

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. Selahittin Çayan

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU Prof. Dr. İrfan Orhan

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

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

YÖNETİM KURULU

Selahittin Çayan	(Başkan)
Mustafa F. Usta	(Genel Sekreter)
Sefa Resim	(Sayman)
Ramazan Aşçı	(Üye)
Önder Yaman	(Üye)
Bilal Gümüş	(Üye)
Murad Başar	(Üye)

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

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

Doç. Dr. Memduh AYDIN

Özel Hekimler Cerrahi Tıp Merkezi, İstanbul

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Prof. Dr. Ramazan AŞCI

Prof. Dr. Ali ATAN

Doç. Dr. Önder CANGÜVEN

Doç. Dr. Murat ÇAKAN

Prof. Dr. Melih ÇULHA

Prof. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU

Doç. Dr. Fikret ERDEMİR

Prof. Dr. Haluk EROL

Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

Doç. Dr. Muammer KENDİRCİ

Prof. Dr. Hakan KILIÇARSLAN

Prof. Dr. Ahmet METİN

Doç. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ

Prof. Dr. Bülent SEMERCİ

Doç. Dr. Altuğ TUNCEL

Prof. Dr. Tahir TURAN

Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA

Prof. Dr. M. Önder YAMAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, 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

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

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Manisa

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji AD / Androloji BD, İstanbul

Liv Hospital-Üroloji Kliniği, İstanbul

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa

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

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 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

Prof. Dr. Barış ALTAY

Prof. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN

Prof. Dr. Kaan AYDOS

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Doç. Dr. Sadık GÖRÜR

Doç. Dr. Engin KANDIRALI

Prof. Dr. Ayhan KARABULUT

Prof. Dr. A. Kenan KARADEMİR

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Prof. Dr. İsa ÖZBEY

Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR

Prof. Dr. Sefa RESİM

Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR

Prof. Dr. Nihan Erginel-UNALTUNA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Adana

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

S.B. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kırşehir

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

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kahramanmaraş

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

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Doç. Dr. Abdullah ARMAĞAN
Doç. Dr. Sezgin GÜVEL
Yrd. Doç. Dr. Esat KORGALI
Yrd. Doç. Dr. Kaan ÖZDEDELI
Prof. Dr. Ercan YENİ

Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji AD, İstanbul
Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Adana
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Sivas
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Edirne
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Şanlıurfa

Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

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

Prof. Dr. Rukiye PINAR BÖLÜKTAŞ

Doç. Dr. Hicran YILDIZ

Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik ve Sağlık Hizmetleri, İstanbul

Uludağ Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Bursa

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 Urulogy (Uzbekistan) Chief Of Andrology Department, Özbekistan

Lefkoşa Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Kıbrıs

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Prof. Dr. M. Murad BAŞAR

Memorial Şişli Hastanesi Üroloji - Androloji Kliniği, İstanbul

Yayıncı

Yerküre Tanıtım ve

Yayıncılık Hizmetleri A.Ş.

Cumhuriyet Cad. 48/3B

Pegasus Evi, Elmadağ

Taksim 34367 İstanbul

Tel. : (0212) 240 28 20

Faks: (0212) 241 68 20

www.yerkure.com.tr

Baskı

Yıltem Reklam ve Basım

Hiz. Ltd. Şti.

Mahmutbey Mh. Deve Kaldırım Cd. Gelincik Sk.,

Güven İş Merkezi No: 6/2 Bağcılar - İstanbul

Tel : (0212) 445 02 45 pbx

Faks : (0212) 446 80 82



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

Değerli Meslektaşlarım,

Türk Androloji Derneği'nin, 29 Mayıs - 1 Haziran tarihleri arasında Bodrum'da, yoğun bir katılım ile gerçekleştirdiği Ulusal Androloji Kongresini geride bırakmış bulunuyoruz. Üretilen bilginin paylaşılması ve güncel literatürlerin tartışılmasının amaçlandığı kongrenin Türk Androloglarına faydalı olduğunu ümit ederiz.

Türk Androloji Derneği, kurulduğu 1992 yılından beri siz değerli meslektaşlarımıza kongre, sempozyum gibi organizasyonlar yanında yayın organı olarak da Androloji Bülteni yoluyla ulaşmaktadır. Sizlerin bilimsel katkılarıyla, özellikle güncel makale özetleri ve derlemeler ile bilgi aktarımının sağlanması amaçlanmaktadır. Bununla birlikte Androloji Bülteni'nin gelişen teknolojik yapılanmalara bağlı olarak ulaşılabilirliğini artırmak için elektronik formatta yapılanma çalışmaları devam etmektedir. Çok yakında Androloji Bülteni'nin tüm arşiv ve güncel yazılarına ulaşmayı sağlayacak elektronik dergi sayılarında buluşmak dileğiyle...

Prof. Dr. Selahittin Çayan

Türk Androloji Derneği Başkanı

Sayın Meslektaşlarım,

Sıcak yaz döneminin sonuna yaklaştığımız bu günlerde, tatillerimiz biterken, tekrar yoğun iş temposu ve bilimsel aktiviteler de ivme kazanmaya başladı. Bizler de yaz rehavetinden bir an önce kurtulma dileklerimizle, sizlerle dergimizin Eylül sayısı ile yeniden buluşuyoruz.

Bu sayıda ilk bölümlerde geç başlayan hipogonadizm tedavisinde sıkça reçete ettiğimiz testosterona ait kardiyovasküler etkileri Dr. Kendirci ve testosterona alternatif tedavileri ise Dr. Şerefoğlu ve ark. ile gözden geçirme fırsatı bulacağız. Erektile disfonksiyon tedavisinde intrakavernöz terapi Dr. Gümüş ve priapizm Dr. Aydoğdu ve ark. tarafından ele alındı. Güncel makale özetleri konu başlıkları arasında peyronie hastalığı, travmaya bağlı kavernöz sinir, ED ile kronik diş hastalıkları ve epilepsi-ED ilişkisi seçildi. Bu bölümde son olarak BPH medikal tedavisinde sıkça tercih ettiğimiz 5-alfa redüktaz enzim inhibitörlerinin ereksiyona etkisi Dr. Atan ve ark. tarafından incelendi.

Erkek üreme sağlığı bölümünde Dr. Atan ve ark. bu kez bize varikoseldeki güncel bilgileri hatırlatırken, Dr. Koyun günümüz önemli sorunlarından obezitenin sperm fonksiyonlarına etkisini değerlendirdi. Rapamisinin erkek infertilitesi üzerine etkisi Dr. Özenci, erkek infertilitesine genetik yaklaşım Dr. Burgazlı ve ark. tarafından incelendi. Güncel makale başlıkları arasında ise vücut kitle indeksi ile embriyo kalitesi, mikrobelerin sperm DNA kalitesi ile ilişkilendirilmesi, mikroRNA ile spermatogeneze ait bozukluklar, oksidatif stresin idiopatik infertiliteye etkisi seçildi.

Kadın cinselliğinde gelenekler ve kültür Dr. Aslan ve ark. tarafından bize sunulurken, bu alanda yine uyku apnesi, doğum tipi ve meme kanseri ile kadın cinselliği alt başlıkları güncel makale özetlerinde incelendi.

Emeği geçen tüm yazarlarımıza teşekkür ederken, sizlerle önümüzdeki ay sonunda Antalya'da yapılacak olan Büyük Üroloji Buluşması'nda görüşmeyi umuyoruz.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Barış Altay

Genel Yayın Yönetmeni

Bölüm Editörleri.....	II
Sunuş	IV
Editör Köşesi	V
İçindekiler	VI-VII
Yazım Kuralları.....	VIII
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
Derleme	
Testosteronun kardiyovasküler sisteme etkileri <i>Dr. Göksel Bayar, Doç. Dr. Muammer Kendirci</i>	149
Semptomatik androjen yetmezliğinde testosterona alternatif tedaviler <i>Dr. Şerife Mehlika Işıldak, Uzm. Dr. Ege Can Serefoglu</i>	154
Eretil disfonksiyonda rol oynayan risk faktörlerini belirleme <i>Doç. Dr. Altuğ Tuncel, Uzm. Dr. Özer Güzel, Prof. Dr. Ali Atan</i>	158
Eretil disfonksiyon tedavisinde intrakavernozal enjeksiyon tedavisi <i>Prof. Dr. Bilal Gümüş</i>	164
Priapizm: Tanı ve tedavi yöntemleri <i>Yrd. Doç. Dr. Özgü Aydoğdu, Yrd. Doç. Dr. Ayhan Karaköse, Prof. Dr. Yusuf Ziya Ateşçi</i>	168
Güncel Makale Özeti	
Peyronie hastalığı ve mekanotransdüksiyon: Hücre-kültür gerilme sisteminde peyronie hastalığı için hücresel değişikliklerin in vitro analizi <i>Çeviri: Dr. Sina Kardeş, Doç. Dr. Abdullah Armağan</i>	172
Crush hasar sonrası kirpi sonic, kavernöz sinirde koruyucudur <i>Çeviri: Dr. Ufuk Öztürk, Prof. Dr. M. Abdürrahim İmamoğlu</i>	173
Kronik periodontit ve eretil disfonksiyon arasında ilişki var mı? <i>Çeviri: Dr. Emir Akıncıoğlu, Prof. Dr. Barış Altay</i>	174
Epilepsi ve eretil disfonksiyon ilişkisi: Toplum bazlı bir çalışmanın kanıtları <i>Çeviri: Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Dr. Ercan Malkoç</i>	175
Derleme	
5- α redüktaz enzim inhibitörlerinin erkek cinsel fonksiyonları üzerine etkileri <i>Uzm. Dr. Melih Balcı, Doç. Dr. Altuğ Tuncel, Prof. Dr. Ali Atan</i>	176
ERKEK ÜREME SAĞLIĞI	
Derleme	
Varikoselde güncel görüşler <i>Dr. Özer Güzel, Doç. Dr. Altuğ Tuncel, Doç. Dr. Yılmaz Aslan, Prof. Dr. Ali Atan</i>	180
Obezitenin sperm fonksiyonlarına etkisi <i>Yrd. Doç. Dr. Elvan Koyun</i>	185
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI	190
KONGRE TAKVİMİ	191

Güncel Makale Özeti	
Erkek vücut kitle indeksinin embriyo kalitesi ve in vitro fertilizasyon uygulanan çiftlerdeki klinik sonuçlarla ilişkisi Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Orhan Ünal Zorba, Dr. Selim Yazar	192
Mikrobesinlerin alımı yaşlı erkeklerde artmış sperm DNA kalitesi ile ilişkilidir Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Ersagun Karagüzel	193
Derleme	
Rapamisin ve erkek infertilitesi: Literatürdeki yeni bulgulara kısa bir bakış Arş. Gör. Pınar Şahin, Doç. Dr. Çiler Çelik-Özenci	195
Güncel Makale Özeti	
Farklı spermatogenik düzensizliklere sahip hastaların spermatozoa mikroRNA ekspresyon profillerindeki değişim Çeviri: Dr. Bilge Özsait, Prof. Dr. Nihan Erginel-Ünaltuna	198
İdiopatik erkek infertilitesinin gizemi: Oksidatif stres gerçek bir risk mi? Çeviri: Dr. Erkan Efe, Prof. Dr. Sefa Resim	200
Erkek infertilitesinin başarısız oosit aktivasyonunun fosfolipaz cζ ile önlenmesi Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Şehime Temel, Prof. Dr. M. Murad Basar	201
Klomifen sitrat östrojenin rat testisleri üzerindeki yan etkilerini potansiyelize eder ve steroidogenik enzim genlerinin ekspresyonunu düşürür Çeviri: Dr. Hamit Harbelioğlu, Doç. Dr. Sadık Görür	203
İnsan spermatozoasında geniş nükleer vakuol anormal kromatin paketlenmesini gösterir Çeviri: Prof. Dr. M. Murad Basar	205
Derleme	
Erkek infertilitesine genetik yaklaşım Dr. Hakan Akdere, Dr. Mehmet Burgazlı	207
Güncel Makale Özeti	
İnfertil erkeklerde ace geni insersiyon/delesyon poliformizminin seminal içerikle ilişkisi Çeviri: Dr. Serdar Kalemcı, Prof. Dr. A. Barış Altay	212
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
Derleme	
Kadın cinselliğinde gelenekler ve kültür Öğr. Gör. Yeliz Kaya, Doç. Dr. Ergül Aslan	214
Güncel Makale Özeti	
Obes kadınlarda cinsel işlev bozukluğu: Obstrüktif uyku apnesi rol oynar mı? Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün, Ar. Gör. Hande Açıllı	218
Doğum şekli ve doğum sonrası cinsel yaşam: Prospektif bir çalışma Çeviri: Öğr. Gör. Handan Özcan, Doç. Dr. Ergül Aslan	219
Meme kanserli genç kadınlarda sübjektif cinsel iyilik ve cinsel davranış Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün, Hemş. Emine Uzun	221

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 virgöl); 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) (virgöl); 5) Yayınevi (virgöl); 6) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl 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 virgöl); 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.

Testosteronun kardiyovasküler sisteme etkileri

Dr. Göksel Bayar¹, Doç. Dr. Muammer Kendirci²

¹Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, ²Liv Hospital Ulus Üroloji Kliniği

Giriş

Günümüzde kardiyovasküler (KV) olaylara bağlı mortalite tüm ölüm nedenleri arasında ilk sıradadır (1). Bu sebeple prostat kanseri tedavisinde dietilstilbestrol kullanımıyla ortaya çıkan KV mortalitede artış (2-4) ve sonrasında dietilstilbestrolün trombogenezi artırdığının gözlenmesiyle (5) tüm dikkatler androjenik hormonlarla kardiyovasküler sistem (KVS) arasındaki ilişkiye çevrilmiştir. DES kadar olmasa da, günümüzde kullanılan diğer anti-androjen ilaçların KVS'ye bağlı mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (6). Bu yüzden prostat kanserini tedavi ederken veya hipogonadizimli hastaya yaklaşırken ve yapılacak tedavinin seçiminde, yaratılabilecek yarar ya da önlenebilecek risk mutlaka göz önüne alınmalıdır.

KVS hastalığı olanlarda toplam testosteron düzeyinin olmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, KVS hastalığı olanlarda toplam testosteron için her 1 nmol/l artışın KV hastalık için rölaf riski belirgin şekilde azalttığı ortaya konmuştur (5).

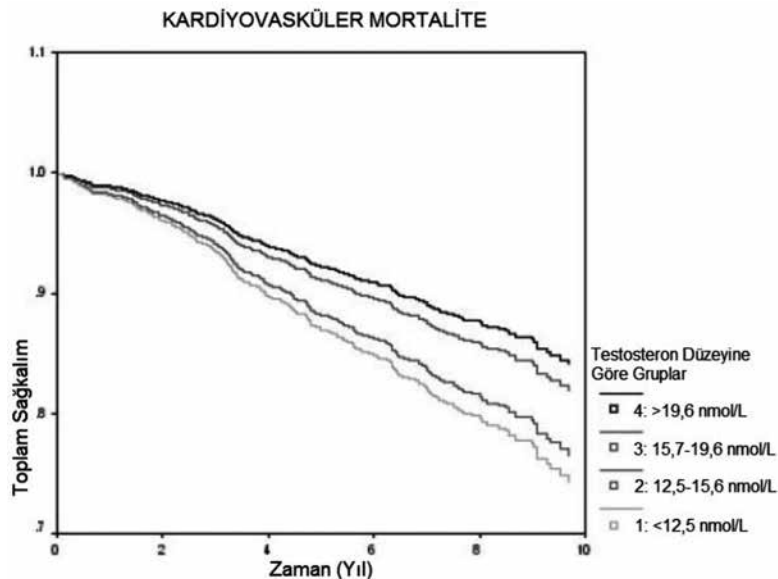
KVS'ye bağlı mortalite görülen hastalarda kontrol grubuna göre toplam testosteron seviyesinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmasına karşın; östradiyol, seks hormonu bağlayıcı globulin ve dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (7).

Toplam 11,606 erkeğin takip edildiği Norfolk Avrupa Prospektif Kanser Araştırma Çalışması'nda KVS sebepli mortaliteyle kan testosteron düzeyinin ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (Grafik 1) (8).

Bu derlemede, testosteron eksikliği ve testosteronun yerine konmasının KVS üzerine etkilerinin literatür ışığında değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Direkt Etkiler

Testosteronun KVS üzerine olan etkileri doğrudan ve dolaylı olmak üzere ikiye ayrılır. Doğrudan etkiler kalp ve damarları, dolaylı etkiler ise başka sistemler üzerinden etkilerini göstermektedir. Testosteronun direkt etkileri testosteron verilmesiyle doğrudan KVS'de gözlenen



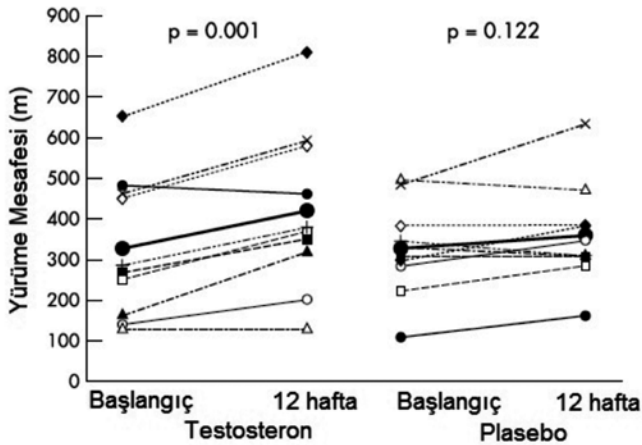
Grafik 1: 42-78 yaş arası 2314 hastanın 1993-2003 yılları arasında testosteron düzeylerine göre KVS kaynaklı mortalite grafiği (8).

değişikliklerdir.

Testosteronun kardiyak rezervle ilişkisini inceleyen bir çalışmada, KVS hastalığı olan hastalara testosteron replasman tedavisi uygulanması sonrasında, tedavi öncesine göre treadmill efor testinde 1 mm'lik ST depresyona ulaşma süresinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür (9).

Başka bir çalışmada yine koroner arter hastalığı olan hipogonadizm hastalarında testosteronun uzun süreli tedavi olarak değil, akut dönemde kullanımıyla 1 mm'lik ST depresyonuna ulaşma süresinin ortalama 66 saniye (15-117) uzadığı görülmüştür (10). Bu da, testosteronun koroner arterlerde vazodilatasyon yaptığını göstermektedir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, koroner arterin izole edildiği ortama testosteron eklenmesiyle damarlarda dilatasyon meydana gelmektedir (11). Buna karşın; testosteronun suprafizyolojik dozlarda kullanımıyla eNOS aktivitesinin azaldığı ve oksidatif stresin arttığı görülmüştür (12). Androjenleri kötüye kullananlarda artan KVS mortalitesi oluşan endotelial disfonksiyona bağlı olabilir.

Pugh ve ark., sadece kronik kalp hastalığı olan 20



Grafik 2: Kronik kalp hastalarında çift kör testosteron-plasebo alanların yürüme mesafelerinin karşılaştırılması (13).

hastanın 10'una testosteron, diğer 10'una plaseboyu çift kör uygulamışlar ve hastaların başlangıçta ve 12 hafta sonunda göğüs ağrısı gelişmeden yürüyerek kat ettikleri mesafeyi ölçmüşler (13). Çalışmanın sonunda testosteron alan grup başlangıca göre anlamlı olarak daha fazla mesafe kat ederken (419 m'ye karşı 328 m, $p=0,0001$), plasebo alan grupta anlamlı bir değişim izlenmemiş (319 m'ye karşı 340 m, $p=0,122$). Testosteron bu etkisini, sol ventrikülün artyükünü azaltarak göstermektedir (Grafik 2). Bu da kronik kalp hastalığı olanlarda testosteron düşüklüğünün hastalığı daha da şiddetlendirebileceğini göstermektedir.

Son yıllarda testosteron yerine koyma veya testosteron düşüklüğünün KVS üzerine etkilerin değerlendirildiği çalışmaların sayısı artmaktadır. Bu veriler, kadınlardaki östrojen replasman tedavisinde elde edilen sonuçların aksine, testosteronun KVS sağlığı açısından önemli olabileceğini destekler niteliktedir. Nitekim Militaru ve ark., kardiyoloji merkezine miyokard infarktüsü nedeniyle başvuran 126 hastayı, prospektif olarak çalışmaya dahil ederek testosteronun KVS üzerine etkisini değerlendirmişler (14). Prostat kanseri nedeniyle anti-androjen tedavi alanları hariç tutup; taburcu olan hastaları 30 gün sonra telefonla arayıp hayatta olup olmadıklarını kontrol etmişler. Miyokard infarktüsü sonrası ilk 30 günlük süreçte mortaliteye etki eden faktörleri araştırdıklarında, testosteron seviyesinin hayatta kalan grupta anlamlı olarak daha yüksek (4,3'e karşı 2,1 ng/ml $p=0,031$) olduğunu ortaya koymuşlar (Tablo-1). Ancak, sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada, yüksek dozda testosteron verilmesiyle; kardiyositlerde hipertrofi, fibrozis ve apoptozis geliştiği görülmüştür (15). Bunun insandaki karşılığı henüz net olarak bilinmese de, suprafizyolojik testosteron düzeyleri KVS üzerinde olumsuz etkiye yol açıyor olabilir.

Tablo 1: Miyokard infarktüsü sonrasında yaşamını yitiren ve hayatta kalanların erken dönem mortalite oranları üzerine etki eden faktörlerin karşılaştırılması (14).

	Hayatta Kalanlar	Ölenler	p değeri
Yaş (yıl)	60.1±12.1	64.4±9.2	$p>0,05$
Hipertansiyon (%)	68.1	68.7	$p>0,05$
Sigara içiciliği (%)	66.3	62.5	$p>0,05$
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26.4±5.6	27.3±4.3	$p>0,05$
HbA _{1c} (%)	6.2±1.3	6.4±0.4	$p>0,05$
LDL Kolesterol (mg/dl)	121.1±41.3	116.3±32.0	$p>0,05$
Testosteron (ng/ml)	4.3±3.3	2.1±0.8	0,031

İndirekt Etkiler

Hipogonadizmin direkt ve indirekt yolla miyokardiyositler üzerine yaptığı etkiyle fonksiyonel hasara neden olduğu gösterilmiştir. Bu etkisini muhtemelen koroner arter hasarı üzerinden yapmaktadır (16). KVS'yi etkileyen faktörler günümüzde metabolik sendrom olarak da tanımlanan klinik antiteler birliğinin komponentleridir. Bu faktörler; hipertansiyon, diyabet, bel çevresinde genişleme (abdominal yağ dokusunda artış), kan trigliserid düzeyinde artış ve HDL'de düşüştür (dislipidemi). Bu faktörler dışında; koagülasyon bozukluğu da KVS sağlığı için incelenmesi gereken bir konudur. Testosteronun bu faktörlerle olan ilişkisine indirekt etkiler denir. Şimdi de sırasıyla bu etkileri inceleyeceğiz.

a) Hipertansiyona Etkileri

Dockery ve ark. serbest testosteron düzeyiyle ateroskleroz arasında negatif korelasyon bulmuşlar ve bunu da daha sonrasında androjen deprivasyon tedavisi alan hastalarda nabız dalga basıncının 3 ay sonra artmaya başladığını göstererek desteklemiştir (17). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, aortun izole edildiği ortama testosteron eklenmesinin PGF2 α 'yı indükleyerek kalsiyum kanallarını bloke ettiği ve potasyum kanallarını açtığı, bu yolla aortta dilatasyona neden olduğu gösterilmiştir (18).

Vlachopoulos ve ark., KVS hastalığı ve hipertansiyonu olan 228 hastayı ortalama 44 ay takip etmişler ve major KV olay gerçekleşenlerde toplam testosteron düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu ($3.9 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$ vs. $4.6 \pm 1.5 \text{ ng/ml}$, $p < 0.01$) ve hipogonadizm sıklığının daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (%36 vs %16 $p < 0.05$) (19). Her ne kadar deneysel hayvan çalışmaları genel olarak damarlarda vazodilatasyon lehine sonuçlanmış olsa da; testosteronun insanlardaki hipertansiyona etkisi henüz net değildir. Ancak nabız basıncının (sistolik ve diyastolik tansiyon arasındaki fark) testosteron düzeyiyle doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (20).

b) Diyabetes Mellitusa Etkileri

Diyabetin KVS üzerine olumsuz etkileri uzun süredir bilinmektedir. Son 6 yıldır Avrupa Diyabet ve KVS Hastalıkları Kılavuzu'na göre, diyabet KVS hastalığının eşdeğeri

olarak kabul edilmektedir (21). Boyanov ve ark., geç başlayan hipogonadizm ve tip 2 diyabeti olan hastalara testosteron replasman tedavisi uyguladıklarında, HbA_{1c} düzeyinin anlamlı olarak düştüğünü göstermişlerdir (22). Ayrıca, hipogonadik hastalara yapılan testosteron replasman tedavisi sonrasında; açlık kan şekeri ve HOMA indeks (açlık kan şekeri X açlık kan insülini / 405) değerlerinin anlamlı şekilde düştüğü görülmüştür (23).

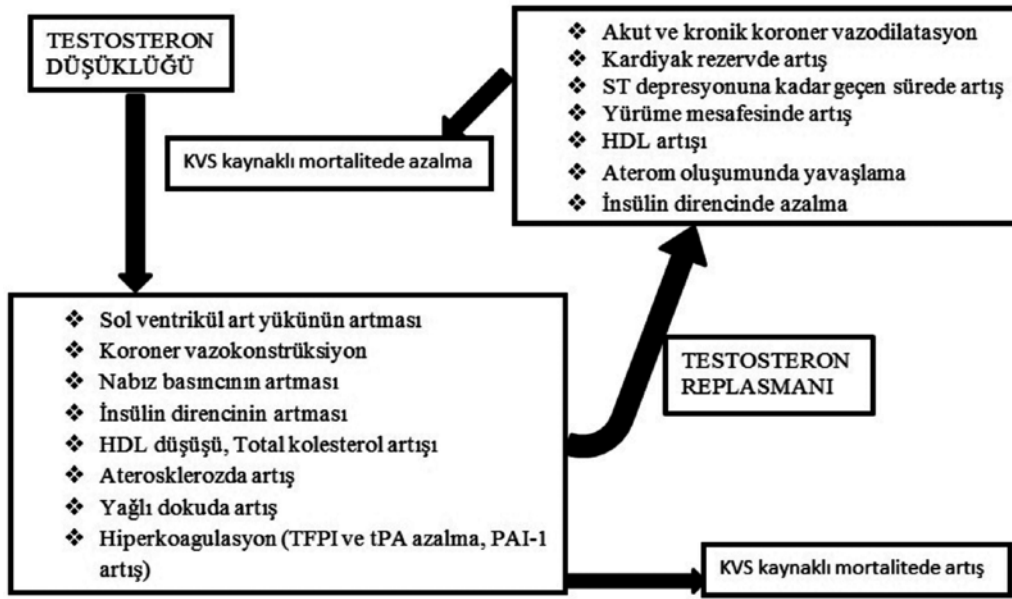
Testosteron düşüklüğü olan diyabetli hastalarda testosteron replasman tedavisini takiben; kan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyelerinde anlamlı azalma ve anti-inflamatuvar etkili olan IL-10 düzeyinde anlamlı artış olmaktadır (24). TNF- α başta olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin seviyesinin artmasının, obezite ve metabolik sendromla ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Bu da testosteron ile metabolik sendrom ilişkisinin moleküler düzeyde kanıtı olarak kabul edilebilir.

c) Lipit Metabolizmasına Etkileri

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında, feminize edilen farelere testosteron replasmanı uygulanmasıyla; ateroskleroz plağı öncülü olan yağlı çizgilenmelerin, intima tabakasında düz kas proliferasyonunun ve arteriyel kalsifikasyonun daha az olduğu ve kan HDL düzeyinin daha yüksek bulunduğu saptanmıştır (26,27). Bu durumlar, testosteronun anti-aterosklerotik etkisini göstermektedir. Metabolik sendromlu hastalara yapılan bir başka testosteron replasman tedavisi çalışmasında, kan trigliserid düzeyinin düştüğü ve HDL düzeyinin arttığı görülmüştür (23). Testosteron yerine koyma tedavisi alan orta yaşlı erkeklerde; toplam kolesterol düzeyinde ortalama 8,8 mg/dl azalma olduğu, ancak LDL düzeyinde anlamlı bir değişiklik izlenmediği bildirilmektedir (28).

d) Vücut Yağ Komponentine Etkileri

Metabolik sendromlu hastalarda testosteron replasman tedavisiyle bel çevresinde (23) ve toplam yağ kütlelerinde (%6,2) azalma olduğu bildirilmektedir (28). Her ne kadar hipogonadizm KVS hastalığı için bir risk faktörü olsa da, yüksek vücut kitle indeksine sahip olanlarda risk azaltıcı bir faktör olarak kabul edilmektedir. Buradaki testosteron düşüklüğü, artan yağ dokusuna bağlı olarak geliştiği için, KVS için faydalı görünmekte ve obezlerde bir savunma mekanizması olarak değerlendirilmektedir (29).



Şekil 1: Testosteron eksikliği ve replasmanın vücutta yarattığı etkiler ve mortalite üzerine etkisi.

e) Koagülasyon Sistemine Etkileri

Testosteronun anti-koagulan etkilerini araştırmak için insan göbek kanı kullanılarak elde edilen doku kültürü çalışmalarında; testosteronun fizyolojik dozda ortama verilmesiyle doku aracılı koagülasyon yolu inhibitör faktör (TFPI) ve doku plazminojen aktivatörünün (tPA) üretiminin indüklendiği, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) üretiminin ise inhibe edildiği gösterilmiştir (30). Testosteronun suprafizyolojik dozda verilmesiyle bu etkinin tersine döndüğü bildirilmektedir. Testosteronun bu antikoagulan etkisinin insandaki yansımalarını inceleyen bir çalışmada, hipogonadizmin geçici iskemik atak ve inme sıklığını artırdığı, infarkt alanının bu hastalarda daha geniş olduğu ve toplam mortalitede de artışa yol açtığı gösterilmiştir (31).

Sonuçlar

Son yıllarda testosteron ve KVS ilişkisi daha sık irdelenmektedir. Kadınlardaki östrojen replasman tedavisi çalışmalarından elde edilen olumsuz sonuçlar, başlangıçta

testosteron replasmanının kalp üzerine olası olumsuz etkileri konusunda çekincelere yol açmışsa da, son yıllarda elde edilen temel bilimsel çalışmalar ve klinik veriler, testosteronun KVS üzerinde koruyucu olduğu konusundaki kanıyı artırmaktadır. Testosteronun erken dönemde koroner damarlarda ve periferik arterlerde, geç dönemde ise KVS'nin genelinde ve KVS'yi dolaylı etkileyen sistemlerde yaptığı etkiler; kardiyak rezervde artışa ve toplam sağkalıma olumlu katkı sağlamaktadır.

Testosteron düşüklüğünün yol açabileceği kardiyak riskler ve replasmanının KVS üzerine katkılarını destekler nitelikte çalışmaların ortaya çıkması, erkek sağlığı kliniklerine başvuran hastalarda, rutin metabolik değerlendirmeye ek olarak testosteron düzeyinin belirlenmesini de gerekli kılmaktadır. Hipogonadik hastaların belirlenmesiyle, uygun hastalarda testosteronun yerine konabilmesi, ileride ortaya çıkabilecek KVS morbidite/mortalite riskinin azaltılması açısından önemsenmelidir. Yalnız seksüel etkileri açısından değil, kalp-damar sağlığı ve metabolik yönden de önemli fonksiyonlarının olması, testosteron eksikliği ve yerine koyma tedavisi konusunda ürologların daha dikkatli bir klinik yaklaşım göstermelerini sağlayacaktır.

Kaynaklar:

1. Donna L. Hoyert, Ph.D., and Jiaquan Xu, M.D., Division of Vital Statistics National Vital Statistics Reports, Vol. 61, No. 6, October 10, 2012.
2. Emtage LA, Trethowan C, Kelly K, et al. A phase III open randomized study of Zoladex 3.6 mg depot versus DES 3 mg per day in untreated advanced prostate cancer: A West Midlands Urological Research Group Study. *Prog Clin Biol Res* 1989; 303: 47-52.
3. Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate N Engl J Med 1984; 311: 1281-1286.
4. Byar DP. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer*. 1973;32(5):1126-30.
5. Agardh CD, Rasmussen F, Nilsson-Ehle P. Influence of treatment with diethylstilbestrol for carcinoma of prostate on platelet aggregation and plasma lipoproteins *Urology*. 1986 Dec;28(6):469-71.
6. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA. Causes of death in men undergoing androgen suppression therapy for newly diagnosed localized or recurrent prostate cancer. *Cancer* 2008 113 3290-3297.
7. Giovanni Corona, Giulia Rastrelli, Matteo Monami. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study *European Journal of Endocrinology* 2011 165 687-701.
8. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) prospective population study. *Circulation* 2007 116:2694-2701.
9. Mathur A, Malkin C, Saeed B. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. *European Journal of Endocrinology* 2009 161 443-449.
10. Webb CM, Adamson DL, de Zeigler D, Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1999 Feb 1;83(3):437-9, A9.
11. Pugh PJ, Jones RD, Jones TH & Channer KS 2002 Intrinsic responses of rat coronary arteries in vitro: influence of testosterone, calcium, and effective transmural pressure. *Endocrine* 19 155-161.
12. Cristine Skogastiern, Maja Hotzen, Anders Rane. A supraphysiological dose of testosterone induces nitric oxide production and oxidative stress. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Mar 7.
13. P J Pugh, R D Jones, J N West, Testosterone treatment for men with chronic heart failure *Heart* 2004;90:446-447.
14. Constantin Militaru, Ionut Donoiu, Ovidiu Dracea. Serum testosterone and short-term mortality in men with acute myocardial infarction. *Cardiology Journal* 2010, Vol. 17, No. 3, pp. 249-253.
15. Papamitsou, T.; Barlagiannis, D.; Papaliagkas, V.; Kotanidou, E. and Dermenzapoulou-Theodoridou, M. (2011) Testosterone induced hypertrophy, fibrosis and apoptosis of cardiac cells: an ultrastructural and immunohistochemical study. *Med. Sci. Monit.*, 17(9), BR266-BR273.
16. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Journal of the American College of Cardiology* 2009 54 919-927.
17. Dockery F, Bulpitt CJ, Donaldson M, Fernandez S & Rajkumar C 2003a The relationship between androgens and arterial stiffness in older men. *Journal of the American Geriatrics Society* 51 1627-1632.
18. Jones RD, Ruban LN, Morton IE, Roberts SA, English KM, Channer KS & Jones TH 2003c Testosterone inhibits the prostaglandin F2 α -mediated increase in intracellular calcium in A7r5 aortic smooth muscle cells: evidence of an antagonistic action upon store-operated calcium channels. *Journal of Endocrinology* 178 381-393.
19. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D. Plasma total testosterone and incident cardiovascular events in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2013 Mar;26(3):373-81.
20. Corona G, Mannucci E, Lotti F. Pulse pressure, an index of arterial stiffness, is associated with androgen deficiency and impaired penile blood flow in men with ED. *Journal of Sexual Medicine* 2009 6 285-293.
21. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2007;28:88-136. 7
22. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003;6:1-7.
23. Corona G, Monami M, Rastrelli G. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *Journal of Sexual Medicine* 2011 8 272-283.
24. Corrales JJ, Almeida M, Burgo R. Androgen-replacement therapy depresses the ex vivo production of inflammatory cytokines by circulating antigen-presenting cells in aging type-2 diabetic men with partial androgen deficiency. *J Endocrinol* 2006 189:595-604 7.
25. Corona G, Rastrelli G, Morelli A. Hypogonadism and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2011 34:557-567.
26. Nettleship JE, Jones TH, Channer KS. Physiological testosterone replacement therapy attenuates fatty streak formation and improves high-density lipoprotein cholesterol in the Tfm mouse: an effect that is independent of the classic androgen receptor. *Circulation* 2007 116:2427-2434.
27. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L. Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011 25:337-353.
28. Isidori A, Lenzi A & Fabbri A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle aged men: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology* 2005 63 280-293.
29. Corona G, Rastrelli G, Monami M. Body mass index regulates hypogonadism-associated CV risk: results from a cohort of subjects with erectile dysfunction. *Journal of Sexual Medicine* 2011 8 2098-2105.
30. Jin H, Lin J, Fu L. Physiological testosterone stimulates tissue plasminogen activator and tissue factor pathway inhibitor and inhibits plasminogen activator inhibitor type 1 release in endothelial cells. *Biochem Cell Biol* 2007 85:246-251.
31. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 94:2353-2359.

Semptomatik androjen yetmezliğinde testosteroon alternatif tedaviler

Dr. Şerife Mehlika Işıldak¹, Uzm. Dr. Ege Can Serefoglu²

¹Başkent Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, ²S.B. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Giriş

Erkeklerdeki semptomatik androjen yetmezliği, özellikle yaşlı nüfusun fazla olduğu toplumlarda her geçen gün daha fazla önemi artan bir klinik durumdur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 30-79 yaş arası erkeklerdeki semptomatik androjen yetmezliği sıklığı %5,6 olarak hesaplanmış, bu prevalansın yaş artışına paralel olarak yükseldiği kaydedilmiştir (1). Hipogonadizmi olan bu erkek hastaların temel başvuru nedenleri arasında cinsel fonksiyon bozuklukları, jinekomasti, vücut kılırlarında azalma, kas gücü kaybı veya infertilite sayılabilir (2). Bununla birlikte hipogonadizm, kemik mineral yoğunluğunda azalmaya (3), anemiye (4), kardiyovasküler risk faktörlerinin artışına (5), bilişsel işlevlerin kötüleşmesine (6) ve depresyona (7) yol açabilen çok yönlü bir sağlık sorunudur. Yaşam kalitesini bozmasının yanı sıra, metabolik parametreler üzerine olan olumsuz etkileri nedeniyle bu hastalığın, herhangi bir kontrendikasyonu olmayan yaşlı hastalarda tedavi edilmesi önerilmektedir (8).

Hipogonadizm tedavisinde en çok tercih edilen yöntem testosteroon replasmanıdır (9). Testosteroonun oral, intramusküler ya da jel formları kullanılmaktadır (10). Fakat testosteroon replasmanı her hasta için uygun yöntem olmayabilir. Testosteroon tedavisi prostat ve meme kanseri hastalarında kontrendikedir. Testosteroon; altta yatan benign prostat hiperplazisi, kalp yetmezliği ya da uyku apnesi sendromu olan hastalarda klinik tabloyu kötüleştirebilir (8). Eksojen testosteroon tedavisi alan hastalarda jinekomasti ve meme başında hassasiyet gibi yakınmalar gözlenebilir (11). Jel formunu kullanan hastalarda jel kalınlığının, hastanın temasta bulunduğu kişilere bulaşarak, o kişilerde virilizasyona yol açtığı bildirilmiştir (12). Testosteroonla tedavi, hipofiz üzerinde negatif "feed-back" etkisi yaparak, spermatogenezin bozulmasına ve testislerde atrofiye yol açabilir. Bu nedenle özellikle fertilitasını koru-

mak isteyen genç hipogonadizm hastalarında, testosteroon dışındaki tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır (13).

Amerikan Üroloji Cemiyetinin (AUA) 400'e yakın ürolog üzerinde yaptığı bir çalışmada, katılımcılara idiyopatik erkek infertilitesinde önerdikleri tedaviler sorulmuştur. Katılımcıların cevaplarına göre klomifen sitrat (CC), insan koryonik gonadotropini (hCG) ve anastrozol erkek infertilitesi için en çok tercih edilen ilaçlardır. Ancak araştırmaya katılan doktorların %25'i, aslında kontraseptif özellikleri bilinen testosteroon idiyopatik erkek infertilitesi tedavisinde kullandıklarını belirtmişlerdir (14). Bu araştırma testosteroon alternatif tedaviler hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulduğunu açıkça göstermektedir.

Bu derlemede, hipogonadizm tedavisinde testosteroon alternatif olarak kullanılacak ilaçlar, mevcut klinik araştırmalar ışığında tartışılacaktır.

Klomifen Sitrat

Bir selektif östrojen reseptör modülatörü olan klomifen sitrat (CC), uzun yıllardır kadınlarda ovulasyon bozukluklarının tedavisinde kullanılmıştır. Testosteroonun hipotalamo-hipofizer aks üzerindeki negatif "feed-back" etkisini azaltan CC'nin, bu mekanizma ile erkekte gonadotropin düzeylerinin normale dönmesini sağladığı düşünülmektedir (15). Klinik çalışmalarda CC'nin testosteroon/estradiol oranını da artırdığı saptanmıştır (16). CC'nin hipogonadizm belirtilerini iyileştirmedeki etkinliği gösterilmiştir. Yaşları 22-37 arasında değişen 89 hipogonadal erkeğe CC tedavisi verilmiş ve hastalara tedavi öncesi ve sonrası ADAM (Androgen Deficiency in Aging Men) anketi uygulanmıştır. On dokuz aylık izlem süresi sonunda hastaların yarısından çoğunda, en az üç belirtide iyileşme görüldüğü kaydedilmiştir (17). Bu çalışma CC'nin uzun dönemde güvenilir ve etkili bir seçenek olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Ancak, sekonder hipogonadizm hastalarında CC'nin etkisiyle ilgili çelişkili sonuçlar vardır. İşlevsiz hipofiz adenomu nedeniyle izlenen ve hipogonadizmi olan 9 hastaya CC tedavisi verilmiş ve bu hastalardan yalnız bir tanesinde erektil disfonksiyonda iyileşme ve testosteronda artış gözlenmiştir (18). Bu durum, adenomun gonadotropolar üzerindeki kitle etkisinin sonucu olabilir. Bir başka çalışmada ise sekonder hipogonadizmi olan 14 hiperprolaktinemi hastasına 12 hafta boyunca CC tedavisi uygulanmış, bu hastaların 10'unda tedavi ile testosteron düzeyleri artmıştır. Bu hastaların hiçbirinde FSH, LH ve estradiol düzeylerinde anlamlı artış gözlenmediyse de, astenospermisi olan 6 hastanın tamamında CC tedavisini takiben sperm motilitesinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu bildirilmiştir (19). Sekonder hipogonadizm tedavisinde CC tedavisinin etkinliğine ilişkin daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Tedavi maliyeti açısından bakıldığında da CC uygulaması hipogonadizm tedavisinde avantajlı bir yöntemdir. Bu konuda yapılmış bir araştırmada CC tedavisi ile testosteron jel uygulaması, maliyet ve etkinlik bakımından karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 104 hipogonad erkek alınmıştır. Bunların 65'i (ortalama yaş 42) CC tedavisi (50 mg po gūnaşırı), 39'u ise (ortalama yaş 57) testosteron jel (5gr) kullanmıştır. CC alan gruptaki testosteron düzeylerinin, testosteron jel grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmada kullanılan iki farklı testosteron jel preparatının aylık tedavi maliyeti 265-270\$ iken, CC tedavisinin aylık maliyeti 83\$ olarak hesaplanmıştır (20).

Sonuç olarak; oral yoldan kullanım kolaylığı, yan etkilerinin azlığı ve maliyetinin düşüklüğü dikkate alındığında, hipogonadizm tedavisinde CC kullanımı hem belirtileri gidermede hem de fertilitte isteğini karşılamada uygun bir tedavi seçeneği olabilir. Özellikle çocuk sahibi olmak isteyen genç hipogonadizm hastalarında CC tedavisi öncelikli olarak başvurulması gereken tedavi alternatifidir.

Anastrozol

Anastrozol steroid olmayan bir aromataz inhibitörüdür. Testosteronun estradiole dönüşümünü engelleyerek, estradiolün hipofizdeki gonadrop hücreleri üzerindeki negatif "feed-back" etkisinin kalkmasına yol açar. Yarı ömrünün 24 saatten uzun oluşu günde tek doz verilmesi-

ne imkân sağlamaktadır (21).

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmi ve prematür ejakülasyonu olan 10 erkeğe 2 hafta anastrozol tedavisinin verildiği bir çalışmada, bu uygulamanın hastalardaki testosteron, LH ve estradiol düzeylerini normale döndürdüğü gözlenmiştir. Ancak bu tedavinin olgulardaki prematür ejakülasyon yakınması üzerine herhangi bir etkisi olmamıştır (22).

Hipogonadizmin sık görüldüğü özel bir alt grup olan epilepsi hastalarında, anastrozol tedavisi ile kombine testosteron (T-A) ve testosteron-plasebo (T-P) tedavisi randomize kontrollü bir çalışma ile karşılaştırılmıştır. Cinsel fonksiyonun normale dönme oranı T-P grubunda %47,4' de kalırken, T-A grubunda %72,2 olmuştur. T-A grubunda estradiol düzeylerinde düşme ve trigliserid düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Her iki grupta da nöbet sıklığı belirgin şekilde azalmıştır (23).

Bununla birlikte, anastrozol tedavisinin etkinliği yaşla birlikte azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada yaşları 62-74 arasında değişen ve hafif hipogonadizmi (testosteron < 350mg/ml) olan 37 hasta üç gruba ayrılmıştır. Gruplara anastrozol 1mg/gün, anastrozol 1mg haftada iki kez ya da plasebo verilmiştir. On iki hafta sonunda tedavi alan gruplarda testosteron düzeyi anlamlı olarak artmış ve estradiol düzeyi anlamlı olarak düşmüştür. Fakat tedavi sonrası hastaların erektil disfonksiyon şikayetlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada anastrozolün lipid profili ve insülin duyarlılığı üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (24). Aynı araştırmacılar başka bir çalışmada anastrozol tedavisinin kardiyovasküler riskle ilişkili olan IL-6, CRP, ICAM-1, VCAM-1 gibi inflamatuvar belirteçleri artırmadığını bildirmişlerdir (25).

Anastrozolün kemik sağlığı üzerine etkileri tartışmalıdır. Hafif hipogonadizmi olan ileri yaş erkeklerde 12 haftalık anastrozol tedavisi ile serum ve idrarda ölçülen kemik yapım ve yıkım belirteçlerinde (serum N-telopeptid, idrar deoksiipiridinolin, serum osteroprotegerin) bir fark saptanmamıştır (26). Düşük testosteron düzeyi olan yaşlı erkeklerde aromataz inhibisyonunun kemik üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise, 69 hastaya bir yıl süreyle 1 mg anastrozol ya da plasebo tedavisi uygulanmıştır. Anastrozol alan grupta testosteron düzeyi artarken, kemik döngü belirteçlerinde bir değişim izlenmemiş ve spinal kemik yoğunluğunda plasebo grubuna kıyasla azalma tespit edilmiştir (27).

Anastrozol tedavisi hipogonadizmi olan hastalarda testosteron düzeylerini artırsa da, cinsel fonksiyon üzerindeki etkisi henüz tam olarak değerlendirilememiştir. Testosteron tedavisiyle birlikte verildiğinde bu tedavinin etkinliğini artıran anaastrozol, hipogonadizm tedavisinde testosteron ile kombinasyon şeklinde uygulanabilir. Anastrozolün kemik ve kalp sağlığı üzerine etkilerini net olarak ortaya koyacak uzun vadeli araştırmalar gerekmektedir.

Enklomifen

Enklomifen (Androxal) klomifenin trans-stereoisomeridir. Steroid olmayan bir östrojen reseptör antagonisti olan bu ajan testislerden gonadotropin bağımlı testosteron salınımını artırmaktadır. Bu ajan testis hacmi ve olasılıkla spermatogenez üzerinde herhangi bir olumsuz etki göstermemektedir (28).

Yapılan faz II çalışmalarında, enklomifenin testosteron jele denk bir güvenilirlik profiline sahip olmasının yanı sıra, bazı metabolik avantajlar sağladığı da gözlenmiştir. Düşük testosteron seviyeleriyle metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi ortaya koyan araştırmalarla uyumlu olarak, enklomifen kullananlarda açlık kan şekerinde düşme saptanmıştır (29).

Enklomifen erkek hipogonadizmi tedavisinde yeni denenen bir ajandır. Faz III randomize kontrollü klinik araştırmaların sonuçları, enklomifen tedavisinin infertilite ve metabolik sendrom üzerine etkisini anlamakta yardımcı olacaktır.

hCG

İnsan koryonik gonadotropini (hCG) ile LH yapısal ola-

rak çok benzerdir ve Leydig hücresi üzerinde aynı reseptörde etki ederler. Bu etki hCG'yi, özellikle sekonder hipogonadizmi olan hastaların infertilite tedavisinde önemli bir konuma taşımıştır (9).

Yakın zamanda idiyopatik ya da edinsel hipogonadotropik hipogonadizmi olan 100 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalara 3-6 ay boyunca hCG verilmiş ve hastaların 81'inde testosteron düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (30).

Testosteron düzeyini yükseltmekte etkili olan hCG uygulamasının hipogonadizm tedavisinde testosterona alternatif olarak değerlendirildiği çalışma sayısı yetersiz olduğundan bu tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Hipogonadizm tedavisinde en sık başvurulan ilaç testosterondur. Testosteron tedavisinin, yan etkileri, maliyeti ve spermatogenez üzerine olası olumsuz etkileri nedeniyle uygun hastalarda östrojen reseptör modülatörleri, aromataz inhibitörleri ve gonadotropinler diğer tedavi seçenekleri olarak düşünülmelidir. Mevcut klinik araştırmalara göre CC, testosterona alternatif olarak umut verici bir ajandır. Anastrozol ile biyokimyasal yanıt gözlenirse de bu ajanın cinsel fonksiyon, kalp hastalıkları ve kemik döngüsü üzerindeki etkilerinin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır. Enklomifen bu alanda yeni geliştirilmiş bir ilaçtır ve hipogonadizm tedavisindeki yerine ilişkin çalışmalar devam etmektedir. hCG'nin testosterona bir alternatif olup olmayacağını söylemek için de yeni çalışmalar gerekmektedir. Hipogonadal erkeklerde testosterona alternatif ajanlarla yapılacak kapsamlı klinik çalışmalar, erkek üreme sağlığı ile ilgilenen hekimlere ışık tutacaktır.

Kaynaklar:

1. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4241-7.
2. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):1995-2010
3. Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. *Am J Med Sci.* 1992 Jul;304(1):4-8.
4. Yin A, Swerdloff R. Treating hypogonadism in younger males. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Jun;11(9):1529-40.
5. Simon D, Charles MA, Nahoul K, et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Feb;82(2):682-5.
6. Jenkins VA, Bloomfield DJ, Shilling VM, Edginton TL. Does neoadjuvant hormone therapy for early prostate cancer affect cognition? Results from a pilot study. *BJU Int.* 2005 Jul;96(1):48-53.
7. Shores MM, Sloan KL, Matsumoto AM, Moceri VM, Felker B, Kivlahan DR. Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Feb;61(2):162-7.
8. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2536-59.
9. Zitzmann M, Nieschlag E. Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol.* 2000 Mar;161(1-2):73-88.
10. Bhasin S, Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;25(2):251-70.

11. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Nov;60(11):1451-7.
12. Rolf C, Knie U, Lemnitz G, Nieschlag E. Interpersonal testosterone transfer after topical application of a newly developed testosterone gel preparation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 May;56(5):637-41.
13. Han TS, Bouloux PM. What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Jun;72(6):731-7.
14. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES Jr. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *J Urol*. 2012 Mar;187(3):973-8.
15. Ioannidou-Kadis S, Wright PJ, Neely RD, Quinton R. Complete reversal of adult-onset isolated hypogonadotropic hypogonadism with clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5):1513.
16. Shabsigh A, Kang Y, Shabsigh R, et al. Clomiphene citrate effects on testosterone/estrogen ratio in male hypogonadism. *J Sex Med*. 2005 Sep;2(5):716-21.
17. Katz DJ, Nabulsi O, Tal R, Mulhall JP. Outcomes of clomiphene citrate treatment in young hypogonadal men. *BJU Int*. 2011 Aug;110(4):573-8.
18. Ribeiro RS, Abucham J. Clomiphene fails to revert hypogonadism in most male patients with conventionally treated nonfunctioning pituitary adenomas. *Arch Bras Endocrinol Metab*. 2011 Jun;55(4):266-71.
19. Ribeiro RS, Abucham J. Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol*. 2009 Jul;161(1):163-9.
20. Taylor F, Levine L. Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: efficacy and treatment cost. *J Sex Med*. 2010 Jan;7(1):269-76.
21. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol*. 2002 Feb;167(2):624-9.
22. Holbrook JM, Cohen PG. Aromatase inhibition for the treatment of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in men with premature ejaculation. *South Med J*. 2003 Jun;96(6):544-7.
23. Herzog AG, Farina EL, Drislane FW, et al. A comparison of anastrozole and testosterone versus placebo and testosterone for treatment of sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism. *Epilepsy Behav*. 2010 Feb;17(2):264-71.
24. Leder BZ, Rohrer JL, Rubin SD, Gallo J, Longcope C. Effects of aromatase inhibition in elderly men with low or borderline-low serum testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar;89(3):1174-80.
25. Dougherty RH, Rohrer JL, Hayden D, Rubin SD, Leder BZ. Effect of aromatase inhibition on lipids and inflammatory markers of cardiovascular disease in elderly men with low testosterone levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Feb;62(2):228-35.
26. Leder BZ, Finkelstein JS. Effect of aromatase inhibition on bone metabolism in elderly hypogonadal men. *Osteoporos Int*. 2005 Dec;16(12):1487-94.
27. Burnett-Bowie SA, Roupenian KC, Dere ME, Lee H, Leder BZ. Effects of aromatase inhibition in hypogonadal older men: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jan;70(1):116-23.
28. Kaminetsky J, Hemani ML. Clomiphene citrate and enclomiphene for the treatment of hypogonadal androgen deficiency. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Dec;18(12):1947-55.
29. Hill S, Arutchelvam V, Quinton R. Enclomiphene, an estrogen receptor antagonist for the treatment of testosterone deficiency in men. *IDrugs*. 2009 Feb;12(2):109-19.
30. Warne DW, Decosterd G, Okada H, Yano Y, Koide N, Howles CM. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 2009 Aug;92(2):594-604.

Erektile disfonksiyonda rol oynayan risk faktörlerini belirleme

Doç. Dr. Altuğ Tuncel¹, Uzm. Dr. Özer Güzel¹, Prof. Dr. Ali Atan²

¹Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Erektile disfonksiyon (ED) en az 6 ay süre ile cinsel ilişki için gerekli olan penil ereksiyona ulaşmada ve sürdürmede yetersizlik olarak tanımlanır (1). Penil ereksiyon, nöral ve vasküler fonksiyonların birlikte hareket etmesi ile gerçekleşir. Penil ereksiyon için parasempatik aktivasyon ile sinir uçlarından salınan nitrik oksit (NO) kavernöz düz kas hücrelerine girerek siklik guanilat monofosfat (cGMP) ve siklik adenilat monofosfat (cAMP) oluşumunu arttıran guanilat siklaz ve adenilat siklaz enzimlerini aktive eder. Bu sayede potasyum ve kalsiyum kanallarının fosforilasyonu gerçekleşerek hücre içinde kalsiyum miktarı düşürülür. Böylece düz kas relaksasyonu gerçekleşerek kavernöz cisimler kan ile dolarak genişler. Oluşan ereksiyonun devamı için penise gelen kan akımının penisten dolaşıma geri dönen kan akımından daha fazla olması esastır. Bu durum, trabeküle düz kas gevşemesi ile hem kavernöz cisme gelen kan akımının artması hem de sağlanan distansiyon sonucu emisyon venlere yapılan kompresyon aracılığı ile dolaşıma dönen kan miktarının azalması yolu ile gerçekleşmektedir (2,3).

Ayrıca kavernöz arterleri ve trabeküle düz kasları innerve eden S2-S4 kaynaklı parasempatik tonusun artması ile T12-L2 kaynaklı sempatik tonusun azalması da bu vasküler değişime eşlik etmelidir. Bu innervasyon, kas gevşemesi için gerekli olan Nitrik Oksit (NO)'in yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşmasını sağlamaktadır (2,4). Bahsedilen bu kompleks mekanizmanın her hangi bir yerindeki bozukluk ED'a yol açmaktadır (5). Özellikle 40 yaş ve üzerinde görülen ve prevalansı yaş ile birlikte artış gösteren ED yine bu yaşlarda görülen birçok hastalığa eşlik etmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi komorbiditeler ED için primer risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (6). Bu komorbiditelere ek olarak düşük fiziksel aktivite, sigara, alkol, obezite gibi faktörler de ED'a neden olabilir (7).

Yaşlanma ile birlikte erkek hastalarda alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile birlikte ED saptanmaktadır. Toplum tabanlı çalışmalarda AÜSS ile ED'un ortak patofizyolojik temele sahip olduğu bildirilmiştir. Patofizyolojik olarak Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), Alt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS) ve ED ilişkisi temelde dört mekanizmayla açıklanabilir. Bunlar azalmış NO/cGMP yolağı, artmış Rho/Rho Kinaz aktivitesi, artmış sempatik aktivite ve pelvik aterosklerozdur. Ancak hem BPH / AÜSS hem de ED sıklıkla ileri yaşta hastalarda görülmektedir. İleri yaşta hastalarda diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi komorbid durumlar neticesinde gelişen kronik inflamasyon ve steroid hormon dengesizliği tabloyu daha da kötüleştirmektedir. Bu faktörler alt üriner sistem fonksiyonlarını olumsuz etkilemekte ve BPH / AÜSS - ED gelişimine zemin hazırlamaktadır (8,9).

Sadece mevcut majör komorbiditelerin medikal tedavisinin yeterli olmayacağı, bazı yaşam tarzı değişikliklerinin ve önerilerin erektil fonksiyonları korumada veya yeniden kazanılmasındaki önemi açıktır. Bu derlemede son yıllarda giderek daha fazla çalışma alanı bulan bu düzeltilebilir faktörler ana başlıklar halinde ele alınmıştır.

Fiziksel aktivitenin erektil fonksiyonlar üzerine etkisi

Güncel literatürde, fiziksel aktivitenin erektil fonksiyonları iyileştirdiği ve ED'dan korunmada önemli olduğu bildirilmiştir (10). Güncel bir metaanalizde 1990 ve 2006 yılları arasında yayınlanan 221 çalışma değerlendirilmiştir ve fiziksel aktivitenin erektil fonksiyon ile yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir (11). Bu metaanalizde, fiziksel aktivitede bulunan hastalar ile sedanter hastalar karşılaştırıldığında ortalama tahmini rölatif risk katsayısının (OR) 0.53 olduğu saptanmıştır. Ayrıca orta düzey ve ileri düzeyde fiziksel aktivitenin (200 kcal/gün altında ve üstünde

egzersiz yapma) karşılaştırılmasında OR değerlerinin sırası ile 0.63 ve 0.42 olduğu saptanmıştır. Bu meta-analizde, fiziksel aktivite ile ED arasında negatif bir korelasyon olduğu sonucuna varmıştır. Prostat kanseri kalp hastalığı ve diyabeti olmayan 40-70 yaş arasındaki 593 erkeğin 8 yıllık takiplerinin değerlendirildiği Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması (MMAS)'ında, bir hafta içerisinde yapılan egzersiz miktarının yüksek olduğu fiziksel olarak aktif erkeklerde, sedanter yaşayan erkeklere göre ED riskinin %30 oranında daha düşük olduğu rapor edilmiştir (12).

Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ)'nin 36 kg/m² olduğu ve orta derecede ED'ü olan 35 ile 55 yaş arası toplam 110 obez erkeğin değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise, hastalar yaşam tarzı değişikliği uygulanan grup ve sadece eğitici materyallerin kullanıldığı kontrol grubuna randomize edilmiştir (13). Bu çalışmada, iki yıllık takiplerde egzersiz içeren yaşam tarzı değişikliklerini uygulayan grupta kilo kaybı ortalama 15 kg iken sadece görsel materyaller ve sözel bilinçlendirme gibi eğitici programların verildiği kontrol grubunda ise kilo kaybı 2 kg olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasındaki haftalık fiziksel aktivite süresi ise sırası ile 195 ve 84 dakika olarak bildirilmiştir. Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi'nin Erkil Fonksiyon Alanı (IIEF-EF) skorları çalışma grubunda belirgin olarak düzelirken (13.9'dan 17'ye yükselmiştir) kontrol grubunda ise değişiklik göstermemiştir (13.5'den 13.6'ya yükselmiştir). Yine bu çalışmada, IIEF-EF skorunun 22 ve üstünde olduğu normal penil erektile fonksiyona sahip hasta yüzdesi egzersiz programına alınan grupta %30 iken kontrol grubunda bu oran %5 olarak saptanmıştır. Yirmi iki hipertansif hastanın değerlendirildiği benzer bir çalışmada, 8 hafta boyunca günde 45-60 dakika egzersiz programına alınan hastalarda penil erektile fonksiyonun, egzersiz programına alınmayan aynı yaş grubundaki hipertansif hastalara göre belirgin derecede düzelme gösterdiği saptanmıştır (14). İnvaziv olmayan bu yöntemin hipertansif hastalarda erektile fonksiyonların korunmasında etkili olduğu belirtilmiştir. Fiziksel aktivitenin endotelial fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, vasküler ED saptanan 48-62 yaş arası toplam 70 hastanın 50'sine haftada 150 dakika egzersiz programı uygulanırken herhangi bir egzersiz programı uygulanmayan diğer 20 hasta kontrol grubuna dahil edilmiştir (14). Bu çalışmanın sonucunda, ilk gruptaki hastaların Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi'nin İlk 5 Sorusu (IIEF-5) skorları ve penil arteriyal

pik sistolik akımları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p<0.05) (15).

Yukarıda belirtilen literatür sonuçlarının ışığında fiziksel aktivitenin, gerek egzersiz ile pelvik kan akımı ve penil oksijenasyonunda artış sağlaması ile gerekse kilo kaybı ile elde edilen efor kapasitesindeki artışın penil erektile fonksiyonların sürdürülmesinde ve yeniden kazanılmasında olumlu etkisinin olduğu anlaşılmaktadır.

Obezite

Her ne kadar kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin etkilerini ayırt etmek zor olsa da, obezite ED gelişimi için yalnız başına bir risk faktörü gibi görünmektedir. MMAS çalışmasında, takipteki kilo kaybı ne olursa olsun başlangıçtaki obezite ile ED'un ilişkili olduğu bildirilmiştir. VKİ değerleri 25 kg/m²'nin altındaki hastalara göre 25-30 ve 30 kg/m²'nin üzerindeki hastalarda ED riskinin 1.5 ile 3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (16). Esposito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, iki yıl süre ile hayat tarzı değişiklikleri, düzenli egzersiz ve kilo verme sonrasında obez hastaların %33'ünün normal cinsel aktivitelerini yeniden kazandıkları bildirilmiştir (13).

Yukarıda bulgular ışığında, fazla kiloların verilmesi ile penil erektile fonksiyonlarda düzelme sağlanabildiğinin gösterilmesi fiziksel aktivitenin ve diyetin önemini daha da ön plana çıkarmaktadır.

Diyet

Diyetin penil erektile fonksiyonları düzelterebileceğine dair kısıtlı veriler olsa da ED patogeneğinde hayat tarzı faktörlerinin önemi açıktır. Esposito ve arkadaşları, metabolik sendrom nedeni ile ED gelişen 65 hastanın 35'ine Akdeniz diyeti (meyve, sebze, tahıl ve zeytin yağı ağırlıklı beslenme), 30 hastaya ise normal diyet uygulanmıştır. İki yıl takip sonucunda IIEF-5 skoru 22'nin üzerinde saptanan hasta sayısı Akdeniz diyeti uygulayan grupta 13 iken normal diyet alan hastalarda bu sayı 2 olarak saptanmıştır (17). Aynı araştırmacılar tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, ED'ü olan 100 hasta ile aynı yaş grubundaki ED saptanmayan 100 hasta değerlendirilmiştir (18). Bu çalışmada, ED olan gruptaki hastalar arasında Akdeniz diyetinin daha az uygulandığı saptanmış ve yapılan çok değişkenli analizlerde ED gelişimi ile tahıl

tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki saptanmıştır. Güncel bir başka çalışmada ise, yukarıda belirtilen mevcut bulgulara benzer olarak Akdeniz diyetinin ED açısından koruyucu olduğu belirtilerek Tip 2 diyabetes mellitus'u olan hastalar arasında Akdeniz diyetinin daha az tercih edildiği ve bu hastalarda ED prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (19). Bu çalışmanın yazarları, Akdeniz diyetinin metabolik sendromlu ve obez hastalarda ED gelişim riskini azalttığı ve penil erektil fonksiyonların yeniden kazanılmasında etkili olduğunu rapor etmiştir.

Sigara kullanımı

Sigara kullanımının penil erektil fonksiyonlar üzerine etkisi tartışmalı olmasına rağmen çoğu araştırmacı tarafından sigara kullanımı ED için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sigara içiminin vazokonstriksiyonu ve penil venöz kaçığı arttırarak erektil disfonksiyona yol açtığı bildirilmektedir (20).

Sigaranın penil erektil fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sigara içmeyenlere göre sigara içen erkeklerde penil erektil fonksiyonların daha kötü olduğu ve ED'nin 1.5 kat daha fazla saptandığı bildirilmiştir (21). Buna benzer olarak Feldman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sigara içen ve içmeyen 40-70 yaş arasındaki erkeklerde ED riskinin sırası ile %24 ve %14 olduğu saptanmıştır ($p=0.01$) (22). Kùpelian ve arkadaşları, Boston bölgesinde 30-79 yaş arasındaki 2301 erkek üzerinde yaptıkları anket çalışmasında, sigara kullanımı ile ED arasında doz bağımlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Yılda 10 paket ve altı, 10-19 paket arası ve 20 paket ve üzeri sigara içimi göz önüne alınarak yapılan karşılaştırmalar sonucunda en yüksek riskin 20 paket ve üzeri sigara içen grupta ($OR=1.68$) olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucunda ED gelişme riskinin yıllık içilen paket miktarı ile kümülatif olarak arttığını bildirmiştir. Yine bu çalışmada; sigara içmeyenlerde orta düzeyde, pasif olarak sigara dumanına maruz kalanlarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan ED risk artışı olduğu vurgulanmıştır (23). Pourmand ve arkadaşları, hipertansiyon, dislipidemi, diyabetes mellitus, psikiyatrik hastalıklar veya yasadışı ilaç kullanımı gibi risk faktörlerinin olmadığı hastalarda nikotin replasman tedavisinin sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, sigara dumanına maruziyet miktarı ile ED arasında

güçlü bir ilişki saptamıştır (24). Bu çalışmada, takip öncesi ED ve yaş açısından aralarında fark olmayan ve sigarayı bırakan 118 hasta ile sigara içmeye devam eden 163 hasta karşılaştırılmıştır. Bir yıllık takip sonrası sigarayı bırakan grupta ED'da %25 oranında düzelme saptanmıştır ($p<0.009$). Uzun dönem takiplerde sigarayı bırakan grupta daha iyi bir penil erektil fonksiyon gözlenmiştir.

Mevcut literatür bulgular ışığında ED'u hastaların sigarayı bırakmaları tüm hekimler tarafından kabul edilen önemli ve etkili önerilerden birisidir.

Diyabetes mellitus'un kontrolü

Diyabetes mellitus ED için iyi bilinen bir risk faktörüdür. DM santral sinir sisteminin, androjen sekresyonun, periferik sinir aktivitesinin, endotelial fonksiyonların ve düz kas hücre kontraktilesinin etkilendiği kompleks bir mekanizma ile ED'ye yol açmaktadır. Tip 1 ve 2 DM modellerinin karşılaştırıldığı hayvan çalışmalarında DM'in sadece periferik vasküler hasar ile değil; oksidatif stresi arttırarak, elastin ve vasküler endotelial büyüme faktör düzeyini azaltarak kavemöz erektil kontraktileteyi etkilediği gösterilmiştir (25).

Çoğu hastada penil erektil fonksiyonların bozulmasına neden olan en önemli faktör polinöropati'dir. Romeo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortalama yaşları 62.0, ortalama hemoglobin A1c (hA1c) düzeyleri 8.1 olan tip2 diyabetli hastalar incelenmiştir. Bu çalışmada çoklu değişken analizlerinde hA1c düzeyleri arttıkça IIEF skorlarının düştüğü bildirilmiştir ($p=0.002$). hA1c düzeyünün ED için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak glisemik kontrolün kötü olduğu hastalarda ED prevalansı daha yüksek olarak saptanmaktadır (26). Tip 1 diyabetes mellitus saptanan 761 hastanın takiplerinin yer aldığı bir çalışmada, takiplerin daha yoğun yapıldığı gruptaki hastalarda konvansiyonel olarak tedavi edilen gruptaki hastalara göre ED prevalansının sırası ile %12.8 ve %30.8 saptandığı bildirilmiştir ($p<0.05$) (27). Bu çalışmanın sonucunda, ED gelişimini doğrudan etkileyen risk faktörünün ortalama HbA1c düzeyi olduğu saptanmıştır. Yaş, periferik nöropati ve AÜSS varlığı diğer risk faktörleri olarak belirtilmiştir. Bu bulgular ışığında, diyabetes mellitus'un kontrolü ne kadar iyi sağlanırsa penil erektil fonksiyonların da o kadar iyi korunacağı sonucuna ulaşılabılır.

Depresyon ve antidepresan ilaç tedavisi

Genel toplumda yaşam boyu majör depresyon görülme oranı %4.8-17.1 olarak bildirilmiştir (28). ED ile depresyon arasındaki ilişkiyi tanımlamak ve ayırtetmek zordur. Depresyonun mu ED'a yol açtığı yoksa ED'un mu depresyona yol açtığı net olarak açıklanamamıştır. Antidepresan ilaç tedavileri sadece ED'u değil, gecikmiş ejakülasyon ve libido kaybını da indükleyebilmektedir. Buna karşın ED varlığı da hastanın duygu durumunu ve özgüvenini de etkileyerek depresyon semptomlarını arttırabilmektedir (29). Finlandiya'da 50-70 yaş arasında, depresyon tanısı nedeni ile tedavi gören ve görmeyen 1683 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada depresyon ile ED arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (30). Depresyonlu hastalarda ED prevalansının yüksek olduğu bildirilirken aynı zamanda ED varlığından depresif duygudurumun daha belirgin hale geldiği rapor edilmiştir. Depresif duygu durumunun erektil disfonksiyonu olan hastalardaki yıllık insidansı 20/1000 iken erektil disfonksiyonu olmayanlarda 11/1000 olduğu bildirilmiştir. ED olmasının depresif duygu durumu öngörmedeki risk katsayısının ise 1.9 olduğu belirtilmiştir.

Günümüzde kullanılan çoğu antidepresan ilaçların cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir (31). Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) yaygın olarak kullanılan antidepresan ilaçlardandır. SSRI'nin erektil disfonksiyon ve ejakülasyon bozukluğuna yol açmasındaki temel mekanizmanın 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerindeki artış ile spinal kort içerisinde erektil fonksiyon yollarının bozması olduğu bildirilmiştir.

Gregorian ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)'nin cinsel fonksiyon bozukluğuna daha fazla yol açtığı saptanmıştır (32). Bu çalışmada, SSRI tedavisi uygulanan depresyon hastalarının %30 ile %60'ında ED saptandığı bildirilmektedir. Yazarlar, ED'un en az rastlandığı antidepresan ilaçların Bupropion, nefazodon ve mirtazapin olduğunu rapor etmişlerdir.

Bu bulgulara göre, birbiri ile yakın ilişkili olduğu bilinen bu iki hastalığın tanı ve takibinde hasta uyumu ve uygun ilaç tercihinin oldukça önemli olduğu görülmektedir.

Hipertansiyon ve antihipertansif tedavi

Hipertansiyon, ED için majör risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hipertansif hastaların yaklaşık olarak

%30'unda ED mevcuttur. Hipertansiyon ve ED arasındaki ilişkiden sorumlu ortak mekanizma endotelial disfonksiyon'dur. ED, yüksek kan basıncına bağlı hemodinamik değişiklikler ve artmış ateroskleroza bağlı gelişebileceği gibi antihipertansif tedavinin bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir (33). Sun P. ve arkadaşları tarafından 1995 ile 2001 yılları arasında yapılan toplum tabanlı bir çalışmada Hipertansiyonlu hastalarda ED görülme sıklığı %41.2 iken olmayan grupta %19.2 olarak saptanmıştır (34).

Hipertansiyonun kontrolü ED için büyük önem taşımaktadır. Altı ay ve daha uzun süre beta blokör ile tedavi edilen hipertansif 1242 erkek hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, ED prevalansının yaş, kardiyovasküler hastalık ve medikal tedaviden bağımsız olarak kan basıncı kontrolü ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (35).

Antihipertansif tedavilerin penil erektil fonksiyon üzerine olumsuz etkileri olabileceği bilinmektedir. Diüretik, beta blokör ve santral etkili antihipertansifler gibi eski jenerasyon ilaçların yaygın olarak ED'a neden olduğuna; kalsiyum kanal blokörleri, anjiyotensin-converting enzim inhibitörü gibi yeni jenerasyon antihipertansiflerin ise penil erektil fonksiyonlar üzerinde olumlu etki gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur (35,36).

Mevcut bulgulara göre hipertansiyonun kontrolü, endotelial fonksiyonların sağlıklı çalışabilmesi ve dolayısı ile penil erektil fonksiyonların korunmasında önemli bir faktördür.

Diğer faktörler

Bir dizi hayat tarzı değişikliklerinin ED'dan koruyucu ve penil erektil fonksiyonları düzeltici etkileri olduğu bilinmektedir. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, 55-75 yaş arasındaki erkeklerde haftalık cinsel ilişki sayısının ED üzerine etkisi araştırılmıştır. Haftada ortalama bir kez ve haftada ortalama bir'den az cinsel ilişkiye giren katılımcılar karşılaştırıldığında, ED insidansının sırası ile 33 ve 79/1000 olduğu saptanmıştır (37). Bu çalışmanın yazarları, 55-75 yaş arasındaki erkeklerde düzenli ve sık cinsel ilişkinin ED'dan koruyucu bir faktör olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak bu bulgular farklı da yorumlanabilir. ED'u olan erkeklerin daha fazla korku ve yetersizlik duygusu ile cinsel ilişki sıklıklarını paylaşmayabilecekleri ve bu bulguların güvenilir olmayabileceği akla gelmektedir.

Bisiklete binmenin ED için risk oluşturabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Buna neden olabilecek meka-

nizma olarak oluşan bisiklet selesinin oluşturduğu perineal baskının cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği öne sürülmektedir (38). Sommer ve arkadaşları, bisiklet kullanmanın ED'a yol açma mekanizmasının temelde perineal baskının vasküler, endotelial ve nörojenik disfonksiyona neden olması olarak bildirmiştir (39). Yazarlar, her ne kadar prospektif çalışmalar olmasa da bisiklet selesinin, bisiklete binme pozisyonunun ve bisiklete binme programının değiştirilmesinin bireysel olarak cinsel komplikasyonların azaltılmasına yardımcı olabileceğini bildirmiştir. Ancak hem hastalar hem de doktorlar için bu bir ikilem olarak kabul edilebilir. Bisiklete binme ile yapılan fiziksel aktivitenin kardiyovasküler kapasiteyi artırarak ED'u azaltabileceği kabul edilir iken oluşan perineal baskının da ED'a neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar:

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence.; JAMA. 1993 Jul 7;270(1):83-90.
2. Lue TF. Erectile dysfunction.; N Engl J Med. 2000 Jun 15;342(24):1802-1813.
3. Wespes E, Eardley I, Giuliano F et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. European Association of Urology 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/14_Male%20Sexual%20Dysfunction_LR.pdf
4. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection.; Physiol Rev. 1995 Jan;75(1):191-236.
5. Fazio L, Brock G. Erectile dysfunction: management update. CMAJ 2004 Apr 27;170(9):1429-1437.
6. Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction.; J Urol. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2341-2345.
7. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED Jr, Rellini AH, Segraves T. Definitions/ epidemiology/risk factors for sexual dysfunction.; J Sex Med. 2010 Apr;7(4 Pt 2):1598-1607.
8. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, McVary KT, Mirone V, Porst H, Roehrborn CG. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia.; Eur Urol. 2011 Oct;60(4):809-825.
9. Andersson KE, de Groat WC, McVary KT et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. Neurourol Urodyn 2011;30:292-301.
10. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Physical activity and erectile dysfunction in middle-aged men.; J Androl. 2012 Mar-Apr;33(2):154-161.
11. Cheng JY, Ng EM, Ko JS, Chen RY. Physical activity and erectile dysfunction: Meta-analysis of population-based studies.; Int J Impot Res. 2007 May-Jun;19(3):245-252.
12. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: Can lifestyle changes modify risk?; Urology. 2000 Aug 1;56(2):302-306.
13. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: A randomized controlled trial.; JAMA. 2004 Jun 23;291(24):2978-2984.
14. Lamina S, Okoye CG, Dagogo TT. Therapeutic effect of an interval exercise training program in the management of erectile dysfunction in hypertensive patients.; J Clin Hypertens (Greenwich). 2009 Mar;11(3):125-129.
15. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero A. Aerobic physical activity improves endothelial function in the middle-aged patients with erectile dysfunction.; Aging Male. 2011 Dec;14(4):265-272.
16. Chitale K, Kupelian V, Subak L, Wessells H. Diabetes, obesity and erectile dysfunction: Field overview and research priorities.; J Urol. 2009 Dec;182(6 Suppl):S45-50.
17. Esposito K, Giugliano D. Which Mediterranean diet in the management of metabolic syndrome?; Arch Intern Med. 2009 Jun 8;169(11):1076-1077.
18. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, De Sio M, Giugliano G, D'armiento M, Giugliano D. Mediterranean diet improves erectile function in subjects with the metabolic syndrome.; Int J Impot Res. 2006 Jul-Aug;18(4):405-410.
19. Esposito K, Giugliano F, Maiorino MI, Giugliano D. Dietary factors, Mediterranean diet and erectile dysfunction.; J Sex Med. 2010 Jul;7(7):2338-2345.
20. Juenemann KP, Lue TF, Luo JA, Benowitz NL, Abozeid M, Tanagho EA. The effect of cigarette smoking on penile erection. J Urol. 1987 Aug;138(2):438-41.
21. Dorey G. Is smoking a cause of erectile dysfunction? A literature review.; Br J Nurs. 2001 Apr 12-25;10(7):455-465.
22. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, McKinlay JB. Erectile dysfunction and coronary risk factors: Prospective results from the Massachusetts male aging study.; Prev Med. 2000 Apr;30(4):328-338.
23. Kupelian V, Link CL, McKinlay JB. Association between smoking, passive smoking, and erectile dysfunction: Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey.; Eur Urol. 2007 Aug;52(2):416-422.
24. Pourmand G, Alidaee MR, Rasuli S, Maleki A, Mehrsai A. Docigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping?: A prospective study.; BJU Int. 2004 Dec;94(9):1310-1313.
25. Angulo J, Cuevas P, Gabancho S, Gonzalez-Corrochano R, Videla S, Saenz de Tejada I. Enhancement of both EDHF and NO/cGMP pathways is necessary to reverse erectile dysfunction in diabetic rats. J Sex Med. 2005 May;2(3):341-6.
26. Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, Aron DC. Sexual function in men with diabetes type 2: Association with glycemic control.; J Urol. 2000;163:788-791.
27. Wessells H, Penson DF, Cleary P, Rutledge BN, Lachin JM, McVary KT, Schade DS, Sarma AV. Effect of intensive glycemic therapy on erectile function in men with type 1 diabetes.; J Urol. 2011 May;185(5):1828-1834.

Sonuç

Güncel literatür bilgileri ışığında, belli başlı komorbiditelerin olmadığı hastalarda egzersiz artırılması, kilo verilmesi, VKİ'nin 30 kg/m² ve altına indirilmesinin amaçlanması, sigaranın bırakılması gibi öneriler ile penil erektil fonksiyonların yeniden kazanılması sağlanabilir. Komorbiditelerin eşlik ettiği hastalarda ise yaşam tarzı değişiklikleri ile ED gelişim riski azaltılabilir. Bahsedilen bu yaşam tarzı değişiklikleri, aynı zamanda diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanması, hipertansif ve depresyonlu hastalarda uygun medikal tedavilerin uygulanması ile ortaya çıkabilecek cinsel fonksiyon bozukluklarının en az seviyeye indirilmesi için de oldukça önemlidir.

28. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 8-19.
29. Seagraves RT. Depression and erectile dysfunction.; Postgrad Med. 2000 May;107(6 Suppl Educational):24-27.
30. Shiri R, Koskimäki J, Tammela TL, Häkkinen J, Auvinen A, Hakama M. Bidirectional relationship between depression and erectile dysfunction.; J Urol. 2007 Feb;177(2):669-673.
31. Rosen RC, Marin H. Prevalence of antidepressant-associated erectile dysfunction.; J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 10:5-10.
32. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM. Antidepressant-induced sexual dysfunction.; Ann Pharmacother. 2002 Oct;36(10):1577-1589.
33. Nunes KP, Labazi H, Webb RC. New insights into hypertension-associated erectile dysfunction.; Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012 Mar;21(2):163-170.
34. Sun P, Swindle R. Are men with erectile dysfunction more likely to have hypertension than men without erectile dysfunction? A naturalistic national cohort study. J Urol. 2005 Jul;174(1):244-8.
35. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Fácila L, González-Juanatey JR. Erectile dysfunction may improve by blood pressure control in patients with high-risk hypertension.; Postgrad Med. 2010 Nov;122(6):51-56.
36. Manolis A, Doumas M. Sexual dysfunction: The "prima ballerina" of hypertension-related quality-of-life complications.; J Hypertens. 2008 Nov;26(11):2074-2084.
37. Koskimäki J, Shiri R, Tammela T, Häkkinen J, Hakama M, Auvinen A. Regular intercourse protects against erectile dysfunction: Tampere Aging Male Urologic Study.; Am J Med. 2008 Jul;121(7):592-596.
38. Dettori JR, Koepsell TD, Cummings P, Corman JM. Erectile dysfunction after a long-distance cycling event: Associations with bicycle characteristics.; J Urol. 2004 Aug;172(2):637-641.
39. Sommer F, Goldstein I, Korda JB. Bicycle riding and erectile dysfunction: A review.; J Sex Med. 2010 Jul;7(7):2346-58.

Eretil disfonksiyon tedavisinde intrakavernozal enjeksiyon tedavisi

Prof. Dr. Bilal Gümüş

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Eretil disfonksiyon (ED), bir erkeğin en az altı ay süre ile cinsel ilişki için yeterli penis ereksiyonunu sağlama ve/veya sürdürmede yetersizlik hali olarak tanımlanmıştır (1). Dünyada ve ülkemizde eretil disfonksiyon görülme prevalansı sahip olunan farklı sosyodemografik özelliklere rağmen yaşla birlikte artış gösterdiği ve eşlik eden sistemik hastalıklarla birlikte bu artışın hızlandığı görülmektedir. Lindau ve ark. larının 2007 yılında yaptıkları çalışmalarında Amerika Birleşik Devletlerinde ED görülme oranları; 57-64 yaşları arasında %30.7, 64-74 yaşları arasında %44.6 ve 75-85 yaşları arasında %43.5'dir. Ülkemizde yapılan 1982 erkeği kapsayan bir çalışmada da ED prevalansı %69.2 olarak bulunmuştur (1,2).

Ereksiyonun meydana geliş mekanizması bugün için çok açık bir şekilde ortaya konulmuştur. Norömediyatör olarak Nitrik Oksit'in penis kavernoza düz kas hücrelerinde membranı geçip Guanozin trifosfatı siklik guanozin monofosfat haline çevirip hücre içi Ca seviyelerini düşürerek düz kas hücrelerinde relaksasyona neden olmasıdır. Lokal olarak ereksiyonun oluşması ise siklik Adenozin monofosfat yolu üzerinden gerçekleşmektedir (3).

Eretil disfonksiyon yaşla artış gösteren ve hayat kalitesini olumsuz olarak etkileyen bir hastalıktır. Günümüzde tedavi amaçlı olarak devreye giren birden fazla alternatif yollar vardır. Bu yollar ana başlık olarak ikiye ayrılabilir.

A) Medikal tedaviler B) Cerrahi tedaviler

Medikal tedaviler içinde günümüzde kullanılan araçlar fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörü olan ilaçlardır. Bu ilaçların yetersiz kaldığı, kullanılmasının sakıncalı olduğu, veya PDE5 enzim inhibitörlerinin tolere edilemediği durumlarda (kavernozal sinirlerin hasar gördüğü, veno-oklüziv disfonksiyon, zorunlu nitrat kullanımı, PDE5 cevapsızlık hali gibi.) ise devreye intrakavernozal enjeksiyon tedavi alternatifleri girmektedir. Hastaların PDE5 inhibitörlerini bırakma nedenleri içinde ise ilk sırayı hastaları

beklentilerini tam olarak karşılanmaması (%42.3), sonraki nedenler ise sırayla; yüksek fiyat (%37), cinselliğe ilgi azalması (%30.5), ereksiyon yeteneğinin düzelmesi (%15), eşin seksüel ilgi azlığı(%14.6), ilaç yan etkileri (%11,8) olarak bulunmuştur (4).

İntrakavernozal ilaç tedavileri bundan tam 31 yıl önce Virag ve Brindley tarafından ilk olarak tanımlanmıştır (6,7). Bu araştırmacıların kullandıkları vazoaktif ilaçlar, papaverin ve fenoksibenzamin olmuştur. İntrakavernozal ilaçlar hücre içi siklik Adenozin monofosfat konsantrasyonunu artırarak hücre içi Ca seviyesinin düşmesine ve düz kas hücrelerinin relaksasyonuna neden olmaktadır (5).

İntrakavernozal enjeksiyon tedavisinin endikasyonları

Fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörlerinin etkili oral tedavi alanına girmesi nedeniyle intrakavernozal enjeksiyon tedavileri ikinci basamak tedavi yolları olarak kalmıştır. Esasında eretil disfonksiyonu olan her hasta (ancak kontrendikasyonlu olanlar hariç) intrakavernozal enjeksiyon tedavisi için potansiyel aday olanlardır. Ayrıca eretil disfonksiyonun etiyolojik kökenini araştıran radyolojik çalışmaların yapılabilmesi için de intrakavernozal enjeksiyonlara ihtiyaç vardır (8,9).

Fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörlerinin etkili olmadığı %25-32'lik bir hasta grubunda da tedavi aracı olarak yeri vardır (8). İntrakavernozal enjeksiyon tedavilerinin kümülatif başarı oranları yüksektir.Yapılan bir çalışmada bu oran %78.3 olarak bildirilmiştir. İCİ tedavisi alan bir hastanın bunu başka bir arkadaşına önermesi oranı ise %86 dır (5).

İntrakavernozal enjeksiyon tedavisinin kontrendikasyonları

İntrakavernozal ilaç enjeksiyonlarının kontrendikasyonlarını şöyle sıralayabiliriz (8,10,11).

- a) İntrakavernozal uygulanacak ilaca karşı aşırı duyarlılık
- b) Priapizme eğilimli hasta grubu
- c) Orak hücreli anemi, multipl myeloma, lösemi gibi hematolojik hastalıklara sahip hastalar
- d) Antikoagülan ilaç tedavisi alanlar
- e) Enjeksiyon yapabilme yeteneğine sahip olmayanlar
- f) Enjeksiyon fobisi olan hastalar
- g) Ciddi kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığa sahip olan hastalar

Nasıl uygulanır - hasta eğitimi

Hastalar intrakavernozal enjeksiyonun nasıl yapılacağı konusunda eğitilmelidir. Enjeksiyon için insülin iğnesi uygundur. Penisde lokal antiseptiklerle enjeksiyon bölgesi temizlenir. Enjeksiyon penisin üst lateral bölgesinde kavernoza cisimlerden sadece birine yapılmalıdır. İğnenin penis kavernoza dokusuna gireceği bölgede herhangi bir damarsal yapının olmadığı görülmelidir. Enjeksiyonun oturur vaziyetteyken yapılması uygundur. Enjeksiyonlar haftada 2-3 kez yapılabilir. Hastanın eğitimine rağmen herhangi bir aksi durumda hekimine ulaşabileceği bir haberleşme aracının bilgileri verilmelidir.

Hastalar yapılan intrakavernozal ajanların sonucunda gelişebilecek olan uzamış ereksiyon konusunda bilgilendirilmelidir.

İntrakavernozal uygulanan ilaçların etki mekanizması

İntrakavernozal olarak uygulanan ilaçlar birden fazla farklı farmakolojik yollar kullanarak etki göstermektedirler. Bunlar;

- a) Adrenerjik sinirlerden norepinefrin salınımını inhibe ederek
- b) Endotelial hücrelerde anjiyotensin reseptör blokajı yaparak
- c) Adenilat siklaz yoluyla ATP den cAMP oluşumuna yol açarak;

hücre içi Ca seviyelerini düşürürler ve endotel hücresinin relaksasyonuna yol açarlar. Bu relaksasyon sonucu kavernoza dokuda gevşeme meydana gelir ve ereksiyon gerçekleşir. Oluşan ereksiyon 30 ile 180 dakika arasında sürebilir (11).

İntrakavernozal ilaç uygulamalarının yan etkileri

İntrakavernozal ilaç tedavisinde en sık oluşabilen yan etkiler (11),

- a) Uzamış ereksiyon / priapizm
- b) Kavernoza doku fibrozisi
- c) Penil hematoma
- d) Enfeksiyon oluşma riski
- e) Enjeksiyon iğnesinin kırılması
- f) Hipotansiyon

Uzamış ereksiyon/priapizm, 6 saati geçen süre ereksiyon oluşacak olursa meydana gelmiş sayılır (12,13). Doza bağlı olarak oluşur. Yayınlanan yazılarda %0.25-7.3 oranında rapor edilmiştir. Kavernoza dokunun serum fizyolojik ile irriga edilmesi ve intrakavernozal sempatikomimetik ilaçların uygulanması ile tedavi edilebilir. Bunun için 0.1-0.5 mg fenilefrin veya 5-20 mg etilefrin kullanılabilir (14).

Penisde enjeksiyon yerinde kanama ve hematoma oluşması da sık görülen istenmeyen patolojilerdir. Bunların yanında daha seyrek olarak görülen komplikasyonlar ise; bazı ajanların kullanımına bağlı olarak (papaverin HCl) karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, enjeksiyon yerinde abse formasyonu, penil kavernoza trombozisi sayılabilir (Tablo 1) (15).

İntrakavernozal tedavide kullanılan ilaçlar

1) Papaverin

Papaver somniferum bitkisinden elde edilen bir non-opiat maddedir. İntrakavernozal olarak erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan ilk ilaçtır (6,15). Hücre seviyesinde, papaverin nonspesifik fosfodiesteraz enzim inhibitörü olarak cAMP ve cGMP düzeylerinin yükselmesine

Tablo 1: İntrakavernozal ajanlarda sık görülen yan etki oranları

Madde	Priapizm	Fibrozis	Ağrı	Karaciğer enzimlerinin yükselmesi
Papaverin	%7.1	%5.7	%4	%1.6
Papaverin+Fentolamin	%7.8	%12.4	%11.6	%5.4
PGE 1	%0.36	%0.8	%7.2	%0

neden olur. Bunun sonucu olarak da korporal düz kas gevşemesi ve penil ereksiyon gerçekleşir. Çift hemodinamik etkiye sahiptir. Hem arteriyel kan akımı hem de venöz akım üzerindeki rezistansı arttırıcı etkiye neden olur (15,16).

Papaverin karaciğerde metabolize edilir ve diğer vazodilatör ajanlardan daha uzun bir yarı ömre sahiptir. Bundan dolayı karaciğer yetmezlikli kişilerde kullanımında dikkatli olunması gerekir (11). Papaverinin tek başına veya kombine kullanımda kavernoza endotelial hücrelerde artmış hasarlara neden olduğu rapor edilmiştir. Aynı etki Prostaglandin E1 kullanımında ise görülmemiştir (15). Papaverin etkili bir ilaçtır fakat monoterapik ajan olarak uzun süre kullanılmamaktadır. Fibrozis ve priapizme neden olması diğer ajanlara göre daha yüksek orandadır (16).

2) alfa adrenoreseptör antagonistleri

Penil detumesansından sorumlu olan sinir sistemi sempatik sistemdir. Penil kavernoza tonisite noradrenalin vasıtasıyla alfa adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu sağlanmaktadır. Bu reseptörlerin bloke edilmesinin ereksiyonu sağlayabileceği düşünülmüştür ve bu ajanlar devreye girmiştir. Bununla birlikte uygulamalarında ise düşünüldüğü kadar başarılı olmamışlardır (16).

a) Phentolamine: Kompetitif, non selektif alfa1 ve alfa2 adrenoreseptör blokeridir. Detümesans hali alfa1 adrenoreseptör aktivitesinin devamlılığı ile sağlanmaktadır (11). Fentolamin aktivitesi aynı zamanda K⁺ kanallarının açılması yönünde etki ile de olmaktadır. İnsanlarda 5 mg intrakavernoza fentolamin uygulanması sadece tümesansa neden olmuştur. Rijid ereksiyon sağlanamamıştır. Bundan dolayı da papaverinle kombine olarak kullanıma girmiştir (11,15,16). Oral fentolamin etkisi minimaldir. Yarı ömrü 30 dk. olmasına rağmen 2.5-4 saat etkinliği vardır. Kardiyak aritmilere ve miyokard enfarktüslerine neden olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (16).

b) Thymoxamine (Moxislyte): alfa1 adrenoreseptörleri üzerinde kompetitif ve selektif bir bloker ajandır. Etki süresi 3-4 saate yakındır. Thymoxamine bir prodrug ilaçtır. Aktif metaboliti deasetilmoxisylate dir. İdrarla vucuttan atılım gösterir. Moksilatın intrakavernoza olarak enjeksiyonu ereksiyona neden olmaktadır. Papaverine kıyasla daha az etkindir. Ereksiyonu ancak tümesans fazına kadar getirebilmektedir. Buvat ve arkadaşlarının çalışmasında kavernoza fibrozise daha az neden olduğu gösterilmiştir (16,17).

3) prostaglandin e1 (alprostadil)

Prostaglandin E1 kavernoza düz kas hücresi yüzeyinde bulunan EP prostaglandin reseptörleri üzerinden etkisini göstermektedir. Adenil siklaz yolağı üzerinden ATP den cAMP artışına yol açarak hücre içi Ca düzeyini düşürür ve endotel hücresinde relaksasyon meydana getirir. Bunun dışında adrenerjik sinir liflerinden noradrenalin seviyesini azaltır ve endotel hücresindeki anjiotensin 1-2 reseptör blokajı da yaparak oluşan relaksasyonu arttırır ve ereksiyon oluşmasına katkı sağlar (11,15). Prostaglandin E1 penil dokuda metabolize edilir.

Prostaglandin E1 çeşitli farmakokinetik özelliklere sahiptir. Bunlar; sistemik vazodilatasyon, trombosit agregasyonunu önlemek, intestinal aktiviteyi arttırmak gibidir (16). Klinik çalışmalarda erektil disfonksiyonlu hastaların %40 ile %70'i intrakavernoza enjeksiyon uygulamasından fayda görürler (18).

4) vazodilatör intestinal polipeptid

Vazodilatör intestinal polipeptid, penis dokusunda nöromodulator ve nörotransmitter olarak rol oynayan bir ajandır. Sadece in vitro olarak korpus kavernoza dokusunda ve penil vasküler düz kas hücrelerinde güçlü gevşetici özelliğe sahiptir.

Potent erkeklerde intrakavernoza olarak verilmesi ereksiyona yol açmamıştır (11,16). Tek başına ereksiyon yapıcı özelliği çok zayıf olduğu için kombine tedavi şemaları içinde yer almaktadır. Yarı ömrü 30 dakikadır ve karaciğerden metabolize edilir. Çok sık görülen yan etkileri yüzde kızarma ve baş ağrısı olmakla birlikte priapizm görülme riski çok düşüktür (11).

5) kombine tedaviler

Papaverin + Fentolamin + Prostaglandin E1 kombine tedaviler olarak çok sık bir şekilde erektil disfonksiyon ikinci basamak tedavisinde yer almaktadır.

Papaverin + Fentolamin (Androskat) çeşitli Avrupa ülkelerinde piyasada bulunmaktadır. Her bir ml'de; 15 mg papaverin ve 0.5 mg fentolamin içermektedir. Bu kombinasyonun en çok riskli yan etkisi priapizmdir (15).

Üçlü ilaç kombinasyonu olarak;

Papaverin + fentolamin + PGE1 üçlü kombinasyon olarak kullanılmaktadır. Güçlü bir ereksiyon sağlarlar. İlk olarak 1990 yılında Goldstein tarafından klinik uygulamaya sokulmuştur. Eczanelerde hazır ürün olarak bulunmamaktadır. Kişiye özel

olarak eczacı tarafından hazırlanmaktadır (15). Montorsi ve ark. önerdiği üçlü karışım ve uygulama dozu ise; Papaverin 150mg/mL + PGE 130 mikrogram/mL + Fentolamin 5mg/mL. Uygulanan doz miktarı: 0.18-0.21 mL dir (5).

Vazoaktif intestinal polipeptid + fentolamin (İnvicorp) 1992 den itibaren erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan ajanlardır. 25 µg/ 1mg veya 25 µg/2 mg olan ticari

şekliyle bulunmaktadır (15).

Günümüz erektil disfonksiyon tedavisinde intrakavernozal enjeksiyon 2. basamak tedavi modalitesi içinde yer almaktadır. Uzun süreli kullanımı maalesef hastalar tarafından tercih sebebi olmamaktadır. Gelecekte minimal yan etkili ajanların araştırılması bu tedavi metodunu tekrar güncel hale getirebilir.

Kaynaklar:

1. Gürbüz N, Taşçı Aİ: Dünya ve Türkiye'deki erektil disfonksiyonun epidemiyolojisi. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı Edit: A. Kadioğlu, Türk Androloji Derneği Yayını. 2004, 57-74.
2. Lindau ST, Schumm P, Laumann EO, Levinson W, et al: A study of sexuality and health among older adults in the United States, N Engl J Med 2007; 357(8): 762-74.
3. Cellek S: Ereksiyonun moleküler fizyolojisi. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı, Edit: A. Kadioğlu, Türk Androloji Derneği Yayını, 2004, 39-54.
4. Jian BP, Yu CC, SU CC, Tsai JY: Compliance of sildenafil treatment for erectile dysfunction and factors affecting it. Int J Impot Res. 2006; 181(2): 146-149.
5. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H et al.: SOP Conservative (Medical and Mechanical) treatment of erectile dysfunction. J Sex Med 2013; 10: 130-171.
6. Virag R. Intracavernosal injection of papaverine for erectile failure. Lancet 1982; 2: 938.
7. Brindley GS. Cavernosal alpha -blockage: A new technique for investigating erectile impotence. Br J Psych 1983; 143: 332-337
8. Usta M, Kuyukcuoğlu U. İntrakavernosal farmakoterapi erkek seksüel disfonksiyonu, Edit: S. Telliöğlu, A. Kadioğlu Nobel Tıp Kitapevi 2000, 153-160.
9. Eardley I, Donatucci L, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzim auratidisk et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction J Sex Med 2010, 7: 524-540
10. Kirby R, Carson C, Goldstein I, Erectile Dysfunction Oxford Oxi 1st UK 1999; 59.
11. Pinsky MR, Chawla A, Hellstrom W. Intracavernosal therapy and vacuum devices to treat erectile dysfunction. Arch Esp Urol. 2010; 63(8): 717-725.
12. Mc Mahon CG. Priapizm associated with concurrent use of phosphodiesterase inhibitor drugs and intracavernous injection therapy. Int J Impot Res 2003, 15: 383-384.
13. Coombs PG, Heck M, Guhring P, Narus J, Mulhall JP. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. BJU int. 2012 (110), 1787-1791.
14. Tsao, Alice K, Nehra A. Intracavernosal Injection of Vasoactive Agents. Male Sexual Function A Guide to Clinical Management. Edit. Mulcahy JJ. Humana Pres. Totowa, New Jersey, 2006; 287-300.
15. Porst H, Adaikan G. Self injection, trans-urethral and topical therapy in erectile dysfunction. Sexual Medicine Edit: H. Porst, J. Buvat. 2006 Blac. Publ. 94-108.
16. Andersson KE. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. Pharmacol Rev. 2011-63, 811-859.
17. Buvat J, Buvat- Herabaut M, Lemaire A, Marcil G. Reduced rate of fibrotic nodules in the cavernous bodies following auto-intracavernous injections of moxislyte compared to papaverine. Int J Impot Res 1991, 3: 123-128.
18. Alexandre B, Lemaire A, Desvaux P, Amar E. Intracavernous injections of prostoglandin E1 for erectile dysfunction: patient satisfaction and quality of sex life on long-term treatment. J Sex Med 2007; 4: 426-431.

Priapizm: Tanı ve tedavi yöntemleri

Yrd. Doç. Dr. Özgü Aydoğdu, Yrd. Doç. Dr. Ayhan Karaköse, Prof. Dr. Yusuf Ziya Ateşçi
İzmir Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı

Priapizm tam veya parsiyel penil tümesansın 4 saatten uzun süredir devam etmesi şeklinde tanımlanabilen nadir bir patolojidir (1-3). Priapizmin üç farklı tipi bulunmaktadır: İskemik (veno-oklüsif, düşük akımlı), non-iskemik (arteriyel, yüksek akımlı) ve stuttering (tekrarlayan, keke-me). Her priapizm tipinin patofizyolojik nedenleri ve tedavi yöntemleri birbirinden farklıdır.

Priapizm nedeniyle değerlendirilen bir hastada korporal aspirasyon ve kan gazı analizi yol göstericidir (1). Renkli doppler ultrasonografi rutin olarak önerilmemekle birlikte hem iskemik hem de non-iskemik priapizmin ayırt edilmesinde faydalı olabilir. İskemik priapizmde korpus kavernozumda hiç veya çok az arteriyel akım izlenmektedir (4). Non-iskemik priapizmde ise kavernozaal arteriyel akım normal, yüksek debili veya düzensiz olabilmekte ve arteriyosinüzoidal fistül veya psödoanevrizma izlenebilmektedir (5). İskemik priapizm tanısında gadolinyumlu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve non-iskemik priapizmde ise penil anjiyografi kullanımı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (5,6).

1- İskemik priapizm

Tüm priapizm olgularının %95'ini oluşturmaktadır. Yıllık insidansı 100000 erkekte 0,3-1,5 arasında rapor edilmektedir (7). İskemik priapizm penisin kompartman sendromu şeklinde düşünülebilir. İskemik priapizmde venöz obstrüksiyon ve korpus kavernozum içerisinde staz meydana gelmekte ve sonuç olarak asidik, anoksik, hiperkarbik ve glukopenik bir ortam meydana gelmektedir (2,3).

İskemik priapizm tespit edilen hastaların %60'ında hiçbir sebep ortaya konulamazken, %40'ında ise hematolojik hastalıklar, ilaç kullanımı öyküsü (vazoaktif ilaçlar, anti-depresanlar, anti-hipertansif ilaçlar vb.), malignite veya nörolojik hastalık öyküsü tespit edilebilmektedir (1,8,9).

Klinik olarak korpus kavernozumun tamamen sert ve ağrılı olması ile birlikte korpus spongiozum ve glans penisin az veya hiç etkilenmemesi iskemik priapizm açısından tipik bir bulgudur (7,8). İskemi 4-6 saatten uzun sürerse geri dönüşümsüz korporal doku nekrozu ve fibrotik doku oluşumu izlenebilmektedir (9-11).

Tedavi

İskemik priapizm tedavisindeki amaç anoksik kanın boşaltılması, korpus kavernozumun dekomprese edilmesi ve reperfüzyonun sağlanmasıdır. Bu sayede ağrı, iskemi, nekroz, fibrozis, penil deformite oluşumu ve erektil disfonksiyon olasılığının azaltılması amaçlanmaktadır (3,12). Dört saatten uzun süreli iskemik priapizm varlığında konzervatif tedavi (ejakülasyon, miksiyon, buz uygulaması, oksijen ve hidrasyon) ile vakit kaybedilip, intrakavernozaal semptomimetikler ile birlikte veya tek başına korporal aspirasyon geciktirilmemelidir (12,13).

Korporal aspirasyon

Korporal kanın aspirasyonu sayesinde hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde priapizm düzeltilebilmektedir (3). Korporal aspirasyona dorsal nörovasküler demete dikkat ederek peno-skrotal bileşke seviyesinde, saat 3 veya 9 hizasında lateralden 19 veya 21 G kelebek iğne ile kırmızı, taze kan gelene kadar devam edilmelidir (2,13).

İntrakavernozaal semptomimetikler

İntrakavernozaal semptomimetikler kavernoza düz kası uyararak detümesans sağlamaktadırlar ve tedavinin başarı şansı priapizm süresine bağlı olmakla birlikte %80'e yakındır (14,15). İskemi süresinin 72 saatten fazla olduğu hastalarda tedaviye cevap oranı azalmaktadır.

İstenmeyen olası kardiyak yan etkileri en aza indirmek için selektif α 1-adrenerjik reseptör agonistlerinin kullanımı önerilmektedir (3,14). İlaç uygulanması sırasında kalp hızı ve kan basıncı değerleri sıkı bir şekilde takip edilmelidir (1). 200 μ g fenilefrin 5-10 dakikada bir kez maksimum 1mg'a kadar uygulanabilmektedir (12,16). İskemik priapizm tespit edilen hastalarda korporal aspi-rasyon ile birlikte bir cGMP inhibitörü olan metilen mavisinin intrakavernozal enjeksiyonunun, korpus kavernozum düz kas relaksasyonunu inhibe ederek etki-li olduğu rapor edilmiştir (17,18). İskemik priapizm tedavisinde, trombolitik bir ajan olan doku plazminojen aktivatörünün intrakavernozal enjeksiyonu ile ilgili çalış-malar bulunsa da bu yöntem deneysel uygulamanın ötesine geçememiştir (19).

Cerrahi şantlar

İntrakavernozal sempatomimetikler başarısız olduğun-da cerrahi şant uygulaması yapılabilmektedir (3,7). Cerra-hi şant işleminde patolojik veno-oklüzyon by-pass edile-rek korpus kavernozumdan dışı doğru bir kanal oluştur-mak için iyatrojenik fistül meydana getirilmektedir (1,2).

Perkütan distal (korporoglanular) şantlar

Ebbehoj: 11 numara bistürinin doğrudan glans penis-ten korpus kavernozum içine doğru ilerletilmesi şeklinde gerçekleştirilmektedir.

Winter: 'Tru-cut' biyopsi iğnesinin glans penisten kor-pus kavernozumuna doğru sokulması ile gerçekleştirilmek-tedir.

T-şant: 10 numaralı bir bistüri üretral meatusdan en az 4 mm uzak olacak şekilde korpus kavernozumlarından biri-sinin içine doğru glans penisten sokulmakta ve sonrasında üretraya göre 90° açıyla döndürülmekte ve çıkarılmak-tadır.

Açık distal (korporoglanular) şantlar

Al-Ghorab: Koronal sulkusun hemen distalinden 2 cm'lik transvers bir insizyon yapılır. Her iki korpus kaver-nozumda tunika albuginea eksize edilerek korporoglan-dular bir şant oluşturulmaktadır.

Korporal 'snake': Al-Ghorab şantının bir modifikasyo-

nudur. Korpus kavernozumun içine doğru birkaç santi-metre boyunca 7 veya 8 numaralı Hegar buji kullanılarak kan penisin proksimalden distale doğru mobilize edilmesi ile dışarı alınmaya çalışılmaktadır.

Açık proksimal şantlar (kavernospongiozal anastomoz)

Qackels: korpus kavernozumun proksimal kısmının korpus spongiozuma anastomoz edilmesi ile oluşturulan unilateral kavernospongiozal şanttir. Korpus kavernozum ve spongioz dokudan kama şeklinde bir doku eksize edilip birlikte sütüre edilmektedir.

Sacher: Qackels şantına benzemektedir, ancak bilate-raldir.

Safen ven kullanılarak yapılan ven anastomozu

Grayhack: Korpus kavernozum ile safen ven arasında oluşturulan bir şanttir. Fossa ovalisin distal kısmından 8-10 cm uzunluğunda bir safen ven parçası mobilize edi-lip korpus kavernozumla anastomoz edilmektedir.

Yüzeysel veya derin dorsal venöz şant (Barry)

1976 yılında tanımlanmıştır. Yüzeysel veya derin dor-sal ven ile korpus kavernozum arasında oluşturulan bir şanttir. Küçük bir cerrahi alanda gerçekleştirilebilmekte, safen ven mobilizasyonuna gerek duyulmamakta ve üre-trokutenöz fistül oluşum riski bulunmamaktadır. Bary şan-tına rağmen priapizmin devam etmesi durumunda, has-taya yeniden pozisyon verilmeden ve ilave bir hazırlığa gerek duyulmadan korpus kavernozum ile safen ven veya korpus spongiozum arasında şant oluşturulabilmek-tedir.

Distal şantların başarı oranı %66-77 arasındayken, proksimal şantların ve venöz anastomozların başarı oran-ları sırasıyla %50 ve %25'dir (3). Distal şantlar daha az travmatik, uygulaması kolay ve daha az komplikasyona sahiptir (3,7). Şant işlemi sonrasında oluşturulan fistülün devamlılığını sağlamak amacıyla penise aralıklı olarak kompresyon uygulanmalıdır. Penil ödem varlığında penis semi-rigid görünebilmekte ve tedaviye alınan yanıtı değ-erlendirme açısından problem yaşanabilmektedir. Bu gibi durumlarda korpus kavernozumdan kan gazı ve penil Doppler USG değerlendirmesi faydalı olabilmektedir.

İskemik priapizmin akut tedavisinde penis protezi uygulanması

Yirmi dört saatten uzun süreli priapizmi olan hastaların %90'ında erektil disfonksiyon izlenmektedir (7,9). Priapizm süresi uzadığında korpus kavernozumda yoğun bir fibrozis oluşmakta ve daha sonra yapılacak olan penis protezi işlemini zorlaştırmaktadır (7). Malleable protez, fibrozis ve korpus kavernozumda skar dokusu oluşmasını önleyerek penis boyunun korunmasını sağlamaktadır (7). Erken dönemde penis protez yerleştirilmesi teknik olarak daha kolay ve komplikasyon oranı daha azdır (7,9).

2- Non-iskemik priapizm

Non-iskemik priapizm acil bir patoloji değildir ve düzensiz arteriyel kan akımına neden olan arterio-sinüzoidal bir fistül nedeniyle meydana gelmektedir (7,10,13). Genellikle penis, perine veya pelvise olan keskin veya künt travmaya sekonder oluşmaktadır (2). Non-iskemik priapizm travma sonrası akut veya geç dönemde izlenebilmektedir (7). İskemik priapizm nedeniyle uygulanan şant cerrahisini takiben kaverno arter hasarı nedeniyle non-iskemik priapizm izlenebilmektedir (20). Kaverno dokular iyi oksijenlendiği için erektil disfonksiyon ve fibrozis riski oldukça azdır.

Tedavi

Non-iskemik priapizm vakalarının 2/3'ü kendiliğinden geçmektedir (2,7,10). Sempatomimetik ajanların re-distribüsyonu kardiyak yan etkilere sebep olabildiğinden yüksek akımlı priapizmde intrakavernoza sempatomimetik ajanlar kullanılmamalıdır (1,7). Yatak istirahati, buz uygulaması ve arterio-sinüzoidal fistül trombozu uygulanabilir. Ancak bu tedavilerin uygulanması günler boyunca sürebildiği için pratik değildir (7). Altın standart tedavi anjiyografi ve süper-selektif embolizasyondur (7). Alternatif olarak kaverno arter oklüzyonu yapılabilmektedir (10). Bu girişimler sonrasında penis kangren, gluteal iskemik ve pürülan kavernoze gibi komplikasyonlar izlenebilmektedir (7,10). Tek bir embolizasyon sonrasında nüks oranı %30-40 arasındadır ve erektil disfonksiyon olasılığı ise kullanılan materyale göre %5 ile 39 arasında değişmektedir (1,7,10). Embolizasyon ile birlikte doppler USG

eşliğinde vasküler lezyonun yer aldığı alanın kompresyonu daha yüksek başarı oranına sahiptir (7,21). Açık cerrahi sonrası erektil disfonksiyon oranı %50 civarında olduğundan diğer tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu durumlarda uygulanmalıdır.

3- Stuttering (tekrarlayan, kekeme) priapizm

Stuttering priapizm varlığında tekrarlayan ağırlı ereksiyonlar ve aralarda tamamen detümesans izlenmektedir (7,22). Priapizm atakları genellikle kendiliğinden geçmekte ve yaklaşık olarak 3 saat sürebilmektedir. Genellikle geceleri meydana gelmekte ve cinsel aktivite ile birlikte görülme olasılığı da artmaktadır. Stuttering priapizm nedenleri arasında penis yapısındaki biyolojik düzensizlik, santral ve periferik sinir sistemi regülasyonundaki bozukluk ve hormonal aks disfonksiyonu yer almaktadır (23). Stuttering priapizm orak hücreli anemisi (OHA) olan hastalarda daha sık izlenmektedir. Bunun nedeni hiperviskozite, kan hücrelerinin vasküler endotelyuma daha fazla yapışması ve vasküler hemostazın bozulmasıdır (7,17). OHA tanısı olan hastaların %25-40'ında priapizm görüldüğü ve yaklaşık olarak hastaların %90'ında ilk priapizm atağının 20'li yaşlarda izlendiği rapor edilmiştir (7,24). Bununla birlikte herhangi bir ek hastalığı olmayan, tamamen sağlıklı bireylerde de stuttering priapizm izlenebilmektedir. Priapizm atakları kısa süren hastalarda da tekrarlayan vazo-oklüzyon nedeniyle korporal fibröz doku oluşumu meydana geldiğinden, erektil disfonksiyon gelişme riski mevcuttur (7).

Tedavi

Stuttering priapizmin tedavisindeki amaç akut atakların acil tedavisi ile birlikte sonraki atakların engellenmesidir (3,7). Rutin kullanımları ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte korporal düz kas kasılmasını düzenleyen ilaçlar (digoksin, terbutalin, etifrin, psödoefedrin, fenilefrin), orak hücre oluşmasını engelleyen ajanlar (hidroksikarbamid), nöromodülatör ilaçlar (gabapentin, baklofen, PDE-5 inhibitörleri) ve hormonal tedavinin (östrojen, GnRH analogları, anti androjenler) etkili olabileceği bildirilmiştir (25).

Stuttering priapizmin medikal tedavisinde özellikle son yıllarda PDE-5 inhibitörlerinin kullanımı üzerinde

durulmaktadır. PDE-5 inhibitörleri PDE-5 ekspresyonu ve aktivitesinin düzenlenmesi yoluyla etki etmektedir ve kullanımları sırasında cinsel uyarıdan uzak durulmalıdır (26). Akut atak sırasında intrakavernozal sempatomimetik ajanların enjeksiyonu ile priapizm sonlandırılabilir (3). İntrakavernoz enjeksiyon sadece akut priapizm atağını tedavi etmesine ve rekürrensi engellemesine rağmen,

özellikle diğer tedavi seçeneklerini tolere edemeyen veya fayda görmeyen hastalarda kullanılabilir (1,3,7). Yapılan bir çalışmada stuttering priapizm tanısı olan hastalarda sempatomimetik ilaç tedavisi için kullanılmak üzere implant uygulanması tanımlanmıştır (27). Medikal tedavinin etkisiz olduğu hastalarda penil protez yerleştirilmesi gibi cerrahi tedaviler uygulanabilmektedir (22).

Kaynaklar:

1. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med* 2010; 7:476-500.
2. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: new concepts in medical and surgical management. *Urol Clin North Am* 2011; 38: 185-94.
3. Montague DK, Jarow J, Broderick GA et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003; 170: 1318-24.
4. LeRoy TJ, Broderick GA. Doppler blood flow analysis of erectile function: who, when, and how. *Urol Clin North Am* 2011; 38: 147-54.
5. Ciampalini S, Savoca G, Buttazzi L et al. High-flow priapism: treatment and long-term follow-up. *Urology* 2002; 59:110-.
6. Ralph DJ, Borley NC, Allen C et al. The use of high-resolution magnetic resonance imaging in the management of patients presenting with priapism.
7. Yeng K, Tay, Daniel S, Kathryn RW, Sree A, Chris L. Acute Management of Priapism in men. *BJUJ* 2012; 109:15-21.
8. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: current principles and practice. *Urol Clin North Am* 2007; 34: 631-42.
9. Ralph DJ, Garaffa G, Muneer A et al. The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism. *Eur Urol* 2009; 56: 1033-8.
10. Muneer A, Minhas S, Freeman A, Kumar P, Ralph DJ. Investigating the effects of high-dose phenylephrine in the management of prolonged ischaemic priapism. *J Sex Med* 2008; 5: 2152-9.
11. Costa WS, Felix B, Cavalcanti AG, Medeiros J Jr, Sampaio FJ. Structural analysis of the corpora cavernosa in patients with ischaemic priapism. *BJU Int* 2010; 105: 838-41.
12. Huang YC, Harraz AM, Shindel AW, Lue TF. Evaluation and management of priapism: 2009 update. *Nat Rev Urol* 2009; 6: 262-71.
13. Broderick GA. Priapism. In : Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA eds., *Campbell-Walsh Urology*, 10th edn, chapt. 25. Philadelphia, USA: Saunders, 2011: 749-69.
14. Burnett AL. Surgical management of ischemic priapism. *J Sex Med* 2012; 9: 114-20.
15. Kulmala RV, Tamella TL. Effects of priapism lasting 24 hours or longer caused by intracavernosal injection of vasoactive drugs. *Int J Impot Res* 1995; 7: 131-6.
16. Earle CM, Stuckey BG, Ching HL, Wisniewski ZS. The incidence and management of priapism in Western Australia: a 16 year audit. *Int J Impot Res* 2003; 15: 272-6.
17. Keoghane SR, Sullivan ME, Miller MA. The aetiology, pathogenesis and management of priapism. *BJU Int* 2002; 90: 149-4.
18. Martinez Portillo F, Hoang-Boehm J, Weiss J, Alken P, Jünemann K. Methylene blue as a successful treatment alternative for pharmacologically induced priapism. *Eur Urol* 2001; 39: 20-3.
19. Rutchik S, Sorbera T, Rayford RW, Sullivan J. Successful treatment of recalcitrant priapism using intercorporeal injection of tissue plasminogen activator. *J Urol* 2001; 166:628.
20. Broderick GA. Priapism and sickle-cell anemia: diagnosis and nonsurgical therapy. *J Sex Med* 2012; 9: 88-103.
21. Cakan M, Altu Gcaron U, Aldemir M. Is the combination of superselective transcatheter autologous clot embolization and duplex sonographyguided compression therapy useful treatment option for the patients with high-flow priapism? *Int J Impot Res* 2006; 18: 141-5.
22. Muneer A, Garaffa G, Minhas S, Ralph DJ. The management of stuttering priapism within a specialist unit. A 25-year experience. *Br J Med Surg Urol* 2009; 2: 11-16.
23. Burnett AL. Sexual health outcomes improvement in sickle cell disease: a matter of health policy? *J Sex Med* 2012; 9: 104-13.
24. Adeyoju AB, Olujohungbe AB, Morris J et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications- an international multicentre study. *BJU Int* 2002; 90: 898-902.
25. Muneer A, Minhas S, Arya M, Ralph DJ. Stuttering priapism - a review of the therapeutic options. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1265-70.
26. Chow K, Payne S. The pharmacological management of intermittent priapismic states. *BJU Int* 2008; 102: 1515-21.
27. Ralph DJ, Pescatori ES, Brindley GS, Pryor JP. Intracavernosal phenylephrine for recurrent priapism: selfadministration by drug delivery implant. *J Urol* 2001; 165: 1632.

Peyronie hastalığı ve mekanotransdüksiyon: Hücre-kültür gerilme sisteminde peyronie hastalığı için hücrel değişikliklerin in vitro analizi

Chung E, Young LD, Solomon M, and Brock GB.
J Sex Med 2013;10:1259-1267

Penil traksiyon tedavisi (PTT) Peyronie hastalığında (PH) penis eğriliği ve boyunu iyileştirmek için non – invaziv bir tedavi seçeneği olarak önemli popülerlik kazanmıştır. Ancak PTT etki mekanizması henüz tam olarak bilimekmektedir ve kanıtlanmamıştır. Bu çalışmada, primer Peyronie hücre kültürleri üzerinde eş eksenli traksiyonel kuvvet etkisini araştırmak için siklik hücre kültürü gerilme sistemi kullanılarak, eş eksenli traksiyonel kuvvetleri takiben tunikal dokulardaki hücrel değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Flexcell TM FX-5000 TM Gerilme Plus sistemi programlanabilir farklı süre, amplitüd, germe frekansı ve sıkıştırma rejimleri sunarak kontrollü mekanik hücrel gerilme etkisini incelemek için tasarlanmış, hücrel kültüre sürekli ve dinamik hidrostatik basınç uygulamaya izin veren basınçlı bir oda sistemindeki bilgisayarlı kontrol cihazıdır.

Peyronie cerrahisi yapılan 11 hastada 11 Peyronie plak dokuları ve PH olmayan 11 penil implant hastasının, normal tunika albuginea doku örnekleri toplanmıştır. Peyronie hastalığındaki primer hücre kültürleri ve normal tunikal doku BioFlex-ProNectin plakalara 1:106 subkültüre edildikten sonra FlexcellTM ile %5 CO2 içeren atmosferde 37°C'nin altında 24 saat süreyle çift eksenli plakalara 1Hz'de, %18 sinüzoidal gerilime maruz bırakılmıştır. Bu PH hücresi ve kontrol hücre kültürleri immünhistokimyasal ve Western Blot analizi ile değerlendirilmiştir.

İmmunohistokimyasal olarak PH plak doku kültürü primer hücrelerinin normal tunika albugineadan elde edilen primer hücreler ile karşılaştırıldığında inflamasyon ile uyumlu artmış proliferatif değişiklikler görüntülenmiştir. Isı-şok proteini-47 (HSP-47), tümör büyüme faktörü reseptörü (TGF reseptörü), fibronektin ve anti-düz kas antikoru(ASMA) seviyelerinin uyarılması, artan boyama

kontroller ile karşılaştırıldığında PH hücrelerinde belirgin olarak saptanmıştır. Western immunoblotting ve dansitometrik analizlerde, kontrol hücreleri ile karşılaştırıldığında PH hücrelerinde ASMA, beta-katenin, HSP-47 protein seviyelerinde önemli seviyede artış saptanmıştır.

Gerilmeli ve gerilmesiz kontrol ve PH hücre kültürlerindeki hücrel değişiklikler eş eksenli traksiyonel kuvvetlerine maruz kaldıktan sonra gözlenmiştir. İmmunohistokimyasal boyama ile gerilmeli PH hücre kültürleri gerilmesiz PH hücre kültürleri ile karşılaştırıldığında ASMA boyanmasında önemli bir azalma görülmüştür.

Western blot analizinde gerilmesiz PH hücre kültürü ile gerilmeli PH hücre kültürleri karşılaştırıldığında, hücre kültürü içinde ASMA konsantrasyonunda belirgin bir azalma gösterilmiştir. Gerilmeli ve gerilmesiz normal tunikal hücre kültürleri arasında ise minimal değişiklik vardı. Western Blot dansitometrik analizi ile ilgili olarak tanımlanan en belirgin artış, kollajen parçalanması ile metalloproteinlerinde (MMP) elde edilmiştir.

Gerilmeli PH grubunda MMP-8 ekspresyonundaki artış, kontrol ve gerilmesiz PH grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Gerilmesiz PH grubu ile karşılaştırıldığında gerilmeli hücre proteini MMP-8 aktivitede küçük ama istatistiksel olarak anlamlı artış vardır.

Bu güncel çalışma, mekanik gerilme sağlayan ortamda hastalıklı ve normal insan tunika albugineasından elde edilen hücrelerin Peyronie plak yeniden şekillenmesi için penis traksiyon cihazının kullanımında iyi bir bilimsel kanıt sağlamaktadır.

Çeviri:

**Dr. Sina Kardaş, Doç. Dr. Abdullah Armağan
Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı**

Crush hasar sonrası kirpi sonic, kavernöz sinirde koruyucudur

Angeloni N, Bond CW, Harrington D, Stupp S, and Podlasek CA.
J Sex Med 2013;10:1240-1250

Prostatektomi sırasında kavernöz sinir (CN) genel olarak hasarlanır ve erektil disfonksiyona (ED) sebep olur. Periferik sinirlerin belli bir rejenerasyon kapasitesinin olmasına rağmen, CN hasarı sebebiyle oluşan penisteki bu morfolojik değişimler geri dönüşümsüz olarak ortaya çıkar. Daha önceki çalışmalarda, Kirpi Sonic'in (sonic hedgehog: SHH) CN rejenerasyonuna etkisinin olduğu ve crush hasarı sonrası erektil fonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, yeni bir yön araştırma, SHH'nin crush hasar sonrası pelvik gangliyonlara (PG)/CN'e nöroprotektif olup olmadığını belirleyip, ikincil bir amaç olarak da, PG/CN'de SHH sinyallerinin yaşlanma ile azalıp azalmadığını gözlemeyi amaçlamışlardır.

Verileri toplamak için Sprague-Dawley ratlarına bilateralel CN crush hasarı uygulanmış, ve PG/CN'den western analiz ile SHH ve glial fibriler asidik protein ölçülmüştür. Bu ölçümler her ölçümde altı rat olmak üzere 1, 2, 4, 7 ve 14. günlerde yapılmış ve penisteki apoptotik indeks hesaplanmıştır. Anterograd transportun engellenmesi sonrasında 4 ratta SHH ölçülmüş, bu da 4 ratın IgG'si ile kıyaslanmıştır. CN hasarından sonra 4. Günde (14 rat) ve 7. Günde (16 rat) SHH nöroprotektivitesi ölçülmüştür. SHH proteini yaşlanmada da (P200-300, 5 rat) normal erişkin ratlarla kıyaslanmıştır (P115-120, 3 rat). Ana Sonuç Ölçütleri olarak PG'de SHH yolağı immunokistokimyasal, in situ, western ve terminal deoksinukleotidil transferaz dUTP nick end labeling (TUNEL) yöntemi ile araştırılmıştır.

SHH, PG/CN hasarında siniri koruyucudur. PG/CN'de SHH lokalizasyonu, SHH'nin nöronal/glial sinyal oluşumunda ilişkisini vurgulamaktadır. PG/CN crush hasarından sonra ve PG/CN'de yaşlanma ile birlikte SHH proteini anlamlı ölçüde azalmaktadır. PG'deki sinyaller, CN'de SHH devamı için gereklidir. Crush hasar sonrası CN'in SHH ile tedavisi penisdeki apoptotik indeksde anlamlı ölçüde azalmaya yol açmaktadır.

SHH, nöroprotektif bir ajan olarak özellikle hasar durumlarında CN'in normale dönüşüne fayda sağlamakta, ancak yaşlanma ile birlikte salgılanması azalmaktadır. Bu durum, yaşlanma ile birlikte gelişen ED'nin fizyopatolojisinde önemli olabilir. Buna bağlı olarak, SHH sinyalinin manipülasyonu ile sinir zedelenmesi sonrasında uzun dönem hasarı engelleme amacı ile bir fırsat mevcuttur. Bu durumun araştırılmasında daha ileri gidilerek ED tedavisinde, özellikle CN crush hasarı durumlarında, önemli adımlar atılabilir.

Çeviri:

Dr. Ufuk Öztürk¹, Prof. Dr. M. Abdürrahim İmamoğlu²
¹Sağlık Bakanlığı, TKHK, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği
²Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Kronik periodontit ve erektil disfonksiyon arasında ilişki var mı?

Oğuz F, Eltas A, Beytur A, Akdemir E, Uslu MÖ, Güneş A.
J Sex Med 2013,10:838-843

Erektil Disfonksiyon (ED) tatminkar seksüel performans için yeterli ereksiyonun persistan veya rekürren olarak sağlanamaması şeklinde tanımlanır. Multifaktöriyel bir durum olan ED dünya genelinde yaklaşık 150 milyon erkeği etkilemektedir. ED organik ve psikolojik sebeplerden kaynaklanabilir veya bunun bir kombinasyonu olabilir. Organik patoloji ED vakaların %65'inde bulunur ve vasküler disfonksiyon ED'nin en sık sebebidir. Duygusal stres ve depresyon da vasküler bir kusur olmaksızın ED'ye sebebiyet verebilir.

Kronik periodontit (CP) ağırlıklı olarak anaerobik ve mikroaerofilik bakterilerin neden olduğu bir grup enfeksiyöz hastalıktır. En sık gingival dokunun iltihabı ile meydana gelir ve bunu periodontal ligamanın ve dişin destek kemiğinin kaybı izleyebilir. Bir çok çalışma CP'nin koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi sistemik vasküler hastalıklarını endotel disfonksiyonu üzerinden indüleyebileceğini göstermiştir.

Bazı araştırmacılar ED'li hastalarda yüksek prevalansta CP olduğunu göstermiştir. Ülke genelinde yapılan bir çalışmada ED ve CP arasında güçlü bir ilişki rapor edilmiştir. Ancak CP'li hastalardaki ED'nin şiddeti ve tipi bilinmemektedir. Bu çalışmada ED'nin şiddeti ve CP arasındaki ilişki ve klinik periodontal parametrelerle ED'nin korelasyonu araştırılmıştır.

Klinik çalışma tek-kör, randomize kontrollü olarak tasarlandı. Çalışma grubu ED'si olan 80 erkek ve ED'si olmayan 82 erkeği (kontrol) içerdi. Çalışmaya dahil edilen erkeklerden ED yakınması olanlar ED grubuna, hiçbir ED yakınması olmayan erkekler kontrol grubuna alındı. Her iki gruptaki hastalarda 30 ile 40 yaş arasında seçildi. ED tanısına yönelik teşhisten sonra hastalar periodontal durumları değerlendirilmek üzere periodontoloji bölümüne yönlendirildi. Dışlama kriterleri olarak periodontal sağlığı etkileyebilecek sistemik hastalık varlığı (diyabetes mellitus, kalp hastalığı, hipertansiyon), son 12 ayda periodontal tedavi görülmesi veya son 6 ayda sistemik anbi-

yotik alımı ve sigara kullanımı seçildi. ED'li hastaları taramada IIEF anketinin ilk 5 sorusu ve 15.sorusu kullanıldı. Toplam skoru 30 üzerinde olanlar normal erektil fonksiyona sahip, 25'ten düşük olanlar ise ED'li kabul edildi. Periodontal muayene hastalık indeksi (PI), probing esnasında kanama (BoP), probing derinliği(PD), klinik tutucu seviyesi(CAL)'nden oluştu. PI baz alınarak yapılan oral hijyen derecesinin ölçümü yumuşak debris ve minarelize artıkların izlemi ile yapıldı. BoP inflamasyon göstergesi, PD gingival sınır ile cebin en derin noktası arasının ölçümü, CAL dişin sementoenamel bileşkesi ile cebin en derin noktası arasının ölçümü için kullanıldı.

Sonuçlar incelendiğinde her iki gruptaki ortalama yaş, vücut kitle indeksi, gelir düzeyi, eğitim düzeyi benzer bulundu. Hiçbir katılımcı sigara kullanmıyordu ve katılımcıların tümü evliydi. ED olmayan grupta 19 kişide ciddi PD, ED grubunda 42 kişide ciddi CP görüldü. Lojistik analizlerde ED ve CP şiddeti arasında yüksek derecede anlamlı ilişki görüldü (OR: 3.29, %95 CI:1.36-9.55, p<0.01). Ciddi CP'li kişilerde ED olma ihtimalinin 3.29 kez daha fazla olduğu ölçüldü. Ortalama PI, BoP, PD ve CAL yerleşimleri yüzdesi değerleri ED'li grupta anlamlı derecede yüksek bulundu. Ortalama PD ve CAL değerleri iki grup arasında anlamlı farklı gözlenmedi. Periodontal parametreler ve ED arasındaki ilişki Pearson'ın ki-kare testi ile analiz edildi. DMFT, PI,BoP ve PD>4mm yerleşim yüzdesi ile ED arasında pozitif korelasyon tanımlandı.

Sonuç olarak bu çalışma klinik periodontal parametrelerle ED arasındaki ilişkiler ilk kez ispatlanmış olup periodontal inflamasyonun ED ile ilgili olabileceği desteklenmiştir. Periodontal hastalıklar genç erkeklerde ED etiyolojisi araştırılırken göz önüne alınmalıdır.

Çeviri:

Dr. Emir Akıncıoğlu, Prof. Dr. Barış Altay

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Epilepsi ve erektil disfonksiyon ilişkisi: Toplum bazlı bir çalışmanın kanıtları

Keller J, Chen YK, Lin HC.
J Sex Med 2012, 9:2248-2255

Epilepsi ile hem erkek hem de kadında cinsel fonksiyon bozukluğu ilişkisi çoktan beri bilinmesine rağmen bu konu ile ilgili çalışma son derece azdır. Bu toplum bazlı çalışma iki durumun birlikteliğini ortaya koymak amaçlı planlanmıştır. Çalışmada 6427 erektil disfonksiyonlu (ED) hastanın geçmişte epilepsi tanısı olup olmadığı araştırılmış ve 32135 ED olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Yaş ortalaması 58, toplam 38 binin üzerindeki kişinin değerlendirilmesinde 584'ünün (%1.51) geçmiş yıllarda epilepsi tanılarının olduğu görülmüştür. Bu oranın ED tanısı olan hasta grubunda %2.44 (157 kişi) ve kontrol grubunda %1.33 (427 kişi) olduğu tespit edilmiştir. Lojistik regresyon analizi yapıldığında ve iki grup sosyoekonomik parametreleri ve ek hastalıkları açısından eşitlendiğinde ise ED grubunda epilepsi varlığının kontrol grubuna göre 1.83 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Farkın 30-39 yaş grubunda ise en üst düzeyde olduğu görülmüştür (3.04 kat).

Yazarların ifadesine göre bu çalışma ED ve epilepsi ilişkisini araştıran ilk toplum bazlı araştırmadır. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve eşlik eden hastalıkları eşitlendikten sonra ED grubunda daha önce epilepsi tanısı konma oranı diğer grubun 1.83 katı olduğu tespit edilmiştir. Daha önceki küçük hasta gruplu çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuş ve epilepsi tanılı hastalarda cinsel fonksiyon bozukluğu etiyojisinin endokrinolojik, nörolojik, psikolojik, farmakolojik ve sosyal nedenleri üzerinde durulmuştur. Epilepsi hastalarının çoğunun enzim indükleyici özelliği olan ilaçlar kullanmasının hormonal değişikliklere (Serum testosteron miktarını azaltması gibi) neden olabileceğini savunan çalışmalar literatürde mevcuttur. Bununla birlikte epilepsi tanısı almış henüz tedaviye başlanmamış hastalarda da cinsel disfonksiyona neden

olabilecek hormonal değişiklikler bulunabilmektedir ki bu değişikliklerin tedavi sonrası normal değerlere geldiği ifade edilmektedir.

Araştırmacılar, ulusal sağlık bilgi bankasından elde ettikleri sayıca oldukça fazla veri ile yaptıkları çalışmanın istatistik değerlendirmeyi güçlü kıldığını belirtmektedirler. Ancak ED tanısı için diğer çalışmalarda kullanılan uluslar arası erektil işlev sorgulama formu yerine bu çalışmada kişinin beyanı üzerine bilgi bulunmasının sakıncalarından bahsetmişlerdir. Çalışmanın yapıldığı yer olan Taiwan'da bireylerin cinselliklerini rahatça ifade edemeyecekleri oldukça geleneksel tabuları olan bir ülke olmasının ED tanısının beklenenden daha az olmasına neden olabileceği yorumu yapılmıştır. Ancak bu veriler ile ED'nin toplumda görülme sıklığı değil iki antite arasındaki ilişki araştırıldığından bu eksikliğin çok da önemi yoktur (Özetleyen yorumu).

Sonuç olarak; Epilepsi ve erektil disfonksiyon arasında daha önce de bilinen yakın ilişkinin sayı olarak istatistik biliminin kabul edebileceği sayılar ile ilk defa ulusal, toplum bazlı bir çalışmada ortaya konması açısından oldukça değerli bir çalışma olması çalışmanın değerini artırmaktadır. Ancak her ne kadar bu araştırmanın konusu olmamasına rağmen iki hastalık arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için epilepsi ve cinsel disfonksiyon arasındaki ortak patofizyolojik mekanizmaların araştırılması gerekliliği vardır.

Çeviri:

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

¹**Özel Hekimler Cerrahi Tıp Merkezi, İstanbul**

²**GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği**

5- α redüktaz enzim inhibitörlerinin erkek cinsel fonksiyonları üzerine etkileri

Uzm. Dr. Melih Balcı¹, Doç. Dr. Altuğ Tuncel², Prof. Dr. Ali Atan²

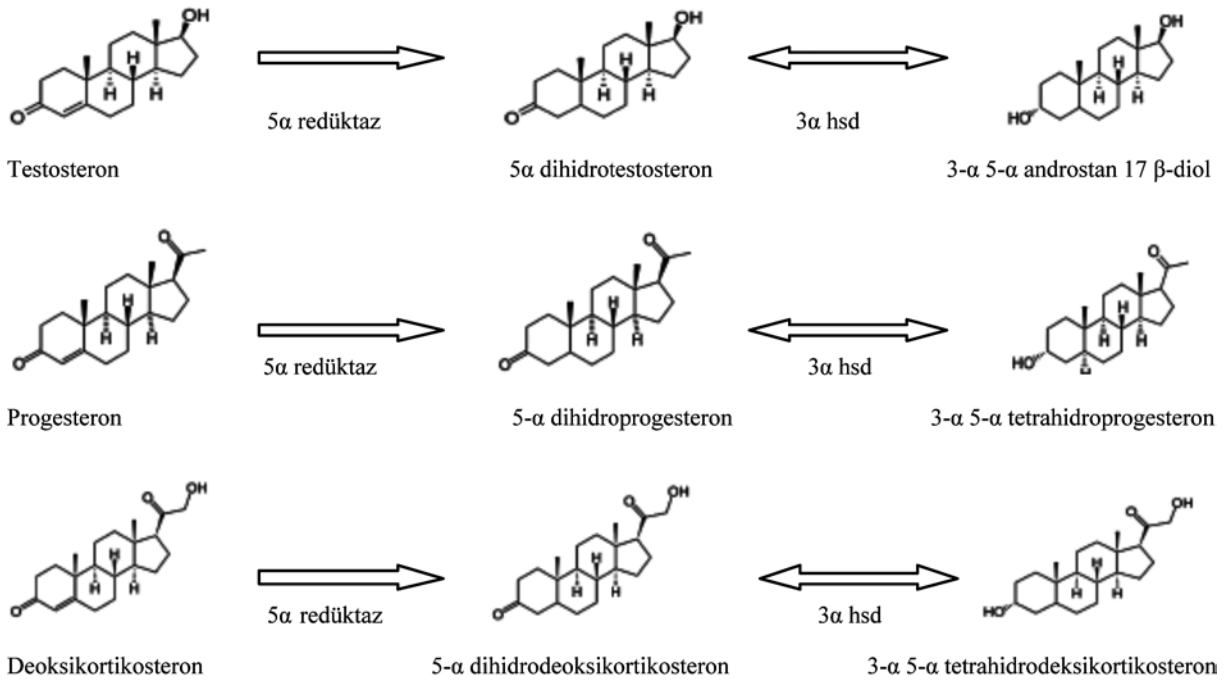
¹Sağlık Bakanlığı, Kulu Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği,

²Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Cinsellik, kadın-erkek ilişkisinin vazgeçilmez bir yönüdür ve çiftlerin hayat kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (1). Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve androjenik alopesi tedavisinde kullanılan 5- α redüktaz enzim inhibitörü (5ARİ) ilaçların erkek cinsel fonksiyonları üzerindeki olası olumsuz etkileri günümüzde yoğun olarak tartışılan bir konudur. Bu derlemede, 5ARİ'nin erkek cinsel fonksiyonları üzerindeki etkileri literatür eşliğinde okuyucu ile paylaşılacaktır.

İnsan vücudunda iki tip 5- α redüktaz enzimi bulunmaktadır: Tip 1, esas olarak karaciğerde, Tip 2 ise esas olarak; prostat, seminal vezikül, epididim, saç folikülleri ve karaciğer'de bulunmaktadır (2). 5- α redüktaz enzimi; testosteron (T), progesteron ve deoksikortikosteron'u sırası ile 5- α dihidrotestosteron (DHT), 5- α dihidropro-

gesteron ve 5- α dihidrodeoksikortikosteron'a metabolize eder. Beyinde bu ürünler, 3- α hidrosisteroid dehidrogenaz enzimi tarafından sırası ile 3- α 5- α androstan 17 β -diol, 3- α 5- α tetrahidroprogesteron, 3- α 5- α tetrahidrodeoksikortikosteron'a metabolize edilmektedir (Şekil 1) (3). Bu ürünlerin santral sinir sisteminde nörosteroidler olarak önemli fizyolojik fonksiyonları yerine getirdikleri düşünülmektedir. Bu fonksiyonlar; duyu durum, ritim, stres, uyku, hafıza, anksiyete ve cinsel fonksiyonlardır. 5- α redüktaz enzimi yukarıda kısaca özetlenen bu dönüşümlerde hız kısıtlayıcı basamaktır (3). Günümüzde iki adet 5ARİ günlük üroloji pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlar Finasterid ve Dutasterid'tir. Finasterid, 5- α redüktaz Tip 2 enzimini inhibe etmekte ve plazma DHT seviyesini %75-80 oranında düşürmektedir. Dutaste-



Şekil 1: 5 α redüktaz ve 3 α hsd enzimlerinin substrat ve ürünleri (3). 3 α hsd: 3 α hidrosisteroid dehidrogenaz

rid ise Tip 1 ve Tip 2 5- α redüktaz enzimlerini inhibe etmekte ve plazma DHT seviyesini %90' dan fazla düşürmektedir (4). Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu'na göre, iyi huylu prostat büyümesine bağlı alt üriner sistem semptomları olan erkeklerin medikal tedavisinde 5 ARİ tedavisi; prostat hacmi 40 ml'nin üzerinde standart tedavilerden birisi olmasına rağmen (Kanıt düzeyi 1b öneri derecesi A) (5), bazı çalışmaların sonuçları bu ilaçların erkek cinsel fonksiyonları üzerine zararlı etkileri olduğunu rapor etmiştir.

Finasterid ve Dutasterid'in erkek cinsel fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkileri en sık erektil disfonksiyon (ED), ejakülasyon bozukluğu ve libido azalması şeklinde özetlenebilir.

1. Eretil fonksiyon üzerine etkileri

ED, Finasterid'in değerlendirildiği klinik çalışmalarda en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğudur (Tablo 1). Üç bin kırk hastanın homojen olarak dağıtılarak plasebo ve 5 mg/gün Finasterid kollarına ayrıldığı randomize bir çalışmada; bir yıllık tedavi sonunda Finasterid kolunda %8.1, plasebo gurubunda ise %3.7 oranında ED saptanmıştır ($p<0.001$) (6). Ancak tedavinin dördüncü yılında iki grup arasında fark saptanmamıştır. Aynı hasta sayısını ve çalışma dizaynını içeren uzun dönem Proscar Etkinlik ve Güvenilirlik (PLESS) çalışmasında, aynı şekilde birinci yıl sonunda Finasterid grubunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak yüksek oranda ED saptanır iken (%5.1 vs %2.2) ikinci ve dördüncü yıl kontrollerinde bu fark saptanmamıştır (7). Bu çalışmanın yazarları plasebo ile karşılaştırıldığında Finasterid tedavisinin yalnızca ilk yılında erkek cinsel fonksiyonları üzerindeki yan etkilerde artış olduğunu belirtmişlerdir. Dutasterid ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar görülmektedir. Yaşı 50 yıl, prostat hacmi 30 ml üzerinde olan 2802 erkeğin alındığı bir çalışmada, 0.5 mg/gün Dutasterid verilen grupta birinci yılın sonun-

da plasebo'ya göre anlamlı derecede yüksek oranda ED rapor edilmiştir (%6.1 vs. %3) (8). Başka bir çalışmada, 5655 erkek takip edilmiş ve Dutasterid 0.5 mg/gün verilen grupta tedavinin birinci yılında plaseboya göre anlamlı olarak yüksek oranda ED saptanmıştır (%4.7 vs. %1.7) (9). Her iki çalışmada da birinci yılda görülen anlamlı fark ikinci yılda saptanmamıştır. Yazarlar Dutasterid'in erkek cinsel fonksiyonları üzerine etkileri göz önüne alındığı zaman bu ilacın tolere edilebilir olduğunu belirtmişlerdir.

5ARİ tedavisini takiben ED gelişimi arasındaki mekanizma, androjenlerin erektil fizyolojideki rolü ile açıklanabilir. Çeşitli çalışmalar, androjenlerin; penil dorsal ve kavernoza sinirler, korpus kavernoza düz kas ve bağ dokusu ile penis sinyal yolağının yapısal bütünlüğünün korunması için vazgeçilmez olduğunu göstermiştir (10). Böylece, 5- α redüktaz inhibisyonu ile uyarılan androjen eksikliği ED gelişimine katkıda bulunabilir (3). Nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ve bu enzimin sentezlediği nitrik oksit (NO), erektil fonksiyon için ana mediyatörlerdir. Androjenlerin rat penis korpus kavernozaumunda NOS ekspresyonunu arttırdığı, DHT'un ise NOS ekspresyonunu arttırmada T'dan daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir (11). Kastre edilmiş ratlarda; T ve DHT, erektil yanıt ve refleks ereksiyon sayısını düzeltmektedir. Ancak deneklere günlük 5ARİ enjeksiyonu yapıldığında, yalnız DHT alan grupta erektil yanıt ve refleks ereksiyonlarda düzelme olmaktadır (12). Ayrıca ratlar üzerinde yapılan yeni bir çalışmada, ratlar üç gruba ayrılmıştır. (Grup 1: Kontrol, n=10; Grup 2: 8 hafta 0.5 mg/gün Dutasterid, Grup 3: 6 hafta 0.5 mg/gün Dutasterid kullanımı sonrası 2 hafta ilaçsız dönem) (13). Bu çalışmanın sonuçlarına göre Grup 2'de elektriksel uyarım ile korpus kavernozaumda gevşeme ve sodyum nitroprussid ile endotel gevşemesi, diğer gruplara göre daha fazla oranda azalmış olarak saptanmıştır. Grup 3'de ise bu değerler kontrol grubu ile benzer saptanmıştır. Ayrıca Dutasterid verilen Grup 2 ve 3'teki ratlarda kolinerjik ve adrenerjik uyarımın kontrol grubuna

Tablo 1: Finasterid ve Dutasterid'in cinsel fonksiyonlar üzerine etkileri

	ED 5 ARİ/plasebo	Ejakülasyon bozukluğu 5 ARİ/plasebo	Libidoda azalma 5 ARİ/plasebo
Byrnes ve ark.*22	6.8/3.2	2.3/0.5	3.1/1.2
Tenover ve ark.*23	8.1/3.8	4/0.9	5.4/3.3
Andriole ve ark.#24	9/5.7	1.4/0.2	3.3/1.6

*Finasterid, #Dutasterid, Rakamlar % olarak verilmiştir.

ED: Eretil disfonksiyon, 5 ARİ: 5 alfa redüktaz inhibitörü

göre azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmanın yazarları, belli bir süre Dutasterid kullanımında sonra ilacın bırakılmasını takiben erektil yanıtlarda düzelme olduğunu ancak kolinerjik ve adrenerjik yanıtların düşük kaldığını belirtmektedir. İlacı ne kadar kullandıktan sonra erektil fonksiyonların düzeldiği hala araştırılan bir konudur. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda da görüldüğü üzere 5ARİ'nin korpus kavernozum üzerine etkileri nedeni ile ED oluşabilmektedir. Ancak tedavinin devam etmesi ile uzun dönemde bu etkinin plasebo ile eşdeğer düzeye geldiği görülmektedir.

2. Ejakülasyon üzerine etkileri

Tablo 1'de görüldüğü gibi literatürdeki önemli çalışmalarda 5ARİ'nin ejakülasyon üzerine olumsuz etkileri bildirilmiştir. Ejakülasyon bozuklukları; ejakülat hacminde azalma ile ejakülasyon kaybı aralığında değişmektedir. Finasterid ile yapılan randomize klinik çalışmalarda, ejakülasyon bozukluğu %2.1 ile %7.7 aralığında rapor edilmiştir (14-16). Dört bin üçyüz yirmi beş erkeğin dahil edildiği plasebo kontrollü çalışmaya prostat hacmi 30 ml ve serum prostat spesifik antijen düzeyi 1.5 ng/dl üzerinde olan hastalar dahil edilmiştir (17). İki yıllık tedavi sonunda 0.5 mg/gün Dutasterid kullanan grupta %2.2 oranında ejakülasyon bozukluğu saptanır iken plasebo grubunda ise bu oran %0.8 olarak rapor edilmiştir. Kombine Avodart® ve Tamsulosin (CombAT) çalışmasında, 4844 hasta üç gruba ayrılmıştır (18). Gruplara sırası ile 0.5 mg/gün Dutasterid, 0.4 mg/gün Tamsulosin ve bunların kombinasyonu tedavileri verilmiştir. Dutasterid 0.5 mg/gün kullanan 1623 katılımcıda iki yıllık tedavi sonunda %0.6 oranında retrograd ejakülasyon, %0.5 oranında ejakülasyon yokluğu ve %0.3 oranında semen hacminde azalma rapor edilmiştir.

Sonuç olarak 5ARİ tedavisini takiben ejakülasyon bozuklukları görülebilmektedir. Bu etkiler düşük ya da önemsiz gibi görünse de, genel yaşam kalitesi üzerindeki etkileri kolaylıkla ölçülebilir değildir ve mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar:

1. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A, et al. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med.* 2007 Nov;4(6):1708-12.
2. Mysore V. Finasteride and sexual side effects. *Indian Dermatol Online J.* 2012 Jan;3(1):62-5.

3. Libido üzerine etkileri

5ARİ tedavisi libidoda azalmaya neden olabilmektedir (Tablo 1). Finasterid ile yapılan randomize klinik çalışmalarda %3.1 ile %5.4 oranında libidoda azalma bildirilmiştir (15,16). Altı yüz on üç hastanın dahil edildiği iki yıllık Proscar Etkinlik ve Güvenilirlik (PROSPECT) çalışmasında, 5 mg/gün Finasterid verilen grupta iki yıl tedavi sonunda %10 oranında libidoda azalma saptanır iken, bu oran plasebo grubunda %6.3 olarak rapor edilmiştir (19). 0.5 mg/gün Dutasterid tedavisi verilen 4254 erkeğin alındığı bir çalışmada, hastalar serum T değeri 300 ng/dl'nin üzerinde olanlar bir grubu, altında olanlar ise diğer yedi grubu oluşturacak şekilde toplam sekiz gruba ayrılmıştır. İki yıllık tedavi sonunda serum T değeri ≥ 300 ng/dl olan 3092 hastada %4.2 oranında libidoda azalma görülürken, bu oran plasebo grubunda %1.8 olarak rapor edilmiştir (20). Dutasterid'in değerlendirildiği 366 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise hastaların tümüne 0.5 mg/gün Dutasterid verilmiştir ve 6 aylık tedavi sonunda bu hastalarda %4 oranında libidoda azalma saptanmıştır (21). Sonuçlara baktığımızda 5ARİ tedavisinin önemli yan etkilerinden birisinin libidoda azalma olduğu açıkça görülmektedir.

Sonuç

Cinsel aktivite, performans ve tatmin genel olarak ileri yaş ile birlikte azalmaktadır. BPH ile ilişkili alt üriner sistem septomlarının bu yaş grubu erkeklerde cinsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi bulunmaktadır. Semptomatik BPH'si olan erkeklere medikal tedavi başlarken göz önünde bulundurulması gereken önemli noktalardan birisi seçilecek olan tedavinin erkek cinsel fonksiyonları üzerine olan olası etkilerini bilmektir. BPH tedavisinin en önemli amacı semptomların rahatsız edici etkilerini hafifleterek hastanın yaşam kalitesini artırmak olduğu için hastaya 5ARİ tedavisi planlanırken, hastanın bu tedavinin cinsel fonksiyonlar üzerine olası olumsuz etkileri hakkında yeterince bilgilendirilmesi önem arz etmektedir.

3. Traish AM, Hassani J, Guay AT, Zitzmann M, Hansen ML. Adverse side effects of 5 α -reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. *J Sex Med.* 2011 Mar;8(3):872-84.

4. Erdemir F, Harbin A, Hellstrom WJ. 5 alpha reductase inhibitors and erectile dysfunction: the connection. *J Sex Med.* 2008 Dec;5(12):2917-24.
5. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology 2012. http://www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_LUTS_LR%20May%209th%202012.pdf
6. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998 Feb 26; 338(9): 557-63.
7. Wessells H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, et al; PLESS Study Group. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2003 Mar;61(3):579-84.
8. Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, Freedman S, Tuttle J, Gittleman M, et al. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2004 Apr;63(4):709-15.
9. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2003 Jul;44(1):82-8.
10. Mills TM, Reilly CM, Lewis RW. Androgens and penile erection: a review. *J Androl.* 1996 Nov-Dec;17(6):633-8.
11. Pinsky MR, Gur S, Tracey AJ, Harbin A, Hellstrom WJ. The effects of chronic 5-alpha-reductase inhibitor (dutasteride) treatment on rat erectile function. *J Sex Med.* 2011 Nov;8(11):3066-74.
12. Seo SI, Kim SW, Paick JS. The effects of androgen on penile reflex, erectile response to electrical stimulation and penile NOS activity in the rat. *Asian J Androl* 1999 Dec;1(4):169-74.
13. Oztekin CV, Gur S, Abdulkadir NA, Lokman U, Akdemir AÖ, Cetinkaya M, et al. Incomplete recovery of erectile function in rat after discontinuation of dual 5-alpha reductase inhibitor therapy. *J Sex Med.* 2012 Jul;9(7):1773-81.
14. Marberger MJ. Longterm effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWES Study Group. *Urology* 1998; 51: 677-86.
15. Byrnes CA, Morton AS, Liss CL, Lippert MC, Gillenwater JY. Efficacy, tolerability, and effect on health-related quality of life of finasteride versus placebo in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a community based study. *Clin Ther* 1995; 17: 956-69.
16. Tenover JL, Pagano GA, Morton AS, Liss CL, Byrnes CA. Efficacy and tolerability of finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: a primary care study. *Clin Ther* 1997; 19: 243-58.
17. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2002 Sep;60(3):434-41.
18. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, et al. CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol.* 2008 Feb;179(2):616-21.
19. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *Proscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study.* CMAJ. 1996 Nov 1;155(9):1251-9.
20. Marberger M, Roehrborn CG, Marks LS, Wilson T, Rittmaster RS. Relationship among serum testosterone, sexual function, and response to treatment in men receiving dutasteride for benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1323-8.
21. Desgrandchamps F, Droupy S, Irani J, Saussine C, Comenducci A. Effect of dutasteride on the symptoms of benign prostatic hyperplasia, and patient quality of life and discomfort, in clinical practice. *BJU Int.* 2006 Jul;98(1):83-8.
22. Byrnes CA, Morton AS, Liss CL, Lippert MC, Gillenwater JY. Efficacy, tolerability, and effect on health-related quality of life of finasteride versus placebo in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a community based study. CUSP Investigators. Community based study of Proscar. *Clin Ther.* 1995 Sep-Oct;17(5):956-69.
23. Tenover JL, Pagano GA, Morton AS, Liss CL, Byrnes CA. Efficacy and tolerability of finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: a primary care study. Primary Care Investigator Study Group. *Clin Ther.* 1997 Mar-Apr;19(2):243-58.
24. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010 Apr 1;362(13):1192-202.

Varikoselde güncel görüşler

Dr. Özer Güzel, Doç. Dr. Altuğ Tuncel, Doç. Dr. Yılmaz Aslan, Prof. Dr. Ali Atan
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

İlk olarak MS 1. yüzyılda Celcius tarafından tanımlanmasından beri tarihsel gelişim sürecinde testiküler atrofi, infertilite, semen parametreleri üzerine etkisi birçok araştırmacı tarafından ortaya konan varikosel, günümüzde infertilite kliniklerine başvuran hastaların önde gelen sorunlarından biridir. Varikosel 14. yüzyılda Osmanlı İmparatorluğu döneminde yaşamış olan Şerafettin Sabuncuoğlu tarafından üzüm salkımı anlamına gelen “Devali” olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamada varikoselli hastaların hareket ve spordan aciz oldukları belirtilmiştir.

Varikosel pampiniform pleksus venlerinin dilatasyonudur. Erişkin yaşta prevalansı %15-22 iken infertilite ile başvuran hastalarda bu oran %25-40, sekonder infertilite ile başvuran hastalarda ise %69-81 oranlarındadır. Ancak bu bulguların tersine varikoselli hastaların %80’inde infertilite görülmez. Varikosel %75-95 oranında sol tarafta görülür. Bilateral görülme olasılığı ise %10’dur. Ancak güncel literatürde Doppler Ultrasonografinin (USG) daha yaygın kullanılması ile birlikte subklinik varikosekler dahil bu oranın %30-80 düzeylerinde olduğu bildirilmektedir (1,2). Yine izole sağ varikosel olguların görülme olasılığının %2 düzeyinde olduğu ve retroperitoneal, renal kitle gibi nedenlere bağlı geliştiği bildirilmektedir.

Etiyoloji ve Patofizyoloji

Etiyolojik olarak birçok faktör suçlanmakla birlikte günümüzde en bilinen ve kabul gören anatomik faktörlerdir. Sol spermatik venin sağa göre yaklaşık 8-10 cm daha uzun olması, sol spermatik venin sol renal vene dik bir açı ile açılması, sol spermatik vendeki valvlerin disfonksiyonu ve “nutcracker” (fındıkçıran) fenomenidir. Bu fenomende proksimal tipte; sol renal ven aort ile süperior mezenterik arter arasında sıkışarak internal spermatik vende basınç artışı ve dilatasyon gelişmesi, distal tipte

ise ilak arterin iliak vene bası yapması ile eksternal spermatik vende basınç artışı ve dilatasyon gelişmesi şeklinde tanımlanmaktadır (2).

Varikoselin semen parametreleri ve infertilite üzerine etkisi birçok patofizyolojik mekanizma ile açıklanmıştır. Bu mekanizmalar başlıca; testiküler ısı artışı, venöz basınç artışı, hormonal işlev bozukluğu, epididimal disfonksiyon, otoimmünite, akrozom reaksiyon bozuklukları, renal-adrenal reflü, DNA hasarı ve oksidatif stres gibi mekanizmalardır. Bu mekanizmalar arasında en çok çalışılmış ve kabul gören mekanizma testiküler ısı artışıdır. Testiküler ısı artışının varikoseli olan hastalarda tek taraflı değil her iki skrotumda da görüldüğü ve varikoselektomi sonrası fizyolojik düzeylere indiği gösterilmiştir. Testiküler ısının varikoseli olan veya olmayan infertil hastaların tümünde yüksek olduğu gösterilmiştir (3). Ayrıca ısı artışının androjen sentezini etkileyerek ve germ hücre apoptozisini düzenleyen ve soğuk ile aktive olan RNA bağlayıcı proteinler ile ısı şok protein düzeylerinin de azaldığı bildirilmiştir (4). Yine varikoselin ısı artışı ile DNA polimeraz aktivitesinde azalma yaparak spermatogenez etkilediği de belirtilmiştir (5). Bir diğer mekanizma olan venöz basınç artışında ise oluşan kronik prekapiller vazokonstrüksiyonun testisin dolaşımını bozması ile spermatogenez etkilediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (6). Varikosel ile hormonal işlev bozukluğu ilişkisini araştıran çalışmalarda, varikoselin total Testosteron seviyesini düşürdüğü ve varikoselektomi sonrası bu düzeylerde anlamlı artış olduğu rapor edilmiştir (7,8). Yine varikoselin FSH düzeylerinde artışa, sertoli hücre aktivitesinin bir göstergesi olan inhibin B düzeylerinde azalmaya sebep olduğu ve varikoselektomi sonrası her iki parametrede de anlamlı düzelme sağlandığı bildirilmiştir (9,10). Varikoselli hastaların %50’sinde sol spermatik vene geri akım olduğu ve sol spermatik vende adrenal ve renal kaynaklı adrenomedullin, kortizol, katekolamin ve prostaglandin

gibi maddelerin daha yüksek oranda saptandığı bildirilmiştir. Ancak günümüzde renal-adrenal reflünün spermatogenez üzerine etkisinin önemi halen tartışmalıdır (11). Antisperm antikollarının artışına neden olan etiyolojilerden biri de varikoseldir. Yapılan çalışmalarda testis biyopsilerinde varikoselli hastalarda kan-testis bariyerinin sağlam olduğu gösterilmiştir. Ancak varikoseli olan infertilin %91'inde ve varikoseli olmayan erkeklerin %41'inde ASA düzeylerinin yüksek oranda saptanması bilinmeyen bir mekanizma ile varikoselin ASA düzeylerini arttırdığı tezini desteklemektedir (12-14). Bir diğer mekanizma da epididimal disfonksiyondur. Epididimal ısı artışının epididimal tübül çapını küçülttüğü ve sperm depolama, transport ve matürasyonu etkilediği bildirilmiştir. Varikoselektomi sonrası epididimal değişikliklerin geri dönüp dönmediği halen bilinmemektedir (15-17). Varikosel sperm ve zona pellucida arasında gelişen akrozom reaksiyonunda da bozulmalara yol açmaktadır. Anormal akrozom reaksiyonu indüksiyon testi varikoselli erkeklerin %48'inde pozitif bulunmuş olup tedavi sonrası %35'inde anlamlı düzelme sağlandığı rapor edilmiştir (18). Son yıllarda spermatogenez ile varikosel ilişkisi ile ilgili araştırmaların yoğunlaştığı diğer bir mekanizma sperm DNA hasarıdır. Sperm DNA hasarının infertil erkeklerde yüksek oranda saptandığı ve tedavi sonrası anlamlı düzeylerde düzelme sağlandığı birçok çalışmada gösterilmiştir (19-21). Varikosel, DNA hasarını ise temelde iki mekanizma ile yapmaktadır. İlki, varikoselin mitokondriyal inaktivasyona sebep olarak sperm DNA fragmentasyonunda artışa neden olması, diğeri ise apoptozisi düzenleyen soluble Fas gen düzeyinde azalma ile sperm hücrelerinin apoptozisinde artış sağlamasıdır (22,23). Güncel literatürde yeni gelişmelere paralel olarak üzerinde en çok çalışılan mekanizma oksidatif strestir. İlaçlar, varikosel, sigara, çevre kirliliği, kanser gibi oksidatif stres yaratan etkenler nedeni ile protein hasarı, lipid peroksidasyonu, biyomembran hasarı ve DNA hasarı gelişmesi, sonuçta sperm hasarı ve infertilite gelişimine yol açmaktadır. Yapılan güncel çalışmalarda varikoselli hastalarda internal spermatik vende normalde fizyolojik düzeylerde olması gereken antioksidan enzim aktivitesinde artış saptanmıştır (24). Yine varikosel Sperm DNA hasarlarının onarılmasında görev yapan DNA polimeraz aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır. Yüksek serbest oksijen radikal düzeyleri kromozomal kırıkların artışına,

DNA fragmentasyonunda artışa ve bu da akrozom bütünlüğünde bozulmalara neden olarak infertiliteye yol açmaktadır (25,26). Bu mekanizmaya dayanarak antioksidan tedavinin semen parametreleri üzerine olumlu etki gösterdiğine ilişkin birçok çalışma yapılmıştır. Vitamin E, C, Melatonin gibi antioksidanlar lipid peroksidasyonunu azaltarak semen parametrelerinde düzelme sağlamaktadır. Aktif salgılanma sayesinde epididimde yüksek miktarlarda bulunan L-karnitin düzeyinin sperm sayı ve hareketliliği için önemli olduğu ve L-karnitin tedavisinin antioksidan özelliği nedeni ile sperm konsantrasyonu ve hareketliliğinde anlamlı derecede artış sağladığı bildirilmiştir (27). Mitokondriyal solunum zincirinin önemli bir parçası olan koenzim Q-10 yağda çözünebilir hücre zarı ve lipoprotein metabolizmasında görev alan önemli bir antioksidandır. İnfertil erkeklerde seminal plazmada miktarının düşük saptandığı ve koenzim Q-10 tedavisi ile sperm hareketliliğinde artış sağlandığı rapor edilmiştir (28). Günümüzde antioksidan etki gösterdiği bilinen bir diğer önemli madde çinkodur. DNA tamirinde, transkripsiyonunda ve translasyonunda görev alır. Seminal plazmadaki miktarı sperm konsantrasyonu ile koreledir. Bu nedenle çinko tedavisi ile sperm sayısında artış sağlandığı bildirilmiştir (29). Benzer sperm sayısında anlamlı artış sağlamaktadır (30). Antioksidan özelliği bilinen N-asetil olarak folat DNA sentez ve tamirinde önemli rol oynar. Tek veya çinko ile kombinasyonu sisteminin semen hacmi ve viskozitesini arttırdığı ve ayrıca selenyum ile kombine edildiğinde tüm sperm parametrelerinde anlamlı düzelme sağlandığı rapor edilmiştir (31). Yoğun olarak araştırılan bir diğer antioksidan ise vitamin E'dir. Doz bağımlı bir etki ile serbest oksijen radikallerini temizleyen sperm membran antioksidanıdır. DNA hasarlarını, lipid peroksidasyonunu azaltarak sperm sayısında artış sağlamaktadır. Tüm bu bulgular eşliğinde güncel yaklaşım semen analizi bozuk olan infertil hastalara sperm zenginleştirme amacı ile antioksidan tedavinin önerilebileceği yönündedir.

Tanı ve tedavi

Hastalar klinikte başta skrotal şişlik olmak üzere ağrı ve testiküler atrofi ile başvurmaktadır. Fizik muayene ayakta ve yatarak yapılmalıdır. Fizik muayene ile varikosel sınıflaması yapılabilir (32).

Grade 1: Valsalva ile palpe edilebilen varikosel

Grade 2: Valsalva olmaksızın palpe edilebilen ancak göz ile görülemeyen varikosel

Grade 3: Direk gözle görülebilen varikosel

Subklinik Varikosel: Palpe edilemeyen veya göz ile görülemeyen ancak görüntüleme yöntemleri ile saptanan varikosel

Tanıda fizik muayene çoğu zaman yeterlidir. Ancak doppler USG kullanımının günümüzde yaygın olması nedeni ile ve ülkemiz şartlarında giderek yaygınlaşan hukuki prosedürler nedeni ile fizik muayeneye sıklıkla eklenmektedir. Eskiden varikosel tanısında altın standart olarak belirtilen venografi güncel pratikte artık kullanılmamaktadır. Çalışma bazlı MRI kullanımı da belirtilmekle birlikte klinik pratikte yer bulamamıştır.

Varikoselin tedavisi cerrahidir. Birçok tedavi yöntemi tanımlanmıştır.

1. Açık Cerrahi

(a) Yüksek ligasyon (Palamo): İç ingüinal ringin üstünden retroperitoneal olarak testiküler venin bağlanması

(b) İngüinal ligasyon (Ivanissevich): İngüinal kanal düzeyinde internal spermatik venin bağlanması

(c) Subingüinal ligasyon (Marmar/Modifiye Marmar): ingüinal kanal distalinden pampiniform pleksus venlerinin ligasyonu

2. Mikroskopik Varikosektomi

İngüinal veya subingüinal yaklaşım ile arter ve lenfatiklerin korunarak internal ve eksternal spermatik venlerin bağlanması

3. Laparoskopik Varikosektomi

Transperitoneal yaklaşım ile ingüinal kanal iç halkasının üstünden periton açılarak spermatik venlerin ligasyonu

4. Antegrad Skleroterapi (Tauber Yöntemi)

Yüksek skrotal insizyon ile kord ortaya konup dilate venlere doğrudan sklerozan ajan verilmesi

5. Retrograd Skleroterapi ve Embolizasyon

Sağ femoral venden girilerek internal spermatik vene ulaşılarak sklerozan ajan verilmesi

Tüm bu yöntemlerdeki ortak amaç, arter ve lenfatikle-

rin korunarak tüm dilate venlerin bağlanmasıdır. Yapılacak işlemin uygun maliyete sahip olması, düşük komplikasyon oranlarına sahip olması, iyileşme sürecinin kısa olması, semen kalitesini arttırması ve nihayi amaç olan gebelik oranlarını anlamlı düzeyde arttırması beklenir. İdeal yöntemin bulunması için birçok meta-analiz yayınlanmıştır. Çayan ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları meta-analizde nüks oranları açısından radyolojik embolizasyon ve Palamo yöntemlerinin en yüksek orana sahip olduğu (sırası ile %12.7, %15), gebelik elde etme oranı ise en yüksek mikrocerrahi yöntemlerde (%42) elde edilmiştir (33). 2011 yılında yapılan diğer bir meta-analizde ise benzer bulgular verilir iken işlemlerin temel dezavantajlarından da bahsedilmiştir. Retrograd ve antegrad skleroterapi yöntemlerinin en önemli dezavantajının radyasyona maruziyet ve yaklaşık %13 civarında işlem başarısızlığı olduğu belirtilmiştir. Son yıllarda bu yöntemlerin primer tedavi yerine nüks varikosel olgularının tedavisinde alternatif olabileceği yönünde görüş mevcuttur. Laparoskopik yöntemin dezavantajının genel anestezi gerekliliği olduğu, yüksek ligasyon ve makroskobik ingüinal yaklaşımın yüksek arter ve lenfatik hasara ve yüksek nüks oranlarına sahip olduğu bildirilerek en ideal yöntem olarak yine mikroskobik yaklaşım rapor edilmiştir (34). Diegidio ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları diğer bir meta-analizde ise mevcut bulgular ile benzer olarak nüks ve hidrosel gelişiminin palamo ve ingüinal yaklaşımda en yüksek düzeylerde olduğu, laparoskopik yaklaşımda da nüks ve hidrosel oranlarının makroskobik yöntemlere yakın olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada tüm seride gebelik oranı %38,3 iken varikosektomiye cevapsızlık %20-37 düzeylerinde bildirilerek en ideal yöntem olarak yine mikroskobik yöntemler önerilmiştir (35). İdeal yöntem olarak mikrocerrahi varikosektomi derken aslında ameliyat mikroskopunun kullanıldığı yöntem kastedilmektedir. Teknik olarak bu cihazın olmadığı durumlarda büyük büyütme loop'lar önerilmektedir. Yapılan çalışmalar ile mikroskopun loop'a göre ideal varikosektomi şartlarını sağlamada daha etkin olduğu rapor edilmiştir (36-38).

Sonuçlar

Günümüzde varikosektominin faydalı olup olmadığına ilişkin tartışmalar halen devam etmektedir. Güncel

literatürde her ne kadar infertil hastalarda varikoselektominin yapılması konusunda fikir birliği oluşmaya başlamış ise de farklı kılavuzlarda farklı yaklaşımlar söz konusudur. Örneğin; AUA kılavuzlarında; Palpable varikosel varlığı, anormal semen parametre varlığı, dökümente edilmiş infertilite varlığı, kadın partnerin normal olması veya düzeltilebilir infertilitesinin olması durumlarının tümünün varlığında varikosektomi önerilmektedir (39). EAU kılavuzlarında ise; progresif testiküler gelişim bozukluğu varlığı olan adolosanlar, klinik varikoseli olan ve 2 yıldır süren açıklanamayan infertilite varlığında varikosektomi önerilir iken, normal semen analizi olan ve subklinik varikoselli infertil hastalarda varikosektomi önerilmemektedir (32). Buna karşın Birleşik Krallık kılavuzlarına göre infertil hastalarda varikosektomi hiçbir şartta önerilmez (40). Meta-analizler incelendiğinde konu hakkında çelişkili sonuçlar görülmektedir. Örneğin; meta-analizlerin düzenli olarak yayınlandığı Cochrane veritabanı sistemlerinde varikosektomi ile ilgili olarak 2001, 2004, 2009 yıllarında gebelik oranlarını düzelttiğine dair yeterli kanıtlar olmadığı belirtilir iken 2011 yılında Baazeem ve arkadaşları tarafından yayınlanan meta-analizde Cochrane veritabanlarının metodolojik sorunlarından da bahsedilerek varikoselektominin semen parametrelerini olumlu yönde etkilediği ve infertil hastalarda varikoselin tedavi edilmesi gerektiği rapor edilmiştir (41-44). Bu gelişmelere paralel olarak birçok meta-analizde olduğu gibi Cochrane veritabanlarının 2012 yılındaki varikosel ile ilgili verilere ilişkin sonuç açıklamalarında varikoselektominin gebelik şansını arttırabileceği ve yapılması gerekliliği yönünde rapor yayınlanmıştır (45).

Varikoselektominin üremeye yardımcı teknikler için de önemli avantajlar sağladığına ilişkin güncel birçok yayın mevcuttur. Varikoselektominin daha basit yardımcı

üreme tekniklerine geçiş için faydalı olduğu bildirilmiştir. Varikosektomi yapılan 540 hastanın başlangıçta IVF/ICSI adayı olan olguların %31'i doğal gebelik veya inseminasyon adayı haline gelmişlerdir. Yine inseminasyon adayı olan olguların %42'si doğal gebelik potansiyeli kazanmıştır. Varikosel onarımının üremeye yardımcı teknikler için spermin fertilizasyon kapasitesini arttırıp arttırmadığına dair yapılan bir çalışmada 242 klinik varikoseli olan ve ICSI yapılan olgular değerlendirilmiştir. Varikosektomi geçiren 80 hasta ile değişik derecelerde varikoseli olan ancak cerrahi müdahale yapılmamış 162 olgu karşılaştırılmıştır. Klinik gebelik, canlı doğum tedavi grubunda anlamlı olarak yüksek bulunur iken düşük şansının da tedavi grubunda daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Bu bulguların aksine Pasqualotto ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada ise klinik varikoseli olan 248 hasta değerlendirilmiştir. Varikosektomi yapılan 79 olgu ile varikosektomi yapılmayan 169 olgu karşılaştırıldığında, ICSI sonrası gebelik, implantasyon ve düşük açısından fark saptanmadığı bildirilmiştir. Ancak varikoselektominin üremeye yardımcı teknikler için faydalı olduğuna dair artık fikirbirliği oluşmuştur (37,46,47).

Sonuç olarak mevcut literatür eşliğinde varikosel ve tedavisindeki güncel yaklaşım şu şekilde özetlenebilir.

- Varikosel infertil hastalarda sık rastlanan bir patolojik durumdur.
- Varikosektomi sperm parametrelerini anlamlı oranlarda düzeltmektedir.
- Klinik varikoseli olan, bozuk semen analizi olan infertil olgularda varikosektomi yapılmalıdır.
- Varikosektomi ÜYT için de anlamlı düzeylerde avantaj sağlamaktadır.
- Varikosektomi yapılacak ise mikrocerrahi yöntemler tercih edilmelidir.

Kaynaklar:

1. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gornish M. Varicocele: a bilateral disease.; *Fertil Steril.* 2004 Feb;81(2):424-9.
2. Kohler FP. On the etiology of varicocele.; *J Urol.* 1967 Apr;97(4):741-2.
3. Mieusset R, Bujan L, Mondinat C, Mansat A, Pontonnier F, Grandjean H. Association of scrotal hyperthermia with impaired spermatogenesis in infertile men.; *Fertil Steril.* 1987 Dec;48(6):1006-11.
4. Wang C, Cui YG, Wang XH, Jia Y, Sinha Hikim A, Lue YH, Tong JS, Qian LX, Sha JH, Zhou ZM, Hull L, Leung A, Swerdloff RS. Transient scrotal hyperthermia and levonorgestrel enhance testosterone-induced spermatogenesis suppression in men through increased germ cell apoptosis.; *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):3292-304.
5. Fujisawa M, Yoshida S, Kojima K, Kamidono S. Biochemical changes in testicular varicocele.; *Arch Androl.* 1989;22(2):149-59.
6. Sweeney TE, Rozum JS, Gore RW. Alteration of testicular microvascular pressures during venous pressure elevation.; *Am J Physiol.* 1995 Jul;269(1,2):37-45.
7. Hudson RW, Perez-Marrero RA, Crawford VA, McKay DE. Hormonal parameters of men with varicoceles before and after varicolectomy.; *Fertil Steril.* 1985 Jun;43(6):905-10.
8. Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff JS, Lee RK, Nelson CJ, Mulhall JP. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair.; *BJU Int.* 2011 Nov;108(9):1480-4.
9. Kass EJ, Freitas JE, Salisz JA, Steinert BW. Pituitary gonadal dysfunction in adolescents with varicocele.; *Urology.* 1993 Aug;42(2):179-81.
10. Ozden C, Ozdal OL, Bulut S, Guzel O, Koyuncu HH, Memis A. Effect of varicolectomy on serum inhibin B levels in infertile patients with varicocele.; *Scand J Urol Nephrol.* 2008;42(5):441-3.

11. Ito H, Fuse H, Minagawa H, Kawamura K, Murakami M, Shimazaki J. Internal spermatic vein prostaglandins in varicocele patients.; *Fertil Steril.* 1982 Feb;37(2):218-22.
12. Cameron DF, Snyder FE. The blood-testis barrier in men with varicocele: a lanthanum tracer study.; *Fertil Steril.* 1980 Sep;34(3):255-8.
13. Shook TE, Nyberg LM, Collins BS, Mathur S. Pathological and immunological effects of surgically induced varicocele in juvenile and adult rats.; *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 1988 Aug;17(4):141-4.
14. Golomb J, Vardinon N, Homonnai ZT, Braf Z, Yust I. Demonstration of antispermatozoal antibodies in varicocele-related infertility with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).; *Fertil Steril.* 1986 Mar;45(3):397-402.
15. Kadioğlu A.; *Türk Androloji Derneği Yayını*, 2004;124-33.
16. Ozturk U, Kefeli M, Asci R, Akpolat I, Buyukalpelli R, Sarikaya S. The effects of experimental left varicocele on the epididymis.; *Syst Biol Reprod Med.* 2008 Jul-Aug;54(4-5):177-84.
17. Zhang QY, Qiu SD, Ma XN, Yu HM, Wu YW. Effect of experimental varicocele on structure and function of epididymis in adolescent rats.; *Asian J Androl.* 2003 Jun;5(2):108-12.
18. Benoff S, Hurley I, Cooper GW, Mandel FS, Rosenfeld DL, Hershlag A. Head-specific mannose-ligand receptor expression in human spermatozoa is dependent on capacitation-associated membrane cholesterol loss.; *Hum Reprod.* 1993 Dec;8(12):2141-54.
19. Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J. Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity.; *Hum Reprod.* 2005 Apr;20(4):1018-21.
20. Spanò M, Bonde JP, Hjöllund HI, Kolstad HA, Cordelli E, Leter G. Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team.; *Fertil Steril.* 2000 Jan;73(1):43-50.
21. Bungum M, Humaidan P, Spano M, Jepson K, Bungum L, Giwercman A. The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI.; *Hum Reprod.* 2004 Jun;19(6):1401-8.
22. Wu GJ, Chang FW, Lee SS, Cheng YY, Chen CH, Chen IC. Apoptosis-related phenotype of ejaculated spermatozoa in patients with varicocele.; *Fertil Steril.* 2009 Mar;91(3):831-7.
23. Fujisawa M, Ishikawa T. Soluble forms of fas and fas ligand concentrations in the seminal plasma of infertile men with varicocele.; *J Urol.* 2003 Dec;170(6):2363-5.
24. Blumer CG, Restelli AE, Giudice PT, Soler TB, Fraietta R, Nichi M, Bertolla RP, Cedenho AP. Effect of varicocele on sperm function and semen oxidative stress.; *BJU Int.* 2012 Jan;109(2):259-65.
25. Mostafa T, Anis T, El Nashar A, Imam H, Osman I. Seminal plasma reactive oxygen species-antioxidants relationship with varicocele grade.; *Andrologia.* 2012 Feb;44(1):66-9.
26. Altunoluk B, Efe E, Kurutas EB, Gul AB, Atalay F, Eren M. Elevation of both reactive oxygen species and antioxidant enzymes in vein tissue of infertile men with varicocele.; *Urol Int.* 2012;88(1):102-6.
27. Ng CM, Blackman MR, Wang C, Swerdloff RS. The role of carnitine in the male reproductive system.; *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Nov;1033:177-88.
28. Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso S, Ricciardo-Lamonica G, Boscaro M, Lenzi A, Littarru G. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial.; *Fertil Steril.* 2009 May;91(5):1785-92.
29. Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men.; *Nutr Res.* 2009 Feb;29(2):82-8.
30. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.; *Fertil Steril.* 2002 Mar;77(3):491-8.
31. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or n-acetylcysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study.; *J Urol.* 2009 Feb;181(2):741-51.
32. EAU Guidelines on Male Infertility.2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/16_Male_Infertility_LR.pdf
33. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioğlu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique.; *J Androl.* 2009 Jan-Feb;30(1):33-40.
34. Chan P. Management options of varicoceles.; *Indian J Urol.* 2011 Jan;27(1):65-73.
35. Diegidio P, Jhaveri JK, Ghannam S, Pinkhasov R, Shabsigh R, Fisch H. Review of current varicocelectomy techniques and their outcomes.; *BJU Int.* 2011 Oct;108(7):1157-72.
36. Kadioğlu A.; *Türk Üroloji Derneği Yayını*, 2004;1-15.
37. Cayan S, Erdemir F, Ozbey I, Turek PJ, Kadioğlu A, Tellaloğlu S. Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies?; *J Urol.* 2002 Apr;167(4):1749-52.
38. Cayan S, Acar D, Ulger S, Akbay E. Adolescent varicocele repair: long-term results and comparison of surgical techniques according to optical magnification use in 100 cases at a single university hospital.; *J Urol.* 2005 Nov;174(5):2003-6.
39. AUA Report on Varicocele and Infertility (2001) (Reviewed and validity confirmed 2011) <http://www.auanet.org/content/media/varicoceleinfertility.pdf>
40. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Assessment and Treatment for People with Fertility Problems London (UK): RCOG Press; 2004 Feb. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG011fullguideline.pdf>
41. Evers JL, Collins JA, Vandekerckhove P. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men.; *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD000479.
42. Evers JL, Collins JA. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men.; *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD000479.
43. Evers JH, Collins J, Clarke J. Surgery or embolisation for varicoceles in subfertile men.; *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD000479.
44. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, Weidner W, Zini A. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair.; *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):796-808.
45. Kroese AC, de Lange NM, Collins J, Evers JL. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men.; *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD000479.
46. Esteves SC, Oliveira FV, Bertolla RP. Clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection in infertile men with treated and untreated clinical varicocele.; *J Urol.* 2010 Oct;184(4):1442-6.
47. Boman JM, Libman J, Zini A. Microsurgical varicocelectomy for isolated asthenospermia.; *J Urol.* 2008 Nov;180(5):2129-32.

Obezitenin sperm fonksiyonlarına etkisi

Yrd. Doç. Dr. Elvan Koyun

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Obezite ve ona bağlı sağlık sorunları, diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de giderek artmaktadır. Günümüzde maternal obezitenin oositi ve dolayısıyla gebeliği etkileyerek fertilitiyi azalttığı bilinmektedir. Ancak erkek obezitesinin infertilitedeki potansiyel rolü göz ardı edilmiştir. Oysa erkek gamet, embriyonun genetik materyalinin yarısını içermektedir ve üreme çağındaki erkeklerin yarıdan fazlası obezdir. Ayrıca sperm fonksiyon bozuklukları infertilitenin en sık nedenlerinden biridir. Bu derlemede paternal obezitenin sperm fonksiyonlarına etkileri ile ilgili çalışmaların özetlenmesi amaçlanmıştır.

Dünya genelinde azalan sperm kalitesine paralel olarak erkek infertilitesinde bir artış görülmektedir (1,2). Sperm kalitesinde gözlenen azalmanın nedenleri net olarak bilinmemektedir. Paternal sağlığın üreme üzerindeki etkisiyle ilgili yapılmış çalışmaların en karakteristik olanı paternal sigara içimidir. Perikonsepsiyonel paternal sigara içiminin konjenital kalp hastalıkları riskini arttırdığını gösteren güncel bir çalışma bulunmaktadır (3). Paternal yaşla otizm ve şizofreni arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (4,5).

Paternal obezitenin çocuk ve ergen sağlığına etkisi çok iyi bilinmemektedir. Epidemiyolojik çalışmalar obez babaların olasılıkla obez çocukları olduğunu göstermektedir (6). Güncel bir çalışmada maternal vücut kitle indeksi (VKİ)'nin paternal VKİ'ne göre daha önemli olduğu vurgulanmıştır (7).

Obezite prevalansındaki artış, araştırmacıları erkeklerdeki obezitenin infertilite ile ilişkisini araştırmaya yöneltmiştir. Paternal obezitenin spermi veya embriyoyu etkilediği mekanizmalar henüz net değildir. Obez erkek partneri olan çiftlerde gebe kalma sürecinin uzadığı görülmüştür (8).

Erkek obezitesi ve değişen hormon profilleri

Spermatogenez, puberte başlangıcından ölüme dek

süren oldukça kompleks bir olaydır. Bu kompleks süreç, hipotalamus, pitüiter bezler ve testislerde lokalize Leydig ve Sertoli hücreleri tarafından düzenlenir. Testislerin fonksiyonunu esas olarak hipofizden salınan iki hormon düzenler. Bunlar folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH)'dur. LH, Leydig hücrelerine etki ederek bu hücrelerden testosteron üretilmesine neden olur. FSH ise spermatogenez başlatır. FSH ve LH'nın salınımı ise gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) tarafından kontrol edilir. LH, testislerdeki Leydig hücrelerini uyarak testosteron salınımına yol açmaktadır. FSH'nın Sertoli hücreleri üzerinde etkili olduğu ve adenilat siklazı uyarak cAMP düzeylerini arttırdığı bilinmektedir. FSH ayrıca seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sentezini ve salgısını da uyandır. FSH sertoli hücrelerini uyarak başta SHBG ve inhibin olmak üzere onlarca molekülün salgılanmasına yol açarak spermatogenezin başlatılması ve devam ettirilmesinde rol oynamaktadır (9).

Normal erkeklerde artan VKİ, azalmış serum seks hormonları, SHBG, testosteron, inhibin B ve FSH düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (10). Bir meta-analizde VKİ ile serum testosteron ve SHBG arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (11). VKİ'yi yüksek erkeklerde fazla sentezlenen insülinin hepatik globülini inhibe ettiği düşünülmektedir (12).

Erkek obezitesi ve temel semen analizi

Tablo 1'de erkek obezitesinin temel sperm parametreleri (sperm konsantrasyonu, sperm motilitesi ve morfoloji) üzerine etkilerini bildiren çalışmalar toplu olarak verilmiştir (13-14). Tabloda yer alan 23 çalışmadan 15'i erkek obezitesinin sperm konsantrasyonunu azalttığını bildirmiştir (15-29). Sekiz çalışmada ise sperm konsantrasyonunun obeziteden etkilenmediği bildirilmiştir (10,30-36).

2139 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada erkek obe-

Tablo 1: Paternal obezite ve sperm parametrelerini araştıran çalışmaların özeti

	Konsantrasyon	Motilite	Morfoloji
Strain ve ark (1982)	azalır	değişiklik yok	belirtilmemiş
Jensen ve ark (2004)	azalır	değişiklik yok	azalır
Magnusdottir ve ark (2005)	azalır	azalır	belirtilmemiş
Fejes ve ark (2005)	azalır	değişiklik yok	değişiklik yok
Koloszar ve ark (2005)	azalır	belirtilmemiş	belirtilmemiş
Kort ve ark (2006)	azalır	azalır	azalır
Qin ve ark (2007)	değişiklik yok	değişiklik yok	değişiklik yok
Hammoud ve ark (2008)	azalır	azalır	azalır
Pauli ve ark (2008)	değişiklik yok	değişiklik yok	değişiklik yok
Aggerholm ve ark (2008)	değişiklik yok	değişiklik yok	değişiklik yok
Nicopoulou ve ark (2009)	azalır	belirtilmemiş	belirtilmemiş
Hofny ve ark (2009)	azalır	azalır	azalır
Stewart ve ark (2009)	azalır	belirtilmemiş	belirtilmemiş
Kriegel ve ark (2009)	değişiklik yok	değişiklik yok	azalır
Chavarro ve ark (2010)	değişiklik yok	değişiklik yok	değişiklik yok
Sekhvat ve ark (2010)	azalır	azalır	belirtilmemiş
Paasch ve ark (2010)	azalır	değişiklik yok	azalır
Shayeb ve ark (2011)	değişiklik yok	değişiklik yok	azalır
Tunc ve ark (2011)	azalır	değişiklik yok	değişiklik yok
Rybar ve ark (2011)	değişiklik yok	değişiklik yok	değişiklik yok
Bakos ve ark (2011)	azalır	azalır	değişiklik yok
Fariello ve ark (2012)	değişiklik yok	azalır	değişiklik yok
Sermondade ve ark (2012)	azalır	belirtilmemiş	belirtilmemiş

zitesi ile sperm konsantrasyonu arasında ilişki görülmemiştir. Bu çalışmanın kısıtlayıcı yönü VKI' nin ölçülmemiş olup anamnezle öğrenilmiş olmasıdır (31). 2010 yılında yapılmış bir meta-analiz çalışmasında da erkek obezitesi ile sperm konsantrasyonu arasında ilişki saptamamıştır (11). 2012 yılında yapılan güncel bir çalışmada ise obezitenin azospermi ve oligospermi olasılığını arttırdığı ileri sürülmüştür (29).

Erkek obezitesi ile sperm motilitesi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yirmi üç çalışmadan 7'si sperm motilitesinin, erkek obezitesi ile ilişkili olarak azaldığını göstermektedir (17,20,21,23,25,28,36). Ancak 12 çalışmada erkek obezitesi ile sperm motilitesi arasında ilişki saptamamıştır (10,15,16,18,26,27,30-35). Bu çelişki seçilen popülasyonla veya motiliteyi belirlemek için kullanılan yöntemle ilişkili olabilir. Yirmi üç çalışmadan 7'si sperm morfolojisinin, erkek obezitesi ile ilişkili olarak azaldığını göstermektedir (16,20,21,23,26,32,34). Ancak 9 çalışmada sperm morfolojisinin obeziteden etkilendiği bildirilmiştir (10,18,27,28,30,31,33,35,36).

Erkek obezitesi ve sperm DNA hasarı

Sperm parametreleri erkek infertilitesinde önemli ölçütlerdir. Ancak spermin moleküler yapısının ve içe-

riğinin sağlıklı gebelikler için önem taşıdığı görüşü gün geçtikçe artmaktadır. Sperm DNA bütünlüğü, başarılı fertilizasyon ve normal embriyonik gelişim için önemlidir. DNA hasarlı spermle başarılı gebelikler arasında negatif bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (37-38).

Erkek obezitesinin temel semen parametrelerine etkisi ve DNA hasarının birlikte değerlendirildiği iki çalışmada erkek obezitesi ile spermdeki DNA hasar düzeyinde artış arasında ilişki saptanmıştır (20,33).

Erkek infertilitesine neden olan pek çok genetik faktör olduğu bilinmektedir. Genetik defektlerle bilinen bazı obezite sendromları hem obeziteden hem de spermatogenezden sorumlu tek gen fonksiyon kaybına bağlı olarak özellikle erkek infertilitesi ile ilişkili bulunmuştur. (örneğin Alström sendromunda Alms 1 geni) (39-40). Benzer olarak kromozomal bölgedeki (15q11-q13) birkaç gen hem obeziteye hem de defektif spermatogenez (örneğin Prader-Willi sendromu ve Angelman sendromları) yol açmaktadır (41). Ayrıca sigara içimi gibi pek çok yaşam stili faktörleri sperm fonksiyonunu bozmakta ve bu nedenle bu tür çalışmaların analizlerini zorlaştırmaktadır. Bugüne kadar obezitenin fertilite üzerine etkisini direk araştıran kontrollü hayvan modeli çalışmalarının azlığı da bu konudaki çelişkilere yol açmaktadır.

Hayvan çalışmaları

Erkek obezitesi ile sperm parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda hayvan çalışması bulunmaktadır. Obez erkek farelerde sperm motilitelerinde azalma saptanmıştır. Çalışmada şaşırtıcı olan bu farelerin sadece obez olmayıp aynı zamanda göreceli yaşlı olmalarıydı ve bu fareler daha yüksek serum glukoz düzeyleri, hiperinsülinemi ve leptin direncine sahipti. Obeziteden çok bu değişikliklerin sperm motilitesinde etkili olabileceği düşünülmüştür (42).

Ratlarla yapılmış diğer bir çalışmada ise obezitenin sperm motilitesini azaltabileceği ancak diğer sperm parametrelerini etkilemediği bildirilmiştir (43).

Farelerde paternal obezitenin ilk klivajdan başlayarak preimplantasyon periyodu boyunca gecikmiş embriyo gelişimine neden olduğu görülmüştür (44-45).

Paternal obezitenin embriyo gelişimine ve gebelik sonuçlarına etkisi

Maternal obezitenin yeni doğan ve gebelik üzerine etkileri hem hayvan modellerinde hem insanda araştırılmıştır. Ancak paternal obezitenin embriyo gelişimi ve gebelik üzerine etkileri konusunda çok az çalışma vardır.

Embriyo gelişimi üzerine paternal etkisi en çok çalışılan konu sıcaklıktır. Rodentlerde diyabet, hafif skrotal sıcaklık stresi, paternal sıcaklık stresi ve insanlarda ilerlemiş erkek yaşı ile ilgili olarak normal preimplante embriyo gelişiminde gecikme bildirilmiştir (46-49).

Farelerde paternal sıcaklık stresiyle embriyo kalitesi arasındaki ilişki araştırılmış ve çalışmada blastosist hücre sayısında azalma görülmüştür (50).

Farelerde erkek obezitesinin preimplante embriyo gelişimi ve kalitesi üzerine etkisini araştıran da çok az çalışma vardır. DNA hasarlı spermi olan hayvan modelleri ile

yapılan bazı çalışmalarda in vitro fertilizasyon veya intrasi-toplazmik sperm enjeksiyonu sonrası embriyo gelişimine bakılmıştır. Örneğin radyasyona maruz kalmış sığır spermelerinde fertilizasyonun bozulmadığı ancak ikinci veya üçüncü klivajda embriyolarda artan apoptozla blastosiste gelişim aşamasının bloke olduğu görülmüştür (51).

Ayrıca radyasyona maruz kalmış veya dondurulmuş çözülmüş fare spermelerinin zigotlarının bölündüğü ve erkek klivaj aşamalarına kadar normal gelişim gösterdiği bildirilmiştir. Ancak dondurulmuş çözülmüş spermelerle implantasyon oranının düştüğü saptanmıştır ve artan radyasyona maruziyetle fetal gelişimde doza bağlı olarak gerileme görülmüştür (52-53).

Ayrıca farelerde intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunu takiben DNA hasarlı dondurulmuş çözülmüş sperm kullanımının, yetişkin çağa gelmiş yavrularda anormal büyüme, erken yaşlanma, anormal davranış ve mezenşimal tümörler gibi sorunlara yol açabileceği düşünülmektedir (54).

İnsanlarda DNA fragmantasyonu veya hasarının blastosiste gidiş sürecinde kötü gelişim, azalmış postimplantasyon gelişimi ve azalmış gebelik oranları ile ilişkili olduğuna dair önemli kanıtlar vardır (55-57). Paternal VKİ ile erken embriyo gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bir başka çalışmada, artan paternal VKİ ile blastosist gelişiminde, klinik gebelik oranlarında ve canlı doğum sayısında azalma bildirilmiştir (58).

Günümüzdeki çalışmalar, paternal obezitenin fertilité üzerine olumsuz etkileriyle ilgili soruları kısmen aydınlatmaktadır. Ancak bu etkilerle ilgili mekanizmaların tam olarak aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Sonuç olarak obezite erkek infertilitesini etkileyen bir faktördür. Obezitenin önlenmesi veya tedavi edilmesi erkek infertilitesi üzerindeki negatif etkileri ortadan kaldıracaktır.

Kaynaklar:

1. Merzenich H, Zeeb H, Blettner M. Decreasing sperm quality: a global problem?. *BMC Public Health*.2010;10: 24.
2. Aitken RJ. Failing sperm counts twenty years on: where are we now?. *Asian Journal of Andrology*. 2013;15: 204-207.
3. Deng K, Liu Z, Lin Y, Mu D, Chen X, Li J, Li N, Deng Y, Li X, Wang Y, Li S, Zhu J. Periconceptual paternal smoking and the risk of congenital heart defects: a case-control study. *Birth Defects Research (Part A)*. 2013;97: 210-216.
4. Hubert A, Szöke A, Leboyer M, Schürhoff F. Influence of paternal age in schizophrenia. 2011;37(3): 199-206.
5. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Långström N, Lichtenstein P, McGrath JJ, Hultman CM. Autism risk across generations: a population-based study of advancing grandpaternal and paternal age. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(5): 516-521.
6. Li L, Law C, Lo Conte, Power, C. Intergenerational influences on childhood body mass index: the effect of parental body mass index trajectories. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(2) 551 - 557.
7. Linabery AM, Nahhas RW, Johnson W, Choh AC, Towne B, Odegaard AO, Czerwinski SA, Demerath EW. Stronger influence of maternal than paternal obesity on infant and early childhood body mass index: the Fels Longitudinal Study. *Pediatr Obes*. 2013; 8(3):159-169.

8. Nguyen RHN, Wilcox AJ, Skjærven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Human Reproduction*. 2007; 22(9): 2488–2493.
9. De Kretser DM, Meihardt A, Meehan T, Phillips DJ, O'Bryan MK, Loveland KA. The roles of inhibin related peptides in gonadal function. *Mol Cell Endocrinol*. 2000; 161(1-2): 43–46.
10. Pauli EM, Legro RS, Demers LM, Kunselman AR, Dodson WC, Lee PA. Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men. *Fertil Steril*. 2008;90(2): 346–351.
11. Mac Donald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. 2010; *Hum Reprod Update*; 6(3): 293–311.
12. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007; 14(6): 482–487.
13. Hammoud AO, Meikle AW, Reis LO, Gibson M, Peterson CM, Carrell DT. Obesity and male infertility: a practical approach. *Semin Reprod Med*. 2012; 30(6):486–495.
14. Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis* 2012;24:1–11.
15. Strain GW, Zumoff B, Kream J, Strain JJ, Deucher R, Rosenfeld RS, Levin J, Fukushima DK. Mild Hypogonadotropic hypogonadism in obese men. *Metabolism*. 1982;31(9):871–875.
16. Jensen TK, Andersson A-M, Jørgensen N, Andersen A-G, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*. 2004;82(4): 863–870.
17. Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S, Heimisdottir M, Olafsdottir K. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod*. 2005;20(1):208–215.
18. Fejes I, Koloszar S, Szöllosi J, Závaczki Z, Pál A. Is semen quality affected by male body fat distribution? *Andrologia*. 2005;37(5):155–159.
19. Koloszar S, Fejes I, Závaczki Z, Daru J, Szöllosi J, Pál A. Effect of body weight on sperm concentration in normozoospermic males. *Arch Androl*. 2005;51(4):299–304.
20. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, Roudebush WE. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl*. 2006;27: 450–452.
21. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carell DT, Meikle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril*. 2008b;90: 2222–2225.
22. Nicopoulou SC, Alexiou M, Michalakos K, Ilias I, Venaki E, Koukkou E, Mitios G, Billa E, Adamopoulos DA. Body mass index vis-à-vis total sperm count in attendees of a single andrology clinic. *Fertil Steril*. 2009;92(3):1016–1017.
23. Hofny ER, Ali ME, Abdel-Hafez HZ, Kamal Eel-D, Mohamed EE, Abd El-Azeem HG, Mostafa T. Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertil Steril*. 2010;94(2): 581–584.
24. Stewart TM, Liu DY, Garrett C, Jørgensen N, Brown EH, Baker HW. Associations between andrological measures, hormones and semen quality in fertile Australian men: inverse relationship between obesity and sperm output. *Hum Reprod*. 2009;24(7):1561–1568.
25. Sekhavat L, Moein MR. The effect of male body mass index on sperm parameters. *Aging Male*. 2010;13(3):155–158.
26. Paasch U, Grunewald S, Kratzsch J, Glander HJ. Obesity and age affect male fertility potential. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2898–2901.
27. Tunc O, Bakos HW, Tremellen K. Impact of body mass index on seminal oxidative stress. *Andrologia*. 2011;43(2):121–128.
28. Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1700–1704.
29. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Lévy R, Czernichow S; Obesity-Fertility Collaborative Group. Obesity and increased risk for oligozoospermia and azoospermia. *Arch Intern Med*. 2012;172(5):440–442.
30. Qin D, Yuan W, Zhou W, Cui Y, Wu J, Gao E. Do reproductive hormones explain the association between body mass index and semen quality? 2007; *Asian J Androl*. 2007;9: 827–834.
31. Aggerholm AS, Thulstrup AM, Gunnar T, Ramlau-Hansen CH, Bonde JP. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile?. *Fertil Steril*. 2008;90(3): 619–626.
32. Kriegel TM, Heidenreich F, Kettner K, Pursche T, Hoflack B, Grunewald S, Poenicke K, Glander HJ, Paasch U. Identification of diabetes- and obesity-associated proteomic changes in human spermatozoa by difference gel electrophoresis. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(5):660–670.
33. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril*. 2010;93(7): 2222–2231.
34. Shayeb AG, Harrild K, Mathers E, Bhattacharya S. An exploration of the association between male body mass index and semen quality. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(6):717–723.
35. Rybar R, Kopecka V, Prinosilova P, Markova P, Rubes J. Male obesity and age in relationship to semen parameters and sperm chromatin integrity. *Andrologia*. 2011;43(4):286–291.
36. Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, Cedenho AP, Bertolla RP, Fraietta R. Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity. *BJU Int*. 2012;110(6):863–867.
37. Kumar K, Deka D, Singh A, Mitra DK, Vanitha BR, Dada R. Reproductive value of DNA integrity analysis in idiopathic recurrent pregnancy loss following spontaneous conception. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(9): 861–867.
38. Thomson LK, Zieschang JA, Clark AM. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in sperm has a negative impact on clinical pregnancy rate in intrauterine insemination but not intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*. 2011;96(4):843–847.
39. Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2): 180–186.
40. Arsov T, Silva DG, O'Bryan MK, Sainsbury A, Lee NJ, Kennedy C, Manji SS, Nelms K, Liu C, Vinuesa CG, de Kretser DM, Goodnow CC, Petrovsky N. Fat aussie—a new Alström syndrome mouse showing a critical role for ALMS1 in obesity, diabetes, and spermatogenesis. *Mol Endocrinol*. 2006;20(7):1610–1622.
41. Buiting K, Grass S, Lich C, Gillissen-Kaesbach G, el-Maarri O, Horsthemke B. Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *Am J Hum Genet*. 2003;72(3):571–577.
42. Ghanayem BI, Bai R, Kissling GE, Travlos G, Hoffer U. Diet-induced obesity in male mice is associated with reduced fertility and potentiation of acrylamide-induced reproductive toxicity. *Biol Reprod*. 2010;82(1):96–104.
43. Fernandez CDB, Bellentani FF, Fernandes GSA, Perobelli JE, Favareto APA, Nascimento AF, Cicogna AC, Kempinas WDG. Diet-induced obesity in rats leads to a decrease in sperm motility. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011;9(32):1–10.
44. Bakos HW, Mitchell M, Setchell BP, Lane M. The effect of paternal diet induced obesity on sperm function and fertilisation in a mouse model. *International Journal of Andrology*. 2011;34(5): 402–410.
45. Mitchell M, Bakos HW, Lane M. Paternal diet induced obesity impairs embryo development and implantation in the mouse. *Fertil Steril*. 2011;95(4): 1349–1353.
46. Kim ST, Moley KH. Paternal effect on embryo quality in diabetic mice is related to poor sperm quality and associated with decreased glucose transporter expression. *Reproduction*. 2008;136(3):313–322.
47. Paul C, Murray AA, Spears N, Saunders PT. A single, mild, transient scrotal heat stress causes DNA damage, subfertility and impairs formation of blastocysts in mice. *Reproduction*. 2008;136(1):73–84.
48. Zhu B, Walker SK, Oakey H, Setchell BP, Maddocks S. Effect of paternal heat stress on the development in vitro of preimplantation embryos in the mouse. *Andrologia*. 2004;36(6): 384–394.
49. Luna M, Finkler E, Barritt J, Bar-Chama N, Sandler B, Copperman AB, Grunfeld L. Paternal age and assisted reproductive technology outcome in ovum recipients. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1772–1775.
50. Zhu BK, Setchell BP. Effects of paternal heat stress on the in vivo development of preimplantation embryos in the mouse. *Reprod Nutr Dev*. 2004;44(6):617–629.
51. Fatehi AN, Bevers MM, Schoevers E, Roelen BA, Colenbrander B, Gadella BM. DNA damage in bovine sperm does not block fertilization and early embryonic development but induces apoptosis after the first cleavages. *J Androl*. 2006;27(2):176–188.
52. Shimura T, Inoue M, Taga M, Shiraishi K, Uematsu N, Takei N, Yuan ZM, Shinohara T, Niwa O. p53-dependent S-phase damage checkpoint and pronuclear cross talk in mouse zygotes with X-irradiated sperm. *Mol Cell Biol*. 2002;22(7):2220–2228.

53. Pérez-Crespo M, Moreira P, Pintado B, Gutiérrez-Adán A. Factors from damaged sperm affect its DNA integrity and its ability to promote embryo implantation in mice. *J Androl.* 2008;29(1):47-54.
54. Fernández-Gonzalez R, Moreira PN, Pérez-Crespo M, Sánchez-Martín M, Ramirez MA, Pericuesta E, Bilbao A, Bermejo-Alvarez P, de Dios Hourcade J, de Fonseca FR, Gutiérrez-Adán A. Long-Term Effects of Mouse Intracytoplasmic Sperm Injection with DNA-Fragmented Sperm on Health and Behavior of Adult Offspring *Biol Reprod.* 2008;78(4) 761-772.
55. Bakos HW, Thompson JG, Feil D, Lane M. Sperm DNA damage is associated with assisted reproductive technology pregnancy. *Int J Androl.* 2007;31(5):518-526.
56. Borini A, Tarozzi N, Bizzaro D, Bonu MA, Fava L, Flamigni C, Coticchio G. Sperm DNA fragmentation: paternal effect on early post-implantation embryo development in ART. *Hum Reprod.* 2006;21(11):2876-2881.
57. Seli E, Gardner DK, Schoolcraft WB, Moffatt O, Sakkas D. Extent of nuclear DNA damage in ejaculated spermatozoa impacts on blastocyst development after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2004;82(2):378-383.
58. Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following reproductive technology. *Fertil Steril* 2011;95(5): 1700-1704.

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı", "Erkek İnfertilitesi", "Prostat hastalıkları" ve "Erkek Genital Sistemi Sorunları" ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 01.05.2013-15.08.2013 tarihleri arasında Pub-Med ve Ulakbim veri tabanı temel alınarak hazırlanmıştır. Bu listede yayını olmayan ve bu tarihten sonra uluslararası dergilerde yayını basılan araştırmacıların Türk Androloji Derneği sekreterliğine yayını künyelerini iletmeleri rica olunur.

- Afsar B. Relationship between total testosterone, cognitive function, depressive behavior, and sleep quality in chronic kidney disease patients not on dialysis. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(1):59-65.
- Ak M, Balıkcı A, Hacıomeroglu B, Zincir S, Cinar A, Congologlu E, Bozkurt A, Ozgen F, Ozsahin A. Quality of sexual life in men with obstructive sleep apnoea. *J Health Psychol*. 2013;18(2):245-51.
- Akin Y, Gulmez H, Ucar M, Yucel S. The effect of first dose of tamsulosin on flow rate and its predictive ability on the improvement of LUTS in men with BPH in the mid-term. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(1):45-51.
- Aksoy D, Solmaz V, Cevik B, Gencten Y, Erdemir F, Kurt SG. The evaluation of sexual dysfunction in male patients with migraine and tension type headache. *J Headache Pain*. 2013;14(1):46.
- Aktan G, Dogru-Abbasoglu S, Kucukgergin C, Kadioglu A, Ozdemirler-Erata G, Koçak-Toker N. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk? *Fertil Steril*. 2013;99(5):1211-5.
- Aliyazicioglu Y, Ozbek E, Ozcan L, Cakir SS, Dursun M. Lack of significant difference between internal spermatic vein and brachial vein ischemia modified albumin levels in patients with varicocele. *Arch Ital Urol Androl*. 2013;85(1):34-5.
- Altan O, Yücel B, Açıköz Z, Seremet C, Kösoğlu M, Turgan N, Özgönül AM. Apilamil reduces fear and advances sexual development in male broilers but has no effect on growth. *Br Poult Sci*. 2013;54(3):355-61.
- Arman A, Silay MS, Karatag T, Akman T, Tepeler A, Ersoz C, Akcay M. Circumcision during the phallic period: does it affect the psychosexual functions in adulthood? *Andrologia*. 2013 Feb 5. doi: 10.1111/and.12071. [Epub ahead of print]
- Aycan Z, Bas VN, Cetinkaya S, Yilmaz Agladioglu S, Tiryaki T. Prevalence and long-term follow-up outcomes of testicular adrenal rest tumours in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(5):667-72.
- Batmaz I, Sariyıldız MA, Dilek B, Inanir A, Demircan Z, Hatipoğlu N, Atar M, Cevik R. Sexuality of men with fibromyalgia: what are the factors that cause sexual dysfunction? *Rheumatol Int*. 2013;33(5):1265-70.
- Bodakçı MN, Bozkurt Y, Söylemez H, Hatipoğlu NK, Penbegül N, Atar M, Sancaktutar AA. Relationship between premature ejaculation and postcircumcisional mucosal cuff length. *Scand J Urol*. 2013 Jan 28. [Epub ahead of print]
- Bolu E, Sonmez A, Tapan S, Taslipinar A, Aydogdu A, Meric C, Basaran Y, Uckaya G, Serdar M, Kurt I, Azal O. HDL cholesterol subfractions and the effect of testosterone replacement in hypogonadism. *Horm Metab Res*. 2013;45(6):443-8.
- Bozkurt O, Bolat D, Demir O, Ucer O, Sahin A, Ozcift B, Pektaş A, Turan T, Gümüş BH, Can E, Bolukbasi A, Erol H, Esen A. Erectile function and late-onset hypogonadism symptoms related to lower urinary tract symptom severity in elderly men. *Asian J Androl*. 2013 Jul 1. doi: 10.1038/aja.2013.44. [Epub ahead of print]
- Bulus H, Dogan M, Tas A, Agladioglu K, Coskun A. The effects of Lichtenstein tension-free mesh hernia repair on testicular arterial perfusion and sexual functions. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125(3-4):96-9.
- Cam K, Muezzinoglu T, Aydemir O, Buyukalpelli R, Toktas G, Gemalmaz H. Development of a quality of life scale specific for patients with benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(2):339-46.
- Candemir M, Semiz S, Yonguc GN, Ozdemir MB, Abban-Mete G, Adiguzel E. Effect of testosterone propionate on hippocampal pyramidal neuron number in female rats. *Singapore Med J*. 2013;54(6):315-20.
- Canpolat U, Tokgözoğlu L, Aydin K, Dural M, Gürses KM, Yorgun H, Canpolat AG, Kaya EB, Kabakçı G, Usman A, Oto A, Aytemir K. Impaired aortic elastic properties in patients with adult-onset hypogonadism. *Blood Press*. 2013;22(2):114-9.
- Celik DB, Poyraz EC, Bingöl A, Idiman E, Ozakbas S, Kaya D. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: gender differences. *J Neurol Sci*. 2013;324(1-2):17-20.
- Damar E, Toklu Y, Tuncel A, Balci M, Aslan Y, Simsek S, Atan A. Does therapeutic dose of sildenafil citrate treatment lead to central serous chorioretinopathy in patients with erectile dysfunction? *Am J Mens Health*. 2013;7(5):439-43.
- Eltas A, Oguz F, Uslu MO, Akdemir E. The effect of periodontal treatment in improving erectile dysfunction: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2013;40(2):148-54.
- Firdolas F, Ogras MS, Ozan T, Onur R, Orhan I. In vitro examination of effects of hyperprolactinemia and hypoprolactinemia on seminal vesicle contractions. *Urology*. 2013;81(3):557-61.
- Gomez SS, Utkan T, Gacar N. Chronic administration of imipramine but not agomelatine and moclobemide affects the nitric relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *Eur J Pharmacol*. 2013 Jul 9. doi:pii: S0014-2999(13)00513-X. 10.1016/j.ejphar.2013.07.003. [Epub ahead of print]
- Gokce A, Halls F. Childhood enuresis is associated with shorter intravaginal ejaculatory latency time in healthy men. *J Urol*. 2013;189(6):2223-8.
- Gokce MI, Gülpinar O, Süer E, Mermerkaya M, Aydos K, Yaman O. Effect of performing varicocelelectomy before intracytoplasmic sperm injection on clinical outcomes in non-azoospermic males. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(2):367-72.
- Gul U, Yayıoğlu O, Kuzgunbay B, Sarturk C, Kayra MV, Ozkardes H. Do patients on alpha-blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia have better results after shockwave lithotripsy of urinary stones? *J Endourol*. 2013;27(5):612-6.
- Gur S, Ozkan U, Onder H, Tekbas G, Oguzkurt L. The effect of endovascular revascularization of common iliac artery occlusions on erectile function. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(1):84-9.
- Gur S, Sikka SC, Abdel-Mageed AB, Abd Elmageed ZY, Rezk B, Pankey E, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Imatinib Mesylate (Gleevec) Induces Human Corpus Cavemosum Relaxation by Inhibiting Receptor Tyrosine Kinases (RTKs): Identification of New RTK Targets. *Urology*. 2013 Jul 13. doi:pii: S0090-4295(13)00507-4. 10.1016/j.urology.2013.04.030. [Epub ahead of print].
- Inci M, Saril B, Davarci M, Yalcinkaya FR, Rifaioğlu MM, Davran R, Arica S, Motor S, Demirbaş O. Relationship between endothelial dysfunction and nocturia with benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol*. 2013 Jan 17. [Epub ahead of print]
- Isik M, Kiliç L, Doğan I. Recurrent uveitis due to sildenafil usage in a patient with Behçet's disease. *Rheumatol Int*. 2013;33(3):803.
- Kanter M, Aktas C, Erboğa M. Heat stress decreases testicular germ cell proliferation and increases apoptosis in short term: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Toxicol Ind Health*. 2013;29(2):99-113.
- Koc G, Yilmaz Y, Un S, Akbay K, Akdeniz F. The effect of alpha blockers on uroflowmetric parameters in different voiding positions. *Can Urol Assoc J*. 2013;7(5-6):E329-32.
- Koçak AY, Akay BN, Heper AO. Sildenafil-induced pigmented purpuric dermatosis. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013;32(1):91-2.
- Kökçam SS, Tekin S, Kartal A, Ayaz M, Sahin M, Acar F, Cakir M, Kucukbagriçak Y. Effect of sex steroids on soleus muscle response in hypocalcemic medium (in vitro). *J Surg Res*. 2013 Mar 13. doi:pii: S0022-4804(13)00106-6. 10.1016/j.jss.2013.02.029. [Epub ahead of print]
- Oguz F, Ciftci O, Aydin M, Timurkaan N, Beytur A, Altintas R, Parlakpinar H. Aminoguanidine prevents testicular damage-induced-2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in male rats. *Andrologia*. 2013;45(4):225-31.
- Oguz F, Eltas A, Beytur A, Akdemir E, Uslu MO, Güneş A. Is there a relationship between chronic periodontitis and erectile dysfunction? *J Sex Med*. 2013;10(3):838-43.
- Ortaç M, Çayan S, Çalişkan MK, Yaman MO, Okutucu TM, Semerci MB, Altay AB, Balbay MD, Özcan MF, Kadioglu A. Efficacy and tolerability of udenafil in Turkish men with erectile dysfunction of psychogenic and organic aetiology: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Andrology*. 2013;1(4):549-55.
- Ozcan O, Malkoc E, Cosar A, Ipcioğlu OM, Gultepe M, Muftuoğlu T, Hira S, Ates F. Prolidase enzyme activity in varicose venous walls related to sperm count in patients with varicocele. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73(2):97-101.
- Oztekci CV, Gur S, Abdulkadir NA, Kartal M, Karabakan M, Akdemir AO, Gökkyaya CS, Cetinkaya M. Analysis of pomegranate juice components in rat corpora cavernosa relaxation. *Int J Impot Res*. 2013 Aug 1. doi: 10.1038/ijir.2013.33. [Epub ahead of print]
- Sagnak L, Ersoy H, Karakoyunlu N, Murat S, Ozok U, Topaloglu H, Ozturk U, Akdemir R. Evaluation of erectile dysfunction in permanent pacemaker implanted patients with cardiac rhythm disorder prediagnosis. *Scott Med J*. 2013;58(1):7-11.
- Sah C, Aridogan IA, Izol V, Erdogan S, Doran S. Effects of Long-term Administration of the Antiaging Hormone Dehydroepiandrosterone Sulfate on Rat Prostates and Testes as Androgen-Dependent Organs. *Korean J Urol*. 2013;54(3):199-203.
- Serefoglu E, Saitz TRRE. The prevalence of premature ejaculation and its clinical characteristics in Korean men according to different definitions. *Int J Impot Res*. 2013;25(4):160.
- Silay MS, Yesil G, Yildiz K, Kilincaslan H, Ozgen IT, Arman A. Congenital agenesis of scrotum and labia majora in siblings. *Urology*. 2013;81(2):421-3.
- Simsek A, Ozbek E, Oncu M. Effect of tadalafil and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A inhibitor statin on the haemodynamics of cavernous and brachial arteries. *Andrologia*. 2013 Aug 22. doi: 10.1111/and.12153. [Epub ahead of print]
- Soydan H, Ates F, Adayener C, Akyol I, Semiz UB, Malkoc E, Yilmaz O, Basoglu C, Baykal KV. Attention-deficit hyperactivity disorder in patients with premature ejaculation: a pilot study. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(1):77-81.
- Tarhan H, Can E, Akdeniz F, Akarken I, Cakmak O, Zorlu F. Relationship between circumcision scar thickness, postcircumcision mucosal cuff length measures and premature ejaculation. *Scand J Urol*. 2013;47(4):328-32.
- Tufan HA, Gencer B, Comez AT. Serum cortisol and testosterone levels in chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(3):677-80.
- Türkcu FM, Yüksel H, Şahin A, Murat M, Bozkurt Y, Çaça I. Central serous chorioretinopathy due to tadalafil use. *Int Ophthalmol*. 2013;33(2):177-80.
- Türkcu FM, Yüksel H, Şahin A, Murat M, Bozkurt Y, Çaça I. Central serous chorioretinopathy due to tadalafil use. *Int Ophthalmol*. 2013;33(2):177-80.
- Ucak S, Basat O, Karatemiz C. Functional and nutritional state in elderly men with compensated hypogonadism. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):433-6.
- Umul M, Semerci B, Umul A, Ceylan N, Mammadov R, Turna B. Relationship between Erectile Dysfunction and Silent Coronary Artery Disease: Detection with Multidetector Computed Tomography Coronary Angiography. *Urol Int*. 2013 Aug 6. [Epub ahead of print]
- Uygur R, Yagmurca M, Alkoc OA, Genc A, Songur A, Uçok K, Ozen OA. Effects of quercetin and fish n-3 fatty acids on testicular injury induced by ethanol in rats. *Andrologia*. 2013 Mar 12. doi: 10.1111/and.12085. [Epub ahead of print]
- Uzun H, Ogullar S, Unal H, Zorba OLU, Yazar S, Kalkan M. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with benign prostate hyperplasia in men and with overactive bladder in women. *Scand J Urol*. 2013 Mar 26. [Epub ahead of print]
- Yazici CM, Sarifakioglu B, Guzelant A, Turker P, Ates O. An unresolved discussion: presence of premature ejaculation and erectile dysfunction in lumbar disc hernia. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(3):659-67.
- Yıldırım D, Bozkurt IH, Gürses B, Cırakoglu A. A new parameter in the diagnosis of vascular erectile dysfunction with penile Doppler ultrasound: cavernous artery ondulation index. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(10):1382-8.
- Yıldız C, Mullen B, Jarvi K, Mckerlie C, Lo KC. Effect of different cryoprotectant agents on spermatogenesis efficiency in cryopreserved and grafted neonatal mouse testicular tissue. *Cryobiology*. 2013;67(1):70-5.
- Yüce A, Türk G, Ceribaşı S, Sönmez M, Ciftçi M, Güvenç M. Effects of cinnamon (Cinnamomum zeylanicum) bark oil on testicular antioxidant values, apoptotic germ cell and sperm quality. *Andrologia*. 2013;45(4):248-55.

5-7 Eylül 2013 Jachranka, Polonya	43 rd National Congress of the Polish Urological Association	www.pturol.org.pl
8-12 Eylül 2013 Vancouver, Kanada	33 rd Congress of the Société Internationale d'Urologie (SIU)	www.siu-urology.org/
13-18 Eylül 2013 Prag, Çek Cumhuriyeti	11 th European Urology Residents Education Programme (EUREP)	eurep.uroweb.org/
13-14 Eylül 2013 Liverpool, İngiltere	35 th Annual British Andrology Society Meeting	www.britishandrology.org.uk/meetings
13-14 Eylül 2013 Londra, İngiltere	3 rd Joint Meeting of the EAU Section of Genito-Urinary Reconstructive Surgeons (ESGURS) and the EAU Section of Andrological Urology (ESAU)	esgurs-esau.uroweb.org
19-21 Eylül 2013 Floransa, İtalya	5 th Florence-Utah Symposium on Genetics of Male Infertility	www.florenceutah-genetics.org
21-23 Eylül 2013 Porte Alegre	21 st Congress Of The World Association For Sexual Health (WAS)	www.worldsexology.org
25-28 Eylül 2013 Dressden, Almanya	65 th Congress of der German Society of Urology (DGU)	www.dgu-kongress.de/index.php?id=571&L=2
4-6 Ekim 2013 Prag, Çek Cumhuriyeti	13 th Central European Meeting (CEM)	cem2013.uroweb.org/
3-5 Ekim 2013 Kahire, Mısır	2 nd Biennial Meeting Of The Middle East Society For Sexual Medicine (MESSM)	www.messm.org
5-8 Ekim 2013 Riccione, İtalya	86 th Annual Meeting of the Società Italiana di Urologia (SIU)	www.siu.it
16-19 Ekim 2013 Pekin, Çin	20 th Annual meeting of the Chinese Urological Association (CUA 2013)	www.cuan.cn
24-26 Ekim 2013 Eger, Macaristan	National congress of the Hungarian Association Urology	E-mail: tothgyorgydr@gmail.com
30 Ekim-1 Kasım 2013 Karlsbad, Çek Cumhuriyeti	National congress of the Czech Urological Society	E-mail: horam@mplzen.cz
31 Ekim- 3 Kasım 2013 Antalya, Türkiye	Büyük Üroloji Buluşması	www.uroturk.org.tr
31 Ekim-2 Kasım Amman, Ürdün	8 th International conference of the Jordanian Association of Urological Surgeons (JAUS)	khalidoun_gharaibeh@yahoo.com
1-3 Kasım 2013 Selanik, Yunanistan	9 th South Eastern European Meeting (SEEM)	seem.uroweb.org/
20-21 Kasım 2013 Durban, G. Afrika	2 nd Biennial Meeting Of The African Society For Sexual Medicine (ASSM)	www.assmweb.org
20-23 Kasım 2013 Paris, Fransa	107 th National Congress of the French Association of Urology	http://www.urofrance.org/congres-et-formations.html
21-24 Kasım 2013 New Orleans, ABD	Fall Meeting Of The Sexual Medicine Society Of North America (SMSNA)	www.smsna.org
2-6 Aralık 2013 Sharm El-Sheikh, Mısır	National congress of the Egyptian Association of Urology	meissal@link.net
29 Ocak-2 Şubat 2014 İstanbul, Türkiye	16 th Congress of the European Society for Sexual Medicine (ESSM)	www.essm.org
20-23 Şubat 2014 San Diego, ABD	ISSWSH 2014 Annual Meeting	E-mail: info@isswsh.org

Erkek vücut kitle indeksinin embriyo kalitesi ve in vitro fertilizasyon uygulanan çiftlerdeki klinik sonuçlarla ilişkisi

Colaci DS, Afeiche M, Gaskins AJ, Wright DL, Toth TL, Tanrikut Ç, Hauser R, Chavarro JE
Fertility and Sterility Vol. 98, No. 5, November 2012, 1193-1199

Obezitenin her cinsten de üreme sağlığı üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma vardır. Yardımcı üreme tekniği kullanılan kadınlarda aşırı kilo düşük gebelik ve canlı doğum oranları, az sayıda normal fertilize ovum ve yüksek doz gonadotropin gerekliliği ile ilişkili bulunmuştur. Obezitenin erkek üreme fonksiyonları üzerine negatif etkisi bilinmektedir. Erkek vücut kitle indeksinin (VKİ) androjen seviyeleri ile ters orantılı, östrojen seviyeleri ile doğru orantılı olduğu ve bunun sonucunda da hipogonadotropik hiperöstrojenik hipoandrojenemiye yol açtığı gösterilmiştir. Buna ek olarak erkeklerde fazla kilo ve obezite daha düşük semen kalitesi, daha yüksek sperm DNA hasarı ve infertilite ile ilişkili bulunmuştur. Ancak erkeklerde VKİ ile yardımcı üreme tekniklerinin sonuçları arasındaki ilişki detaylı olarak incelenmemiştir.

Bu çalışmada in vitro fertilizasyon (IVF) uygulanan çiftlerde erkek VKİ'nin fertilizasyon oranı, erken embriyo kalitesi ve klinik sonuçlarla ilişkisi araştırılmıştır. Aralık 2004 ve Mart 2011 tarihleri arasında 18-55 yaş arasında, vazektomi öyküsü olmayan, yardımcı üreme tekniği uygulanan çiftlerden 114 erkek partner çalışmaya dahil edilmiştir. Erkekler Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre: 18,5-24,9 kg/m² (normal), 25-29,9 kg/m² (fazla kilolu), >30kg/m² (obez) olmak üzere 3 kategoriye ayrılmıştır. Toplam 114 çiftte fertilizasyon oranları, embriyo kalitesi, implantasyon oranı, klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranları karşılaştırılmıştır. Konvansiyonel IVF döngülerinde fertilizasyon oranı obez erkeklerin eşlerinde normal kilolu

erkeklerin eşlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Erkek VKİ ile 3.günde düşük kaliteli embriyo oranı, yavaş embriyo klivaj oranı veya hızlandırılmış embriyo klivaj oranı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır. Pozitif beta-hCG oranı, klinik gebelik oranı, embriyo transferi başına canlı doğum oranının erkek VKİ ile ilişkisiz olduğu tespit edilmiştir. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılan çiftler arasında canlı doğum oranı, obez erkek partneri olan çiftlerde, normal VKİ'ne sahip erkeklere göre %84 daha düşük bulunmuştur. Sonuçlar erkek ve kadın yaşı, 3. Gün FSH düzeyi, infertilite tanısı, sitümilasyon protokolü ve kadın VKİ'ne göre düzeltilerek değerlendirilmiştir. Bilgi dahilinde konuyla ilgili literatürde 3 makale bulunmaktadır; ancak sadece yazarların çalışmasında istatistiksel karşılaştırma bulguları etkileyebilecek kadın faktörleri göz önünde bulundurularak yapılmıştır ve bu çalışmanın sonuçlarını kuvvetlendirmektedir. Bu bulgular ICSI yapılan çiftlerde erkek obezitesinin canlı doğum oranı üzerine zararlı etkisi olduğunu düşündürmektedir. Sonuçlar, infertilite tanısı almış çiftlerden elde edildiği için genel popülasyon için bir hüküm vermek mümkün değildir. Ancak yardımcı üreme tekniği kullanılacak olan çiftlerden obez ve fazla kilolu olan erkek partnerlerin kilo vermesinin sonucu pozitif yönde etkileyebileceği düşünülmektedir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Orhan Ünal Zorba, Dr. Selim Yazar
Rize Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Mikrobelerin alımı yaşlı erkeklerde artmış sperm DNA kalitesi ile ilişkilidir

Schmid TE, Eskenazi B, Marchetti F, Young S, Weldon RH, Baumgartner A, Anderson D, Wyrobek AJ. *Fertility and Sterility* 2012 Nov; 98(5):1130-7

Otuzbeş yaş üstü erkeklerin çocuk sahibi olma trendindeki artış, yaşa bağlı olarak artmış anormal hamilelikler ve doğum defektleri konusunda halk sağlığı açısından endişe uyandırmaktadır. Erkek doğurganlığının yaşla azaldığı bilinmektedir, fakat ilerleyen yaşlara kadar spermatogenez iyi bir şekilde devam etmektedir ve ileri yaşlardaki erkeklerin sağlıklı çocukları olmaktadır. Buna rağmen ilerleyen erkek yaşı düşük semen kalitesi, yapısal anormallikler içeren sperm sıklığında, sperm DNA fragmentasyonunda ve akondroplazi gen mutasyonları taşıyan sperm sıklığında artış ile beraber seyretmektedir. Ek olarak artan yaşla sperm DNA zincir hasarı ilişkilidir. Sperm genomunda yaşlanmanın neden olduğu zararlı etkilere karşı, hayat sitili ve diyetin koruyucu etkisini araştıran herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Antioksidan ve yine antioksidan açısından zengin olan meyve ve sebze ile yapılan diyet takviyesinin in vivo olarak oksidatif DNA hasar miktarını, DNA kırılmalarını ve insan lökositlerinde DNA oksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir. İn vitro olarak Vitamin C'nin (askorbik asit) reaktif oksijen türlerinin toplayıcısı olduğu ve spermde oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Laboratuvarımız tarafından yapılan çalışmada antioksidan alımının daha iyi semen kalitesi ve özellikle daha iyi motiliteyle beraber olduğu ve yüksek oranda folat alan erkeklerde daha az oranda kromozom X, Y ve 21 açısından anöploid sperm oluştuğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan antioksidan alımı ile DNA fragmentasyonu arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Bu çalışmada daha önce sperm Comet testi kullanılarak yaşla beraber artan sperm DNA hasarının olduğu bildirilmiş olan sağlıklı, sigara içmeyen bir erkek popülasyonu iki soruya cevap bulmak amacıyla kullanılmıştır: 1) Mikrobelerin alımı, sperm Comet testi (alkalin ve nötral versiyonları) ile tespit edilen sperm DNA hasarının her iki alt tipi ile ilişkili midir? 2) Mikrobelerin alımı daha önce tespit edilmiş olan yaşa bağlı hasar artışlarını değiştirebilir mi?

Comet testinin alkalin versiyonunun çift zincir kırılmalarını (DSB), tek zincir kırılmalarını (SSB) ve alkali-labil bölgeleri (ALS) tespit ettiği; nötral versiyonun ise dominant olarak DSB ve daha az oranda SSB'leri tespit ettiği düşünülmektedir.

Çalışma grubu; Kaliforniya spermin üzerine yaş ve genetiğin etkileri (AGES) adlı çalışma için seçilmiş, yaşları 22-80 arasında değişen 80 sağlıklı, gönüllü erkekten oluşmaktadır. İlk taramada fertilitite veya reproduktivite problemleri yaşamakta olan, son 6 ayda sigara içmiş, vazektomi geçirmiş, inmemiş testis veya prostat kanseri hikayesi olan, kanser tedavisi olarak kemoterapi veya radyasyon tedavisi almış, daha önce sıfır sperm sayısına sahip semen analizi olanlar çalışmadan çıkarıldı. 20 ile 70 yaşları arasında olan, her dekattan en az 15 erkek ve ek olarak 70 yaşından büyük erkekler de çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada her uygun katılımcıya bir soru anketi, semen toplama talimatları, steril bir kap ve koruyucu termos posta ile gönderilmiştir. Ayrıca katılımcılara diyetle ve ek olarak aldıkları günlük ortalama vitamin miktarını tahmin etmek üzere, 100 maddelik modifiye blok gıda tüketim sıklığı anketi gönderilmiştir. Sperm örnekleri, bilgisayarlı görüntü analiz sistemi (Comet 3.0; Kinetik Görüntüleme) kullanılarak kuyruk DNA oranı ve kuyruk momenti benzeri diğer parametreler hesaplanarak incelenmiştir.

Katılımcılar günlük C vitamini, E vitamini, β-karoten, folat, çinko ve antioksidan karışımı alımına göre; düşük, orta ve yüksek miktarda alan gruplar olmak üzere sınıflandırılmıştır. Günlük C vitamini alımı olarak (459 - 3.370 mg/dl) yüksek grupta bulunan erkeklerde anlamlı olarak %16 oranında daha az DNA hasarı tespit edilmiştir. E vitamini alanlarda, yüksek grupta düşük gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha düşük sperm DNA hasarı bulunmuştur. Antioksidan karışımı (C vitamini, E vitamini, β-karoten) alanlardan yüksek grupta düşük gruba göre sperm DNA hasarında azalma tespit edilmiştir. Tek

başına β -karoten ile sperm DNA hasarı arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Yüksek miktarda folat alan grupta düşük gruba göre sperm DNA hasarı, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük bulunmuştur. Yüksek miktarda çinko alan grupta, düşük gruba göre anlamlı olarak daha düşük sperm DNA hasarı tespit edilmiştir. Yaş da tek başına önemli bir faktör olup, besin alımı yaşla ilişkili olan sperm DNA hasarını ortadan kaldıramaz. Yapılan incelemelerde vitamin C, E, çinko ve folat (β -karoten hariç) alımı açısından en düşük olan erkek grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında, bu grupta en yüksek oranda sperm DNA hasarı tespit edilmiştir. Sadece folat için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Bu bulgular ışığında ilerleyen yaşa bağlı olarak DNA zincir hasar riski yüksek olan erkeklerde, yüksek seviyede antioksidan ve mikrobesein içeren bir diyet DNA hasarlı sperm oluşturma riskini azaltabilir. Yüksek oranda antioksidan (vitamin C, vitamin E, folat) ve mikrobesein tüketen erkekler ortalama olarak daha az oranda DNA hasarı olan sperm üretmektedir ve bu koruyucu etki yaşlı erkeklerde daha belirgindir. Mikrobeseinleri yüksek oranda tüketen

yaşlı erkeklerdeki reproduktif ve kalıtsal etkiler henüz araştırılmamıştır. Bu çalışmanın bulguları yaşlı babalarda artmış antioksidan alımının; fertilitiyi iyileştirip iyileştirmediyi, genetik olarak defektif hamilelik riskini azaltıp azaltmadığını ve daha sağlıklı çocukların doğumuna sebep olup olamayacağını araştırarak daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Çalışmanın verileri aynı zamanda yüksek oranda antioksidan ve mikrobesein alımını da içeren hayat stili unsurlarının, germ ve somatik hücreleri yaşa bağlı DNA hasarından koruyup koruyamayacağı sorusunu da gündeme getirmiştir.

Çocuk sahibi olmayı planlayan yaşlı erkek popülasyonunda, sperm DNA kalitesini arttırmak amacıyla antioksidan ve vitaminlerden zengin bir diyet önerilmesi yapılan bu çalışma ve sonuçları doğrultusunda mantıklı bir seçenek olacaktır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Ersagun Karagüzel

**Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı**

Rapamisin ve erkek infertilitesi: Literatürdeki yeni bulgulara kısa bir bakış

Arş. Gör. Pınar Şahin, Doç. Dr. Çiler Çelik-Özenci
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Spermatogenez hücre proliferasyonu ve farklanmasını içeren karmaşık bir süreçtir. Spermatogonyumlar bölünmeler geçirerek bir taraftan kök hücre havuzunun devamlılığını sağlarken, diğer taraftan farklanırlar. Farklanan spermatogonyumlar bir seri mitoz bölünmenin ardından mayoz bölünmeler geçiren spermatositleri, spermatositler de geçirdikleri mayoz bölünmeler sonucu yuvarlak spermatidleri oluşturmaktadırlar (1). Yuvarlak spermatidlerin spermiyogenez aşamasının ardından olgun sperm hücresi üretilmektedir. Spermatogenez sürecinin moleküler mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

mTOR (rapamisin memeli hedefi)

mTOR (rapamisin memeli hedefi) evrimsel olarak korunmuş, 289 kDa ağırlığında bir serin treonin kinazdır. mTOR çeşitli proteinlere bağlanarak, mTORC1 (mTOR kompleks 1) ve mTORC2 (mTOR kompleks 2) komplekslerini oluşturmaktadır (2). mTORC1 alt yolağında bulunan ökaryotik başlatma faktörü 4E (eIF4E)-bağlanma proteini 1 (4E-BP1) ve p70 ribozomal S6 Kinaz 1 (S6K1)'i fosforlayarak protein sentezini aktive etmektedir (2) (Şekil 1).

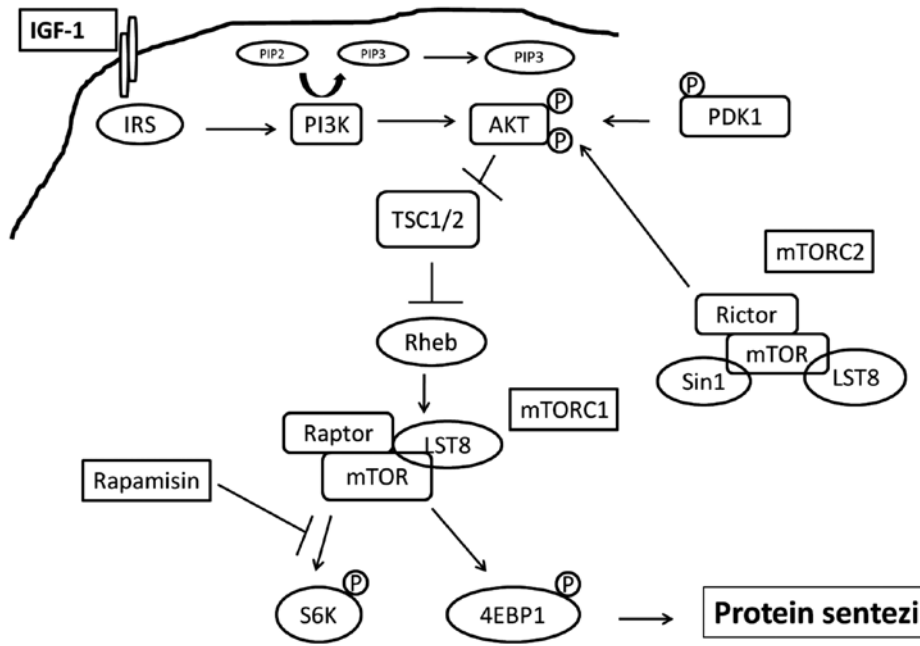
mTORC1 protein sentezini aktive ederek hücre büyümesi, bölünmesi ve metabolizması üzerinde düzenleyici etki yapmaktadır (3). mTORC1 fonksiyonları hakkında elde edilen bilgilerin çoğu, bakteriyel bir makrolit olan rapamisin'in kullanımı ile ortaya çıkmıştır. Rapamisin hücre içine girdikten sonra; FK506-bağlanma proteini 12kDa (FKBP12)'ye bağlanır ve mTOR'un FKBP12-rapamisin bağlama domeyni (FRB)'ye bağlanarak aktivitesini inhibe eder (2). mTOR sinyal yolağının; hücre dönüşümünün düzenlenmesi, T hücre aktivasyonu, anjiogenez, adipogenez ve puberteye giriş gibi fizyolojik süreçlerde önemli rolleri olduğu son yıllarda yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (3). mTORC1 aktivitesi hücreye ulaşan besin miktarı, büyüme faktörleri ve hücrenin enerji seviyesi ile

kontrol edilmektedir, buna karşılık stres ve hipoksi gibi durumlarda düzenlenmesi bozulmaktadır. mTOR sinyal yolağının düzenlenmesinin bozulması ile kanser, diyabet gibi hastalıklar ortaya çıkabilmektedir. mTORC1 aktivitesinin en önemli düzenleyicilerinden birisi, TSC1 (hamartin) ve TSC2 (tüberin) heterodimerlerinden oluşan Tübero Skleroz Kompleks (TSC)'tir (4).

Rapamisin ve erkek fertilitesi

Bir mTOR inhibitörü olan rapamisin *Streptomyces hygroscopicus* dan izole edilmiş olan bakteriyel bir makrolittir (5). Rapamisin'in keşfi ile birlikte mTOR sinyal yolağına olan ilgi artmıştır. mTOR inhibitörleri klinikte organ nakli hastalarında immünsüpresif ajan olarak kullanılmaktadır. Rapamisin, İnterlökin 2(IL-2) geninin mRNA translasyonunu baskılayarak IL-2 stabilitesini bozmaktadır ve bu etki ile immün yanıtta rol alan T hücrelerini inaktive etmektedir (6).

Rapamisin hücre içerisine girdiğinde, FK506 bağlanma protein bölümü ile mTOR'a bağlanarak mTOR'u inhibe etmektedir (Şekil 1). 2004 yılında Frietsche ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, rapamisin uygulanan böbrek transplantasyon hastalarında testosteron seviyesinin rapamisin uygulanmayanlara göre düşük olduğu belirtilmiştir (7). 2004 yılında Kaczmarek ve arkadaşlarının rapamisin uygulanan kalp transplantasyon hastalarında yaptıkları diğer bir çalışmada; erkek hastaların testosteron seviyelerinde düşüş ve gonadotropin seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir (8). 2007 yılında yayınlanan bir raporda; böbrek transplantasyon hastalarında rapamisin (sirolimus) uygulaması sonucu gelişen hipergonadotropik hipogonadizm etkisinin, hastalara uygulanan immünsüpresif ajan değiştirildiğinde geri döndüğü gösterilmiştir (9). 2003-2008 yılları arasında yayınlanan bu hasta raporlarında rapamisin uygulanan erkek hastaların testosteron



Şekil 1: mTOR sinyal ağı ve rapamisinin etkisi

IGF-1: İnsülin growth factor, IRS: İnsülin receptor, PI3K: Phospho inositol 3 kinase, AKT: Protein kinase B, PDK: Phospho inositol dependent kinase, TSC 1/2: Tuberous sclerosis kompleks 1/2, RHEB: Ras homolog enriched brain, mTOR: mammalian target of rapamycin, Raptor: regulatory-associated protein of mTOR, mLST8: mammalian lethal with Sec13 protein 8, S6K: S6 kinaz, 4EBP1: 4E bağlanma proteini 1

düzeylerinde ve sperm sayılarında düşüş olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu hastalarda FSH ve LH seviyelerinde artış olduğu gösterilmektedir (7-14). Rapor edilen bu çalışmaların sonuçları; sirolimusun “hipergonadotropik hipogonadizm” şeklinde bir etki oluşturarak gonad fonksiyonunu doğrudan etkilediği fikrini desteklemektedir. Literatürde rapamisin’in erkek gonad fonksiyonuna olumsuz etkisinin değerlendirildiği çok az çalışma mevcuttur. Rapamisin’in testis üzerindeki olumsuz etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada rapamisin’in spermatogonyal kök hücre proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (15). Feng ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bu çalışmada, rapamisin’in spermatogonyal proliferasyonu PI3K/AKT/mTOR/P70S6K sinyalini baskılayarak bloke ettiği gösterilmiştir (15). Ancak bu çalışma, rapamisin’in spermatogonyal kök hücre kültürüne uygulandığı bir çalışmadır.

2010 yılında, grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada, mTOR sinyal yolağı proteinlerinin (mTOR, p-mTOR, p-S6K, 4EBP1 ve TSC1) erişkin fare testisinde spermatogonyal kök hücrelerde ve preleptoten spermatozoidlerde ekspre olduğu gösterilmiştir (16). Bu çalışmamız, mTOR sinyal yolağı proteinlerinin testisteki ekspresyonlarını değerlendiren literatürdeki ilk kapsamlı çalışmadır. Bunun ardından, 2011 yılında gerçekleştirdiğimiz ex vivo bir

çalışmada, seminifer tübül kültürüne rapamisin uygulayarak mTOR sinyal yolağı inhibe edilmiştir (17). Bu çalışmamızda, mTOR inhibisyonunun spermatogenez sürecindeki mitoz ve mayoz bölünmeleri olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Rapamisin uygulamasının hücre proliferasyon belirteci olan PCNA proliferen olan hücre nükleer antijeni), pre-mayotik hücre belirteci olan Stra8 (Retinoik asit tarafından aktive edilen gen 8) ve mayotik hücre belirteci olan Sycp3 (Sinaptonemal kompleks 3) proteinlerinin ekspresyonunu düşürdüğü gösterilmiştir (17). Bulgularımız; mTOR sinyal yolağının spermatogonyal kök hücrelerin proliferasyonu ve mayoz bölünmelerin başlaması için gerekli olabileceğini ortaya koyan literatürdeki ilk sonuçlardır (yayın aşamasında).

Messina ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, mTOR ekspresyonunun testis dokusunda hücreler farklılaştıkça farklı hücrelerde progresif olarak azaldığı gösterilmektedir (18). Bu çalışmaya göre; spermatogonyumlarda mTOR ekspresyonu yüksek iken farklılaşmadan itibaren mTOR ekspresyonu azalmaktadır. Yine bu çalışmada mTOR sinyalinin alt yolağında bulunan p-S6K ekspresyonunun mayotik profaz 1 aşamasında yüksek iken, mayozdan sonra azaldığı gösterilmektedir (18).

2012 yılında yayınlanan bir çalışmada ise rapamisin uygulamasının yaşlanmayı geciktirdiği gösterilmektedir

(19). Bu çalışmada genç ve yaşlı hayvanlar ile düşük ve yüksek dozda rapamisin uygulanan gruplarda ayrıca testiküler dejenerasyon değerlendirilmiştir. Bu çalışmada rapamisin uygulanan gruplarda kontrol grubu genç ve yaşlı hayvanlara göre testiküler dejenerasyonun arttığı gösterilmektedir. Dejenerasyon spermatid, spermatosit, farklılaşmış spermatogonya ve primer spermatogonyuların kaybı ile karakterizedir. Daha ileri aşamada, tübüllerde bütün evrelerin kaybı, lümeninde çok çekirdekli hücreler, ölü hücreler ve debris gözlenmektedir. Kontrol grubunda dejenerasyon %13 iken, düşük doz rapamisin uygulanan grupta bile %83 düzeyinde dejenerasyonun olduğu gösterilmektedir (19). Bu çalışmada ortaya çıkan testiküler dejenerasyonun mekanizması tanımlanmamıştır. Riera ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada, FSH'nin PI3K/AKT/mTORC1 yolağı aracılığı ile Sertoli hücrelerinin proliferasyonunu sağladığı gösterilmektedir (20). Bu

çalışmada AMPK gibi farklı sinyallerin de mTOR sinyalini aktive ettiği ve bu aktivasyonun Sertoli hücre proliferasyonunda rolü olduğu gösterilmiştir (20).

Tüm bu sonuçlar, rapamisin uygulamasının, dolayısıyla mTOR sinyal yolağı baskılanmasının, spermatogenik hücrelerin gelişimi üzerindeki olumsuz etkileri hakkında aydınlatıcı bilgiler sunmaktadır. Klinikte organ nakli hastalarında T hücre aktivasyonunun baskılanması için uzun süreli rapamisin uygulaması, olasılıkla bu olumsuz etkinin uzun süreçlerde gerçekleşmesine ve dolayısıyla bu erkeklerde sperm sayısının azalması ya da kaybına neden olmaktadır. Rapamisin ve mTOR sinyal yolağının spermatogenez ve fertilité üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi için daha detaylı ve in vivo çalışmalara gereksinim vardır. Fare testis gelişimi sürecinde ve erişkin fare testisinde rapamisin uygulamasının in vivo etkisinin değerlendirildiği çalışmalar laboratuvarlarımızda devam etmektedir.

Kaynaklar:

1. Dym M. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 91, 11287-11289.
2. Guertin, DA and Sabatini, DM. (2007). Defining the Role of mTOR in Cancer. *Cancer Cell* 12, 9-22.
3. Laplante M and Sabatini DM. (2009) mTOR signaling at a glance. *J Cell Science*, 122, 3589-3594.
4. Crino PB, Nathanson KL and Henske EP. (2006). The tuberous sclerosis complex. *N. Engl. J. Med.* 355, 1345-1356.
5. Skrzypek J. And Krause W. (2007) Azoospermia in a renal transplant recipient during sirolimus (rapamycin) treatment (Marburg, Germany) (Case report).
6. James J, Gibbons RTA, and Ker Yu, Mammalian target of rapamycin: discovery of rapamycin reveals a signaling pathway important for normal and cancer cell growth. *Semin Oncol* 2009. 36 (Suppl 3):S3-S17.
7. Fritsche L, et al., Testosterone concentrations and sirolimus in male renal transplant patients. *Am J Transplant*, 2004. 4(1): p. 130-1.
8. Kaczmarek I, et al., Sirolimus impairs gonadal function in heart transplant recipients. *Am J Transplant*, 2004. 4(7): p. 1084-8.
9. Skrzypek J and W. Krause, Azoospermia in a renal transplant recipient during sirolimus (rapamycin) treatment. *Andrologia*, 2007. 39(5): p. 198-9.
10. Bererhi L, et al., Rapamycin-induced oligospermia. *Transplantation*, 2003. 76(5): p. 885-6.
11. Kramer BK, et al., Graft function, cardiovascular risk factors, and sex hormones in renal transplant recipients on an immunosuppressive regimen of everolimus, reduced dose of cyclosporine, and basiliximab. *Transplant Proc*, 2005. 37(3): p. 1601-4.
12. Lee S, et al., The effect of sirolimus on sex hormone levels of male renal transplant recipients. *Clin Transplant*, 2005. 19(2): p. 162-7.
13. Tondolo V, et al., Gonadal function and immunosuppressive therapy after renal transplantation. *Transplant Proc*, 2005. 37(4): p. 1915-7.
14. Huyghe E, et al., Gonadal impact of target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) in male patients: an overview. *Transpl Int*, 2007. 20(4): p. 305-11.
15. Feng LX, Ravindranath N, and Dym M. Stem cell factor/c-kit up-regulates cyclin D3 And promotes cell cycle progression via the phosphoinositide 3-kinase/p70 S6 kinase pathway in spermatogonia. *J Biol Chem*, 2000. 275(33): p. 25572-6.
16. Celik-Özenci CSP, Gungor E, Sahin Z. Hücre büyümesi ve çoğalmasını düzenleyen mTOR sinyal yolağı proteinleri erken spermatogenik hücrelerde eksprese olurlar. *X. Histoloji ve Embriyoloji Kongresi Çeşme/İzmir* 2010 37.
17. Rapamisin uygulamasının fare spermatogenik hücrelere etkisi. Pınar Şahin Yüksek Lisans Tezi. Temmuz, 2012, Antalya.
18. Messina V, et al., Differential contribution of the mTOR and MNK pathways to the regulation of mRNA translation in meiotic and postmeiotic mouse male germ cells. *Biol Reprod*, 2010. 83(4): p. 607-15.
19. Wilkinson JE, Burmeister L, Brooks SV, Chan CC, Friedline S, Harrison DE, Hejtmancik JF, Nadon N, Strong R, Wood LK, Woodward MA, Miller RA, Rapamycin slows aging in mice. *Aging Cell*, 2012. 11(4):675-82.
20. María F Riera MR, María N Galardo, Eliana H Pellizzari, Silvina B Meroni and Selva B Cigorraga. Sertoli cell proliferation Signal transduction pathways in FSH regulation of rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012. 302: p. E914-E923.

Farklı spermatogenik düzensizliklere sahip hastaların spermatozoa mikroRNA ekspresyon profillerindeki değişim

Abu-Halima M, Hammadeh M, Schmitt J, Leidinger P, Keller A, Meese E, Backes C.
Fertil Steril. 2013 Apr;99(5):1249-1255.

MikroRNA'lar (miRNA'lar) transkripsiyon sonrası düzenlemede rol alan kısa (20-23 nükleotid), tek iplikli ve kodlama yapmayan RNA molekülleridir. Yakın zaman içerisinde, miRNA'ların gelişim, hücre büyümesi ve farklılaşma gibi çok çeşitli biyolojik süreçlerde temel rol aldıkları tespit edilmiştir. Bu moleküllerin düzenlenmesinde meydana gelebilecek olan hataların, erkek infertilitesine yol açan süreçte önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar, testiküler miRNA'ların spermatogenezin evresine göre değişim gösterdiğini ve spermatogenez sürecinde miRNA üretiminin ana kaynağının geç mayotik ve haploid germ hücreleri olduğunu öne sürmektedir. Bu nedenle, miRNA'ların spermatogezde olduğu kadar fertilizasyonda da önemli rol aldığı ve hatta embriyonun fenotipi üzerinde de etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma, normal ve kusurlu spermatogenezde farklı ekspresyona sahip miRNA'ların varlığını araştırmak ve erkek infertilitesinin tanısı için doğru ve kesin bir biyo-belirteç tanımlamak amacıyla yapılmıştır.

lamak amacı ile yapılmıştır.

Çalışmada, infertilite tedavisi için yardımla üreme tekniklerinden yararlanan çiftlerde erkek bireylerden elde edilen sperm örnekleri kullanılmıştır. Semen parametreleri WHO'nun 2010 kılavuzuna göre değerlendirilmiş ve sperm hazırlığı gradient ve ardından yüzdürme yöntemi uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Üç grup altında sınıflanan sperm örneklerinden (normozoospermik (N), n=9; astenozoospermik (A), n=9 ve oligoastenozoospermik (OA), n=9) miRNA izolasyonu yapılmış, ardından mikroarray platformunda (Sureprint G3 Human v16 miRNA, 8x60K, Agilent) analiz edilerek miRNA ekspresyon profili elde edilmiştir. Mikroarray analiz sonuçları, seçilen miRNA'ların ekspresyonlarının qRT-PCR yöntemi ile çalışılması sonucunda doğrulanmıştır. Gruplar arasında ekspresyon seviyelerinde iki katından fazla değişim olan miRNA'lar istatistiksel olarak (unpaired two-tailed t test) değerlendirilmiş ve P değeri <0,05 olanlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 1: Normozoospermik (N) bireyler ile karşılaştırıldığında oligoastenozoospermik (OA) ve astenozoospermik (A) bireylerin spermatozoa örneklerinde en fazla değişim gösteren miRNA'lar. Her iki grupta ortak olanlar koyu olarak belirtilmiştir.

miRNA	N/ OA			miRNA	N/A		
	P değeri	Kat değişimi	Düzenlenme		P değeri	Kat değişimi	Düzenlenme
hsa-miR-141	.00018	8.21	Yükselme	hsa-miR-30a	.02030	8.82	Yükselme
hsa-miR-193b	.00149	7.44	Yükselme	hsa-miR-363	.00240	8.34	Yükselme
hsa-miR-26a	.01788	6.67	Yükselme	hsa-miR-26a	.00242	8.29	Yükselme
hsa-miR-200c	.00629	6.50	Yükselme	hsa-miR-200a	.00281	8.19	Yükselme
hsa-miR-29a	.00488	6.50	Yükselme	hsa-miR-141	.00142	7.85	Yükselme
hsa-miR-429	.00059	6.06	Yükselme	hsa-miR-429	.00108	7.20	Yükselme
hsa-miR-200a	.00071	5.91	Yükselme	hsa-miR-193b	.00530	7.02	Yükselme
hsa-miR-99a	.00322	5.60	Yükselme	hsa-miR-29a	.00154	6.67	Yükselme
hsa-miR-363	.00100	5.42	Yükselme	hsa-miR-1274a	.01429	6.14	Yükselme
hsa-miR-34b*	.00000381	34.30	Azalma	hsa-miR-24	.000060	6.02	Yükselme
hsa-miR-15b	.00000347	20.10	Azalma	hsa-miR-4286	.01827	4.48	Yükselme
hsa-miR-34c-5p	.00001902	20.04	Azalma	hsa-miR-99a	.00245	4.15	Yükselme
hsa-miR-34b	.00000043	18.80	Azalma	hsa-miR-1973	.00912	12.43	Azalma
hsa-miR-449a	.00001717	15.50	Azalma	hsa-miR-34b	.01342	12.16	Azalma
hsa-miR-1973	.00003654	12.55	Azalma	hsa-miR-122	.00863	8.43	Azalma
hsa-miR-122	.00000056	12.35	Azalma				
hsa-miR-16	.00023	10.70	Azalma				
hsa-miR-19a	.00036	9.85	Azalma				

N grubundaki miRNA ekspresyonları A grubu ile karşılaştırıldığında 77 (%6,39, 50 miRNA'nın ekspresyonu yükselmiş, 27 tanesinin azalmış) ve OA grubu ile karşılaştırıldığında 86 (%7,14, 42 miRNA'nın ekspresyonu yükselmiş, 44 tanesinin azalmış) farklı ekspresyonu olan miRNA tespit edilmiştir. Ancak, A ve OA arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bu miRNA'lardan 34 tanesinin N/A ve N/OA karşılaştırmalarında ortak olduğu gözlenmiştir. Tespit edilen miRNA'lar Tablo 1'de özetlenmiştir. Özet olarak yazarlar, 5 yeni miRNA tespit etmiştir ve bu miRNA'ların spermatogenez basamaklarında rol oynayabileceğini öne sürmektedirler. Bu miRNA'lardan, miR-429 ve miR-1973 her iki karşılaştırma grubunda da yer alırken, miR-1274a ve miR-4286 sadece N/A ve miR-34b* sadece

N/OA karşılaştırma grubunda yer almaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma, spermatogenez hasarlı ve normal bireyler arasında miRNA'ların farklı ekspresyonunun olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bu sonuçlar miRNA'ların gelecekte erkek infertilitesi için biyo-belirteç olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğunu işaret etmektedir.

Çeviri:

Dr. Bilge Özsait¹, Prof. Dr. Nihan Erginel-Ünaltuna²
¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ÜYTE Laboratuvarı,
²Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı

İdiyopatik erkek infertilitesinin gizemi: Oksidatif stres gerçek bir risk mi?

Aktan G, Doğru-Abbasoğlu S, Küçükgergin C, Kadioğlu A, Ozdemirler-Erata G, Koçak-Toker N. *Fertil Steril.* 2013 Apr;99(5):1211-5

Erkek infertilitesi tüm toplumlarda reproduktif yaştaki erkeklerde majör bir klinik problem gibi gözükmemektedir. İdiyopatik infertilite olarak da adlandırılan kaynağı bilinmeyen infertilite, patofizyolojisi bilinmediğinden büyük endişe uyandırmaktadır. Çoğu olguda, infertilitenin tedavi edilecek bir nedeni olmadan erkekler klinik olarak normal bulunur. İdiyopatik erkek infertilitesi genetik, çevresel ve hormonal faktörler tarafından etkilenen çok faktörlü bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Her ne kadar idiyopatik infertilitenin moleküler temeli açık olarak tanımlanmamış olsa da oksidatif stres altta yatan mekanizmalardan biri olarak öne çıkmaktadır. Reaktif oksijen türleri (ROS), kapasitasyon ve akrozom reaksiyonu gibi normal sperm fonksiyonları için gerekli olmasına rağmen, onların aşırı olması sperm bütünlüğü ve işlevinin kaybına neden olduğu bilinmektedir.

Sunulan çalışmada yazarlar, idiyopatik infertilite tanısı alan erkeklerde seminal plazma peroksidasyonu durumunda DNA fragmantasyonunu ve reaktif oksijen türleri (ROS) jenerasyonunu ölçerek, oksidatif stresin sperm DNA bütünlüğündeki rolünü incelemeyi amaçlamışlardır.

Bu çalışmada semen örnekleri, İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Bölümü Androloji Kliniğinde 28 idiyopatik infertil erkek (yaş ortalaması 31.03 ± 4.23) ve 14 fertil donörden (yaş ortalaması 33.86 ± 2.98) toplanmıştır. Toplam 11 hasta sigara kullanmıyor, 14 tanesi 5 yılın üzerinde günde 10 sigara ve altında, üç hasta 5 sigara ve altında ve fertil grupta bir erkek günde 20 sigara içiyorlardı. Çalışmaya katılan tüm infertil çiftlerin 2 yıllık düzenli, korunmasız cinsel ilişkisi vardır. Kadın partnerlerin standart infertilite değerlendirilmesi, Obstetri ve Jinekoloji Bölümü İnfertilite Kliniğinde yapılmış olup semen analizleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kılavuzuna göre değerlendirilmiştir.

Swim-up tekniği kullanılarak elde edilen spermlerde DNA fragmantasyonu, the terminal Deoksinükleotid transferaz(TdT)-mediated dUTPnick-end labeling (TUNEL) analizi ve hücre içi ROS formasyonu hücre geçirgenlik oksidasyonunun 2,7-dichloro dihidrofluoresceind asetat

(DCFH2-DA)'tan fluorescent 2,7- dichlorofluorescein (DCF)'a boyanması ile ölçülmüş.

TUNEL analizinde, idiyopatik infertil erkeklerin spermatozoası fertil grup ile karşılaştırıldığında DNA fragmantasyonunun daha yüksek oranda görülmüş. DCF floresan tarafından belirlenen ROS oluşumu fertil donörler ile karşılaştırıldığında, idiyopatik infertil grupta önemli artış bulunmuştur. TUNEL pozitif hücreler ile sperm ROS içeriği arasında önemli bir korelasyon saptanmış olup sigara ile TUNEL veya ROS değerleri arasında pozitif bir korelasyon gözlenmemiştir.

Seminal plazma malondialdehit (MDA), protein karbonil grup (PC), nitrotirozin (NT) seviyeleri idiyopatik infertil grupta önemli ölçüde artmış olarak bulunmuş. Fertil grup ile karşılaştırıldığında total thiol grup (SH) içeriği ve ferric reducing antioxidant power (FRAP) düzeylerinde fark saptanmamış. Seminal plazma MDA düzeyleri, NT ve PC düzeyleri ile birlikte pozitif olarak koreledirler. Sperm ROS içeriği ve plazma MDA düzeyleri arasında olduğu gibi DNA fragmantasyon yüzdesi ve MDA düzeyleri arasında da önemli ölçüde pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

Kontrol grubundaki idiyopatik infertil erkeklerin spermleri, yoğun oksidatif stres altında gibi görüldüğü ileri sürülmüştür. Buna rağmen, semen özellikleri WHO standartlarına göre normal bulunmuştur. İdiyopatik infertilitesi olan hastaların semen plazmalarındaki oksidatif parametrelerindeki yükselme üreme sisteminin bu stres ile başa çıkamadığının öngörüsü olduğu vurgulanmış. Artmış seminal oksidatif stres idiyopatik infertilitesi olan erkeklerin üreme potansiyellerindeki azalmaya katkı sağladığı, bununla birlikte bu çalışmanın kısıtlılıklarının; göreceli olarak çalışılan hasta sayısının azlığı ile birlikte idiyopatik infertilitesi olan hastaların tanımlanmamış şaşırtıcı klinik parametrelerini içermekte olduğu belirtilmiştir.

Çeviri:

Dr. Erkan Efe, Prof. Dr. Sefa Resim

KSÜ Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Erkek infertilitesinin başarısız oosit aktivasyonunun fosfolipaz c ζ ile önlenmesi

Nomikos M, Yu Y, Elgmati K, Theodoridou M, Campbell K, Vasilakopoulou V, et al. *Fertil Steril* 2012; 2012Sep 19, Epub ahead of print).

Fertilizasyondan sonra embriyonel gelişimin ilk aşaması kalsiyum iyon (Ca^{2+}) salınışı ile olan oosit aktivasyonudur. Bu aktivasyon aracılığı ile kapasitasyon ve embriyo gelişimi ile ilişkili olarak polispermi önlenir; mayoz tamamlanır ve pronükleus formasyonu sağlanır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Ca^{2+} iyon salınışının testiste spesifik fosfolipaz C zeta (PLC ζ) izoenzimi ile sağlandığı gösterilmiştir. Bu enzim aktivasyonu ile hücre içi Ca^{2+} sinyal yolağı aktive olur ve inozitol 1, 4, 5-trifosfat (InsP3) ile membran fosfolipid uyarımı; fosfotidil inozitol 4, 5 bifosfat (PIP2) ile sitoplazmik Ca^{2+} salınışı gerçekleşir. Yetmiş kilo dalton ağırlığındaki PLC ζ izoenziminin dört EF bağlanma bölgesi vardır ve bunlar X, Y ve C2 bölgeleri olarak adlandırılır.

Yapılan çalışmalar anormal PLC ζ aktivasyonunun oosit içi Ca^{2+} salınışı yetersizliği ve bozulmuş aktivasyona bağlı başarısız ICSI uygulamaları ile sonuçlandığını ortaya koymaktadır. Yine yapılan çalışmalarda, PLC ζ H233L ve PLC ζ H938P olmak üzere iki farklı PLC ζ mutasyonu tanımlanmıştır. Bu yüzden PLC ζ yokluğunda normal (Wild Type=WT) PLC ζ 'nin tedavide kullanılabileceği belirtilmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda mutant PLC ζ varlığında WT- PLC ζ ile oosit aktivasyonunun sağlandığı ve embriyo gelişiminin uyarıldığı ileri sürülmüştür.

Bu çalışmada amaç; PLC ζ mutasyonunun PIP2 hidrolizi ve Ca^{2+} salınışını etkileyerek erkek infertilitesine yol açtığı gösterilmesi; purifiye insan PLC ζ 'nin PIP2 aktivasyonu yapıcı etkisini ortaya konulması ve ICSI sonrası oosit aktivasyonu ve embriyo gelişimi sağlandığının gösterilmesidir.

cRNA sentezi için insan PLC lusiferansını kodlayan pCR3 plazmid kullanılarak fare ve insan WT-PLC ζ ve mutant- PLC ζ enzimleri elde edildi. NusA füzyon proteini ekspresyonu E. Coli ve pETMM60 plazmid kullanılarak sağlandı. PLC aktivasyonu PIP2 hidrolitik enzim aktivasyonu ile değerlendirildi.

Fare oositleri hCG sonrası 14,5-15,5 sa toplandı ve her

bir oosite oosit volümünün %3-5'i kadar cRNA veya rekombinant protein enjeksiyonu yapıldı. Oosit aktivasyonu ve embriyo gelişimi için 6 saat süre ile Cytochalasin B 5 μ g/mL içeren potasyum bazlı optimize medyum (H-KSOM) içinde tutuldu ve sonrasında 37°C'de %5CO₂ KSOM ile inkübe edildi. Embriyo gelişimleri 6, 24, 48, 72 ve 96 saatlerde değerlendirildi.

Hücre içi Ca^{2+} ölçümü ve sitoplazmik Ca^{2+} değişimi Oregon Green BAPTA dextran immünofloresans yöntemi ile sperm PLC immünofloresans incelemesi ise konfokal mikroskop x1000-ImageJ aracılığı ile değerlendirildi. İnsan sperm protein ayrılması ise SDS-PAGE ve immünlolot yöntemi ile yapıldı.

PLC ζ 'nin insan sperminde ekvatorial dağılım gösterdiği izlendi. Akrozomal bölgede de immünofloresan görüntü kaydedilmesine rağmen bunun yalancı pozitiflik olup olmadığı ve mevcut bulunsa bile klinik önemi henüz belli değildir.

Purifiye insan PLC ζ ile sağlanan PIP2 hidrolik enzim aktivitesi, fare PLC ζ ile sağlanandan daha fazla olmasına rağmen (655 \pm 36 nmol/dk/mg vs 460 \pm 24 nmol/dk/mg); enzim aktivitesine bağlı Ca^{2+} değişimi (EC₅₀) anlamlı olmamıştır (70 nM vs 64 nM).

Rekombinan insan PLC ζ gerek insan oositlerinde gerekse fare oositlerinde Ca^{2+} salınışına yol açarken, füzyon proteini olarak kullanılan NusA'da bu etki elde edilmemiştir. Oosit Ca^{2+} aktivasyonu için gerekli doz insan ve oositleri için sırasıyla 0.05 ng/ml NusA-hPLC ζ ve 0,0167 ng/ml NusA-hPLC ζ olarak belirtilmiştir. ICSI sonrası pronükleus formasyonu, 2 ve 8 hücreli evre gelişimi ve blastosit formasyonu saptanmıştır.

Rekombinan ve mutant PLC ζ formları ile yapılan değerlendirmede WT-PLC ζ ile 25 dakika içinde Ca^{2+} salınışı gerçekleşir ve 2 saat içinde ortalama 9.02 \pm 0.037 Ca^{2+} dalgası olurken, mutant PLC ζ H233L ile 190 dakika içinde 2.84 \pm 0.076 Ca^{2+} dalgası izlenmiştir. Buna karşın mutant

PLC ζ H398P ile herhangi bir akitvasyon gözlenmemiştir. Mutant formlar ile 3 saat süreyle inkube edilen oositlere WT-PLC ζ konulduğu zaman oosit aktivasyonunun başladığı izlenmiştir.

Günümüzde başarısız IVF/ICSI uygulamalarında oosit aktivasyonun sağlamak amacı ile Ca iyonofor tedavisi kullanılmaktadır ve bu yöntem etkin ve güvenilir bir uygulamadır. Yapılan in vitro çalışmalarda mPLC ζ ile Ca²⁺ salınımı sağlandığı gösterilmiştir. Aktif rekombinan hPLC ζ protein ile aynı etkinin daha yüksek düzeyde sağlanabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada elde edilen veriler oosit aktivasyonu ve

embriyo gelişimi arasındaki ilişkiyi daha net olarak ortaya koymakta ve hPLC ζ 'nin başarısız ICSI uygulamalarında oosit aktivasyonu ve embriyo gelişimi için kullanılabilirliğini göstermektedir. Ancak, zor sentez yönteminin basitleştirilmesi yanında kullanılacak hPLC ζ protein dozunun da belirlenmesi amacı ile ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Şehime Temel¹, Prof. Dr. M. Murad Basar²
¹Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji & Embriyoloji Anabilim Dalı. Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi
²Memorial Şişli Hastanesi, Üroloji-Androloji Bölümü

Klomifen sitrat östrojenin rat testisleri üzerindeki yan etkilerini potansiyelize eder ve steroidogenik enzim genlerinin ekspresyonunu düşürür

Bharti S, Misro MM, Rai U.
Fertility and Sterility 2012; Sep 19

Östrojenin yetişkin testis fonksiyonlarındaki rolü oldukça önemlidir. ArKO (aromataz knockout) erkek modelinde de görüldüğü gibi östrojen yokluğunda round spermatidlerin anormal gelişimi görülebilmektedir. Bununla birlikte, farelerin gelişim sürecinde fetal veya neonatal dönemde fazla östrojene maruz kalması da kriptorşidizm, epididimal defektler, fertilitate bozuklukları ve testis kanseri gibi çeşitli erkek reproduktif sistem hastalıkları ile ilişkili olabilmektedir. Bu bilgiler yetişkinlerde testiküler fonksiyonlar ve fertilitenin normal olabilmesi için östrojenin belli bir dengede olması gerektiğini göstermektedir. Germ hücrelerinin gelişiminde gonadotropinlerin ve steroid hormonların koordineli bir şekilde çalışması çok önemlidir. Yetişkinlerde fazla östrojene maruz kalma gonadotropinlerin down regülasyonuna ve hormonal dengenin değişmesine sebep olarak germ hücrelerde apoptozisi uyarmaktadır. Klomifen sitrat (KS) hem östrojenik hem antiöstrojenik etkileri olduğu bilinen bir maddedir. Östrojen miktarının az olduğu durumlarda KS östrojenin alfa 2 reseptörlerini etkileyerek östrojen agonisti gibi, östrojen fazla olduğunda ise aynı reseptöre bağlanarak antagonist gibi davranır. Bu etkiye sahip moleküller (tamoksifen, raloksifen ve KS) selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olarak adlandırılırlar. Fakat östrojenin beta reseptörlerine bağlandığında ortamdaki östrojen konsantrasyonundan bağımsız olarak antagonist gibi etki eder.

KS'in antiöstrojenik etkisi eskiden beri bilinmektedir. Fakat bunun tek başına ya da eksojen östrojenle kombine edilip verildiğinde nasıl etki ettiği hakkında yeterince bilgi yoktur. KS spermatogenezisi uyarması nedeniyle günümüzde erkek infertilitesinin tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Ancak KS'in erkek fertilitesi üzerinde yararlı etkileri hakkında çelişkili bilgiler mevcuttur. Bu çalışmanın amacı östrojen modülatörlerinin testiküler fonksiyonlar, germ hücre apoptozisi ve steroidogenik enzim gen ekspresyonunun eksojen östrojen varlığında etkilerini araştırmaktır.

Çalışmada kullanılan yetişkin erkek albino ratlar verilen maddeye göre 4 gruba ayrıldı: birinci gruba sadece zeytinyağı, 2. gruba östrojen (östrojen benzoat – EB), üçüncü gruba KS, 4. gruba ise KS + EB verildi. Ayrıca bu gruplar gibi bir küme daha oluşturuldu ve birinci kümeye bu ilaçlar 15 gün ikinci kümeye 30 gün verilip bu ilaçların kısa ve uzun süredeki etkileri araştırıldı. Çalışmanın sonunda denekler önce eter ile bayıltılarak kuyruk venlerinden kan alındı. Daha sonra anestezik dozu artırılarak öldürüldükten sonra da testisleri disseke edilip tartıldı ve iki gruba ayrıldı. Alınan kanlarda LH, testosteron ve östradiol bakıldı. Testislerde ise uygun şekilde kesilip preparatlar hazırlanarak germ hücre apoptozu ve spermatogenez incelendi. Ayrıca bu testislerdeki testosteron ve östradiol seviyeleri de ölçüldü. Spermatogenezisi incelemek için hazırlanan preparatlar hematoksilen eozin ile boyanıp mikroskopta incelendi. Serum testosteron, LH ve östradiol seviyeleri ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Apoptozu değerlendirmek için TUNEL-etiketleme (deoxynucleotidyl Transferase-mediated dUTP Nick-End Labeling-TUNEL) yöntemi kullanıldı. Testisteki gen ekspresyonunu incelemek içinde testislerden izole edilen RNA'dan sirküler DNA çoğaltılıp Real time PCR kullanıldı.

Çalışmanın sonuçları incelendiğinde eksojen EB'nin hem 15 gün hem 30 gün verildiğinde spermatogenezisi bozduğu ve uzun süreli verildiğinde yan etkisinin daha belirgin olduğu görüldü. KS'in tek başına verildiğinde spermatogenezisi ılımlı bozduğu görüldü. EB ve KS kombine edildiğinde spermatogenezisin daha ciddi bozulduğu görüldü. Tek başına EB veya EB + KS 15 gün verildiğinde sperm ve elonge spermatidlerin tamamen yok olduğu görüldü. EB veya EB + KS 30 gün verildiğinde bütün germ hücrelerinin yok olduğu görüldü. Germ hücre apoptozunun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hepsinde yüksek olduğu fakat en yüksek oranın EB + KS verilen grupta olduğu görüldü. Yine EB ile KS kıyaslandığında, EB'nin

apoptozisi daha fazla uyardığı görüldü. Spermatogenezis ve apoptoz uyarılmasının ciddiyetini görmek için hem testis hem kandaki LH, T ve östrojen seviyelerine bakıldı ve hem EB hem EB + KS gurubunda östrojen miktarı artışıyla T ve LH azalışının korele olduğu görüldü. KS'de hormonlardaki benzer etkiyi ancak 30 gün uygulama sonucunda gösterdi. Östrojen verildiğinde steroidogenezis enzimlerinden StAR ve testisteki P450_{scc}, 3B-HSD tip1, ve P450_{c17} protein miktarındaki azalma ve genlerindeki down regülasyon ancak 30 gün sonra meydana geldi. Kombinasyonda ise bunların EB'ye kıyasla down regülasyonunun daha ciddi olduğu gözlemlendi. Diğer steroidogenezis enzimleri olan 17B-HSD ve 5alfa redüktaz seviyelerinin değişmediği görüldü.

KS'in hipofiz ve hipotalamustaki östrojen reseptörlerine bağlanarak dolaşımdaki düşük miktardaki östrojenin algılanmasını önlediği bu şekilde gonadotropinlerin salınımını arttırdığı düşünülmü ve bu şekilde erkek infertilite-

sinin tedavisinde kullanılıyordu. Ancak erkeklerde hipofizer LH sekresyonu feedback mekanizmasıyla dolaşımdaki östrojen tarafından kontrol edilmektedir. Bu çalışmada KS'in bir östrojen modülatörü olarak östrojen antagonisti gibi değilde agonisti gibi davrandığı görüldü. Buna göre KS tek başına veya EB ile kombine olarak verildiğinde LH salınımını azalttığı ve spermatogenezisi bozduğu görüldü.

Yukarıdaki bulgular ışığında, KS'in östrojen varlığında östrojene sinerjik etkide bulunarak yan etkilerini arttırdığı ve steroidogenezisi bozarak spermatogenezisi de bozduğu gözlenmektedir. Yazarlar bu nedenle KS'in ancak çok kısıtlı endikasyonlarda kullanılması gerektiğini düşünmektedirler.

Çeviri:

Dr. Hamit Harbelioğlu, Doç. Dr. Sadık Görür
Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı

İnsan spermatozoasında geniş nükleer vakuol anormal kromatin paketlenmesini gösterir

Franco JG, Mauri AL, Petersen CG, Massaro FC, Silva LFI, Felipe V, Cavagna M, Pontes A, Baruffi RLR, Oliveira JBA, Vagnini LD.
Int J Androl 2012; 35: 461-451

Sperm DNA hasarı yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sonuçlarını olumsuz ve bulgular infertil erkeklerde fertil erkeklere oranla daha fazla sperm DNA hasarı olduğunu göstermektedir. Bartoov ve ark. yüksek görüntüleme hareketli spermilerin değerlendirmesinde kullanılan motil sperm organel morfolojik inceleme (MSOME) isimli yöntemi tanımlamışlardır. Bu yöntemle sperm anomalisi ile DNA hasarı arasındaki ilişkiden yola çıkılarak yüksek görüntüleme morfolojik anomalili sperm değerlendirilmesi yapılarak, ICSI sonuçlarının daha iyileştirilmesi amacıyla seçilmiş sperm ile mikroenjeksiyon tekniğinin uygulandığı IMSI yöntemi geliştirilmiştir. DNA hasarının gelişim nedenleri arasında apoptozis, oksidatif stres ve anormal kromatin yapılanması bulunmaktadır. MSOME sınıflaması sırasında anormal DNA yapısı ile ilişkili nükleer anormaliler arasında özellikle de nükleer alanın %50'sinden fazlasını içeren geniş nükleer vakuol (GNV) varlığı önemlidir.

Bir polimeraz inhibitörü olan chromomycin A3 (CMA3) normal protaminlerin indirekt değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda protamin ve CMA3 arasında spermatozoanın protaminasyon derecesi bakımından ters bir ilişki olduğunu belirtilmektedir. CMA3 varlığında polimeraz 1'in DNA'ya bağlanması önlenmektedir. Yapılan çalışmalarda CMA3 negatif spermatozaların hemen hiçbirisi çıplak DNA sarmalı içermediği belirtilmektedir. Çünkü CMA3 bu spermilerin DNA'sına erişemez. Bu bulgulardan yol çıkarak bu çalışmada GNV olan spermelerde normal veya anormal sperm kromatin yapılanması varlığının CMA3 boyası ile değerlendirilmesi yoluna gidilmiştir.

Toplam 66 hastadan taze sperm örneği alınarak değerlendirme yapıldı. MSOME değerlendirilmesi 0,02 ml ejakülat pelletinde daha önce tanımlanan yöntemlerle hazırlanarak Nomarski kamerasında ve 8400X büyütme altında yapıldı. Düz, simetrik ve oval yapılanma normal nükleer yapı varlığı olarak kabul edildi. Normal sperm başı

4,75±2,8 µm boyunda ve 3,28±0,20 µm genişliğinde ölçüldü. GNV ise modifiye Bartoov sınıflaması olarak sperm nükleer alanının %50'sinden daha büyük bir veya daha fazla vakuol varlığı olarak tanımlandı.

Sperm kromatin yapısı normal ve GNV'lü spermeleri içeren yaymada CMA3 boyası ile değerlendirildi ve soluk CMA3 boyanma normal, parlak CMA3 boyanma ise anormal kromatin yapısı olarak kabul edildi.

MSOME değerlendirmesine göre 66 hastada yapılan semen analizinde değerlendirilen spermilerin %1,04±0,96'si normal, %30,1±17,8'si GNV'lü spermeler olarak ayrıldı. CMA3 boyanması sonuçları incelendiğinde normal spermatozoaların (n=835) 337'si (%40,3), GNV'lü spermatozoaların (n=1351) ise 719'u (%53,2) pozitif boyanma gösteriyordu. CMA3 boyanan spermatozoa oranı GNV'lü spermelerde normal spermelere göre istatistiksel olarak anlamlı farklı idi (p<0,0001). Negatif boyanan spermatozoaların ise 498'i normal, 632'si GNV'lü idi.

YÜT uygulamalarındaki önemli sorunlar çoklu embriyo transferleri, tekrarlayan başarısız uygulamalar, negatif gebelik sonuçları ve genetik anomali veya konjenital malformasyon oranlarındaki artışlardır. Ancak, bu sorunların YÜT'nin neden olduğu genetik sorunlardan mı kaynaklandığı yoksa infertil bireylerin sahip temel sorunlardan mı kaynaklandığı halen daha net değildir. MSOME yönteminin kullanılarak seçilmiş sperm ile işlem yapılması daha iyi YÜT sonuçlarını sağlaması ve bu konuların açıklanması açısından faydalı olabilir gibi görünmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda GNV varlığının kötü YÜT sonuçları ve artmış DNA fragmentasyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, Perdrix ve ark. GNV'lü spermatozoalarda DNA fragmentasyonunun artmadığını belirtmiştir. Araştırmacılar bu verilerini iki noktaya dayandırmaktadırlar. Bunlardan ilki doğal süreçte DNA fragmentasyonu öncesinde hiçbir değerlendirme yönteminin olmamasıdır. Ölü spermatozoalar normal analizde incele-

nirken GNV'li spermatozoaların değerlendirilmesi özel teknikler ile yapılmaktadır. İkincisi ise GNV tanımındaki farklılıklardır. Bazı araştırmacılar GNV'li %50'den fazla bir veya iki vakuol olarak tanımlarken bazı araştırmacılar sperm nükleer alanının %13'ünden daha büyük vakuol alanı olarak tanımlamaktadırlar. Son yapılan bir çalışmada ise GNV varlığının akrozom reaksiyonu yokluğu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Sperm DNA'sında histonların protaminlerle yer değiştirmesi DNA hasarından korunmada esas mekanizmadır. Sperm kromatin yapılıması spermatozoayı kimyasal ve fiziksel hasarlardan koruyucudur. CMA3 boyanması protamin değerlendirmesi için kullanılan bir yöntemdir ve normal protamin varlığında boyanma izlenmezken protamin yokluğunda parlak boyanma izlenir.

Bu çalışmada normal ve vakuollü spermatozoaların CMA3 ile boyanmasının GNV'lerin anormal protamin yapılıması ile ortaya çıkan sperm DNA hasarı ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilmiştir. CMA3 pozitif boyanma olan spermatozoa oranı GNV'li spermatozalarda normal spermatozalara oranla daha fazladır izlenmiş ve bu durumun DNA hasarı ile kolaylaştığı saptanmıştır. Sonuç olarak, geniş vakuoller yüksek büyütme altında MSOME ile değerlendirilebildiği için bu spermlerden kaçınılmalıdır. Diğer taraftan, yüksek görüntüleme tekniğinin ICSI aşamasında motil sperm seçiminde kullanılmalıdır.

Çeviri:

Prof. Dr. M. Murad Basar

Memorial Şişli Hastanesi, Üroloji-Androloji Bölümü

Erkek infertilitesine genetik yaklaşım

Dr. Hakan Akdere¹, Dr. Mehmet Burgazlı²

¹Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, ²Giessen Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Almanya

Erkek infertilitesi tedavisinde son 10 yılda tıbbi genetiğin de gelişmesiyle çok ilerleme görülmüştür. Genetik bilimi sayesinde idiyopatik dediğimiz %10-20'lik bir grubun patolojisi açıklanmıştır (1). Çiftler arasında sadece erkeğe bağlı infertilite oranı %20 iken, %40-50 oranında çiftlerin her ikisinde de patoloji bulunmaktadır (1).

Erkek infertilitesinde özellikle azospermik ve ileri derecede oligospermik hastalarda hem cinsiyet kromozomlarında hem de otozomal kromozomlarda oluşan genetik patolojiler kesinlikle araştırılmalıdır. Doğal yoldan gebeliğin gerçekleşmediği çiftlerde IVF dışında gelişen intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) gibi yeni teknikler ile sperm faktörüne bağlı patolojilerde önemli doğum oranları elde edilmektedir. Bu yöntemler öncesinde çiftlere genetik testlerin yapılması tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde hekime yol gösterici olacaktır (2).

Bu derlemede erkek infertilitesine yol açan genetik hastalıklar ele alınacaktır.

Erkek infertilitesinde genetik değerlendirmenin önemi nedir?

Erkek infertil hastaların etiyolojilerinin araştırılması fetus oluşumu ve oluştuktan sonraki patolojilerin ortaya konması açısından önemlidir. Özellikle fetusta oluşabilecek genetik anomalilerin ve bunlara bağlı metabolik hastalıkların öngörülerek aile ile birlikte gerekli tıbbi kararların alınması açısından önemlidir.

Erkek infertil hastaların hangilerine genetik değerlendirme yapalım?

İnfertil hastaların hepsine rutin genetik test yapmak zaman ve ekonomik kaynak israfı olduğundan önerilmemektedir. Semen sıvısında sperm görülmeyen azospermik hastalar obstrüktif ve nonobstrüktif olmak üzere

iki gruba ayrılırlar. Oligospermik hastalar; Ejakülattaki sperm sayısının 5 milyon/ml'nin altında olması şiddetli oligospermi olarak kabul edilir. Gebeliğin bu grup hastalarda normal yoldan olamayacağı ve yardımcı üreme teknikleri gerektireceği için genetik test yapılması uygun olur.

Genetik açıdan risk taşıyan hasta gruplarını aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

1-Şiddetli oligoastenoteratozoospermi

2-Obstrüktif azospermi

3-Nonobstrüktif azospermi

4-Oligozoospermi ve tekrarlayan implantasyonlarda başarısız olunması.

Erkek infertilitesine sebep olan hangi genetik patolojiler vardır?

Günümüzde erkeklerde infertiliteye sebep olan genetik patolojileri dört başlık altında toplayabiliriz;

1- Kromozom anomalileri.

2- İzole spermatogenez defekti yapabilen Y - kromozom mikrodelsyonları.

3- Doğumsal duktus agenezisi yapan kistik fibroz gen mutasyonları.

4- Sperm fonksiyonlarını bozan genetik hastalıklar.

1-Kromozom Anomalileri

İnsan genotipi 22 çift otozomal ve 1 çift seks kromozomu X ve Y olmak üzere toplam 46 kromozomlu diploid hücrelerdir. Erkekler X ve Y olmak üzere iki farklı seks kromozomuna sahiptirler. Kromozom anomalileri normal popülasyonda %0.5 iken infertil erkeklerde bu oran %5.8'e yükselmektedir (3). İnfertil erkeklerde seks kromozomu anomalileri otozomal kromozom anomalilerinden daha sık görülür (%4.2'ye karşın %1.5) (4). Bilindiği

gibi kromozom anomalileri sayısal ve yapısal anomaliler olmak üzere ikiye ayrılır. Yapısal kromozom anomalileri delesyon, kromozomun bir kısmının duplikasyonu, inversiyon ya da kromozomun bir parçasının diğer kromozoma translokasyonu şeklinde gerçekleşir. Sayısal kromozomal anomaliler multiple kopyalarını içerenler poliploid, kromozomun ilavesi ya da delesyonu olan hücreler anoploid olarak sınıflandırılır. Sayısal anomaliler infantil erkeklerde normale göre 8 kat daha fazla görülmektedir (5).

İnfertil erkeklerde en sık görülen seks kromozomu anomalisi Klinefelter sendromudur. Normal populasyona oranla infertil erkeklerde 30 kat daha sık gözükmemektedir (6). Klinefelterlilerde germ hücre aplazisi olmakla birlikte bazı saf klinefelterli ve mozaik tip periferik karyotipi olanlarda testiküler sperm yapımı olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durum gonadal mozaikizm ile açıklanmaktadır. Klinefelter sendromlularda embriyoda anöploidi riski arttığı için implantasyon öncesi genetik tanı (PGT) kesinlikle yapılmalıdır. PGT için amniosentez veya koryon villus örnekleme önerilmelidir. Kromozom analizi heparinize periferik kandan 72 saatlik lenfosit kültürlerinden metafaz kromozomların eldesiyle yapılmaktadır. Bu kültürlerdeki lenfosit hücreleri uygun bantlama yöntemleriyle metafaz kromozomları değerlendirilir (7).

2-Y-Kromozomu Mikrodelesyonları

Azoospermik olgularda etiolojinin aydınlatılması, testisteki spermatogenez şansının belirlenmesi ve erkek bebeğe aktarım olasılığının belirlenmesi amacı ile araştırılır. Y kromozomu uzun kolunda (Yq11) delesyonların oluşmasıyla ortaya çıkar ve bu bölge azospermik faktör bölgesi (AZF) olarak tanımlanır. AZF bölgesi spermatogenezle doğrudan bağlantılı bölgelerdir ve bu bölge analizleri klinik olarak azospermi ve şiddetli oligozoospermiyi açıklar. Üç tip AZF tanımlanmıştır. AZFa ve b komplet tip bölgesindeki delesyonlarda sperm bulma olasılığı yoktur, ancak AZFc bölgesine ait delesyonlarda %50 oranında sperm elde etme şansı vardır (8). Komplet AZF bölgesi delesyonlarında ise hastanın sperm elde etme şansı yoktur. İdiyopatik azospermide %15-20, idiyopatik oligozoospermlilerde %7-10 oranında Y kromozomu mikrodelesyonları görülmektedir (8). Bu nedenle nonobstruktif azospermili ya da şiddetli oligozoospermili hastaların hepsine ICSI işleminden önce Y kromozom mikrodeles-

yon testi yapılmalıdır. Y-mikrodelesyonuna sahip erkeklerin tüm erkek çocukları aynı patolojiye sahip olacağından aile bunu bilerek işleme başlayacaktır.

Y kromozomu mikrodelesyonlarını belirlemek için pekçok laboratuvar testi vardır, bunlardan en sık kullanılan STSs testinde Y kromozomunun spesifik işaretlenmiş bölgelerinin çoğaltılması için bir polimeraz zincir reaksiyon (PCR) ölçümü kullanılır. STS genom üzerinde spesifik bir lokus için (Y kromozomu için 300'den fazla vardır) belirteç olarak fonksiyon gören DNA'nın kısa segmentleridir. Farklı laboratuvarlar farklı STS kullanır. Fakat analiz, putative spermatogenezis genlerini kodladığı düşünülen AZF bölgesi ve diğer özel bölgeleri kapsayan STS'leri her zaman içermelidir. Ölçüm pozitif ve negatif kontrollerle sıra ile normal kadın ve erkek DNA'sı ile yapılmalıdır ve Y kromozomu için özellikle de SRY geni için bir pozitif belirteç içermelidir. Y kromozom bölgeleri büyütüldükten sonra DNA fragmanları jel elektroforezi boyunca boyutlarına göre ayrılır. Silinen intervaller jel üzerinde band paterninde bir bantta değişiklik meydana gelmesi ya da bandın yok olmasıyla belirlenir (8).

3-Kistik Fibroz ve Duktus Agenezisi Yapan Gen Mutasyonu

Azospermik erkekler mutlaka ürolog tarafından spermatik kord agenezisi yönünden değerlendirilmelidir. Bu hastalarda yüksek oranda kistik fibrozis taşıyıcılığı saptanmaktadır. Kadının da taşıyıcı olması durumunda tedavi ile oluşan embriyolara kistik fibrozis açısından PGT yapılmalıdır.

Kistik fibrozis otozomal resesif geçişli doğumsal bir rahatsızlıktır. Hastalıkla aynı isimli kistik fibröz transmembran regülatör genindeki mutasyonlara bağlı gelişir (CFTR). Bu mutasyon epididimden itibaren spermatik kord ve seminal veziküllerin oluşumunu engeller. Azoospermiklerin %1.4'ünde spermatik kord agenezisi vardır. Bu hastaların %85'inde kistik fibrozis(CF) gen mutasyonu tanımlanmıştır (9). Yapılan pekçok çalışmada 1000'in üzerinde farklı mutasyon ve pekçok polimorfizm kistik fibrozisli ya da bilateral vaz deferens agenezisi (BVDA) olan hastalar belirlenmiştir. Bu mutasyonların içinde F508, %50 hastada tespit edilir (10). ICSI öncesi hem kadın hem erkek CF mutasyon testleri embriyo sonrası bebeğin riski açısından PGT yapılmalıdır (11).

1989'da CFTR geninin keşfinden beri moleküler genetik laboratuvarlarında, kistik fibrozisli kromozomların popülasyonlarındaki mevcut mutasyonları tanımlamak için hibridizasyon deneyleri ya da restriksiyon enzim analizi gibi moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır (9).

Şüpheli bir kistik fibrozis vakasında yaygın bulunan mutasyonların kanıtlanamaması durumu, halen potansiyel bir sorun olarak kalmaya devam etmektedir ve bu durum tanıyı dışlamaz. Farklı moleküler-genetik tanı yöntemlerinin kullanımıyla, bu tür vakalarda moleküler tanı duyarlılığının artırılabilirliği bildirilmektedir. İki mutasyon belirlenen kistik fibrozisli hastaların kardeş vakaları hariç, klinisyenlerin bu testleri kesin tanı yöntemi olarak kullanma konusunda fazla cesur olmamaları gerektiği vurgulanmaktadır. Ancak, yenidoğanın klinik olarak anlamlı kistik fibrozis şüphesi taşıması durumunda, sık bulunan kistik fibrozis mutasyonlarını araştırmanın daha uygun olacağı

Kistik fibrozis için iki farklı prenatal yaklaşım önerilmektedir. Bir modelde gebe kadına CFTR geni mutasyonunun araştırılması için test önerilir ve negatif bulunursa gebelikte düşük bir riske sahip olduğu sonucuna varılır. Eğer bir mutasyon tanımlanır, kadınların eşleri aynı alleller için test edilir. Eşlerin her ikisinde de mutasyon tanımlandığında, etkilenmiş infant riski 1/4 oranındadır. Alternatif model çift taramasında tanımlanmıştır. Risk birimi çiftlerde eşittir ve mutasyon her iki çiftte tanımlandığında yüksek risk durumundan bahsedilir. Her iki çiftin negatif, bir eşin pozitif, diğersinin negatif bulunduğu durumlar düşük risk grubunu oluşturur.

Şimdiye kadar tanımlanmış, birçoğu kişisel mutasyonlar olan 1000'den fazla CFTR geni mutasyonu vardır (12). Bazı mutasyonlarda daha belirgin olmakla birlikte, mutasyonlardaki dağılım oranları değişik ülke ve bölgelere göre farklılık göstermektedir (Tablo 1) (12).

Tablo 1: CFTR genine ait sık rastlanan mutasyonların bazı ülkelere göre dağılımı

	Türkiye	İngiltere	İspanya	İsrail	Avrupa
F508	%18.8-28.4	%75.32	%43.5	%27	%66.8
1677delTA	%7.3				
G542X		%1.68	%11.4		%2.6
N1303K	%3.7	%0.46			%1.6
G551D		%3.08			%1.5
W1282X		%0.17	%1.0	%36.2-51	%1.0
R334W			%5.0		
R1162X			%3.0		
R347H	%3.0				

belirtilmektedir. Tek mutasyon belirlenmesi kistik fibrozise yönelik bir bulgu olabilmesine rağmen, kesin tanı desteği sağlayamaz. Bu nedenle, daha fazla kanıt sağlanabilmesi için nadir rastlanan mutasyonların da daha ileri analizleri önerilmektedir (4,5).

Kistik fibroziste genetik analizler PCR'yi temel alarak yapıldığı için, olguların büyük bir çoğunluğunda DNA'nın küçük bir miktarı yeterli olmaktadır. Geniş analizler planlanmadıkça, ağız yıkama suyu örneği (veya -bebeklerde- yanak mukoza örneği) yeterli olmaktadır. Ağız yıkama suyu örneği, araştırılacak kişinin kendisi tarafından alınabilir (10 ml %4 sukroz solüsyonu kullanılarak) .

Kistik fibrozisli çocuğun ailesine yukarıdaki prenatal moleküler tanı yöntemleriyle doğrudan mutasyonel DNA analizleri uygulanır. Etkilenmiş çocukta, mutasyonlardan bir ya da fazlası kanıtlanamamışsa ailesel allel geçişinin saptanması amacıyla prenatal tanı önerilir (13).

Türkiye'de, bilinen 15 mutasyona ilave olarak 3172delAC, P1013L ve M1028I'dan oluşan üç yeni mutasyon saptanmıştır (13).

Tüm ülkeler için yaklaşık %70 sıklıkla en yaygın mutasyon olan DF508, CFTR'nin değişmiş glikolizasyonu ve yanlış lokalizasyonu sonucu oluşur. D: delesyon için, F: fenilalanin için kullanılan bir simgedir (9,12). DF508 mutasyonu kistik fibrozis hastalarının %50'sinde homozigottur. DF508 mutasyonu iki bitişik kodonu etkilediği için kodonun okunma çerçevesi değişir. 10. ekzondaki CTT'nin delesyonu nedeniyle yeni füzyon kodonu ATT oluşur. Delesyon sonucu fenilalanini kodlayan kodon kalkar yeni füzyon kodonu ATT ile CFTR geninin proteinin ürünü olan izolösin 508 pozisyonunda kodlanır. Bu DF508 mutasyonu olarak adlandırılır. Normal bireylerden 10. ekzonun amplifikasyonu 98 baz çifti (bp)'lik bir fragman üretir. Homozigot etkilenmiş bireylerden

10. ekzonun amplifikasyonu daha küçük ve daha hızlı hareket eden 95 bp fragman üretir. Klasik kistik fibrozis için heterozigot bireylerde DF508 olarak bilinen hem 98 bp hem de 95 bp fragmanlar karakteristik heteroduplex fragmanlardır (14).

Bir örnek üzerinde uygulanan analizin tipi ve kapsamı test edilen kişinin aile öyküsüne bağlıdır. Örneğin, bir ailede kistik fibrozisi doğrulamak için onun iki mutant allelini tanımlamak gereklidir. Oysa ailesel kistik fibrozis öyküsü olmayan kişilere daha az kapsamlı testler uygulanmaktadır. Kistik fibrozisteki genotip-fenotip ilişkisi iyi tanımlanmamış olmasına rağmen, belli klinik durumlarla daha sık birliktelik gösteren mutasyonlar vardır.

Bir kistik fibrozis hastasında yoğun testlerden sonra tanımlanmamış iki mutasyon saptandığında, prenatal tanı amacıyla kistik fibrozis taşıyan kromozomları tanımlama prosedürü olan intragenik belirteçlerin kullanımına başvurmak gerekebilir.

Hem allel spesifik oligonükleotid problemada hem de farklı restriksiyon enzim kesiminde normal ve mutant alleller arasındaki tam sekans farkını bilmek gereklidir. Bu bilgi, incelenen bölgenin seçilmiş amplifikasyonu için PCR primerlerinin tasarımına olanak sağlar.

4- Sperm Fonksiyonlarını Bozan Genetik Hastalıklar

Primer Silier Diskinezi

Sillialı hücrelerde oluşan mutasyonlar ile karşımıza çıkar. Kartagener ve Usher sendromları en iyi bilinen hastalıklardır. Kartagener sendromlu hastalarda kronik sinüzit, bronşektazi, retinitis pigmentosa ve sağırılık görülür. Semen örneklerinde sperm sayısı normal olmakla birlikte hareket yoktur. Fertilizasyon için ICSI yapılmalıdır (15).

Kartagener sendromu otozomal resesif geçişli bir hastalık olmasına rağmen X'e bağlı dominant kalıtım da bildirilmiştir. Genetik defekt dynein genindeki mutasyon ya da delasyondan kaynaklanır. Hastalık floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniği ile belirlenir. Normal silier fonksiyon için gerekli genin FISH analizi ile 14q 23'de lokalize olduğu bildirilmiştir (16).

Usher sendromunda retinal fotoreseptörler ve odyo-vestibüler organlardaki silier defekte bağlı olarak retinitis pigmentosa ve sağırlıkla ortaya çıkar. Bu hastalarda sperm motilite azalmasına bağlı infertilite izlenir (17).

Myotonik Distrofi ve Noonan Sendromu

Myotonik distrofi (MD) yetişkin dönemde kas atrofileri, katarakt ve endokrinopatilerle seyreden otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Hastalık 19. kromozom üzerinde serintreonin kinaz proteinini kodlayan gende oluşan patolojiyle oluşur. Fasial dismorfizm, kısa boy ve kardiyak problemler izlenir. MD'de sperm kapasitesinde defekt ve akrozom kaybına yol açar. Noonan sendromu ise kriptorşidizm yaparak infertiliteye sebep olur (21).

Orak Hücreli Anemi

Hemoglobinopatilerin en tipik ve en sık görüleni globin zincirini kodlayan gendeki mutasyon sonucu gelişen orak hemoglobindir. Otozomal resesif geçiş gösteren ve 11. kromozomda lokalize olan genin, zincirinin 6. pozisyonunda bulunan glutamin aminoasidinin yerine valin aminoasidinin gelmesi ile rahatsızlık oluşur. Testiküler disfonksiyon, hipotalamo-hipofizer defektler ve çok sayıda transfüzyona bağlı gonadlarda demir birikmesiyle infertilite gelişir (19).

Genetik Endokrinopatiler

Hipotalamo hipofizer aksı düzenleyen hormonal sistemle birlikte periferdeki reseptör ve buraya etkili nörotansmitterlerde oluşan genetik patolojilere bağlı gelişir. Ender görülen patolojilerdir. İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm olarak ifade edilir. Yetersiz spermatogenezis ile birlikte dir.

a-Kalmann Sendromu: Erkek infertilitesinde en sık rastlanılan X'e bağlı kalıtım gösteren bir bozukluktur. Aynı zamanda IHH'nin bir sebebi olarak bilinir. X kromozomunun uzun kolunda lokalize olan Kal genindeki bir mutasyonun hipotalamustan GnRH sekresyonunda bozulmaya sebep olur. Kalmann sendromunda hasta uzun boylu ve gecikmiş puberte gösteren azospermik hastalardır. Hastalar hormon replasman tedavisi ile fertil hale gelmektedirler (hCG ve FSH) (20).

b-Prader-Willi Sendromu: Obezite, kriptorşidizm, hafif yada orta mental gerilik ve IHH ile karakterizedir. Kromozom 15'in kısa kolundaki mutasyon yada delesyon hastanın babasından geçer yada daha az sıklıkla bu lokusun 2 kromozomal kopyası hastanın annesinden geçer.

Tedavi FSH ve hCG'nin replasmanı ile yapılır (3).

c- LH ve FSH fonksiyon bozuklukları: Bu hormonlar hipofizden salgılanır. İnaktif LH üretimine neden olan mutasyonlar başta virilizasyon bozukluğuna neden olur. LH reseptör mutasyonları ise pseudopuberte prekoks ve pseudohermafroditizme sebep olabilir.

d- Androjen Sentez ve Fonksiyon Bozuklukları: Androjen sentezinde yer alan enzimlerin mutasyonları infertiliteye neden olur. Kolesterol dan testestoron sentezi için 5 enzim gereklidir. Sentezde gerekli olan ilk üç enzimin disfonksiyonuna neden olan mutasyonlar konjenital adrenal hiperplaziye sebep olur. virilizasyon bozukluğu ve infertilite görülür. Erkek infertilitesine sebep olan endokrinopatiler için yapılması gereken testler sırasıyla; LH, FSH,

prolaktin ve östrodiol ölçümü ile değerlendirilir. Androjen gen mutasyonlarının tespiti çok zordur (18).

Sonuç

Erkek infertilitesinde spermatogenezi engelleyen genetik defektlerin ortaya çıkarılması tedavi seçeneklerimizi arttıracak bu da fertilizasyonun daha yüksek oranda oluşmasını sağlayacaktır. Ayrıca bebek sahibi olacaklara genetik danışmanlık ile daha sonradan gelişebilecek anomaliler konusunda bilgi verilmesi giderek önemini arttırmaktadır. Erkek infertilitesinde günümüzde bilinmeyenler gelecekte genetik bilimi sayesinde aydınlatılarak daha yeni teşhis ve tedavi seçeneklerini bize sunacaktır.

Kaynaklar:

- Güney A.I, Javadova D, Kirac D, Ulucan K et al.; *Genet.Mol.Res.* 2012; 11(2): 1039-48.
- Guo T, Qin Y, Gao X, Chen H, Li G, Ma J, Chen ZJ. The role of male chromosomal polymorphism played in spermatogenesis and the outcome of IVF/ICSI-ET treatment. ; *Int J Androl.* 2012 Jun; 19:378-380.
- Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, Tempes H, Griffin DK. The genetic basis of infertility.; *Reproduction.* 2003;126:13-25.
- Stouffs K, Lissens W. X chromosomal mutations and spermatogenic failure.; *Biochim Biophys Acta.* 2012; 49-52.
- Poongothai J, Gopenath TS, Manonayaki. Genetics of human male infertility.; *S. Singapore Med J.* 2009 Apr; 50(4): 336-47.
- Düzcan F, Atmaca M, Özcan ÇG, Bağcı H. Cytogenetic studies in patients with reproductive failure.; *Acto Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82: 53-56.
- Yamada K, Fujita K, Quan J, Sekine M, Kashima K, Yahata T, Tanaka K. Increased apoptosis of germ cells in patients with AZFc deletions.; *J Assist Reprod Genet.* 2010 Jun;27(6):293-7.
- Koşar A .P, Özçelik N. Erkek Infertilitesinde genetik değerlendirme.; *S.D.Ü Tıp Fak. Derg.* 2007;14(3):48-51.
- Bertuzzo CS, Pýnto Jr W. Molecular screening of CFTR gene in Brazilian men with bilateral agenesis of the vas deferens.; *Human Fertil.* 2006;9: 53-56.
- Mc callum T, Milunsky J, Munariz R, Carson R, Sadeghi- Nejad H, Oates R. Unilateral renal agenesis associated with congenital bilateral absence of the vas deferens: phenotypic findings and genetic considerations.; *Hum Reprod.* 2001;16:282-86.
- Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens.; *N Engl J Med.* 1995;332:1475-80.
- Schwarz MJ, Malone GM, Haworth A, Cheadle JP, Meredith AL, Gardner A, Sawyer IH, Connarty M, Dennis N, Seller A, et al. Cystic fibrosis mutation analysis: report from 22 U.K. regional genetics laboratories. *Hum Mutat.* 1995; 6: 326-33.
- Onay T, Topaloğlu O, Zielenski J, et al. Analysis of the CFTR gene in Turkish cystic fibrosis patients: identification of three novel mutations (3172delAC, P1013L and M1028I). *Hum Genet.* 1998; 102: 224-30.
- Tolstoi LG, Smith CL. Human genome project and cystic fibrosis-a symbiotic relationship. *J Am Diet Assoc.* 1999; 99: 1421-27.
- Rutland J, De long RU. Random ciliary orientation. A cause of respiratory tract disease.; *N Engl J Med.* 1990;323: 1681-87.
- Ligh MW, Pittman JE, Carson JL, Ferkol TW et al. Clinical genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/ Kartagener syndrom.; *Genet. Med.* 2009 Jul;11(7):473-87.
- Özdiler E, Aydos K. *Klinik Androloji . Ankara, 2000; 71-101.*
- Elsawi MM, Pryor Jp, Klufio G, Barnes J, Patton MA. Genital tract function in men with Noonan syndrome.; *J Med Genet.* 1994;31:468-72.
- Jones KM, Niaz MS, Brooks CM, Roberson SI, Aguinaga MP, Hills ER, Rice VM, Bourne P, Bruce D, Archibong AE. Adverse effects of a clinically relevant dose of hydroxyurea used for the treatment of sickle cell disease on male fertility endpoints.; *Int J Environ Res Public Health.* 2009 Mar;6(3):1124-44.
- Bick D, Franco B, sherins RJ, Heye B, Pike L, Crawford J. Brief report: intragenic deletion of the KALIG-1 gene in Kallmann's syndrome.; *N Engl J Med.* 1992;326:1752-53.
- Witchel SF. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia.; *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012 Jun;19(3):151-8.

İnfertil erkeklerde ace geni insersiyon/delesyon poliformizminin seminal içerikle ilişkisi

Adel A. Zalata, Heba K. Morsy, Abd El-Naser Badawy, Samir Elhanbly, Taymour Mostafa
Journal Of Urology. 2012 Vol. 187, 1776-1780

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin II'yi (AT1) fizyolojik olarak aktif oktapeptit olan anjiyotensin II'ye çeviren membran bağımlı dipeptit karboksipeptidazdır. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin sisteminde su-elektrolit dengesini ve kan basıncını regüle eden içeriklerden birisidir. İnsanlarda ACE geni 17. kromozom q23'de lokalizedir. ACE'in memelilerde; kan, vasküler endotel, renal epitel ve leydig hücrelerinde olan sACE ve yalnızca erkek germ hücrelerinden salınan tACE olmak üzere iki izoformu mevcuttur.

Serum ve doku ACE aktivitesi genellikle ortak bir ACE gen aktivitesi ile birliktelik gösterir. ACE genindeki ACE gen insersiyon ya da delesyon (I/D) polimorfizmi 16. gendeki sekanstaki bir tekrarlama ile ilişkilidir. ACE D/D taşıyıcılarındaki ortalama ACE aktivitesi ACE I/I genotipindekilere göre iki kat fazla olmakla beraber, I/D genotipindekilere orta düzeydedir. Testis gibi çeşitli organlardaki serum ACE seviyelerinin varyasyonlarının %47'sinden ACE I/D polimorfizmi sorumlu tutuluyor. Farelerle yapılan bir çalışmada tACE eksikliği sonucu sperm migrasyonundaki defekt ve zona pellisudaya bağlanmak sorun nedeni ile infertilitede azalma saptanmış. Yine başka bir çalışmada ACE den yoksun faredeki fertilitate sACE değil de tACE'in yeniden ekspresyonu ile yeniden kazanılmış. Bu nedenle tACE genindeki defektlerin erkek infertilitesinde rol oynayacağı düşünülmüş

Spermatozoa üzerinde reaktif oksijen radikalleri (ROS) üretiminden sorumlu membran bağımlı NADPH oksidaz aktivitesini ve oksidatif stresi potansiyelize eden AT1 reseptörleri mevcut olup bunlar sperm motilitesini kontrol ederler. Bu çalışmada infertil erkeklerdeki ACE I/D gen polimorfizminin sperm ile ilişkisi araştırılmış.

Çalışmaya spermogram sonuçlarına göre 102 normospermi, 97 astenozospermi, 98 astenoteratospermi ve 108 oligostenoteratospermi (OAT) olarak 4 gruba ayrılan 420 kişi alınmış. Lökositospermi, hipertansiyon,

diyabet, kriporşidizm, varikosel, anormal karyotip ve Y kromozom delesyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmış. Tüm hastaların sperm analizi, hipoozmotik şişme testi (HOS), ACE gen polimorfizm analizi, sperm akrosin aktivitesi ve seminal 8-izo-PGF₂, total antioksidan kapasitesi (TAC) ve alfa-glukozidaz aktivitesi ölçülmüş. Semen örnekleri 30 dakika likefaksiyon için bekletildikten sonra WHO kriterlerine göre değerlendirilmiş. Saflaştırılmış spermatozoada akrosin aktivitesi ve HOS testi ile membran bütünlüğü araştırılmış. Seminal içerikler ise semen örneğinin santrifüjü sonrası bakılmış seminal plazmada araştırılmış. PCR yöntemi ile ACE gen polimorfizmini araştırmak için kan örnekleri alınmış ve sonuçlar ile istatistiksel analiz yapılmış.

Sonuçlarda; seminal alfa-glukozidaz, akrosin aktivitesi, HOS testi ve TAC değerleri bütün infertil erkek gruplarda anlamlı olarak azalmış olarak saptanmış. OAT grubundaki seminal 8-izo-PGF₂ normospermik hasta grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı görülmüş. PCR ile saptanmış ACE I/I genotip sıklığı normal sperm değerleri olan hasta grubunda diğer üç gruba göre anlamlı oranda fazla, ACE I/D genotip sıklığı OAT grubunda diğer üç gruba göre anlamlı oranda fazla ve ACE D/D genotip sıklığı ise OAT grubunda normal ve astenozospermik gruba göre daha fazla saptanmış.

Ortalama sperm sayısı, motilitesi, hızı, morfoloji yüzdesi, akrosin aktivitesi, HOS testi, seminal alfa-glukozidaz ve TAC değerleri ACE I/I genotipi olan grupta diğer I/D ve D/D alleli olan gruplara göre anlamlı oranda yüksek saptanmış. ACE D/D ve I/D genotipi olanlarda ACE I/I genotipi olanlara göre daha yüksek değerlerde seminal 8-izo-PGF₂ saptanmış.

Bu çalışmada infertil erkeklerde ACE D/D, normal sperm değerleri olanlarda ise ACE I/I genotipi sıklığının daha fazla olduğu gözlemlenmiş. Oksidatif stresin bir göstergesi olan seminal 8-izo-PGF₂ miktarının normospermik

erkekler ile karşılaştırıldığında ACE D/D genotipi olanlarda anlamlı derecede arttığı gösterilmiş. Seminal total anti-oksidan kapasitesi infertil grupta normospermik gruba göre, ACE D/D genotipi olan grupta ise ACE I/I genotipi olan gruba göre anlamlı derece azalmış olarak saptanmış. Epididimal fonksiyonun bir göstergesi olan alfa-glukozidaz aktivitesinin ACE D/D genotip olanlarda azaldığı saptanmış. Böylece epididimal transit sırasında spermatazoalar oksidatif hasara karşı savunmasız kaldığı düşünülmüş. ACE D/D genotipi olan infertil erkeklerdeki sperm akrosin aktivitesi ve membran bütünlüğün azalması reaktif oksijen radikallerinin fazla üretilmesine dayandırılmış. Bunun da sperm akrozomal membranın peroksidasyonu sonrası

sperm-oosit füzyonun etkilediği ortaya konulmuş.

Bu çalışmada gösterilmişki ACE gene delesyonları anormal seminal plazma değişkenleri ile birliktelik gösterir. ACE D/D genotip taşıyıcısı olanlarda, pro-oksidatif etkisi ile erkek infertilitesi patogenezinde önemli rol oynayan oksidatif stres daha fazla oranda bulunmaktadır. Ancak yine de daha geniş sayıda katılımcının olduğu aynı etnik ırktan kontrol grupları ile karşılaştırılma yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:**Dr. Serdar Kalemci, Prof. Dr. A. Barış Altay****Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı**

Kadın cinselliğinde gelenekler ve kültür

Öğr. Gör. Yeliz Kaya¹, Doç. Dr. Ergül Aslan²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir Sağlık Yüksekokulu, ²İstanbul Üniversitesi, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi

Türk Dil Kurumu sözlüğüne göre; Gelenek, bir toplumda eskiden kalmış olmaları dolayısıyla saygın tutulup kuşaktan kuşağa iletilen, yaptırım gücü olan kültürel kalınlılar, alışkanlıklar, bilgi, töre ve davranışlardır. Kültür ise; Tarihsel, toplumsal gelişme süreci içinde yaratılan bütün maddi ve manevi değerler ile bunları yaratmada, sonraki nesillere iletmede kullanılan, insanın doğal ve toplumsal çevresine egemenliğinin ölçüsünü gösteren araçların bütünüdür (1).

Cinsiyet, toplumsal cinsiyet, cinsellik gibi kavramları içine alan "Cinsiyet kültürü" şeklinde adlandırılan kavram, toplum içerisinde cinsiyete yönelik nitelendirmeleri ve değerlendirmeleri kapsamaktadır. Cinsiyet kültürü, kültürün cinsiyete yönelik geliştirdiği değer hükümleri bütünüdür. Toplum içerisinde önemli bir yere sahip olan ve cinsiyete yönelik davranışları yönlendiren bu kültür, insanlar arası ilişkilerde düzeni sağlar. Bir toplumda kadına ve erkeğe yönelik tanımlamaları, bunlara ilişkin davranış kalıpları, cinsiyete dair kimlikler, cinslerin birbirlerine karşı olan ilişki biçimleri, tutumları, evlenme adetleri, aile tiplerini de içine alan çok geniş bir alanı ifade eder. İnsanların hayatlarını sürdürürken bu değerlere duyarsız olması mümkün değildir. Bu nedenle cinsiyete yönelik toplumun ve kültürün ileri sürdüğü tutumlar ve değerler, insanlar üzerinde denetleyici, sınırlandırıcı ve rehberlik edici bir şekilde pek çok işlevi yerine getirirler. Toplum insanlardan cinsiyet farklılıklarına ait rolleri yerine getirmesini beklemektedir (2).

Kadın ve erkek arasındaki farklılıklar sadece biyolojik, fizyolojik veya psikolojik değil, aynı zamanda kültürelidir. Bu farklılıklar, cinsiyet özellikleri ile birlikte cinsiyete yönelik kültür tarafından belirlenen yargıların ve rollerin öğrenilmesine de bağlıdır. Çünkü çoğu zaman kadına ve erkeğe atfedilen özelliklerin kültür içerisinde tanımlanmış, öngörülmüş bir yeri bulunmaktadır. Örneğin çoğu zaman öne sürülen kadınların ve erkeklerin farklı duygusal yapı

özelliğine sahip olması hususunda, bu duygusallığın toplumsal yapı tarafından belirlendiği öne sürülmektedir (2).

Erkek egemenliğinin göstergeleri kadın cinselliğine de yansır. Cinsellik, kadınların ve erkeklerin gündelik yaşamlarını ve beden algılarını güçlü bir biçimde etkilemesinin yanı sıra, toplumsal cinsiyet rejiminin de kurucu bir öğesidir. Yani, bireylerin toplumsal konumlarının, birbirleriyle ilişkilerinin, toplumsal yapıların kuruluşunun ve işleyişinin cinsiyetlendirilmiş olduğunu söylerken, cinselliğin özel alanda yaşanıp biten bir deneyim olmadığını, tersine, kadınların ve erkeklerin toplumsal konumlarının kurucu bir bileşeni olduğunu söylemektedir (3).

Kadın cinselliğinin kontrolü

Cinsellik kişinin çevreyle olan ilişkisinden, yaşam koşullarından ve içinde yaşadığı kültürden önemli ölçüde etkilenir (4). Cinsellik, hem toplumsal olanı etkileyen, hem de ondan etkilenen bir olgu olarak; kadın yaşamında belirleyici bir rol oynar (3). Kadın cinsel sağlığı üzerinde kültür, gelenek ve göreneklerin ne tür bir etkileri olduğu net olarak bilinmemekle beraber hangi kültürde olursa olsun zorlama, ayrımcılık, aldatma, insan ticareti ve / veya şiddetin olumsuz etkileri olduğu aşıkardır (5). Kadın cinselliği kendinin ve partnerinin bulunduğu çevrenin bileşenlerinden etkilenmektedir. Kültür, toplumun gelenekleri ve inancı hem kadının hem de erkeğin cinsel sağlığının oluşmasında ve sağlıklı bir şekilde devam ettirilmesinde önemli rol oynarlar. Gelenekler kadının tüm yaşam döngüsü boyunca (puberte, evlilik, gebelik, menopoz ve yaşlılık dönemi) cinselliğini nasıl yaşaması gerektiğini belirler (6,7).

Mert ve Özen'in 2009 yılında yapmış olduğu çalışmada; Araştırmaya katılan kadınların %86.2'si cinsel konuların aile içinde konuşulmadığını ifade etmiştir. Çalışmaya katılan kadınların %37.9'u ilk cinsel konularla ilgili bilgileri kız arkadaş yoluyla, %24.1'i sevgili veya eş aracılığıyla,

%19'u ailenin aydınlatmasıyla, %18'i basın yayın aracılığı ile öğrendiklerini bildirmişlerdir. Mastürbasyon hakkındaki görüşleri sorulduğunda %44.8'i olağan-normal olarak ifade ederken, %25.9'u günah- ayıp olarak yorumlamıştır (8).

Kadınlar, tarih boyunca cinsiyet ayrımcılığı ile karşı karşıya kalmışlardır. Eşitliğe yönelik gelişmeler kaydedilmesine rağmen, kadınlar hala ayrımcılığa maruz kalabilmekte, cinsel istismara uğrayabilmektedirler. Bunda geleneksel cinsiyet rollerinin ve bu rollerin öğrenildiği sosyalleşme sürecinin etkisi büyüktür (9). Bekaretini kaybetme korkusu sebebiyle kadın, kendi rızasıyla oluşabilecek cinsel ilişkiden uzak dururken, rızası dışında gerçekleşebilecek cinsel temasları da engellemek için bedeni üzerindeki denetimi bir erkekle paylaşır ya da kendisi üstlenir. Böylelikle hem kadın bedeni, hem de kadın cinselliği denetlenmiş olur (3).

Kadınların insan haklarının korunması sıklıkla kadın cinselliği üzerindeki ataerkil kontrol mekanizmaları ile çatışmaktadır (10). Kadın cinselliğinin denetlenmesi ataerkil toplumların bir özelliğidir. Ataerkil toplumların kadından beklediği rol saflığını korumasıdır. Daha küçük bir çocukken kendi bedenlerinin aileleri açısından ne anlama geldiğini öğrenen çocuklar onu titizlikle koruması gerektiğini öğrenir, karşı cinsle ilişkiler konusunda endişe ve utanç taşırlar (11). Cinsel ilgi ve aktiviteler kısıtlanır. Bazı kadınlar cinselliğin günah ve ayıp olduğu yönünde telkinlerle büyütülürler. Erişkin olduktan sonra da doğal olarak hissedecekleri cinsel arzularını bastırırlar. Cinsel ilişkilerde sorumluluğun gelişmesine izin vermezler ve cinsellikle ilgilenmemeyi yüceltirler. Bu tür kişilerde cinsellik bir sıkıntı kaynağıdır. Cinsel ilgi ve ilişkilerin hepsinde suçluluk ve utanç ortaya çıkarıcıdır (12). Bütün bunlar kadın cinselliği üzerinde toplumsal kontrolün ne denli baskın olduğunu gösterir.

Evin reisi olarak erkek, aile mülkünün de sahibi olmakla birlikte, ailenin içinde kadınların cinselliğini, ev içi ve ev dışı üretimini, doğurganlığını ve tüm yaşam alanlarını denetlemekte ve yönlendirmektedir (11). Kadınların cinselliği istememeleri sadece eşine yanıt vermeleri beklenir. Kadınlar erkeklere neyi cinsel olarak uyarıcı bulduklarını söylemekten kaçınırlar, yeteri kadar uyarılmadıklarında cinsel birleşmeyi reddetmezler, hazlarını artıracak daha aktif tutumlar almaktan kaçınırlar. Duygusal yakınlık daha önemli olduğu için yakınlık, kırgınlıkları olduğunda cinsel

işlevleri olumsuz olarak etkilenir (12). Kadın cinselliği üzerindeki erkek kontrolü; modern toplumlarda aile yapısındaki değişiklikler, kadınların eğitim düzeylerinin artması, toplumsal yaşama daha yüksek oranda katılmaları ile giderek azalmaktadır (13).

Değişik kültür ve toplumlarda önemli benzerlikler gösteren cinsel mitler de kadın cinselliğini kontrol altına alan durumlardır. Örneğin; cinsel aktiviteyi başlatma ve yönlendirme yükümlülüğünün erkeğe ait olduğunu ifade mitleri kadınların geleneksel edilgen rolünü de pekiştirmektedir. Bu mite göre cinsel ilişki isteğinin dile getirilmesi, ilişkide arzu edilen etkinliklerin talebi bir kadın için hafiflik olarak nitelendirilmektedir. Bu düşüncelerin etkisiyle pek çok kadın cinsellikle ilgili yeterli ve sağlıklı iletişimi kuramaz, insiyatif kullanamaz (14). Genellikle cinsellikle erkek beraber düşünülürken, kadın ancak cinsel yaşamın pasif katılımcısı, ya da gözü gönülsüz süsleyen obje olarak görülebilmektedir (3).

Kadınlara yaşatılan cinsel baskılara örnekler

İngiltere'de özellikle kadın cinselliği açısından tarihte çok önemli bir dönem olan Viktorya dönemidir. Viktorya döneminde yaygınlaşan ahlak anlayışı cinsel perhizin kadınlar için erdemlilik olduğu inancını daha da ileri götürüp, kadınların cinsel arzulara sahip olmadığını iddia etmiştir. Bu nedenle o dönemin kadınları içgüdülerini yok sayma ustası olmakla yükümlü olmuşlardır. Kısaca cinsellik, Viktorya dönemi kadını için hayatın bir rengi değil, daha çok kocasına karşı yerine getirilmesi zorunlu bir görevdir. Bu nedenle saygıdeğer bir kadının cinsel eylem sırasında zevk alması bile yadırganan bir davranış olarak kabul edilmiştir (3).

Kadınlara uygulanan bir diğer cinsellik baskısı olan kadın sünneti Mısır firavunlarından beri daha çok Sahra altı Afrika ülkelerinde yüzyıllardır devam eden ve yılda yaklaşık 2 milyon kıza yapılan bir uygulamadır. Kadın sünneti klitoris kısmen veya tamamen labium minusların hatta majuslarla beraber çıkarılmasını kapsar. Kadın sünnetinin derinliği ve tipi topluluklar arasında farklılıklar gösterebilir. Komplikasyon olarak kanama, sepsise neden olabilecek enfeksiyonlar, anestezi olmadığı için ağrı şokları görülebilir (15). Dış genital organların yokluğunda veya kısmen varlığında kadının cinsel haz bölgelerinin çok büyük bir kısmı yok edilmesinin istek, uyarılma, haz ve memnuniyet

üzerine olumsuz etkileri mevcuttur. Bu kadar riskli bir işlemin yüzyıllardır devam etmesinin nedeni ise kadın sünnetinin ailenin onurunu koruduğu ve kötülüklerden kadının uzak kalmasını sağladığı düşüncesidir. Çünkü klitoris alınıp libidosu azaltılan/yok edilen kadın ailesine utanç verecek davranışlardan uzak kalabilecektir (16).

“Kuzey ve Güney Akdeniz’in her yanında kızların bekareti öncelikle erkek kardeşlerini ilgilendiren bir meseledir. Yedi yaşındaki küçük bir erkek çocuk bile, genç bir kıza bekçilik yapmak üzere yetiştirilir ve onu ne tür tehlikelerin beklediğini çok iyi bilir (3). Ayrıca; dünya genelinde kadının değersizleştirilmesine başlık parası, tecavüz, düğün gecesi bekaretini kaybetmek, kadın seks ticareti gibi olaylar örnek gösterebilir (17,18). Kadın değersizleştirilmesine bir başka örnek ise Afrikada bazı kabilelerde kocanın ölüm merasimi eşinin erkeğin bir veya birden fazla akrabası ile cinsel ilişkiye girmesi ile sonlanır. Bu ritüel ile kadın erkeğinden serbest kalır ve yaşadıkları köy kötülükler ve hastalıklardan korunmuş olur (19).

Ülkemizde Ceza kanununun 2004 değişikliğinden önceki hali kadınların aile tarafından kontrolünün önemini gösteriyordu. Değişiklikten önce örneğin cinsel suçlar, kamu ahlakı ve aileye karşı olan suçlar bölümünde ‘topluma karşı suçlar’ başlığı altında yer alıyordu. Kadınların vücutları ile ilgili meseleler kadınların kişisellikleri ile ilgili değil de aile ve toplumsal düzen ile ilgili meseleler olarak düşünülüyordu. Gelenek adı altında anılan bir başka pratik olan kan davası ile bir karşılaştırma meselenin toplumsal cinsiyet ile ilintisini ortaya koyabilir. Geleneğin en somut farkları hedefledikleri aktörlerin cinsiyetleriydi. Namus nedeniyle genelde kadınlar ölürken, kan davasından erkekler ölüyor (20). Aslında ülkemizde “Toplumsal cinsiyet rollerine göre şekillenmiş cinsellik anlayışları, çocuklara çok erken yaşlarda aşılanır. Erkek çocuklardan, akrabalara ve komşulara penislerini göstermelerinin istenmesi ve bununla gurur duymalarının beklenmesi çok sık rastlanan bir uygulama iken, kız çocuklar, oyun oynarken iç çamaşırlarını, kazara bile olsa görünmesinin utanılacak bir şey olduğu

konusunda uyanılır. Utanma ile beraber anılan cinsel organ; kadının, cinselliği utanç olarak algılamasına sebep olur. Yine bu temele eklenen toplumsal öğeler, kadın cinselliği ve kadınların cinsel davranışlarını belirler (3).

Türkiye’de cinsellikleriyle ilgili olumsuz mesajların içselleştirilmesi, birçok kadının cinsel deneyimleri konusunda özgür ve bilgiye dayalı kararlar almasını güçleştirmiş, dolayısıyla kendilerine sağlıklı bir cinsel yaşam kurabilme olanaklarını sınırlamıştır (3). İki bin yılından sonra özellikle Güneydoğu Bölgesi’nde kadın intiharları oranının yükselmesi kadın üzerinde namusa dayalı baskıların önemini gündeme getirdi. İntihara teşebbüs edenlerin daha çok 15-24 yaş arasında eş seçimi yönünde baskılar yaşayan, bekaret denetimine maruz kalan kadınlar olduğu tespit edildi. Türkiyede özellikle aşiret ilişkilerinin güçlü olduğu topluluklarda kırdan kente göç ile yaşanan değişiklikler kadınların talepleri ile erkeklerin onlardan beklentileri arasında çelişkiler oluşmasına sebep olabilmektedir. Bu durum cinselliği erkek kontrolü altında olan kadının yeni ortamlarda farklı deneyimler yaşayabileceği olasılığının bile erkekleri daha baskıcı hale getirip getiremeyeceği sorusunu gündeme getirmektedir (21).

Sonuç

Her konuda toplumsal gelişmelerin gösterilmesi, her birey için cinselliğin hak olarak tanımlanmasına rağmen günümüzde kadınlar hala cinsel konularda yeterince özgür olmayıp, onları değersizleştiren uygulamalarla karşı karşıya kalabilmektedirler. Kadın cinselliği üzerine etki eden ve uzun sürelerde oluşmuş bazı geleneklerin kısa sürede çözümlenmesinin kısa bir zaman diliminde sağlıklı bir biçimde gerçekleşmesi mümkün değildir. Ancak, kadının cinselliği üzerinde baskı oluşturan uygulamaların dayanağı olan bazı gelenek ve kültürlerdeki yanlışlıklar sağlıklı cinsel yaşamın önemi vurgulanarak, doğru bilgilendirmeler yapılacak çalışmaların sayısının artırılması ile sağlıklı bir biçimde düzeltilmelidir.

Kaynaklar:

1. <http://tdkterim.gov.tr/bts/> Erişim Tarihi: 20.01.2013.
2. Ersoy E. Cinsiyet kültürü içerisinde kadın ve erkek kimliği. *Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi* 2009;19(2): 209-230.
3. Dinçer Ö. Namus ve Bekaret: Kuşaklar Arasında Değişen Ne? *İki Kuşaktan Kadınların Cinsellik Algıları, Yüksek Lisans Tezi Ankara* 2007:5-61.
4. Kingsberg SA, Janata JW. Female sexual disorder: assessment, diagnosis and treatment. *Urol Clin N Am* 2007;34: 497-506.
5. World Health Organization. WHO website. Available at: <http://www.WHO.int/>. Erişim Tarihi: 24.12.2012.

6. Moreira ED Jr, Kim SC, Glasser D, Gingell C. Sexual activity, prevalence of sexual problems, and associated help-seeking patterns in men and women aged 40–80 years in Korea: Data from the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors (GSSAB). *J Sex Med* 2006; 3: 201–11.
7. Wolff B, Blanc A. Who decides? Women's status and negotiation of sex in Uganda. *Cult, Health Sex* 2000;2: 303–22.
8. Mert D, Özen N. Genel psikiyatri polikliniğine başvuran kadın hastalarda cinsel işlev bozukluğu ve ilişkili sosyokültürel parametrelerin değerlendirilmesi. *Klinik Psikiyatri* 2011;14: 85–93.
9. Demirbilek S. Cinsiyet ayrımcılığının sosyolojik açıdan incelenmesi. *Finans Politik&Ekonomik Yorumlar* 2007;44(511): 25.
10. <http://www.kadinininsanhaklari.org/kategori/musluman-toplumlarda-cinsellik-ve-insan-haklari> Erişim Tarihi:24.12.2012.
11. Kahraman S. Kadınların toplumsal cinsiyet eşitsizliğine yönelik görüşlerinin belirlenmesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi 2010;3(1): 30–35.
12. <http://www.cetad.org.tr/news.aspx?detail=19> Erişim Tarihi: 31.12.2012
13. http://www.huksam.hacettepe.edu.tr/Turkce/SayfaDosya/namus_ger_oludirme.pdf Erişim Tarihi:24.12.2012.
14. Özmen E. Cinsel mitler ve cinsel işlev bozuklukları. *Psikiyatri Dünyası* 1999; 2:49–53.
15. Nour NM. Female genital cutting: Clinical and cultural guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59: 272–9.
16. Elchalaoui U, Ben-ami B, Brzezinski A. Female circumcisionthe peril remains. *BJU Int* 1999; 83(Suppl. 1): 103–8.
17. Logmans A, Verhoeff A, Raap RB, Creighton F, van Lent M. Should doctors reconstruct the vaginal introitus of adolescent girls to mimic the virginal state? Who wants the procedure and why. *BMJ* 1998;316: 459–60.
18. Underhill RA, Dewhurst J. The doctor cannot always tell. Medical examination of the "intact" hymen. *Lancet* 1978;1: 375–6.
19. Fourcroy J. Customs, culture, and tradition—what role do they play in a woman's sexuality? *J Sex Med* 2006;3: 954–959.
20. Koğacıoğlu D. Gelenek söylemleri ve iktidarın doğallaşması: namus cinayetleri örneği. <http://panel.stgm.org.tr/vera/app/var/files/g/e/gelenek-soylemleri-ve-iktidarindogallasmasi.pdf> Erişim Tarihi: 28.01.2013.
21. Kardam F. Namus gerekçesiyle öldürülme yada kendi canına kıyım: kadın cinselliği üzerinde baskıların benzer koşullarda farklı sonuçları mı?. http://www.huksam.hacettepe.edu.tr/Turkce/SayfaDosya/namus_ger_oludirme.pdf Erişim Tarihi: 28.01.2013.

Obez kadınlarda cinsel işlev bozukluğu: Obstrüktif uyku apnesi rol oynar mı?

Fanfulla F, Camera A, Fulgoni P, Chiovato L, Nappi RE.
Sleep Med. 2013 Mar;14(3):252-6.

Kadın cinsel işlev bozukluğu (KCİB); kadınlarda kişisel veya kişilerarası stres ile ilişkili olarak cinsel yanıt döngüsünde bozulma olduğunda tanınır ve önemli ölçüde cinsel ve ilişki doyumunun azalmasına yol açar. Fazla kilo ve obezitenin erkeklerde cinsel işlev bozukluğu için risk faktörü olduğu ileri sürülmüş ve kadınlarda da araştırma yapılması önerilmiştir. Ancak çalışmalar sadece Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI; Female Sexual Function Index) puanı anormal yüksek olanlar ile yapılmıştır. Obezite ve özellikle merkezi yağlanma obstrüktif uyku apnesi (OUA) için güçlü risk faktörlerindedir. OUA, üst hava yollarının kollapsı nedeniyle uyku sırasında tekrarlayan şekilde nefesin kısmen veya tamamen kesilmesi ile karakterizedir. Bu durum oksijen desatürasyonuna, uyku bölünmesine ve gündüz aşırı uyku haline, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye yol açabilen bir hastalıktır.

OUA ve KCİB arasındaki ilişki daha az araştırılmış ve sınırlı düzeyde yapılan çalışmalar karışık sonuçlar vermiştir. OUA'nın kadınlarda cinsel bozukluklar üzerindeki etkisine ait mevcut veriler az çalışılmış olmakla birlikte, KCİB belirlenmesinde OUA rolünün değerlendirilmesini amaçlayan bir çalışma tasarlanmıştır. Ancak, menopozdaki kadınlarda obezite veya derecesi ile ilgili olası önyargıdan kaçınmak için, sadece premenopozal obez kadınlarla çalışma planlanmıştır.

Klinik ve fonksiyonel değerlendirme için üniversite hastanesi obezite kliniğinde takip edilen aktif cinsel yaşamı olan 46 obez kadın (vücut kitle indeksi [BMI]>30 kg/m²) değerlendirmeye alınmıştır. Çalışma kapsamına alınmayanlar; son 1 yıl içinde doğum yapanlar, menapozal geçiş dönemindekiler, folikül uyarıcı hormon yüksek olanlar, yakın zamanda jinekolojik cerrahi geçirenler, alt üriner sistem hastalıkları, majör psikiyatrik ve nörolojik hastalıklar, kronik kardiyak veya solunum yolu hastalıkları, herhangi bir onkolojik durum, kronik böbrek yetmezliği olanlar ve alkolizmdi. Veriler Ewporth Uykululuk Skalası (ESS; Ewporth Sleepiness Scale), FSFI, Kadın Cinsel Distres Ölçeği (FSDS; Female Sexual Distress Scale), Algılanan Stres

Ölçeği (PSS; Perceived Stress Scale) ve Genel Sağlık Anketi-12 (GHQ; General Health Questionnaire-12) kullanılarak elde edilmiştir.

Tüm hastalar çalışmaya katılmıştır ve 31 kadın OUA (16 şiddetli ve 15 hafif-orta), 15 kadın ise OUA tanısı almayanlardan oluşmuştur. OUA sendromlu kadınlar daha yaşlı, daha ağır ve daha uykucu bulunmuştur. Cinsiyet hormonlarının seviyeleri arasında ise bir fark bulunmamıştır. KCİB olan 14 kadında hem cinsel sorunlar, hem de cinsel distres olduğu ve bu kadınların 10'unda OUA varlığı saptanmıştır. KCİB olan kadınların, olmayanlara göre GHQ ve T90 (%90'ın altında saturasyonda uykuda geçirilen sürenin yüzdesi) değerleri daha yüksek bulunmuştur. Yaş, BMI, cinsiyet hormon düzeyleri ya da uyku verileri açısından fark bulunamamıştır. Noktürnal hipoksinin rolü çoklu regresyon analizinde daha da belirginleşmiştir ve T90 KCİB gelişimi için artan risk ile ilişkili tek faktör olarak tespit edilmiştir. On sekiz kadında, normalin üzerinde KCİB rapor edilmiştir. Bu kadınların daha yaşlı, GHQ skorları daha düşük, PSS ve Epworth uykululuk ölçekleri skorları yüksek ve OUA sendrom dereceleri daha şiddetli olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyet hormonlarının seviyeleri arasında farklılıklar bulunmamıştır. FSFI puanının; GHQ skoru, PSS skoru, Epworth skoru, apne-hipopne indeksi, oksijen desatürasyonu indeksi, ve T90 istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunurken BKİ ile korelasyon kurulamamıştır. Ondokuz kadının FSFI skoru normalin altındadır. Anti-depresan ilaçların kullanımı ile yüksek veya düşük puan varlığı arasında ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak, obstrüktif uyku apnesi sendromunun eşlik ettiği premenopozal obez kadınlarda kadın cinsel işlev bozukluğu prevalansının daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Özellikle noktürnal hipoksi düzeyinin ve obstrüktif uyku apnesi şiddetinin KCİB şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Çeviri:

**Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygin, Ar. Gör. Hande Açıl
Sakarya Üniversitesi, Sağlık Yüksek Okulu**

Doğum şekli ve doğum sonrası cinsel yaşam: Prospektif bir çalışma

Lurie S, Aizenberg M, Sulema V, Boaz M, Kovo M, Golan A, Sadan O.
Arch Gynecol Obstet. Published online 16 April 2013

Vajinal yolla doğum yapacak olan kadın cinsel işlevinin etkileneceği korkusuyla sezaryeni tercih edebilmektedir. Doğum sonrası ilk üç ayda çoğu kadında dispareni, libido azalması, orgazm güçlüğü ya da vajinal kuruluk gibi cinsel işlevde sorunlar görülmektedir. Doğum sonrası bir yılın sonuna kadar bu sorunların çözülmesi beklenmektedir. Doğumdan sonra cinsel işlev bozukluğu üç temel etkene bağlı ortaya çıkmaktadır; dispareni, doğum yolu hasarı ve annenin genel sağlık durumu. Sezaryen, müdahaleli vajinal doğum, epizyotomi ya da spontan doğum gibi obstetrik uygulamalarda annenin cinsel işlevi etkilenebilmektedir. Cinsel aktivitenin doğum sonrasında yeniden başlama zamanı sezaryen ya da vajinal doğumdan bağımsız olarak 2 yıl, 3 ay ya da 6 hafta sonra olarak bildirilmiştir. Epizyotomisiz doğum yapan kadınlarda epizyotomili olanlara göre daha çabuk olmak üzere doğumdan sonra 6 haftada cinsel aktivite başlamaktadır. Anal sfinkterde laserasyonu olan kadınlarda doğumdan sonra 6. ayda cinsel aktivitenin başlaması daha az oranda bildirilmektedir.

Bu çalışmanın amacı; doğum şekillerinin postpartum dönemde cinsel davranışlarla ilişkisini değerlendirmektir.

Bu prospektif çalışmadaki katılımcıları, Ocak 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında Edith Wolfson Tıp Merkezi'nde izlemi yapılan anneler oluşturmaktadır. 2010 yılında doğum yapan 1611'i primipar (%36.9) toplam 4.362 kadını örneklem grubuna alındı. 1611 primipardan, 395'i sezaryen ile (%24.6), 1216'sı ise hem müdahaleli hem de spontan vajinal yolla doğum yapanlardır (%75.4). Veri toplamada kullanılan FSFI anketi, araştırmacılar tarafından katılımcılara doğum sonrası 6., 12. ve 24. haftalarda telefonla görüşülerek uygulandı.

Her grup için özel kriterler belirlendi. Epizyotomi olmadan vajinal yolla doğum yapan kadınlardan, perine-

de birinci derecede hasarı olanlar alındı. Birinci derece hasarı olanlar; yüzeysel vajinal mukozada, perine derisinde ya da vulva deri kıvrımlarındaki (fourchette) hasarlar ile tanımlanmıştır. Epizyotomi ile vajinal doğum yapan gruptaki kadınlara mediolateral epizyotomi yapılmıştır. Vakum ya da forseps gibi müdahaleli doğum yapanlar doğum yapan gruba alınmıştır. Doğum eyleminde başpelvis uygunsuzluğu, başın inişinin uzaması, ikinci evresinin uzun sürmesi ve fetal kalp seslerinin bozulması halinde müdahaleli doğum uygulanmaktadır. Acil sezaryen endikasyonları ise; fetal kalp atımının bozulması n=8 (%42.1) ve ilerlemeyen eylem n=12 (%57.9)'dir. İsteğe bağlı sezaryen endikasyonları; malprezentasyon n=10 (%58.8), makrosomi n=3 (%17.7), hasta isteği n=3 (%17.7) ve önceki gebeliğin sezaryen olması n=1 (%5.8) durumlarıydı.

Doğumdan sonra 3. ayda, 78 kadın (%95.1'i) cinsel ilişkiyi sürdürdüğünü bildirmiştir. Kadınların bildirdikleri cinsel aktiviteye başlama zamanları ort±SS şöyledir; vajinal yolla epizyotomisiz grup 4.5±1.8, vajinal yolla epizyotomili grup 7.9±3.0, alet yardımıyla doğumu gerçekleştiren grup 7.3±3.4, acil sezaryen olan grup 6.1±2.4 ve kendi isteği ile sezaryen olan grupta 6.1±2.6 olarak bulunmuştur (p= 0.013). Yapılan çoklu karşılaştırma Posthoc testinde cinsel aktiviteye başlama süresi vajinal yolla epizyotomisiz doğum yapan kadınlarda, epizyotomisi olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha erken bulunmuştur (p=0.013).

Çalışma verileri sonucunda, isteğe bağlı sezaryen olan veya vajinal doğum yapan kadınların, doğum sonu 6. - 24. haftalarda cinsel işlevleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmemektedir. Bu doğrultuda sezaryen doğumun anne sağlığı ve yaşam kalitesi üzerine etkileri sınırlıdır. Doğum sonu cinsel fonksiyonun etkileneceği düşün-

cesinden dolayı kadınlar gereksiz yere sezaryeni tercih ettikleri görülmektedir. Çalışma sonuçları antenatal doğum şekli danışmanlığında kullanılabilir ve kadına doğum tercihini yaparken daha dengeli karar almasına yardımcı olabilir.

Çeviri:

Öğr. Gör. Handan Özcan¹, Doç. Dr. Ergül Aslan²

¹Gümüşhane Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri,

Meslek Yüksekokulu

²İstanbul Üniversitesi, Florence Nightingale Hemşirelik

Fakültesi

Meme kanserli genç kadınlarda sübjektif cinsel iyilik ve cinsel davranış

Kedde H, van de Wiel HBM, Weijmar Schultz WCM, Wijzen C.
Support Care Cancer, 2013 Jul;21(7):1993-2005

Meme kanseri Hollanda dahil batı dünyasındaki sekiz kadından birini etkileyen bir hastalıktır ve gün geçtikçe meme kanseri teşhisi konulan kadın sayısı artmaktadır. Ancak son yıllarda tedavi yöntemleri önemli ölçüde geliştiği için, kadınların hayatta kalma oranları artmıştır. Ancak, kadınlar meme kanserine bağlı uzun süren tedavilerin yan etkileri, depresyon ve cinsel hayatlarının olumsuz etkilenmesi nedeniyle düşük yaşam kalitesi deneyimlemektedirler. Çalışmalar göstermiştir ki, tedavisi devam etmekte olan kadınların (%64) cinsel disfonksiyonları, tedavisi tamamlanmış olanlarından (%45) daha fazladır. Meme kanserli genç kadınlarda tedavilerin erken menopoza, ameliyat skarına, asimetriye, duyu kaybına, negatif beden algısına sebep olması da cinsel disfonksiyonun (%68) önemli nedenlerinden sayılmaktadır. Dolayısıyla genç kadınlarda meme koruyucu cerrahi ve sonrasında kadın olarak beden algısının iyi olması, mutlu ve tatmin edici bir cinsel hayatın sürdürülebilmesi çok önemlidir.

Bu çalışmada göğüs kanseri olan genç kadınlarda sübjektif cinsel iyilik hali ve cinsel davranışın içeriğini ve doğasını sistematik olarak tanımlanması amaçlanmıştır.

Fiziksel sebepler; Meme kanserinde cerrahi (meme koruyucu cerrahi, radikal mastektomi), radyoterapi ve kemoterapi en yaygın tedavilerdir. Genellikle hormonoterapi ve immunoterpi de verilmektedir. Tüm bu metodlar fiziksel sağlığı ve sekonder olarak cinsellik ve cinsel iyilik halini de olumsuz yönde etkilemektedirler. Tedavi ile ilgili semptomların cinsel iyilik haline etkilerine ilişkin yeterli literatür yoktur ve daha çok ameliyat türünün cinsel iyilik hali üzerinde etkisiyle ilgilenilmektedir. Tedaviye ilişkin semptomlar çok çeşitli olmakla beraber; kronik yorgunluk, skar dokusu ya da ameliyatın sebep olduğu ağrı, enerji eksikliği, güç kaybı yara izi, ameliyattan dolayı oluşan vücut değişiklikleri, kadının cinsellikten zevk almasını zorlaştıran faktörlerdir.

Psikolojik sebepler; Meme kanseri teşhisinin konulma-

sı hastanın psikolojik dengesini bozan ve özgüveni sarsan bir travmadır. Hastalık algıları gelişmiş olan hastaların bireysel problemlerini çözme yeteneklerine sahip oldukları ve yaşam kalitesinin etkilendiği belirtilmektedir.

Sosyal sebepler; Kanser ayrıca hastaların eşleriyle ilişkilerini ve onların sosyal işlevlerini de etkilemektedir. Özellikle cinsellik yaşam kalitesiyle yakından ilgilidir. Cinsel açıdan ilişkinin kötü olması yaşam kalitesini de olumsuz etkilemektedir. Ayrıca bu olumsuzluk çocukları da mutsuzluğa itmektir. Eğer kanser olan eş destek olma (sevgi, onaylama, ait olma ve güvenlik) yönünde bir etkileşim varsa bu ilişkilerini ve ruh sağlığını güçlendirir ve cinsel yaşamları üzerine etkilerle birlikte başa çıkabilirler ve cinsel etkileşimin güçlü olması cinsel iyilik halini de yükseltir. Sağlık profesyonellerinin de cinsellik konusunda yapacakları desteğin önemi büyüktür. Bir çalışmada meme kanseri olan kadınların hemşirelerden aldıkları destek sayesinde daha az cinsel problem yaşadıkları saptanmıştır.

Çalışmada 45 yaş/daha genç ve son 6 yıl içinde meme kanseri tedavisi görmüş olan 332 kadın çalışma kapsamına alınmış olup veriler cinsel davranış ve sübjektif cinsel iyilik hali hakkındaki sorulardan oluşan anket ile internet aracılığı ile toplanmıştır. Cinsel İşlev Bozuklukları Tarama (QSD; Questionnaire for screening Sexual Dysfunctions) kısa formu, Fiziksel Engellilik Cinsellik ve Beden Saygısı (PDSBE; Disability Sexuality and Body Esteem) ve Cinsel Doyumun Küresel Ölçüm (GMSEX; Global Measure of Sexual Satisfaction) skalası kullanılarak veriler toplanmıştır.

Ortalama yaşları 38,7 olan kadınların, meme kanseri tedavisi görenler, genel Alman nüfusunun kadınlarıyla karşılaştırıldığında, daha fazla olumsuz cinsel deneyime sahip, cinsel stresleri fazla, cinsel memnuniyetleri az, suçluluk duyguları fazla ve cinsel olarak daha az aktif oldukları ve hiçbir cinsel fantezisi olmayan kadınların sayısının yüksek olduğu saptanmıştır. Tedavisini tamamlamış olan

kadınların da cinsel aktif olma, memnuniyet ve cinsel etki-leşim yeterlilikleri açısından sorunlarının olduğu belirtilmektedir. Rekonstrüktif meme ameliyatı geçirmiş kadınların eşleri ile daha sık cinsel temasının ve memnuniyetinin olduğu saptandı. Dikkate değer düzeyde mastektomi geçirmiş kadınların cinsel benlik saygısı düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak; meme kanserinin tedavisinin ilk safhasında, genç kadınlar cinsellikten zevk alamamakta, tedavilerden sonra da cinsel yaşamlarını sürdürmede fiziksel, psi-

kolojik ve sosyal açıdan belirgin şekilde güçlükler yaşamaktadırlar. Cinsel yaşamlarını sürdürmeye çalışırken tartışılması zor olan bu alanda kadına ve eşine multidisipliner bir yaklaşım, iyi bir iletişim, seksüel tedavi ve bakım gerekliliği unutulmamalıdır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygin¹, Hemş. Emine Uzun²

¹Sakarya Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu

²Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Öğrencisi