sperm hareketliliği (a+b) kontrol ile karşılaştırıldığında HCV ve HBV seropozitif ($P < 0.001$) ve HCV-HIV seropozitif kişilerde ($P < 0.05$) önemli derecede azalmıştır. Sperm yaşayabilirliği HCV ve HBV seropozitif erkeklerde kontrol grubundan ($P < 0.001$) anlamlı derecede daha düşüktür. Normal morfoloji HCV seropozitif ve HBV seropozitif erkeklerde ($P < 0.05$) kontrol grubuna ($P < 0.05$) göre belirgin derecede azalmıştır. Sperm konsantrasyonu sperm yıkanmasından sonra kontrol grubunda HCV, HIV ve HIV-HCV-seropozitif erkeklerden ($P < 0.001$) önemli derecede daha yüksektir.

Birçok çalışmada sperm kalitesi üzerine HIV enfeksiyonunun etkisini ele almıştır. Sonuçlar tartışmalıdır; bazı yazarlar semen parametrelerinin belirgin bozukluklarını tarif ederken diğerleri HIV-seropozitif erkeklerde herhangi bir sperm anomalisine rastlanmamıştır. Sperm fonksiyonu-

nu engelleyen immünolojik durum ve antiretroviral tedaviler bu bulguları açıklayabilir; aslında CD4 hücre sayımı gibi HIV markerlarının semen parametrelerini etkilediği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra uzun süreli antiretroviral tedaviye maruz kalma genomik sperm DNA hasarı ve sperm hücresinin mitokondriyal enerji üretme kabiliyeti üzerine önemli etkiler oluşturabilir. Sağlıklı seronegatif erkek kontrol popülasyonu ile çalışma popülasyonunun semen parametreleri karşılaştırıldığında antiretroviral tedavinin HIV-seropozitif erkeklerde spermatogenezi bozmadığı kanıtlanmıştır. Buna karşılık yukarıdaki faktörlere bağlı olarak spermatogenez üzerine bu viruslerin muhtemel negatif etkilerinin varsayımı HCV veya HBV enfeksiyonlu hastalar kontrol grubundan daha kötü spermatik parametreler göstermiştir.

HBV ve HCV enfeksiyonlu erkekler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde sperm kalitesinde hasara sahip olduğu sonucuna varılabilir. HIV ve HCV-HIV enfeksiyonlu erkek vaka serisinde daha iyi sperm kalitesi için sonuç hala tartışılmaktadır. Daha geniş vaka serilerinde daha fazla incelemeler gerekmektedir.

Çeviri:

Doç. Dr. Yiğit Uyanıkgil

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD

Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde sperm hazırlanmasında manyetik olarak aktive edilmiş hücre ayıklaması apoptotik belirteçli spermatozoayı azaltır ve akrozom reaksiyonunu iyileştirir

Lee TH, Liu CH, Shih YT, Tsao HM, Huang CC, Chen HH, Lee MS.
Hum Reprod 2010;25:839-46

Açıklanamayan infertilite (Aİ); semen analizi, ovülasyon ve tubal açıklık gibi testleri içeren standart ve kapsamlı bir infertilite değerlendirmesinde herhangi bir belirgin anormalliğin saptanmadığı durumda konulan bir tanıdır. Aİ etiyolojik olarak heterojen olmasına rağmen, başlangıç tedavi planı ek invaziv testlerden veya araştırmalardan etkilenmez. Genelde Aİ'nin tedavisinde sıklıkla ovülasyon stimülasyonu, ya tek başına yada intrauterin inseminasyonla (IUI) veya IVF ile kombine olarak kullanılır. Aİ'li çiftler mevcut IVF prosedürleri ile düşük fertilizasyon oranlarına sahiptir. IUI ile başarısız olunmuş Aİ'li hastaların tedavisinde, apoptotik belirteçler ve DNA parçalanması gibi spermatozoanın biyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi gereklidir. Buna ilave olarak hemizona assay testi infertil çiftler için IVF veya ICSI tedavisinin düzenlenmesinde kullanılır.

Son on yılda, birçok sperm hazırlama tekniği yardımcı üreme tedavisi (ART) laboratuvarları için geliştirilmiştir. Apoptotik belirteçli spermatozoayı elimine etmeye çalışan metotlar spermatozoanın moleküler özelliklerine göre çalışmaktadır. Birçok çalışmada spermatozoadaki apoptotik belirteçler ile fertilizasyon başarısızlığı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Buna ilaveten, sağlıklı donörlerle kıyaslandığında erkek infertilitesi olan hastalarda daha yüksek oranda apoptotik belirteçli spermatozoanın olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada, Aİ'li ve başarısız IUI'lu çiftlerde apoptotik belirteçli spermatozoa tespit edilmeye çalışılmış ve bu hastalarda sperm hazırlanması için manyetik olarak aktive edilen hücre ayıklama (MACS) yönteminin etkinliği ve yararlılığı araştırılmıştır. Haziran 2008 – Haziran 2009 tarihleri arasında iki IUI denemesinde başarısız olunmuş Aİ'li çiftlerin erkek partnerinden elde edilen toplam 60 semen örneği çalışmaya dahil edilmiştir. Üç-5 günlük cin-

sel perhiz periyodunu takiben, taze semen örnekleri hemizona assay testinin yapılacağı gün mastürbasyonla steril plastik kapların içinde toplanmıştır. Spermeler dansite gradient santrifüjleme (DGS) yöntemi ile hazırlanmış ve daha sonra iki eşit parçaya ayrılmıştır. Bir parça kontrol grubu (DGS) olarak kullanılmış ve diğerine ise MACS işlemi uygulanmıştır. MACS için spermeler annexin-V ile bağlanmış mikroçekirdeklerle inkübe edilmiştir. Daha sonra spermatozoa/mikroçekirdek süspansiyonu manyetik alana konarak ayrışması sağlanmıştır. Fosfatidilserinin eksternalizasyonu (EPS), bozulmuş mitokondriyal membran potansiyeli (MMP) ve DNA parçalanması gibi apoptotik belirteçler floresanla işaretlenmiş boya ve akım sitometri ile tespit edilmiştir. Hazırlanmış spermatozoanın fertilizasyon potansiyeli temel semen analizi, bilgisayar yardımlı sperm analizi ve uyarılmış akrozom reaksiyon testi (IART) kullanılarak analiz edilmiştir.

Temel semen analizinde ortalama semen volümü $3,6 \pm 1,8$ ml, sperm sayısı $110,6 \pm 81,7 \times 10^6$ /ml, sperm motilitesi $\%78,6 \pm 15,7$ ve normal sperm morfoloji $\%19,7 \pm 1,7$ idi. DGC sonrası spermatozoanın $\%18,6$ 'ında EPS, $\%28,3$ 'ünde bozulmuş MMS ve $\%13,5$ 'ünde ise DNA parçalanması görüldü. Apoptotik belirteçli spermatozoanın sayısının DGC grubu ile kıyaslandığında MACS uygulanan grupta belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir ($p < 0.001$). MACS sonrası spermatozoa motilitesinde hafif bir düşme gözlenmesine rağmen çoğu sperm hareket özellikleri bozulmamıştır. Ayrıca, özellikle hemizona assay testi normal olan çiftlerde IART sonuçlarının MACS grubunda DGC grubuna göre belirgin bir şekilde iyileştiği gözlenmiştir ($p < 0.001$).

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar gözden geçirildiğinde, MACS ile hazırlanmış spermatozoadaki apoptotik belirteç düzeylerinde azalma olduğu gözlenmektedir.

Ayrıca, IART oranlarında iyileşmenin olması da MACS işlemi görmüş spermatozoanın yüksek bir fertilizasyon potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir. Yazarların da belirttiği gibi, spermlerdeki apoptotik belirteçlerin tespit edilmesi ve MACS yöntemi kullanılarak normal spermelerin ayrıştırılması birçok kez başarısız IUI yapılmış Aİ'li hastalarda tedaviyi düzenlemede ve gebelik elde etmede yardım-

cı olabilir. MACS yöntemi ile yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:**Dr. Soner Akçin, Doç. Dr. Sadık Görür****Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı**

Sperm yıkanmasının bir dekadı: Klinik verinin başarılı inseminasyon sonucu ile ilişkisi

Human Reproduction 25(8):1869-76, 2010

Nicopoulos JDM, Almeida P, Vourliotis M, Goulding R and Smith CG

HIV ve diğer üreme çağındaki erişkinleri etkileyen eski ölümcül hastalıkların arasında birçok benzerlik bulunmaktadır. Gelişmiş dünyada, aktif antiretroviral tedavinin (Highly active antiretroviral tedavi – HAART) tanıtılması ve geliştirilmesi ile geçen 10 yıl sonunda HIV ile enfekte kişilerin hayatı değişmiştir. Bu değişiklikler artık çoğunlukla üreme çağında olan HIV-pozitif erişkinler için de fertilitte tedavisinin mümkün olmasını sağlamaktadır.

Sperm yıkanması, spermelerin inseminasyon öncesi seminal plazmadan ve non-sperm hücrelerden (NSC) yıkılarak ayrıştırılmasıdır ve bu teknik HIV'in seminal plazmada serbest bir virüs olarak ve/veya lökosit ve NSC'de hücre ilişkili bir virüs olarak bulunmasına rağmen spermatozoaya tutunamaması ve enfekte edememesi gözlemine dayanmaktadır. IUI başarısının daha düşük maternal yaş ile, ovulasyon öncesi folikül sayısı ile ve açıklanamamış subfertilitede over stimülasyonunun kullanılması ile arttığı gösterilirken; sperm motilitesinin, morfolojisinin, hazırlık sonrası motilitenin de IUI sonucunu etkilediği gösterilmiştir. Bunların yanısıra insemine edilmiş total hareketli sperm sayısı (Total Motile Count Inseminated – TMCI) başarının saptanmasında halen en öne çıkan belirleyicidir. Bu retrospektif çalışmada HIV-pozitif erkeklerde IUI/sperm yıkanmasının başarısını tahmin etmede öngördürücü klinik belirteçlerin varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

Inseminasyon için alınan semen örnekleri, ejakulatin santrifüjü ile progresif motil, HIV'siz spermelerin enfekte NSC ve seminal plazmadan ayrılması amaçlanmıştır. Ejakulat, hazırlanmış yoğunluk gradyanına göre 1200 rpm'de 20 dakika santrifüje edilmiş, sonrasında, dipte biriken spermeler tekrar taze bir besiyerine alınarak yıkanmıştır. Bu yıkama serileri son swim-up öncesinde tedavi öncesinde HIV RNA açısından test edilmiş, NSC temizliğini maksimize etmek için klasik olarak 3 kez tekrar edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 1999-2008 arasında tedavi açısından değerlendirilen 245 çiftin 151'ine IUI uygulanmış-

tır. Olguların ortalama kadın yaşı 33.8 (21-48) ve erkek yaşı 37.6 (24-66) olarak saptanmıştır. Altmış çift diğer ko-enfeksiyöz morbitideye sahip ve en sık Hepatit C (26 çiftin erkek partnerinde, 16'sı her iki enfeksiyona Hemofili tedavisi sırasında yakalanmış) saptanmıştır. Yirmialtı erkek hematolojik olarak enfekte saptanmış ve bu erkeklerin 22'si hemofili olgusu iken geri kalanlarda diğer sebeplerle transfüzyon öyküsü izlenmiştir. Erkeklerin 8'i intravenöz ilaç kullanımı ve enfekte iğne kullanımı ile enfekte olmuştur.

IUI uygulanan 151 çiftin uygulanan 439 IUI siklusunda, 429 siklus inseminasyon ile devam ederken, iptal edilen 10 siklusun 9'u pozitif yıkama sonrası virus ve 1'i kit hatası nedeniyle iptal edilmiştir. 439 siklusun 326'sı fertilitte değerlendirmesinde anormallik saptanmayan olgular iken (%74.3), kalanlarda en sık erkek faktörlü subfertilite (IUI uygun; 54 siklus, %12.3) ve sırasıyla anovulasyon (47, %10.7), unilateral tubal faktör (17, %3.9), endometriozis (16, %3.6) ve kavite distorsiyonu oluşturmeyen fibroidler (7, %1.6) saptanmıştır.

Maternal yaşlar <30, 30-34, 35-39 ve ≥40 için hCG pozitif gebelik oranları %18.1, %13.2, %16.1 ve %8.8 olarak ve inseminasyon başına 24 haftalık süreyi geçen gebelik oranları sırasıyla %9.7, %9.2, %13.3 ve %1.8 olarak bulunmuştur. Kırk yaş ve üzeri olgularda 24 ayı geçen viabl gebelik oranlarında anlamlı azalma (%10.8'e %1.8; p=0.03) ve abortus oranlarında anlamlı artış (%28.6'ya %80; p=0.07) saptanmıştır. Olgular FSH düzeyleri açısından gruplandırıldıklarında, yüksek FSH (≥7.7) grubunda 24 ayı aşan viabl gebelik oranlarında azalma (p=0.02) ve abortus oranlarında artış (p=0.03) saptanmıştır. Stimülasyonla elde edilen ve natürel sikluslar arasında (24 hft+ canlı gebelik, natürel: %11.2, stimülasyon %8.5) veya folikül sayısına bağlı (1 folikül: %10.5, >1 folikül %8.1) anlamlı farklılık saptanmamıştır. Erkek yaşının ve deneme sayısının da (24 hft+ viabl gebelik, 1. deneme: %12.8, 2. deneme

%6.9, 3. deneme: %11.4, ≥ 4 deneme: %7.7) başarı açısından etkileyici olmadığı izlenmiştir.

HIV açısından parametreler değerlendirmeye alındığında median CD4 sayısı olan 450 hücre/mm³ cut-off değeri olarak alındığında (%11.2'ye %9.2); saptanabilen veya saptanamayan viral yük açısından (24 hft+ viabl gebelik %9.7'ye %10.1); HAART alan ve almayan hastalar arasında (24 hft+ viabl gebelik %10.6 vs %9.2) anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak abortus oranları istatistiksel farklılık göstermemesine rağmen HAART alan çiftlerde yüksek saptanmıştır (%15.4'e %38.3). Semen açısından parametreler değerlendirmeye alındığında ortalama hazırlık öncesi semen hacminin (3.2'ye 2.6 ml), total sperm sayısının (183.5'e 149.8 milyon), progresif motilitenin (%49.7'ye %44.8), yıkama sonrası konsantrasyonun (15.7'ye 12.3 milyon/ml), yıkama sonrası progresif motilitenin (%89.1'e %77.8) ve TMCI'in (7.2'ye 5.4 milyon) tüm başarılı sikluslarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (hepsinde $p < 0.05$). Toplam 429 inseminasyonun 77'sinde yıkama sonra PCR pozitifliği veya çiftlerin tercihi nedeniyle dondurulmuş sperm kullanılmıştır. İnseminasyon başına 24 haftalığı geçen viabl gebelik açısından (%11.2'ye %2.6; $p=0.02$) fresh sperm kullanımının daha başarılı olduğu izlenmiştir.

HIV transmisyonunun plazma viral yükü ile ilişkili olduğu ve HAART ile azalma gösterdiği bilinmektedir. Biyolojik veriler serum viral yükünün saptanmadığı durumlarda da genital sekresyonlarda saptanamayan viral yükün olabileceğini gösterse de, herhangi bir korrelasyonun olma-

dığı bilinmektedir. Bu çalışmada da gösterilmiştir ki, en sağlıklı HIV-pozitif erkek kohortunda da (saptanamayan viral yük ve HAART) %10 oranında seminal virüs saptanmaktadır ve bu durum "seksüel olarak non-enfeksiyöz" tanımlamasını desteklememektedir. Erken çalışmalar siklus başarısını öngörmeye viral yük, CD4 sayısı ve HAART alımının bir etkisi olduğunu belirtse de (Nicolopoulos ve ark., 2004), 10 yıllık tedavi sonuçlarının analizi önermektedir ki seminal parametreler başarının daha iyi öngörücüleridir. IUI sonuçlarında olumsuzlukları öngörmeye azalmış klinik gebelik oranları ve artmış abortus oranları nedeniyle 40 yaş üstü kadın partnerin varlığı ve artmış FSH düzeyleri önem taşımaktadır. Çalışmada elde edilen data sonucunda natürel sikluslar ile indüksiyon ile elde edilen başarı oranları karşılaştırıldığında, natürel 3-6 siklus sonrası gebelik elde edilemediği durumlarda ovulasyon indüksiyonu yerine IVF opsiyonu gözden geçirilebilir.

Bu çalışmada epidemiyolojik açıdan ve başarılı sonuçlar açısından sperm yıkanması tedavisinin 10 yıllık sonuçları değerlendirilmiş ve daha erken elde edilen sonuçların aksine, kadın yaşı ile birlikte seminal parametrelerin inseminasyon başarısı üzerine etkili olduğunu ancak HIV belirleyicilerinin önemli birer öngörücü olmadığı gösterilmiştir.

Çeviri:

Dr. Ergün Gürer, Prof. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnfertil erkek ve kadınlar arasında yaşam kalitesinin uyumu: Çiftlere dayalı çalışma bulguları

Chachamovich J, Chachamovich E, Fleck MP, Cordova FP, Knauth D, Passos E.
Human Reproduction. 2009 Sep;24(9):2151-7.

Pek çok toplumda infertil çiftler için çocuk sahibi olamamak hem damgalayıcı bir unsur hem de son derece derin sosyal izler bırakabilen bir durumdur.

Bireysel bakış açısıyla biyolojik bir çocuğa sahip olamamanın yarattığı deneyimleri inceleyen bazı yayınlar bulunmaktadır. Genel olarak infertilite ile yaşam kalitesi ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda, infertil çiftlerde yaşam kalitesinin ruh sağlığı, canlılık, duygusal davranış, psikolojik, çevresel, fiziksel fonksiyon ve sosyal fonksiyon alanlarının en fazla etkilendiği belirlenmiştir. Buna ek olarak infertil kadınlar infertil erkeklerle karşılaştırıldıklarında, kadınların yaşam kalitesinin daha fazla etkilendiği gösterilmiştir.

Bugüne kadar pek çok çalışmada infertilitenin yaşam kalitesi bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda genellikle partnerlerden yalnızca birinin, özellikle de kadınların, bu duruma nasıl tepki verdiği incelenmiş, diğer partnerin tepkileri ölçülmemiştir. Her iki partnerinde çalışmaya dahil edildiği birkaç çalışmada ise, infertilitenin partnerlerin yaşamını ve ilişkilerini bir bütün olarak nasıl etkilediğinden ziyade, her birinin yaşamını nasıl etkilediği ayrı ayrı incelenmiştir.

Bu çalışmadaki amaç infertil çiftler arasında yaşam kalitesi algısında uyum olup olmadığını araştırmak ve depresyon düzeylerinin uyum üzerine etkisini incelemektir.

Bu kesitsel çalışmaya üremeye yardımcı kliniğe başvuran toplam 162 çift dahil edilmiştir. Yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak olgulara sosyo-demografik form, Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi ölçeği -BREF ve Beck Depresyon Ölçeği doldurtulmuştur. İstatistiksel olarak bağımsız gruplar olarak değil, her zaman çiftlerin kendi içinde değerlendirilmesini sağlamak için eşleştirilmiş t-testi yapılmış ve Cohen'in etkisi tahmin edilmiştir. Depresyon düzeyleri doğrusal çoklu regresyon ve tekrarlanan ölçümler ANCOVA ile incelenmiştir.

Yaş ortalaması erkeklerde 36.1 ± 7.69 ; kadınlarda 32.11 ± 5.8 idi. Depresyon düzeyleri erkeklerin % 85.2'sin-

de ve kadınların %78.4'ünde minimal düzeyde olup; erkeklerin %12.9'unda ve kadınların %15.4'ünde hafif ve orta düzeyde, erkeklerin %1.9'u ve kadınların %6.2'sinde ağır düzeyde depresyon mevcuttur. Depresyon ortalama puanları kadınlarda (6.23 ± 6.60) erkeklere göre (4.74 ± 5.19) anlamlı şekilde daha yüksektir ($p < 0,001$).

Toplam beş yaşam kalitesi alan puanlarından sadece iki tanesi eşler arasında (psikolojik ve sosyal ilişki alanları) anlamlı bir farklılık göstermiştir.

Erkek depresyonu, beş yaşam kalitesi alanında anlamlı bir prediktör iken kadınlardaki depresyon sadece psikolojik ve fiziksel alanlarla ilişkili bulunmuştur.

Çiftler içinde eşleştirilmiş t-testi sadece yaşam kalitesinin, psikolojik ve sosyal ilişki alanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu ortaya koymuştur. Erkekler, psikolojik alanda daha iyi yaşam kalitesi puanları alırken, sosyal alanda daha düşük puanlar elde etmişlerdir.

Sonuç olarak bu bulgular yaşam kalitesinin infertil eşler arasında anlamlı bir farklılık göstermediğini ortaya koymuştur. Bu yüzden yaşam kalitesi ve depresyonun hem erkekleri hem de kadınları eşit olarak etkilediği düşünülerek yapılacak müdahalelerin her ikisini de hedef alması gerekmektedir.

Bu sonuçların klinik uygulamada etkileri bulunmaktadır. İnfertilite ve infertilitenin olumsuz etkileri karşısında bireylerin psikososyal yönlerini geliştirmek için farklı yaklaşımlar incelenmiştir. Bu yaklaşımlar arasında psikoterapötik müdahale, danışma, bilişsel davranışçı terapi, psiko-eğitim ve farmakoterapi bireye dayalı test edilmiş stratejiler arasında sayılabilir.

Ayrıca, infertil çiftler için geniş bir yelpazede yeni psikososyal müdahaleler geliştirilmiştir. Bu girişimlere katılan çiftler katılmak istemeyenlere göre daha fazla kişisel, sosyal ve medeni yararlarını tecrübe etmek eğilimindedir. Eşler arasında iyi iletişim olması bu gibi müdahalelerden olumlu sonuçlar elde edebilmek için oldukça önemlidir.

İnfertilitenin çiftlerin yaşam kalitesini önemli derecede etkilediğinin bilinmesi, infertilitenin yaşam kalitesine olan olumsuz etkilerini en aza indirmek için çiftlere temellenen girişimler yapılması yönünde adım atılmasını sağlayabilir.

Özetle, bu bulgular yaşam kalitesi skorlarının çiftler için belirgin olarak farklılık göstermediğini ortaya koymuştur. Bu sonuçlar daha önceki eşleştirilme yapılmamış çalışmaların çoğu ile uyumlu olmadığı için, bu farklılığı gösterebi-

lecek daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca, ileride eşler arasında uyum ve uyumsuzluğun klinik faktörlerini araştıran çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Özlem Tannöver

**Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği
Anabilim Dalı**

Yeni bir problem: Sperm bankasında human papilloma virüsü

C. Foresta, A. Ferlin, A. Bertoldo, C. Patassini, D. Zuccarello and A. Garolla
Int. J. Androl. 2010 May 31 (Epub ahead of print)

Dünyada oldukça yaygın görülmesine karşın Human papilloma visürünün (HPV) gerçek insidansı ve spermdeki HPV enfeksiyonunun önemi tam olarak anlaşılamamıştır. İzole edilen 100'den fazla tip içinde 40 tipi anogenital bölgede enfeksiyon oluşturmaktadır. Son çalışmalarda erkekler arasındaki HPV sıklığının %1,3'ten 72,9'a kadar değiştiği, 18-40 yaş erkeklerdeki prevalansın ise %64,5 olduğu bildirilmiştir.

Seksüel aktif genç erkeklerde semende HPV enfeksiyonu prevalansı %10'dur. Virüsün sperm başında yerleşerek sperm hareketini azaltmaktadır. HPV enfeksiyonu açısından yüksek riskli hastalarda kontrol grubuna göre semende HPV enfeksiyonu prevalansı daha yüksektir. Bu çalışmada sperm bankasında önceden depolanmış örneklerde erimiş semende HPV enfeksiyonu varlığı araştırılmıştır.

Çalışmada testis kanseri nedeniyle spermleri kriyoprezerve edilmiş 110 hastanın semen örnekleri kullanılmıştır. Bu örneklerde in situ hibridizasyon yöntemiyle HPV DNA arandı.

Hem eritilen hem de kontrol grubundan alınan nativ örnekler 3 kez steril fosfatla doyurulmuş SF'le yıkanarak santrifüj yapıldı. Elde edilen sperm örneklerinde HPV DNA araştırıldı. HPV DNA pozitif örnekler Linear Array HPV Genotipleme Testi kullanılarak HPV'nin düşük, intermediate ve yüksek riskli tiplerini de içeren 37 ayrı genotipi bakıldı. HPV için sperm ISH yapıldı. Örnekler -20°C'de 1 saat metanol-asetik asit solusyonuyla fiske edildikten sonra hibridizasyon gerçekleştirildi.

Seçilen hastaların 110'undan 98'i çalışmaya dahil edilebildi. PCR amplifikasyon ve gerçek zamanlı HPV-16 PCR

sonuçları HPV enfeksiyon prevalansını şu şekilde verdi: 98 kriyopresipitattan 6'sı (%6,1), 60 kontrol olgudan 2'si (%3,3) enfekteydi. İki grup arasında HPV enfeksiyonu prevalansı açısından anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,71$).

Enfekte kriyopresipitatlardan 4 tanesi yüksek riskli, 1 tanesi orta ve 1 tanesi düşük riskli HPV ile enfekteydi. Bu ruptaki enfekte hastaların 2'sinde HPV 18, 6, 53 ve 70 koenfeksiyonu vardı. Enfekte olan 2 kontrol grubu hastalarının 1'inde yüksek, diğerinde orta riskli virüs, ayrıca hastaların 1'inde koenfeksiyon saptandı. Hastaların ve kontrol grubunun tümünde ISH ile HPV araştırıldı, enfekte olan örneklerde test pozitif. HPV hibridizasyonunun sperm başında bulunduğu görüldü. ISH ile saptanan HPV pozitif sperm örnekleri anlamlı olarak erimiş kriyopresipitatlarda daha fazlaydı. Kontrol grubunda bu oranlar $9,8 \pm 2,2$ 'ydi. Virüsle enfekte spermlerin virüsü aktaran birer vektör gibi davranıp davranmadıkları da tartışmalı bir konudur. Bu çalışmada ilk kez eritilmiş kriyopresipitatlarda spermde HPV varlığını %6,1 sıklıkla gösterilmiştir. Enfekte olan sperm sayısı banka örneklerinde kontrol grubuna göre daha fazlaydı. HPV le enfekte spermlerin kros kontaminasyona neden olabileceği akılda tutulması gereken yeni bir sorun olabilir. Bunun klinik sonuçları henüz bilinmemekle birlikte, yazarlar bankalardaki dondurulmuş sperm örneklerinde HPV taraması yapılmasından yana olduklarını ifade etmektedirler.

Çeviri:

Dr. Hüseyin Saygın, Dr. Nursen Atasoy
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Aromataz (TTAn) polimorfizm uzunluğu ile obezite ve azalmış sperm konsantrasyonu arasındaki ilişki

Hammoud AO, Griffin J, Meikle AW, Gibson M, Peterson CM, Carrell DT.
Hum Reprod. 2010 Dec;25(12):3146-51

Erkek obezite erkek doğurganlığını olumsuz etkileyen fizyolojik değişiklikler ile ilişkilidir. Normal BMI erkeklerle kıyaslandığında Obez erkeklerde oligozoospermi yaygınlığında 3 kat artış göstermiştir. Azalmış spermatogenezin önerilen nedenleri, serbest ve total testosteron seviyelerindeki azalma ve östradiol (E2) düzeylerindeki artıştır. Artmış E2 seviyesi santral gonadotropin sentezini baskılar ve bu da azalmış testosteron seviyeleri ve spermatogenez ile ilişkilidir. E2 C19 androjenlerin periferik ve intratestiküler aromatisasyonu ile sentezlenir. Aromataz 15. kromozomun q21.2 kolundaki CYP19A1 geni ile sentezlenir. Aromataz polimorfizmi erkekte ve kadında birçok östrojen bağımlı hastalık ile ilişkilendirilmiştir. En sık çalışılan aromataz polimorfizmi tetranükleotid TTTA polimorfizmidir. Bu çalışmada TTAAn tekrar polimorfizminin E2 üzerindeki etkisiyle vücut ağırlığı ve sperm parametreleri arasındaki ilişkiyi etkileyeceği hipotez edilmiştir.

Institute Rewiev Board protokolüne göre genel toplulmdan 257 kişi çalışmaya alınmıştır. Olgular genel sağlık ve üreme sağlığı ile ilgili soru formlarını doldurduktan sonra hormon ve DNA analizi için kan ve sperm parametreleri için sperm örnekleri alınmıştır. Üç hasta kriptorşidizm olduğu, 2 hastanın varikoseli bulunduğunu söylemesi, 1 hasta da yüksek FSH bulunması nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Bu 251 kişinin 215'i kendi-söylem BMI ve 0.5 ml üstünde sperm vermiştir. Toplam 196 hastaya aromataz genotiplenmesi yapılabilmektedir. Daha önceki çalışmalarda kendi-söylem BMI obeziteyi göstermede etkin olduğu belirtilmiştir. Kendi-söylem BMI etkisini ölçmek için hesaplanmış BMI kendi söylem-BMI kullanılarak hesaplanmıştır. BMI sınıflaması Ulusal Sağlık Enstitüsü sınıflamasına göre yapılmıştır (≤ 25 kg/m² normal, 25-30 kg/m² kilolu ve 30 kg/m² \leq obez). Bütün katılımcılar 2-5 günlük cinsel perhiz sonrası örnek vermişlerdir. Sperm parametreleri WHO kriterlerine göre hesaplanmıştır. Katılımcılardan 12 saat açlık sonrası sabah venöz kan incelemesi yapılmıştır. E2, FSH,

LH, total testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin ölçülmüştür. Serbest testosteron hesaplanarak tespit edilmiştir. Venöz kan 10 ml sitratlı tüpe alınmış ve PCR amplifikasyonu ve elektroforez sonrası Gentra Puregene DNA purification kit ile analiz edilmiştir. Daha önceki çalışmalarda TTTAn tekrarları için değişik sınıflamalar tanımlanmış; 7/7'den fazla tekrar, 8/8den fazla, 9/9dan fazla, 10/10'dan fazla, 11/11'den fazla, 12/12'den fazla. Bu çalışmada her bir allel için en sık kullanılan 7 değeri baz alınmış (7=S; 7üstü=L); düşük tekrar S-S, yüksek tekrar ise S-L ve L-L olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya alınan popülasyonun yaş ortalaması 29.8±8.6 ve ortalama BMI 25.6±4.6 kg/m²'dir. BMI normal olanlar %53.5 (s= 116), kilolu %29.5 (s= 64), obez %17 (s= 35) olarak tespit edilmiştir. TTTAn tekrarlarının dağılımı ise düşük tekrar (S-S) %82.7 yüksek tekrar (S-L,L-L) %17.3'tür.

E2 seviyesi yüksek tekrara sahip hastalarda (98.0±33.6 pmol/l) düşük tekrara sahip hastalara (85.9±26.61 pmol/l) göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0.026). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte FSH seviyeleri yüksek tekrarlı grupta (3.2±1.84 IU/ml) düşük tekrarlı gruba (3.8±1.69 IU/ml) göre düşük olarak tespit edilmiştir (p= 0.052).

Düşük tekrarlı grupta BMI'ne göre ortalama sperm sayılarında anlamlı fark saptanmadı. Ancak yüksek tekrarlı grupta BMI arttıkça ortalama sperm sayılarının anlamlı düştüğü tespit edildi: normal BMI= 105.8±11.94 mill/ml, kilolu BMI= 93.9±27.37 mill/ml, obez BMI= 42.8±27.37 mill/ml (p= 0.044).

Ortalama E2 seviyesi de yine düşük tekrarlı grupta BMI ile anlamlı değişmezken yüksek tekrarlı grupta BMI arttıkça ortalama E2 seviyesi yükselmekte: normal BMI= 99.9±6.81 pmol/l, kilolu BMI= 104.4±15.77 pmol/l, obez BMI= 150.7±19.26 pmol/l (p= 0.024).

Tüm hesaplamalar hesaplanmış BMI ile tekrar edilmiş

aynı sonuçlar alınmıştır.

Ortalama testosteron/östrojen oranı her iki grup içinde BMI arttıkça düşmüştür: düşük tekrarlı grup normal BMI= $0.21+0.008$, kilolu BMI= $0.16+0.010$ obez BMI= $0.13+0.014$ ($P= 0.001$). Yüksek tekrarlı grup normal BMI= $0.23+0.018$, kilolu BMI= $0.14+0.042$, obez BMI= $0.06+0.052$ ($P= 0.008$).

Bu çalışmada aromataz enzim genindeki yüksek TTTAn tekrarlarının yüksek E2 seviyeleri düşük FSH seviyeleri ve artan kilo ile azalan sperm konsantrasyon seviyeleri tespit edilmiştir. Testiküler dokuda aromataz enzimi bulunmasından dolayı bu bulgular iki şekilde hipotez edilmiştir. Öncelikle artmış intratestiküler E2 seviyeleri spermatogenezini olumsuz etkilemektedir (lokal testiküler mekanizma). İkinci olarak artmış E2 seviyeleri hipotalamik-pituiter aksı baskılar (periferik mekanizma). Yüksek TTTAn hastalarda artmış serum E2 seviyeleri ile azalmış FSH seviyelerinin tespit edilmesi bu hipotezi desteklemektedir. Bu çalışma değişik TTTAn polimorfizimleri ile intratestiküler hormon düzeylerini ilişkilendirmemiştir. TTTAn polimorfiziminin vücut ağırlığından bağımsız olarak sperm konsantrasyonu üzerine etkisi olmaması, bu polimorfizmin artmış vücut ağırlığı ve östrojen seviyeleri ile hipotalamik-pituiter aksı baskılayarak etki gösterdiğini göstermektedir(periferik mekanizma). Bu çalışma TTTAn tekrar polimorfizminin vücut ağırlığının sperm parametreleri üzerine etkisini araş-

tırmada kullanılabileceğini göstermiştir. Artmış vücut ağırlığındaki hastalarda görülen farklı sperm konsantrasyon değerlerinin görülmesi; TTTAn polimorfizmi ile birlikte artmış vücut ağırlığı olan hastalardaki düşme ile açıklanabilir. Çalışmadaki eksiklerden biri obez ve yüksek tekrarlı hasta sayısının azlığıdır. Yüksek olgu katılımlı çalışmaların yapılarak bu hipotezin desteklenmesi gerekmektedir. Özetle yüksek tekrarlı hastalarda artmış E2 seviyeleri ve bu seviyelerin vücut ağırlığı ile ilişkisi mevcuttur. Bu erkeklerde BMI deki artış anlamlı testosteron/E2 oranında düşme ve sperm konsantrasyonunda azalma ile ilişkilidir. Düşük tekrarlı hastalarda E2 seviyesi sperm konsantrasyonu ile vücut ağırlığı arasında ilişki saptanmamıştır

Erkeklerde obezite düşük sperm sayısı ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte bu ilişki tutarsızdır. Bu çalışma ile aromataz polimorfizminin bu tutarsızlıkla ilişkili olup olmadığı gösterilmeye çalışılmıştır. Yapılan çalışma sonunda yüksek tekrara sahip obez hastalarda anlamlı sperm sayısı azalması ve E2 artışı izlenmiştir. Ayrıca testosteron/E2 oranının da tekrar sayısının artmasıyla azaldığı görülmüş ancak yüksek tekrar sayısının azlığı daha fazla çalışma gerekliliğini göstermiştir.

Çeviri:

Dr. Özey Demiray, Prof. Dr. Necmettin Çıkılı
Ege Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melih Çulha



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Prof. Dr. Mustafa Melih Çulha, 1962 yılında İstanbul'da doğmuş ilk öğrenimini Işık İlköğretim okulunda, orta öğrenimini ise Kadıköy Anadolu Lisesi'nde tamamlamıştır. 1979 yılında eğitime başladığı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden 1985 yılında mezun olmuştur. Zorunlu hizmeti 1985-1987 yılları arasında Sivas Merkez 2no'lu Sağlık Ocağı'nda tamamladıktan sonra 1987 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başlamıştır. 1991 yılında üroloji uzmanı olduktan sonra İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma hastanesi üroloji kliniğinde çalışmaya başlamış ve 1992 yılında askerlik görevini Erzincan Asker Hastanesi'nde tamamlamıştır. 1993-1995 yılları arasında Haseki Hastanesi Üroloji Kliniği'nde uzman olarak çalışmış ve 1995 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na yardımcı doçent olarak geçiş yapmıştır. 1997-1998 yılları arasında Baylor College of Medicine Houston/ABD'de klinik gözlemci olarak bulunmuş ve genitoüriner protezler konusunda çalışmalar yapmıştır. 1998 yılında üroloji doçenti olmaya hak kazanmıştır. 1999 Marmara depremi sonrası yıkılan Kocaeli Üniversitesi Hastanesi barakalara taşınmış ve

2002 yılına kadar bu şekilde hizmet vermiştir. 2003 yılında Profesör kadrosuna atandıktan sonra aynı görevini yeni kurulan hastane binasında sürdürmüştür.

Evli ve iki çocuk babası olan Dr. Melih Çulha araştırma görevlisi olarak çalıştığı dönemden günümüze dek androloji alanında yoğunlaşmıştır. 1990-1991 yıllarında Prof. Dr. Halim Hattat liderliğinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi bünyesinde açılan androloji polikliniği ve laboratuvarı'nda çalışmıştır. Sonrasında çalıştığı hastanelerde ve yurtdışında bu çalışmalarına devam etmiştir. 2005 yılından itibaren üretra cerrahisi ve transseksüel cerrahi alanında da çalışmalarını geliştirmiştir. 72 ulusal ve uluslararası makale ve 84 ulusal ve uluslararası tebliği bulunan Dr. Melih Çulha; 5 tane ulusal kitap bölümü yazarlığı yapmıştır. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde aylık 55-60 ICSI siklusu yapan yardımcı üreme teknikleri merkezinde konsültan ürolog olarak görev yapıp yılda yaklaşık 2000 infertilite hastası görmektedir. 1996 yılından günümüze Kocaeli Bölgesi'nde Üroloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Ali Gökalp'in ev sahipliğinde aylık bilimsel toplantıların düzenlenmesinde görev yapmaktadır.

Adölesan cinselliği

Serpil Abali¹, Prof. Dr. Nezihe Kizilkaya Beji²

¹Koç Üniversitesi HYO&SANERC, Öğretim Görevlisi, ²İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale HYO, Öğretim Üyesi

Adölesan dönemi bireyin biyolojik, psikolojik ve sosyal değişimlerle çocukluktan yetişkinliğe geçiş dönemidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) adölesanlığın 10-19 yaşlar arasında olduğunu bildirmektedir. Adölesanlar bir çok ülkede nüfusun %20-25'ini oluşturmaktadır (1). Türkiye'de bu oran %17,55'dir (2). Genel olarak ülkemizde yaklaşık 6 kişiden birinin adölesan olduğunu düşünürsek bu nüfusa yönelik özelliklerin incelenmesi, bilinmesi ve oluşabilecek riskler için önlem alınması oldukça önemlidir.

Ergenlik insanın anne kamındaki ve doğduktan sonraki iki yıllık büyüme ve değişim sürecinden sonraki en hızlı büyüme ve değişim dönemidir. Toplumsal rollerin denendiği, hedeflerin olduğu, toplumsal ve kişilerarası ilişkilerin geliştiği, bağımsız davranışların ortaya konduğu psiko-sosyal gelişimi de barındıran, bireyin fiziksel ve ruhsal gelişim dönemleri arasında en zor ve karmaşık olanıdır (3). Bu nedenle günümüzde, adölesan döneme daha farklı bir gözle bakılmakta ve bu dönem, bireylerin daha ileri yıllardaki gelişmelerini ve sağlıklarını etkileyecek doğru davranış biçimlerini bugünden benimsemeleri açısından "kritik dönem" olarak ele alınmaktadır (4). Dolayısıyla bu döneme ilişkin tüm konuların ayrıca ele alınarak incelenmesi gerekmektedir.

Bu dönemin önemle ele alınması gereken konularından biri adölesanların cinselliğidir. Cinsellik gelecekteki yaşamı da etkileyebilen, adölesan döneminin önemli sağlık konularındandır, bireylerin kişisel yaşamlarını etkilediği gibi, yaşam koşullarından ve yaşam dönemleri tarafından da etkilenmektedir.

Bu makalede adölesan dönemindeki cinselliğin genel özellikleri, cinselliğin neden olabileceği riskli davranışlar ve alınabilecek önlemler literatür doğrultusunda tartışılmıştır.

Adölesan Cinselliğinin Genel Özellikleri

İnsan yaşamının hemen her döneminde var olan ve her döneminde gelişmeye devam eden cinsellik, üreme yete-

neğinin kazanıldığı adölesan döneminde ayrı bir önem kazanmaktadır.

Preadölesan dönemde cinsel kimlik, erkeklik ve kadınlık algısı gelişmiştir. Cinsellik hakkında arkadaşlardan, okuldan ve aileden alınan bilgiler ve mitler vardır. Erken adölesan dönemde kendisinin ve akranlarının vücutlarına merak, cinsel fanteziler ve mastürbasyon başlar. Cinsel aktiviteler genellikle nonfizikeldir. Orta adölesan dönemde flört etme yaygındır. Koitusun eşlik ettiği ilişkiler yaşanabilir. Geç adölesan dönemde fiziksel, sosyal ve yasal olgunlaşma tamamlanır. Cinsel davranışlar bireysel olmaktan çıkıp daha anlamlı ve paylaşılan ilişkiler haline dönüşebilir (5).

Literatürde adölesan dönemdeki cinselliği incelediğimizde, ilk cinsel ilişki yaşı, cinsel ilişkiye başlama nedeni, bu dönemdeki cinsel ilişki sıklığı, ilk cinsel ilişki sonrası yaşanan duygular, erken yaşta cinsel ilişki sonrası psiko-sosyal değişiklikler ile cinsel ilişkideki partner sayısı ve mastürbasyon öncelikli olarak üzerinde durulan konulardır. Buna göre ülkemizde Kaya ve arkadaşlarının yaptığı ve çoğunluğunun 17-20 yaş grubunda olduğu çalışmada kızların %4,7'sinin, erkeklerin ise %25,3'ünün cinsel deneyimi olduğu belirlenmiştir (6). Aras ve arkadaşlarının yaş ortalaması 17,4 olan 861 lise öğrencisi üzerinde yaptığı çalışmada erkeklerin %56,6'nın, kızların ise %5,1'nin (7), Siyez ve arkadaşının çalışmasında ise adölesanların %22,8'nin cinsel ilişkiyi deneyimlediği saptanmıştır (8). Yurt dışında yapılan çalışmalarda bu oranın daha yüksek olduğu ve gün geçtikçe ilk cinsel ilişki yaşının daha küçük yaşlara kaydığı görülmüştür. Mueller ve arkadaşlarının 12-19 yaş grubundaki 2335 kişi üzerinde yaptığı çalışmada adölesanların %70'inin cinsel ilişkiye girdiği belirlenmiştir (9). Gerek yurtdışındaki gerek ülkemizdeki bu sonuçlar adölesan dönemde cinselliği deneyimleme oranının yükseldiğini ve dolayısıyla bu döneme özgü sorunların da nedenleriyle birlikte ele alınması gerektiğini göster-

mektedir.

Adölesan dönem cinselliğinin önemli özelliklerinden biri olan ilk cinsel ilişkiye başlama nedenlerini inceleyen Aras ve arkadaşları ilk cinsel ilişkiye yönlendiren etkenler arasında kızlarda 'aşkı, erkeklerde ise 'fiziksel zevki' daha etkili bulmuştur (10). Son dönemde gelişmiş ülkelerde cinsiyetler arası farklılıkların azalmasıyla bu eğilimlerin değişmekte olduğu, erkeklerin cinsel isteklerinin etkisinde daha az kalarak, cinselliği sevgi ve sürekli bir ilişki temelinde yaşama eğilimlerinin arttığı belirtilmiştir (11).

Adölesanlarda cinsel ilişki sıklığına ilişkin ülkemizde çok fazla veri olmamakla birlikte Siyez ve arkadaşı tarafından yapılan çalışmada cinsel ilişkiye giren adölesanların bir yıl içindeki cinsel ilişki sayısının 10 ve üzerinde olma oranı kızlarda %48,2 erkeklerde %47,5 olarak bulunmuştur (8). Mueller ve arkadaşlarının çalışmasında cinsel ilişki sıklığı ortalama olarak haftada 1.2 olarak bildirilmiştir (9).

Literatürde ilk cinsel ilişkiden sonra hissedilenler arasında erkeklerde 'zevk' ve 'rahatlama', kızlarda ise 'utanç', 'pişmanlık' ve 'tiksime' duygusu daha fazla oranda bulunmuştur (12). Siyez'in çalışmasında kız ergenler ilk kez cinsel ilişkide bulunurken erkek ergenlere göre daha fazla zorlanma hissettiklerini belirtmişlerdir (8). Amerika'da yapılan bir çalışmada kız ve erkeklerin ilk cinsel ilişki sonrası yaşadığı duygunun genellikle 'zevk alma' olduğu ve bu durumun her iki cinsiyette de benzer oranlarda bulunduğu bildirilmiştir (11). Ülkemizde kızların ilk cinsel ilişkiyi olumsuz duygularla ilişkilendirmeleri, henüz hazır olmadan bunu yaşamalarından kaynaklanabileceğini ve/veya cinselliklerine ilişkin duygularını dile getirmekte zorlandıklarını düşündürmüştür. Erken cinsel deneyimlerle ilgili duyguların sonraki cinsel yaşantı üzerinde etkili olduğu gerçeğinden yola çıkarsak bu konuya ilişkin gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir.

Yine ilk cinsel ilişkiden sonra bireylerin yaşadığı psikososyal değişiklikler incelendiğinde Siyez ve arkadaşının İzmir ilinde yaptığı çalışmada yurt dışındaki çalışmalara benzer olarak (9) erken yaşta cinsel ilişkiye girme ile aileden ve arkadaşlardan algılanan sosyal destek, ailenin kontrol düzeyi, arkadaşların kontrol düzeyi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunduğu, aynı zamanda erken yaşta cinsel ilişkiye girme ile depresif duygu durumu, yabancılaşma duygusu, risk alma eğilimi, sigara, alkol ve uyuşturucu madde kullanımı ve akran baskısı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir (8).

Cinsel partnerlerin sayısı da bu dönem cinselliğinin özelliklerinden biridir. Nijerya'da adölesanların yaklaşık yarısının, Amerika'da (ABD) yarıdan fazlasında birden fazla partnerle cinsel ilişki bildirilmiştir (11). Ülkemizde ise İzmir'de yapılan bir çalışmada bu oran üniversite öğrencilerinde erkeklerde %84,6 ve kızlarda %46,7 olarak (7) Antalya'da yapılan bir çalışmada her iki cinsiyette ortalama %76,5 olarak belirlenmiştir (13).

Bu döneme özgü özelliklerin bir diğer konusu da mastürbasyondur. Eski çağlarda çeşitli hastalıklarla ve cinsel sorunlarla ilişkilendirilen ve günah sayılan mastürbasyon çocuk ve gençler için yasaklanmıştır (14). Günümüzde bedensel ya da psikolojik yönden sakıncalı bulunmamasına karşın, yine de mastürbasyon ile ilgili kaygı ve suçluluk duyguları, adölesanları olumsuz yönde etkilemeyi sürdürmektedir. Yurt dışında yapılan bazı araştırmalarda erkeklerde kızlara göre iki kat fazla oranda bildirilen mastürbasyon, Avustralya'da lise öğrencilerinde üzerinde yapılan çalışmada kızlarda %42,7 ve erkeklerde %58,2 olan oran (15) ülkemizde üniversite öğrencilerinde erkeklerde %78,7 ve kızlarda %24,6 olarak bildirilmiştir (16).

Diğer ülkelerden farklı olarak kızlarda mastürbasyon oranının çok düşük olması kız adölesanların mastürbasyon yaptıklarını saklıyor mu sorusunu akla getirmektedir. Oysaki son yapılan çalışmalarda adölesan dönemdeki cinselliğinin neden olabileceği riskli durumları önlemek için adölesanların mastürbasyon yapmaya teşvik edilmesi önerilmektedir (17).

Adölesan Cinselliğinin Neden Olduğu Riskli Durumlar

Cinselliğinin, adölesanın gelişiminin doğal bir parçası olduğu bilinmesine rağmen bu dönemde yaşanan cinsellik endişe verici olabilmekte ve dikkatli olunmasını gerekmektedir. Aile içinde başlaması beklenen cinsel eğitimi verecek olan ebeveynlerin bu konuda yeterli bilgilerinin olmaması ergenlik dönemindeki cinselliğinin yol açacağı riskleri kaçınılmaz hale getirmektedir (5). Small ve Luster 2567 genç üzerinde yaptığı çalışmada adölesanlarda cinsel etkinliğin birçok neden tarafından belirlendiğini, bu dönemde sergilenen yüksek riskli davranışların olduğunu belirlemişlerdir. Aynı çalışmada risk etkenleri ve cinsel ilişki arasında bir ilişki olduğunu ve risk etkeni arttıkça cinsel etkinliğin arttığını ortaya çıkarmışlardır (18). Literatürde adölesanların üreme sağlığına ilişkin sorunları genellikle

erken yaşta cinsel ilişki, erken yaşta evlilik, adölesan gebelikler, Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar (CYBH) ve aile planlaması yöntemine ulaşamama başlıkları altında ele alınmaktadır (19, 20). Bugün birçok ülkede evlilikle birlikte ya da evlilik dışı cinsel aktiviteye başlama yaşı giderek düşmektedir. Dünyanın bütün bölgelerindeki genç insanların çoğunun 10-20 yaşları arasında cinsel ilişkiye başladıkları bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerin çoğunda adölesanlar arasında evlilik öncesi cinsel ilişki oldukça yaygındır. Gelişmekte olan ülkelerde ise, evlilik öncesi cinsel ilişkinin yüksek olmamasına karşın evlilik ve çocuk doğurma olayları erken yaşlarda başlamaktadır (21, 22, 23).

Adölesan dönemde yaşanan cinsel davranışın önemli risklerinden biri CYBH'dır. CYBH, tüm dünyada prevalansın yüksek olmasından dolayı önemli bir sorundur. Bugün tüm dünyada AIDS ve diğer CYBH'ın görülme hızı, özellikle genç nüfus arasında yükselmektedir. Dünyada, yeni HIV enfeksiyonu vakalarının yarısından daha fazlası 15-24 yaş grubunda ortaya çıkmaktadır (24). Herlitz ve arkadaşının çalışmasında cinsel ilişki sıklığının 1989 ile 2005 yılları arasında iki kat arttığı ve özellikle kızların erkeklere oranla daha riskli davranış sergiledikleri ortaya çıkarılmıştır (25).

Bu dönemin risklerinden biri de korunmasız cinsel ilişkidir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda cinsel ilişkiye giren adölesanların yarıdan fazlasının korunduğunu (8,26), yurt dışındaki çalışmalarda ise bu oranın daha yüksek olduğu (9) belirlenmiştir. Buna ek olarak Bir çalışmada genç erişkin erkeklerin %81,3'ünün kondomun CYBH'dan korunduğunun farkında olduğu belirlenmiştir(27), İstanbul'da bir üniversitede yapılan çalışmada ise öğrencilerin %43,2'sinin kondomu HIV'i önlemede orta ya da düşük derecede güvenli olarak bulduğunu saptanmıştır (28).

Adölesan cinselliğinin neden olduğu bir diğer istenmeyen durum ise adölesan gebeliklerdir. TNSA-2008 sonuçlarına göre, adölesan dönemde olan kadınların %6'sının çocuk doğurmaya başladığı görülmektedir. Adölesan doğurganlık düzeyi, bölgeler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Adölesan doğurganlığın en yüksek olduğu bölgelerden birisi %9 ile Ege Bölgesi'dir (29). TNSA-2003'de de bu bölgede adölesan doğurganlığın (%13) eğitim düzeyi yüksek olmasına karşın yüksek bulunması oldukça şaşırtıcı bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (30). İzmir ilinde adölesanlar üzerinde yapılan çalışmalarda özellikle kızların cinsel ilişkiye başlama oranının diğer illere oranla daha yüksek olması adölesan gebeliğinin bu

bölgede yüksek bulunmasına neden olan faktörlerden biri olduğunu düşündürmektedir.

WHO'nun 'Woman and Health, "Women and health: today's evidence tomorrow's agenda' raporuna göre toplam anne ölümlerinin dünya çapında yaklaşık %15'i adölesanlardan oluşmaktadır. Perinatal ölümlerin % 50'sini ise 20 yaşın altında annelerin bebekleri oluşturmaktadır (31). Dünyada adölesan gebeliklerin en yaygın olduğu ABD'nde 1990-2005 yılları arasındaki adölesan gebelik oranı %40 olarak bildirilmiştir (32).

Tüm bu gerçeklerden yola çıkarak adölesan dönemdeki cinsel deneyimin özellikle ilk cinsel ilişkinin bireyin gerek cinsel yaşamını gerekse sağlığı önemli ölçüde etkilediğini söylemek mümkündür. Bu nedenle ebeveynlere büyük görev düşmektedir. Literatürde ülkemizdeki erkek adölesanların cinselliği erkek arkadaşlarıyla kızların ise kız arkadaşlarıyla paylaştıkları, ebeveynleriyle paylaşma oranının gelişmiş ülkelere göre düşük olduğu, eğitim düzeyi düşük olan ailelerin çocuklarını bilgilendirme düzeyinin de aynı oranda düştüğü bildirilmiştir (33).

Bu bağlamda aile ile çatışma, duygusal karmaşa, irrasyonel düşünce, yetersiz davranış kontrolü ve sağlığı tehlikeye atma davranışlarının olduğu bir dönem olan adölesan dönemine ilişkin geliştirilen politika, projeler ayrıca önem kazanmaktadır.

İnsan Hakları Dünya Konferansı, Uluslararası Nüfus ve Kalkınma Konferansı (ICPD), Sosyal Kalkınma Dünya Zirvesi ve Dördüncü Dünya Kadın Konferansı'nın da dahil olduğu bir seri önemli Birleşmiş Milletler Konferansı'ndan elde edilen başarılı sonuçlar, genel olarak insan hakları, sürdürülebilir kalkınmaya ilişkin diğer sosyal sorunlar, özellikle cinsel ve üreme hakları ve sağlığı konularında uluslararası düzeyde anlamlı taahhütlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. İstanbul'da 1992'de düzenlenen Uluslararası Nüfus, Eğitim ve Kalkınma Konferansı Deklarasyonu'nda, nüfus konularında sadece cinsel ve aile hayatı eğitiminin yeterli olamayacağı, eğitim yelpazesinin AIDS'den korunma, adölesan gebelikleri ve nüfus, çevre ve kaynak ilişkisinin eklenmesi ile genişletilmesi önerisi getirilmiştir.

Uluslararası Aile Planlama Federasyonu'nun (IPPF) Uluslararası İnsan Hakları Yasalarına bağlı kalarak geliştirdiği gençler için özelleştirilmiş Cinsellik ve Üreme haklarını belirlemeleri, IPPF/ Gençlik Bildirisi'nde gençlerin, mümkün olan en iyi cinsel sağlık ve üreme sağlığı hizmetlerine sahip olmasının ilk hedef olarak tanımlanması bu

durumun önemini açıkça ortaya koymaktadır (34).

Ülkemizde ise tüm bu bildiri ve konsensus sonuçları göz önünde tutularak geliştirilen ve yürütülen proje/programlar bulunmaktadır. Buna göre 1993 yılında Milli Eğitim Bakanlığı'nın 6., 7. ve 8. sınıftaki öğrencilere, ebeveynlerine ve öğretmenlere ergenlik dönemindeki sorunların çözümüne ilişkin eğitim programlarını içeren Ergenlik Dönemi Değişim Projesi (ERDEP) başlatılmıştır. Aynı program kapsamında danışma hattı ve e-mail erişimi sağlanarak adölesan dönemindeki gençlerin ve ebeveynlerin danışmanlık almaları sağlanmıştır. Bir diğer proje ise Gençlerin Cinsel Sağlıklarının Destekleme (GCSHD) projesidir. Birleşmiş Milletler Nüfus Fonu (UNFPA) tarafından desteklenen bu projede İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı (İKGV), eğiticinin eğitilmesini sağlayarak, ergenlerin sağlık bilgilerini içeren eğitim programlarının, 4 Eğitim Fakültesi'nin müfredatına girmesini sağlamıştır. İKGV'nin uzun vadeli hedefi ise "bu eğitimlerin tüm eğitim fakültelerinin eğitim programlarına eklenmesi" dir (35).

Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü'nce yürütülen UNFPA, International Children's Center (ICC) ve İKGV tarafından desteklenen Üreme Sağlığı Programının öncelikli müdahale alanlarından biri de, 10-24 yaş grubundaki gençler ve adölesanlardır. Bu

programda adölesanlara yönelik Genç Dostu Cinsel Sağlık Üreme Sağlığı (CSÜS) hizmetlerinin verilmesi amaçlanmıştır. Bu hizmetler doğrultusunda, daha önceden açılmış 20 Gençlik Danışma ve Sağlık Hizmet Merkezi'ne (GDSHM) ek olarak, 2003-2007 yılları arasında hızlı göç alan ve genç nüfusun yoğun olduğu 13 ilde, gençlere yönelik, 18 adet I. basamak, 2 adet II. Basamak GDSHM olmak üzere, toplam 20 merkez daha faaliyete geçirilmiştir. Halen Sağlık Bakanlığı, UNFPA ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) işbirliği ile 21 ilde, 37 GDSHM hizmeti sunmaktadır. Bu merkezlerde klinik ve danışmanlık hizmetleri entegre bir şekilde sunulmaktadır (36,37).

Sonuç olarak adölesan dönemindeki bireylerin eğitim kurumlarında bu konuya ilişkin bilgilendirilmesi, eğitimlerin üniversite eğitiminden önceki süreçte verilmesi, değişik eğitim metodları kullanılarak en etkin metodun bulunmasına ilişkin araştırmalar yapılması, eğitim müfredatına cinsellik dersinin konulması ve bu eğitimlere ailelerinin de dahil edilerek entegre bir eğitim sisteminin geliştirilmesi, gönüllü insan gücünden de yararlanılarak projelerin desteklenmesi, tüm projelerin sürdürülebilirliği için kurumlar arası işbirliği yapılarak özellikle sağlıkla ilgili bölümlerde okuyan üniversite öğrencilerinin verilen danışmanlık hizmetlerinde rol alması önerilmektedir.

Kaynaklar:

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/en/index.html>. (Erişim Tarihi:10 Mart 2010).
2. http://www.tuik.gov.tr/PrelstatistikTablo.do?istab_id=1084, (Erişim Tarihi:10 Mart 2010).
3. Şatıroğlu H. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Adölesan sağlığı II. Sempozyum dizisi No:63, Mart 2008, s:41-46
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü (1998). Dünya Sağlık Raporu 1998. Çev. Ed. Metin B. Akın A.Güngör İ. Cenevre, DSÖ, 90-100.
5. Nusbaum MRH. (Çev: Dağdeviren N.) Ergen cinselliği, In: Current Aile Hekimliği Tanı ve Tedavi. Ed. South-Paul JE, Matheny SC, Lewis EL. (Çev. Ed. Kut A, Tokalak İ, Eminsoy MG.) Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2007, 160-169.
6. Kaya F, Serin Ö. Genç A. Eğitim Fakültesi Birinci Sınıf Öğrencilerinin Cinsel Yaşamlarına İlişkin Yaklaşımlarının belirlenmesi. Koruyucu Hekimlik Bülteni, 2007; 6 (6).
7. Aras Ş, Orçın E, Özan S. Dokuz Eylül Üniversitesi öğrencilerinin cinsel tutum ve davranış özellikleri. Sağlık ve Toplum 2004, 14: 78- 87.
8. Siyez E, Siyez D.M. ergenlerin cinsel yaşam deneyimlerinin bazı psiko-sosyal değişkenler açısından değerlendirilmesi. Türk Üroloji Dergisi: 33 (1): 56-63 2007.
9. Mueller T, Lorrie Gavin L., Roy Oman R., Sara Vesely S., Cheryl Aspy C, Tolma E, Sharon Rodine S. Youth Assets and Sexual Risk Behavior: Differences Between Male and Female Adolescents. Health Educ Behav Online First, published on November 3, 2009 as doi:10.1177/1090198109344689.
10. Aras Ş., Şemin S, Günay T, Orçın E, Özan S. Lise öğrencilerinin cinsel tutum ve davranış özellikleri. Türk Pediatri Arşivi 2005, 40: 72- 82.
11. Patricia Goodson P., Buhi E.R, Dunsmore S.C., Self-esteem and adolescent sexual behaviors, attitudes, and intentions:a systematic review. Journal of Adolescent Health 38 (2006) 310-319.
12. Buhi E.R. Goodson P., Predictors of Adolescent Sexual Behavior and Intention: A Theory-Guided Systematic Review. Journal of Adolescent Health 40 (2007) 4-21.
13. Dönmez L. Akdeniz Üniversitesi Turizm Yüksek Okulu ve Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu öğrencilerinin cinsel tutum ve davranışları. HIV/AIDS 1999, Ekim-Aralık 2(4): 147- 51.
14. Yates A. Childhood sexuality In: Lewis M(ed). Child and Adolescent Psychiatry-A Comprehensive Textbook. Third edition. Lippincott Williams & Wilkins: USA 2002: 274- 86.
15. Feldmann J, Middleman A. Adolescent sexuality and sexualbehavior (Adult and pediatric gynecology) Cur Opin Opstet Gynecol 2002 14, 489- 93.
16. Çok F, Gray LA, Ersever H. Turkish university students' sexual behaviour, knowledge, attitudes and perceptions of risk related to HIV/AIDS. Culture, Health and Sexuality 2001, 81- 99.
17. Higgins JA, Trussell J, Moore NB, Davidson JK. Young adult sexual health: current and prior sexual behaviours among non-Hispanic white US college students. Sex Health. 2010 Mar,7(1):35-43.
18. Small SA, Luster t., Adolescent sexual activity: An ecological, risk-factor approach, Journal of Marriage and the Family, February 1994, s:181-192.
19. Sneed CD. Sexual risk behavior among early initiators of sexual intercourse. AIDS Care. 2009 Nov,21(11):1395-400.
20. Molina RC, Roca CG, Zamorano JS, Araya EG. Family planning and adolescent pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010 Apr,24(2):209-222. Epub 2010 Feb 18.

21. Donatien Beguy D., Kabiru C.W., Nderu E.N., Ngware M. W., Ph.D. Inconsistencies in Self-Reporting of Sexual Activity Among Young People in Nairobi, Kenya. *Journal of Adolescent Health* 45 (2009) 595-601.
22. Kelly Ladin L'Engle K.L., Brown J. D., Kenneavy K. The mass media are an important context for adolescents' sexual behavior. *Journal of Adolescent Health* 38 (2006) 186-192.
23. Song Y., Ji C. Sexual intercourse and high-risk sexual behaviours among a national sample of urban adolescents in China. *Journal of Public Health Advance Access published February 10, 2010.*
24. Hassan EA, Creatsas GC (2000). A development milestone or risk-taking behavior? The role of health care in the prevention of sexually transmitted diseases. *Journal of Peadiatric and Adolescent Gynecology*. 13 (3):119-124.
25. Herlitz CA, Forsberg M. Sexual behaviour and risk assessment in different age cohorts in the general population of Sweden (1989-2007). *Scand J Public Health*. 2010 Feb;38(1):32-9. Epub 2009 Nov 30.
26. (Ögel K, Eke CY, Taner S, Erol B: İstanbul'da gençler arasında cinsellik araştırması raporu. Yeniden Yayın No:16, İstanbul, 2005).
27. Biri A, Korucuoğlu Ü, Şimşek Ç. Adölesan kızların cinsel bilgi gereksinim durumlarının belirlenmesi. 4.Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi Kitabı. Ankara, 2005, 317-18.
28. Didem A, Aktan K, Tuğrul E. Üniversite öğrencileri güvenli cinselliği nasıl algılıyor? *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2005, 14(6): 130.
29. <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/TNSA2008-AnaRapor.pdf>. (Erişim Tarihi: 15 Mart 2010).
30. <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/TNSA2003-AnaRapor.pdf>. (Erişim Tarihi: 15 Mart 2010).
31. *Woman and Health, "Women and health: today's evidence tomorrow's agenda. World Health Organization, 2009.*
32. Ventura SJ, Abma JC, Mosher WD, Henshaw SK. Estimated pregnancy rates for the United States, 1990-2005: an update. *Natl Vital Stat Rep*. 2009 Oct 14;58(4):1-14.
33. Bulut F, Gölbaşı Z. Adölesan kızların cinsellekle ilgili konularda anneleri ile olan iletişimlerinin değerlendirilmesi. *TAF Prev Med Bull* 2009, 8(1):27-36.
34. *Programme of Action adopted at the International Conference in Population Development, kitapçığı. 49, Cairo, 5-13 September 1994*
35. <http://www.meb.gov.tr/duyurular/duyurular/SaglikErgenlikProjesi/SaglikErgenlikProjesi.htm> (Erişim tarihi: 23 Mayıs 2010)
36. <http://www.bilkent.edu.tr/~bilheal/uremesagligi/protanimi.html> (Erişim tarihi: 23 Mayıs 2010)
37. Şimşek S. Gençlik Danışma ve Sağlık Hizmeti Merkezlerinde (GDSHM) Hizmet Sunumu. 5. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi Bildiri Kitabı 19-22 Nisan 2007, s.60-62.

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu tanısı ve tedavisinde yenilikler

Doç. Dr. Abdullah Armağan¹, Dr. Osman Ergün²

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, ²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Isparta

Cinsellik, bireyin emosyonel, mental ve fiziksel olarak erkeklik ya da dişiliği deneyimleme, gösterme becerisi olup, sahip olduğu cinsel organlarının fonksiyonlarını, cinselliği algılama düzeyini ve ifade etme tarzını içermektedir (1). Cinsel uyarıya karşı oluşan arzu, uyarılma, orgazm fazlarından biri veya birkaçının oluşmaması ve cinsel ilişki sırasında ağrı olması kadın cinsel fonksiyon bozukluğu (KCFB) olarak tanımlanır. KCFB yaşa bağımlı olarak artan, yüksek prevalansa sahip hastalıklardır ve kadınların %30-50'sini ilgilendirir (2).

Kadınlardaki cinsel fonksiyon vajinal hemodinamikler ve lubrikasyon, klitoral hemodinami, pelvik ve genital kas aktivitesi, pelvik organların inervasyonu ve nörojenik uyarının organizasyonu gibi fizyolojik olayların kombinasyonunun etkisi altındadır. İnsanda cinsel uyarana gösterilen fizyolojik tepkiyi, Masters ve Johnson, dört ayrı evreye ayırmıştır: 1) Uyarılma evresi 2) Plato evresi 3) Orgazm evresi 4) Çözülme evresi (3). Bununla birlikte AFUD'un (American Foundation of Urologic Disease) 2000 yılında ki konsensus toplantısında kadın cinsel fonksiyonu 4 evrede tanımlanmış ve KCFB buna göre sınıflandırılmıştır: 1- İstek bozukluğu, 2- Uyarılma bozukluğu, 3- Orgazmik bozukluk, 4- Ağrı bozukluğu (4). Kadın genital uyarılma cevabı genital engorjman, şişme ve lubrikasyonu içine alan nörovasküler bir olaydır (5). Genital vazokonjesyona bağlı vajinal lubrikasyon klitoral, vajinal ve labial kan akımının artması sonucu oluşur. Vajinal engorjmanın hemodinamik durumu, lamina propria içindeki musküler ve vasküler yatağın düz kaslarının tonusu ile sağlanmaktadır. Lokal regulatuar mekanizmalarla düzenlenen klitoral vajinal düz kas fonksiyonunu yeterince anlamak için mevcut bilgiler halen kısıtlıdır. Bu mekanizmaların hormonal ortam ve hastalık durumlarında nasıl değiştirildikleri de merak konusudur. Cinsel uyarılma bozukluğu olan kadınlar vajinal lubrikasyonda azalma, uyarılma zamanında gecikme, vajinal ve klitoral duyuda azalma ve orgazm güçlüğü içeren cinsel

şikayetlerle başvururlar. Bütün bu durumlar, ilio-hipogastrik arteriyel yataktaki vasküler yetmezlikten kaynaklanabilmektedir (5). Genital hemodinaminin fizyolojisi muhtelif lokal nörotransmitterler, vazoaaktif ajanlar, seks steroid hormonları ve büyüme faktörleri tarafından düzenlenen kompleks nörovasküler bir olaydır. Bu durum, dokunun yapısı ve fonksiyonel bütünlüğüyle hayli ilişkilidir (5-10).

Kadınlarda cinsel sorunların ortaya çıkmasında çok sayıda psiko-sosyal, kültürel, davranışsal ve organik etkenin birlikte rol oynadığı bilinmektedir. Genel olarak; istek, uyarılma, orgazm ve ağrı bozuklukları şeklinde olup, cinsel istek bozuklukları (hipoaktif cinsel istek, tiksinti), uyarılma bozuklukları (subjektif cinsel uyarılma bozukluğu, genital uyarılma bozukluğu, kombine uyarılma bozukluğu, persistan uyarılma bozukluğu), orgazm bozuklukları, disparoni, vajinismus, cinsel aversiyon (tikinti) bozuklukları, non-koital genital ağrı bozukluğu olarak da sınıflandırılmaktadır (11). Yapılan çalışmalarda diyabet, hipertansiyon gibi kronik hastalıklar, nörolojik ve hormonal nedenler, depresyon, kadının yaşı, eğitim düzeyi, gelir durumu, beden kitle indeksi, emosyonel durum, sosyal statü, sosyoekonomik ve çevresel faktörler, eşlerin evlenme şekli ve eşler arasındaki ilişkinin niteliği, aile planlaması yöntemleri, cinsel konulardaki bilgi ve tutumlar, ilaç kullanımı, fiziksel ve mental sağlık durumu gibi pek çok faktörün kadınların cinsel yaşamını etkileyebileceği belirtilmektedir (12-18). Menopozal geçiş döneminde östrojen seviyesindeki uzun süreli azalma sonucu; vajinada kuruluk ve somatik değişiklikler, vasküler ve ürogenital sistem değişiklikleri, kemik kaybı, duyu durumu ve uyku bozuklukları, bilişsel fonksiyonlarda azalma ortaya çıkar. Bu değişikliklerle bağlantılı olarak kadınlar cinsel istek ve uyarılmada azalma, vajinal lubrikasyonun yetersizliğinden yakınır (19). Kadınların cinselliğe yönelik inanış, tutum ve değer yargıları, motivasyonu ve psikolojik durumu da cinsel fonksiyonu olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Partnerlerin davra-

Tablo 1: KCFB değerlendirme skalası**Anamnez:**

- Şikayeti:
 - Başlangıç zamanı
 - Ani-Kronik
 - Primer:
 - Hiçbir zaman, hiçbir fazın gerçekleşmemesi.
 - Sekonder:
 - Tüm fazların önceden pozitif, bir faz veya diğer fazların artık gerçekleşmemesi
 - Situasyonel (Duruma göre değişken):
 - Belli zamanlarda bir faz gerçekleşiyor, diğerleri gerçekleşmiyor.
 - Heteroseksüel?
 - İlişki sıklığı
 - İsteksizlik
 - Uyarılmama
 - İlişki sırasında ağrı
 - Vajinal kuruluk
- Problem eşinden mi kaynaklanıyor?
 - ED
 - Prematür Ejakulasyon
 - Psikolojik sorunlar
 - Alışkanlıkları
 - Cerrahi girişimler
 - Kronik hastalıklar
 - İlaç kullanımı

niş şekilleri ve toplumsal değerler kadın cinsel işlev bozukluğu oluşumu ve derecesini etkileyen faktörlerdir (20).

KCFB fizyolojik, biyolojik, psikolojik, sosyal ve kültürel bileşenleri olan çok yönlü bir sağlık sorunu olup, değerlendirilmesinde de çok boyutlu bir yaklaşım gerektirmektedir. Cinsel yaşama ilişkin sorunları belirlemeye yönelik yapılacak olan değerlendirmenin ilk adımını, ayrıntılı tıbbi öykü alınması ve fiziksel muayenenin yapılması oluşturmaktadır. Öncelikle kadının kimlik bilgileri, yakınması, tıbbi geçmişi, soy geçmişi içeren genel bilgiler alınmalı, ardından KCFB'ye neden olan ve sorunu devam ettiren faktörleri belirlemeye yönelik bilgiler alınmalıdır (Tablo 1).

Hastanın cinsel işlev aşamaları, tıbbi ve psikiyatrik özgeçmişi, soy geçmişi, cinsel gelişim öyküsü, evlilik ve ilişki öyküsü, evlilik dışı ilişki öyküsü sorgulanmalıdır. FSFI (Female Sexual Function Index), FSDS (Female Sexual Distress Scale), BDI (Beck Depression Index) gibi hastanın kendini ifade edebileceği, anlaşılır ve kısa değerlendirme formlarından yararlanılmalıdır (21-23). FSFI 19 sorudan oluşmaktadır ve cinsel istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, doyum, ağrı, genel tatmin, partnerle ilişki durumları sorgulanmaktadır. FSDS 12 sorudan oluşmaktadır ve cinsel fonksiyonlar ile beraber stress ve psikolojik değerlendirmede yapılabilmektedir. KCFB'si olan bayanlarda laboratuvar testleride bize ek yararlar sağlamaktadır. Bu

amaçla hastaların glukoz, kreatin, kolesterol, trigliserid seviyeleri ölçülmeli ve geniş hormon profili değerlendirilmelidir (Tablo 2).

Tablo 2: Cinsel fonksiyon bozukluğunda hormon profili

Hormonlar	Düzye ya da etkinlikteki değişiklik	Cinsel işleve etkisi
Dehidroepiandrosteron	↑	↑
Testosteron	↑	↑
Östrojen (Kadında)	↑	↑
Büyüme Hormonu	↑	↑
LHRH	↑	↑
Oksitosin	↑	↑
Östrojen (Erkeklerde)	↑	↓
Progesteron	↑	↓
Prolaktin	↑	↓
Troid Hormonları	↑↓	↓
Kortizol	↑	↓
Melatonin	↑	↓

Fizik muayenede:

- Klitoris
- Vajinal lubrikasyon
- Vajinal relaksasyon
- Vajinal akıntı
- Genital lezyonlar
 - Yara
 - Şişlik

– Adenit

- Pelvik taban kasları, Sistosel, Rektosel
- Hijyen
- Servikal ektopion (postkoital kanama?)

durumları değerlendirilmelidir. Fizik muayeneden sonra özel testler üzerine yoğunlaşılabilir. Ancak bu aşamada klinisyenin karşısına 2 soru çıkmaktadır: 1- Patoloji hangi sistemde? 2- Tedavide hangi komponente (vasküler, nörolojik komponentler, genital kan akımı, vajinal pH, vajinal kompliyans) yoğunlaşılmalı? Vajinal pH ölçümü vajinal lubrikasyonun dolaylı olarak değerlendirilmesine yardımcı olur ve enfeksiyon, hormonal denge bozukluklarından etkilenir. Transvajinal dopler ultrasonografi ile cinsel uyarı öncesi ve sonrası klitoris, labia, vajina ve uretradaki kan akımı ölçülebilir. Vajinal fotopletismografi yapılabilir. Biyoteziyometri ile genital (klitoris, labium majus ve minus, vajina) ve ekstragenital (meme-areola, kulak memesi) organlardaki vibrasyon, ısı ve basınç gibi derin duyu duyarlılıkları ölçülebilir. Fonksiyonel MRI ile beynin belli bölgelelerinin aktivasyonu gösterilebilir ve kadın cinselliğinin fizyolojisini ve fonksiyon bozukluklarının patofizyolojisini incelemesinde kullanılabilir. Fonksiyonel MRI daki beyindeki aktivasyon bölgeleri şu şekilde özetlenebilir: Bilateral parietal/occipital/temporal loblar, anterior singulat lob, bilateral frontal lob, bilateral anterior temporal lob, sağ amygdala, hypothalamus, sağ kaudat, insula, sol serebellum.

KCFB'nin tedavisinde ürolog, endokrinolog, jinekolog ve psikiyatrin katıldığı multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. KCFB'de kullanılan spesifik bir ilaç yoktur. İlaçlar gerekli durumlarda psiko terapi ile kombine kullanılmalıdır. KCFB'de kullanılan farmakolojik ajanlar Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: KCFB'de kullanılan farmakolojik ajanlar

KCFB		
Hormonal Tedaviler	Santral etkili ilaçlar	Vazoaktif / Genital kan akımını artıran ilaçlar
- Östrojenler	- Bupropion	- Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil
- Östrojen+testosteron	- Flibanserin	- Fentolamin
- Tibolon		- Prostaglandin
- DHEA		- L-Arginin/Yohimbin
		- Apomorfin/Dopamin agonistleri

Hormonal Tedaviler:

1- Östrojen:

Menopoz sonrası kadınlarda biyolojik ve psikolojik birçok değişiklik olur ve bu değişiklikler cinsel yaşamı etki-

ler. Buna bağlı cinsel işlev bozuklukları gelişebilir. Östrojen replasman tedavileri genel olarak spontan yada cerrahi menopozdaki kadınlarda kullanılmaktadır. Östrojenlerin azalmasıyla sistemik etkiler yanında genital vazokonjesyonda ve lubrikasyonda azalma ve vajinal epitelde atrofi gibi lokal etkiler ortaya çıkmaktadır (24). Östrojen klitoris, vajina ve uretradaki kan akımını artırır. Pelvik arter ve arteriollerin aterosklerozdan korur. Kadınlarda östrodiol seviyesi 50 pg/ml'nin altına düştüğünde cinsel fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaya başlar. Menopoz sonrası uterusu olan kadınlarda östrojen ve progesteron beraber kullanılmalıdır. Uterusu olmayanlarda ise sadece östrojen uygulanmalıdır (25,26). Östrojenlerin oral, cilde sürülen jel, cilde yapıştırılan bant, vajinal, intranasal sprey ve dil altı formları vardır. Transdermal formları özellikle hepatik, bilier rahatsızlığı olanlarda ve hipertansiflerde tercih edilebilir. Östrojen eksikliği olan kadınlardaki genital uyarılma bozukluğunun tedavisinde birinci basamak olarak lokal östrojenler önerilmektedir. 17 beta östradiol (E2) preparatlarının oral, transdermal, subkutan, intranasal ve vajinal formları vajinal sekresyonları artırmada, ürogenital atrofi ve disparoninin giderilmesinde etkili görülmektedir (27).

2- Testosteron:

Kadınlarda testosteron seviyesinin 10 ng/ml'nin altına düşmesi: azalmış orgazm, azalmış seksüel cevap, azalmış seksüel motivasyon, azalmış masturbasyon sıklığı ve seksten kaçınma durumları ile ilişkilidir. Kaplan yaptığı çalışmada kadınlardaki normal testosteron seviyesini 30 ng/ml

ve üzeri olarak bildirmiştir (28). Literatürde testosteronun cinsel isteksizlik sorunu olan premenopozal kadınlarda kullanımını konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Belmaker ve arkadaşları yaptıkları çalışmada cinsel ilişkiden önce testosteron jel kullanılmasının cinsel istek ve uyarılma üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu bildirmiştir (29). 17 alfa

metil testosteron, östrojenle birlikte postmenopozal dönemde cinsel istekte azalma, dispareni ve vajinal lubrikasyonda azalma şikayetleri olan hastalarda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda hipoaktif cinsel istek bozukluğu olan postmenopozal kadınlarda testosteron tedavisinin yararlı olabildiği gösterilmiştir (30). Postmenopozal kadınlarda androjen yapımı azalmaktadır (31). Munarriz ve ark. androjen yetmezlik sendromlu hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada günlük 50 mg DHEA tedavisinin Sexual Distress Scale değerlerini azaltırken FSFI ortalamasını arttırdığını bildirmişlerdir (32). Testosteron ve türevlerinin sistemik östrojen tedavisi alan oofektomize kadınlarda, libidoyu artırmada, seksüel canlılık ve orgazm sağlamada faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ancak androjen prekürsörlerinin (DHEA ve Androstenedion) etkinliği konusunda kanıtlar yetersizdir (33).

3- Tibolon:

3 α -OH –tibolon, 3 β -OH-tibolon ve Δ 4-izomer olmak üzere 3 metaboliti vardır. 3 α -OH –tibolon ve 3 β -OH-tibolon vajina ve kemikte östrojen reseptörüne bağlanır. Δ 4-izomeri endometriumda progesteron reseptörüne, karaciğer ve beyinde androjen reseptörüne bağlanır. Östrojenik, progestasyonel ve androjenik etkileri vardır. Tibolonun cinsel fonksiyonları düzeltmedeki etkisi SHBG düzeylerini düşürmesi ve endojen serbest testosteron düzeylerini yükseltmesine bağlanmıştır (34). Otuz sekiz sağlıklı postmenopozal kadında Tibolon ve plasebo karşılaştırılmıştır. Seksüel uyarılabilirlik, seksüel fantezi, cinsel arzu ve vajinal lubrikasyonda plaseboya oranla anlamlı artış gözlenirken, cinsel ilişki sıklığı, seksüel aktiviteyi başlatma ve orgazmda plaseboya üstün olmadığı tespit edilmiştir (35). Bu veriler ışığında Tibolon postmenopozal kadınların cinsel problemlerini düzeltmede östrojen-androjen tedavilerine alternatif olarak tercih edilebilir. Ancak tibolonun cinsel fonksiyonlara etkisi konusunda daha geniş, randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vazoaktif/Genital Kan Akımını Arttıran İlaçlar:

1- Fosfodiesteraz İnhibitörleri:

Sildenafil klitoral, labial, uretral ve vajinal kan akımını arttırmakta pik sistolik akımda ve end diastolik akımda

artış gözlenmektedir (36). Altı haftalık sildenafil tedavisi sonrasında vajinal lubrikasyonda %45, genital duyarlılıkta %71, seksüel tatminde %61 ve orgazma ulaşmada %67 lik artış gözlenmektedir (36). Cinsel uyarılma bozukluğu olan 202 postmenopozal kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, sildenafil sitrat ve plasebonun etkinliği karşılaştırılmıştır. Sildenafil sitratın genital duyu ve histe anlamlı artışa ($p=0.017$), cinsel ilişkiden tatminde anlamlı artışa ($p=0.015$), cinsel uyarılmada ve lubrikasyonda anlamlı artışa ($p=0.02$), orgazmda anlamlı artışa ($p=0.02$) yol açarken, hipoaktif cinsel istek bozukluğu olanlarda anlamlı derecede iyileşmeye ($p>0.05$) neden olmadığı bildirilmiştir (37). SSRI kullanımını nedeni ile oluşan cinsel fonksiyon bozukluğunun tedavisinde sildenafil kullanımı libido, seksüel uyarılma ve orgazm durumunda düzelmeye neden olmaktadır (38). Genital uyarılma bozukluğu olan kadınlarda (lubrikasyon ve konjestiyon yokluğu) sildenafilin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, Basson ve ark.'nın randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmasında hormon replasman tedavisi alan ve uyarılma bozukluğu olan 34 kadında, 50 mg sildenafil ile orgazm ve uyarılmada iyileşme olmadığını bildirmişlerdir (39).

2- Apomorfın:

Kısa etkili bir dopamin reseptör (D1, D2) agonistidir. Yapılan bir çalışmada tavşanlara 0.2 mg/kg IV apomorfın verilmiş ve bunun vajinal ve klitoral kan akımında ciddi derecede artışa yol açtığı tespit edilmiştir (40). Altmışiki uyarılma ve cinsel istek bozukluğu olan kadın hastada 2 ve 3 mg apomorfın tedavisi plasebo ile karşılaştırılmıştır. İki ve 3 mg lik apomorfın tedavisinin istek, uyarılma, orgazm, memnuniyet ve cinsel ilişki sıklığını düzelttiği tespit edilmiştir (41). Ancak KCFB de kullanılabilmesi için geniş tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

3- Prostoglandin E1 (PGE1):

Uyarılma, orgazm ve cinsel tatmin düzeylerini arttırmaktadır (42). En sık gözlenen yan etkisi lokal yanma hissidir. Uyarılma ve orgazm bozukluğu olan kadınlarda topical alprostadil uygulamasından önce ve sonra doppler ultrasonografi ile klitoral kan akımı ölçülmüştür. Bu kadınlarda alprostadilin klitoral kan akımında artışa neden olduğu tespit edilmiştir (43). Uyarılma bozukluğu olan 94 kadın

üzerinde yapılmış bir çalışmada 1500 mg alprostadil tedavisinin uyarılmada anlamlı artışa yol açtığı bildirilmiştir (44). Yine 374 uyarılma bozukluğu olan kadınlar üzerinde yapılan güncel bir çalışmada cinsel ilişki öncesinde vajinaya alprostadil uygulanmasının uyarılma bozukluğunu düzelttiği bildirilmiştir (45).

4- Fentolamin:

Non spesifik α reseptör blokeridir ve vazodilatasyona neden olur. Uyarılma bozukluğu olan 6 post menopozal kadın üzerinde yapılan bir çalışmada fentolamin tedavisinin uyarılmada anlamlı artışa yol açtığı tespit edilmiştir (46). Yine 40 postmenopozal cinsel uyarılma bozukluğu olan kadında fentolaminin değişik dozlardaki ve uygulanım şekillerindeki kullanımının olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (47). Ancak KCFB'de kullanılabilmesi için geniş tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Santral Etkili İlaçlar:

Depresyon nedeni ile SSRI kullanan hastaların %30-60'ında ilaca bağlı cinsel disfonksiyon gözlenmektedir (48). SSRI'ların yan etki profili trisiklik antideprasanlardan daha iyidir, Ancak onların cinsel fonksiyonlar üzerinde oluşturdukları yan etki önemli bir problem oluşturmaktadır. Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü olan venlafaksin SSRI'lardan daha az veya hemen hemen onlar kadar cinsel disfonksiyona neden olduğuna dair yayınlar vardır (49). Bupropion, SSRI tedavisi alan majör depres-

yonlu kadınlarda antidepresan ilaca bağlı olarak gelişen istek ve uyarılma bozukluklarını düzeltir (50). Zisook ve ark. yaptığı geniş çaplı bir derlemede Bupropion'un SSRI ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri ile birlikte kullanılmasının bu ilaçların cinsel yan etkilerini azalttığını bildirdiler (51). Flibanserin 5-HT(1A) reseptör agonisti ve 5-HT(2A) reseptör antagonistidir. Premenopozal hipoaktif cinsel istek bozukluğu olan kadınlarda kullanılmak üzere geliştirilmiş bir preparattır (52).

Bireysel yaşamın sürdürülebilmesi için mutlaka doyurulması zorunlu olmayan, fakat türün sürekliliği için gerekli olan cinsellik, kadınlar için arzu edilebilir olma, çocuk doğurma yeteneği ve beden imajını kapsamasının yanı sıra emosyonel, entellektüel ve sosyokültürel bileşenleri de içine alan geniş bir konudur. Cinsel fonksiyonlara ilişkin yaşanan sorunlar kadınlar için son derece özel, rahatsız edici, fiziksel ve sosyal açıdan yıkıcı bir durum olup; emosyonel strese, eş ile uyumsuzluklara ve boşanmalara yol açabilmektedir. Yaşanan bu sorunlar da kadınların kendine olan güvenlerini ve yaşam kalitelerini düşürmekte, ruhsal durumlarını da önemli derecede etkilemektedir. Kadınlar üzerinde oldukça yıkıcı etkileri olan ancak toplumsal, kültürel, dini ve sosyal etmenlerin etkisi ile bastırılan, mahrem kabul edilip ifade edilemeyen cinsel fonksiyon bozukluklarının doktorlar tarafından da çok fazla irdelenmediği ve bakımda ele alınmadığı görülmektedir. Özellikle son yıllarda kadın cinsel fonksiyon bozukluğunun tanı ve tedavisinde ürologların rolü artmıştır ve bu konuda pek çok bilinmeyen mevcut olup yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Aydın, H. Cinsel işlev ve bozuklukları, psikiyatri temel kitabı, cinsellik ve cinsel işlev. 2002; 41; 605-615.
2. Spector I, Carey M. Incidence of the sexual dysfunction: a critical review of the empirical literature. Arch Sex Behav 1990; 19: 389-408.
3. Masters WB, Johnson VE. Human sexual behavior. İnsanda cinsel davranış, Sayın Ü (Çev. Ed.), İstanbul, Bilimsel ve Teknik Çeviri Yayınları Vakfı. 1994.
4. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. J Urol 2000; 163(3): 888-893.
5. Traish AM, Kim NN, Munarriz R, Moreland R, Goldstein I. Biochemical and physiological mechanisms of female genital sexual arousal. Arch Sex Behav. 2002; 31(5): 393-400.
6. Goldstein I. Female sexual arousal disorder: new insights. Int J Impot Res. 2000; 12(s4): 152-7.
7. Levin R.J. VIP, vagina, clitoral and periurethral glans—an update on human female genital arousal. Exp Clin Endocrinol. 1991;98(2):61-9.
8. Giuliano F, Rampin O, Allard J. Neurophysiology and pharmacology of female genital sexual response. J Sex Marital Ther. 2002; 28: 101-21.
9. Giuliano F, Allard J, Compagnie S, Alexandre L, Droupy S, Bernabe J. Vajinal physiological changes in a model of sexual arousal in anesthetized rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2001; 281(1): R140-9.
10. Giraldi A, Alm P, Werkstrom V, Myllymaki L, Wagner G, Andersson KE. Morphological and functional characterization of a rat vaginal smooth muscle sphincter. Int J Impot Res. 2002; 14(4): 271-82.
11. Basson R, Leiblum S, Brotto L, Derogatis L, Fourcroy J, Fugl-Meyer K, et al. Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: advocating expansion and revision. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2003; 24(4): 221-9.
12. Addis IB, Van Den Eeden SK, Wassel-Fyr CL, Vittinghoff E, Brown JS, Thom DH. Sexual Activity And Function in Middle-Aged And Older Women. Obstet Gynecol. 2006; 107(4): 755-64.
13. Basson R, Brotto LA, Laan E, Redmond G, Utian WH. Assessment and Management of Women's Sexual Dysfunctions: Problematic Desire and Arousal. J Sex Med 2005; 2(3): 291-300.
14. Fatemi SS, Taghavi SM. Evaluation of Sexual Function in Women With Type 2 Diabetes Mellitus. Diab Vasc Dis Res 2009; 6(1): 38-9.

15. Dumas M, Tsiodras S, Tsakiris A, Douma S, Chounta A, Papadopoulos A, et al. Female Sexual Dysfunction in Essential Hypertension: A Common Problem Being Uncovered. *J Hypertens*. 2006; 24(12): 2387-92.
16. Fourcroy JL. Customs, Culture, and Tradition--What Role Do They Play in a Woman's Sexuality. *J Sex Med* 2006; 3(6): 954-9.
17. King M, Holt V, Nazareth I. Women's Views of Their Sexual Difficulties: Agreement and Disagreement with Clinical Diagnoses. *Arch Sex Behav* 2007; 36(2): 281-288.
18. Nusbaum M, Hamilton C, Lenahan P. Chronic illness and Sexual Functioning. *Am Fam Physician* 2003; 67(2): 347-54.
19. Dennerstein L, Lehert P, Burger H. The relative effects of hormones and relationship factors on sexual functioning of women through the natural menopausal transition. *Fertil Steril* 2005; 84(1): 174-80.
20. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008; 112(5): 970-8.
21. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26(2): 191-208.
22. Derogatis LR, Rosen R, Leiblum S, Burnett A, Heiman J. The Female Sexual Distress Scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *J Sex Marital Ther* 2002; 28(4): 317-30.
23. Beck AT. Thinking and depression. II. Theory and therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 1964; 10: 561-71
24. Walling M, Andersen BJ, Johnson SR. Hormonal replacement therapy for postmenopausal women: a review of sexual outcomes and related gynecologic effects. *Arch Sex Behav* 1990;19(2):119-137.
25. Ginsberg TB. Aging and Sexuality. *Med Clin North Am* 2006; 90:1025-36.
26. Nathorst-Böös J, Wiklund I, Mattsson LA, Sandin K, von Schoultz B. Is Sexual Life Influenced by Transdermal Estrogen Therapy? A Double Blind Placebo Controlled Study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:656-60.
27. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
28. Kaplan HS, Owett T. The female androgen deficiency syndrome. *J Sex Marital Ther*. 1993; 19(1): 3-24.
29. Chudakov B, Ben Zion IZ, Belmaker RH. Transdermal testosterone gel prn application for hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: a controlled pilot study of the effects on the arizona sexual experiences scale for females and sexual function questionnaire. *J Sex Med*. 2007; 4(1): 204-8.
30. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, Waldbaum A, Bouchard C, DeRogatis L, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause*. 2006 Sep-Oct;13(5):770-9.
31. Longcope C: adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab*. 1986; 15(2): 213-28.
32. Munarriz R, Talakoub L, Flaherty E, Gioia M, Hoag L, Kim NN, et al. Androgen replacement therapy with dehydroepiandrosterone for androgen insufficiency and female sexual dysfunction: androgen and questionnaire results. *J Sex Marital Ther* 2002; 28: 165-73.
33. Davison S, Davis SR. Hormone replacement therapies: current controversies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58(3): 249-61.
34. Hofling M, Carlström K, Svane G, Azavedo E, Kloosterboer H, Von Schoultz B. Different effects of tibolone and continuous combined estrogen plus progestogen hormone therapy on sex hormone binding globulin and free testosterone levels--an association with mammographic density. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20(2): 110-5.
35. Laan E, van Lunsen RH, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric*. 2001; 4(1): 28-41.
36. Berman JR, Berman LA, Lin H, Flaherty E, Lahey N, Goldstein I, et al. Effect of sildenafil on subjective and physiologic parameters of the female sexual response in women with sexual arousal disorder. *J Sex Marital Ther* 2001; 27(5): 411-20.
37. Berman JR, Berman LA, Toler SM, Gill J, Haughie S; Sildenafil Study Group. Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2003; 170:2333-8.
38. Fava M, Rankin MA, Alpert JE, Nierenberg AA, Worthington JJ. An open trial of oral sildenafil antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychother Psychosom* 1998; 67(6): 328-31.
39. Basson R, Brotto LA. Sexual psychophysiology and effects of sildenafil citrate in estrogenized women with acquired genital arousal disorder and impaired orgasm: a randomised controlled trial. *BJOG* 2003; 110: 1014-24.
40. Tarcan T, Siroky MB, Park K, Goldstein I, Azadzo KM. Systemic administration of apomorphine improves the hemodynamic mechanism of clitoral and vaginal engorgement in the rabbit. *Int J Impot Res* 2000; 12(4): 235-40.
41. Caruso S, Intelisano G, Farina M, DiMari L, Agnello C, Giammusso B. Efficacy and safety of daily intake of apomorphine SL in men affected by erectile dysfunction and mild hyperprolactinemia: a prospective, open-label, pilot study. *Urology* 2003; 62(5): 922-7.
42. Kielbasa LA, Daniel KL. Topical alprostadil treatment of female sexual arousal disorder. *Ann Pharmacother*. 2006; 40: 1369-76.
43. Bechara A, Bertolino MV, Casabé A, Munarriz R, Goldstein I, Morin A, et al. Duplex Doppler ultrasound assessment of clitoral hemodynamics after topical administration of alprostadil in women with arousal and orgasmic disorders. *J Sex Marital Ther* 2003; 29:1-10.
44. Padma-Nathan H, Brown C, Fendl J, Salem S, Yeager J, Harningr R. Efficacy and safety of topical alprostadil cream for the treatment of female sexual arousal disorder (FSAD): a double-blind, multicenter, randomized, and placebo-controlled clinical trial. *J Sex Marital Ther* 2003; 29(5): 329-44.
45. Liao Q, Zhang M, Geng L, Wang X, Song X, Xia P, et al. Efficacy and safety of alprostadil cream for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo-controlled study in chinese population *J Sex Med* 2008; 5(8): 1923-31.
46. Rosen RC, Phillips NA, Gendrano NC 3rd, Ferguson DM. Oral phentolamine and female sexual arousal disorder: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 1999; 25(2): 137-44.
47. Rubio-Aurioles E, Lopez M, Lipezker M, Lara C, Ramirez A, Rampazzo C, et al. Phentolamine mesylate in postmenopausal women with female sexual arousal disorder: a psychophysiological study. *J Sex Marital Ther* 2002; 28: 205-15.
48. Fava M, Rankin M. Sexual functioning and SSRIs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 13-16.
49. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bacchiochi JR, Bagby RM. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 276-281.
50. Safarinejad MR. Reversal of SSRI-induced female sexual dysfunction by adjunctive bupropion in menstruating women: a double-blind, placebo-controlled and randomized study. *J Psychopharmacol* 2010 Jan 15.
51. Zisook S, Rush AJ, Haight BR, Clines DC, Rockett CB. Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 2006; 59(3): 203-10.
52. Ferger B, Shimasaki M, Ceci A, Ittrich C, Allers KA, Sommer B. Flibanserin, a drug intended for treatment of hypoactive sexual desire disorder in pre-menopausal women, affects spontaneous motor activity and brain neurochemistry in female rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010; 381(6): 573-9.

Vajinal doğum sonrası laksitenin radyofrekansla tedavisi: Cerrahi olmayan vajinal sıkılaştırma

Millheiser LS, Pauls RN, Herbst SJ, Chen BH.
J Sex Med 2010 June (Epub ahead of print)

Vajinal doğumla ilişkili postpartum gelişebilecek komplikasyonlar arasında stres üriner inkontinans, fekal inkontinans, pelvik organ prolapsusu, disparoni, kronik pelvik ağrı ve seksüel fonksiyonda değişme vardır. Gebelik ve vajinal doğumda pelvik taban ve vajinanın maruz kaldığı travma, cinsel ilişki sırasında kalıcı fiziksel ve seksüel duyu kaybına neden olarak seksüel yaşam kalitesini düşürebilir. Vajinal laksite doğumla ortaya çıkabilir. Büyük fetus, forseps, normal yaşlanma süreciyle kötüleşebilir. Vajinal laksite çoğu kez hasta ve hekim arasında konuşulmayan bir durumdur. Geleneksel cerrahi dışı tedaviler, Kegel egzersizleri, vajinal kasların elektriksel olarak uyarılmasıyla perineal kas gücünün artırılması vardır. Bu tedaviler özellikle stres üriner inkontinansta önerilmektedir. Bu çalışmada nonablatif radyofrekans (RF) enerjinin vajinadaki doku kompliansını düzenleyici etkisiyle cerrahi dışı bir yaklaşım olarak kullanılabilirliğini araştırdık.

Çalışmanın amacı monopolar RF termal enerjisinin kısa dönemde güvenilirlik ve tolere edilebilirliğini araştırmaktır. Çalışmaya premenopozal, 25-44 yaş arasında en az 1 vajinal doğum öyküsü olan 24 kadın hasta alınmıştır. Kadınlara 1 kez RF enerji tedavisi verilmiş ve hepsi en az 12 ay izlenmiştir. Vajinal Laksite Anketi'nde (VLA) "çok gevşek", "orta düzeyde gevşek" ve "hafif düzeyde gevşek" şeklinde değerlendirilmiştir.

Hastaların fizik ve pelvik muayene özellikleri, medikal özellikleri kaydedilmiştir. Tedavinin seksüel fonksiyon üzerindeki etkileri modifiye FSFI anketi ile değerlendirilmiştir. Hastaların seksüel fonksiyonla ilişkili kişisel stresini ölçmede Female Sexual Distress Scale-Revised'dan (FSDS-R) yararlanılmıştır.

Tedavi RF sistemi (Viveve, Inc, Palo Alto, CA, USA) kullanılarak yapıldı. Monopolar RF kullanılarak her dozda verilen RF enerjisi monitorize edildi. Her hastaya 1 kez yaklaşık 30 dakika uygulama yapıldı. Tedavinin güvenilirliği, yan etkileri (ağrı, rahatsızlık) kaydedildi. İşlemden sonra 48. saat, 1, 3 ve 6. aylarda değerlendirmeler yapıldı. Pelvik muayene tedavi sonrası 1 ve 3. aylarda tekrarlandı.

Ortalama yaş 37 (27-44) idi. Hepsinin en az 1 term vajinal doğumu vardı. RF hastalar tarafından iyi tolere edildi. Tedavi sırasında hafif ılık hissi bildirildi. Ağrı nedeniyle topikal anestezik ya da analjeziklere ihtiyaç olmadı. Yan etki saptanmadı. Altıncı ay kontrollerinde hastalarda disparoni yoktu.

Bir ay kadar kısa sürede bile hastaların tümü vajinal sıklığı değerlendiren VLQ anketinde en az 1 kategoride daha yüksek skorlar aldı ($p < 0.001$). Hastaların %67'sinde bu skorlar 2-4 seviye daha yüksekti. Altıncı ay sonunda VQL skorları anlamlı olarak daha iyiydi (ort: 0,5'e karşın 2,6)($p < 0.001$). Hem 3 hem 6. aydaki kontrollerde hastaların %52'sinde tedavi sonrası vajinal sıklık orta düzeyden belirgin düzeye kadar artış gösterdi. Hiçbir hasta tedavi sonrası kötüleşme bildirmedi. Mv-FSFI ve FSDS-R skorları ise RF dozu ya da tedavinin seksüel fonksiyon üzerine olan etkisiyle ilişkili bulunmadı. Tedavi sonrasında 6 ay süreli izlemde tüm hastalarda mv-FSFI skorları anlamlı olarak artış gösterdi ($p < 0.001$) ve kişisel stres anlamlı olarak azaldı ($p < 0.001$).

Kadınlarda vajinal doğumun seksüel aktivite üzerine olası negatif etkileri hakkında şüpheleri vardır. Çalışmalar doğumdan sonraki 3. ayda vajinal laksitenin %20, 6. ayda %12 olduğunu göstermektedir. Başka çalışmalarda kolpo-perinoplasti sonrası seksüel tatminin arttığı bildirilmiştir.

Çalışmada vajinal laksite tedavisinde RF kullanımının sonuçları ilk kez sunulmaktadır. RF enerjisinin terapötik amacı konnektif dokuyu uyararak doku sıklığını yeniden sağlamaktır. Ülserasyon, bölgesel nekroz ve kollajen skar yapmaması yöntemin kabul edilebilir güvenilirlikte olduğunu göstermektedir. Bu pilot çalışma RF tedavisinin iyi tolere edilebilen 6 aylık güvenliği mükemmel olan vajinal sıklıkta subjektif artışa neden olduğunu göstermektedir. Vajinal doğumla gelişen vajinal laksitenin RF ile tedavisinin etkinliğini ve uzun dönem güvenilirliğini ölçmede bu veriler bize yol gösterecektir.

Çeviri:

Dr. Nursen Atasoy, Yrd. Doç. Dr. Esat Korgali
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD