

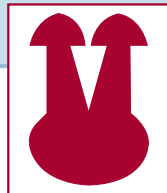
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Aralık 2007

Sayı 31



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

ANDROLOJİ

BÜLTENİ

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

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

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Doç. Dr. Selahittin Çayan

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Doç. Dr. Barış Altay
Uz. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR

Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener

YÖNETİM KURULU

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

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Doç. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Uzm. Dr. Memduh AYDIN
Doç. Dr. Ahmet Barış ALTAY

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

REDAKTÖR

Yrd. Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

EJAKÜLASYO PREKOKS

Prof. Dr. Ahmet METİN
Prof. Dr. Haluk EROL

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

TEMEL ARAŞTIRMA

Doç. Dr. Hakan KILIÇARSLAN
Doç. Dr. Mustafa Faruk USTA

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

REKONSTRÜKTİF CERRAHİ

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

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

PROSTAT VE CİNSELLİK

Prof. Dr. Ramazan AŞÇI
Prof. Dr. Levent PEŞKİRCİOĞLU
Doç. Dr. Murat ÇAKAN

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

ED VE FARMAKOTERAPİSİ

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

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

YAŞLILIK VE CİNSELLİK

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

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

INFERTİLİTE

VARİKOSEL

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

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

ANDROLOJİ LABORATUVARI

Yrd. Doç. Dr. Engin KANDIRALI
Uzm. Kimyager Gülşen AKTAN

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

YARDIMLA ÜREME TEKNİKLERİ

Doç. Dr. Ahmet Barış ALTAY
Doç. Dr. Lütfi TUNÇ
Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR
Yrd. Doç. Dr. Mehmet TURGUT

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

PEDİATRİK ANDROLOJİ

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

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

OBSTRÜKTİF İNFERTİLİTE

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

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

KADIN İNFERTİLİTESİ

Prof. Dr. Erkut ATTAR

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

ENDOKRİNOLOJİ

Doç. Dr. İsa ÖZBEY

Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum

GENETİK

Prof. Dr. Nihan Erginel-Unaltuna

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

GELİŞİMSEL ÜREME VE SEKSÜEL BİYOLOJİ

Prof. Dr. Kaan AYDOS

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

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

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

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

Kadın – Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

CERRAHİ HASTALIKLAR

Yrd. Doç. Dr. Dilek AYGİN

Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya

KARDİYOLOJİK HASTALIKLAR

Msc. Hicran YILDIZ

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

PSİKİYATRİ

Prof. Dr. Sevim BUZLU
Dr. Leyla KÜÇÜK

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

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

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

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

ONKOLOJİK HASTALIKLAR

Yard. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

DİYABET

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

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

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

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

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

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Prof. Dr. M. Murad BAŞAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

BİR PORTRÉ

Uzm. Dr. Memduh AYDIN

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Yayıncı
Yerküre Tanıtım ve
Yayıncılık Hizmetleri A.Ş.

Sıracevizler Cad. 43/3
Şişli 34381 İstanbul

Tel. : (0212) 219 49 00
Faks : (0212) 230 50 09
www.yerkure.com.tr

Baskı
Yılmaz 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).

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

YÜKSELME VE ATAMA KRİTERLERİ HAKKINDA DÜŞÜNCELER

Türk Üroloji Derneği ve Türk Üroloji Yeterlilik Kurulları tarafından üniversiteler ve eğitim hastaneleri için yükselme ve atamalarda belli kriterlerin oluşturulması sevindiricidir; ancak kriterler gözden geçirildiğinde yükselme ve atama için istenilen basılı yayın sayısının doçentlik başvurusu için en az 8 olarak belirlendiği görülmektedir.

Bilgi üretiminin en üst düzeyde olması gereken uzmanlık sürecinde (Bu doçentlik için 5 yıl olarak belirlenmiştir.) her yıl 1.6 yayın yapmak doçent olmak için yeterli olacaktır.

Ülkemiz son yıllarda bilgi üretiminde yükselerek 98 186 makale ile dünyada 21. sıraya yerleşmiştir. Yükselme ve atama için istenen yayın sayısının daha fazla olması ülkemizin bilgi üretiminde daha üst sıralara tırmanmasını hızlandırabilirdi. Ayrıca ülkemiz bilgi üretiminde belli bir düzeye ulaşmasına rağmen atıf sıralamasında 24. sıradadır ve yazarların kendi atıfları çıkarıldığında ise atıf sayısı üçte birine (428 642'den 112 705'e) düşmektedir (1). Bu nedenle basılı yayınların bir kısmının yalnızca SCI kapsamındaki dergilerde (SCI expanded değil) yayınlanmış olmasının kriter olarak konulması uygun olurdu. Ortak metinde (15.12.2007 tarihli) kriterlerin 2 yılda bir güncelleştirileceği vurgulanmaktadır.

Basılı yayın ve atıf konusunda gelecek yükselme ve atama ilkelerinde çıtanın yükseltilmesi dileğiyle...

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

1. Türkiye Bilimsel Yayın Göstergeleri (I) Ed: I. Hakkı Demirel, Cem Saraç, Elif Aytek Gürses. Ankara, 2007

www.ulakbim.gov.tr/cabim/yayin

Bölüm Editörleri	..II	
Yazım Kuralları	..IV	
Başkandan Mesaj	..V	
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI		
D e r l e m e		
Türk toplumunda erektil disfonksiyon değerlendirmesinde anketler objektif testlerin yerini tutabilir mi? <i>Dr. Hacı İbrahim Çimen, Dr. Ege Can Şerefoğlu</i>	..277	
Testosteron'un akım aracılı dilatasyon ve arteriyel nabız dalga hızına etkileri <i>Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün, Funda Akduran, MS, Doç. Dr. Mustafa Yıldız</i>	..280	
5 Fosfodiesteraz inhibitörlerinin erektil disfonksiyon dışında kullanım alanları <i>Dr. Rashad Mammadov, Doç. Dr. Barış Altay</i>	..283	
Priapizm patofizyolojisindeki yenilikler <i>Yrd. Doç. Dr. Serkan Deveci</i>	..290	
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i		
BPH: Epidemiyoloji ve eşlik eden patolojiler <i>Çeviri: Uzm. Dr. Metin Öztürk</i>	..293	
Uzun etkili parenteral testosteron undecanoat ile tedavi edilenlerde normal sınırlarda dihidrotestosteron (DHT) seviyelerinin elde edilmesi <i>Çeviri: Dr. Ercan Malkoç, Doç. Dr. Kenan Karademir</i>	..296	
Testis kanseri nedeniyle izlenen hastalarda hipogonadizm ve androjen yetmezliği semptomları <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Ferhat Ateş, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener</i>	..297	
Sildenafil primer prematür ejakülasyonu tedavi edebilir mi? Prospektif bir çalışma <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Dr. Ercan Malkoç</i>	..298	
Geç başlayan hipogonadizmli erkeklerde testosteron replasman tedavisinin prostat dokusuna etkisi <i>Çeviri: Prof. Dr. Yaşar Özgök, Yard. Doç. Dr. Selçuk Güven</i>	..299	
Erkekte sünnetin cinselliğe etkisi <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Fikret Erdemir</i>	..301	
Oral fosfodiesteraz-5 inhibitörleri: Rat korpus kavernozumunda hem-oksijenaz inhibisyonunun cGMP iletimine etkisi <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Fikret Erdemir, Yrd. Doç. Dr. Bekir Süha Parlaktaş</i>	..302	
Tükürük testosteron düzeyi: Erkek hipogonadizminin değerlendirilmesinde akılcı bir yaklaşım <i>Çeviri: Doç. Dr. İsa Özbey</i>	..304	
İNFERTİLİTE		
D e r l e m e		
Erkek infertilitesinde komplet ve parsiyel Y mikrolelesyonlarının önemi <i>Uzm. Bio. Burcu Akın, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu, Prof. Dr. Nihan Erginel-Ünaltuna</i>	..305	
Cep telefonu ve testisler <i>Doç. Dr. Ali Ayyıldız, Op. Dr. Turgay Akgül</i>	..309	
Globozoospermi <i>Emb. Zeynep G. Tokat, Dr. Hakan Kıran</i>	..312	
Klinefelter sendromunda fertilitenin sağlanması <i>Yard. Doç. Dr. Selçuk Güven, Prof. Dr. Talat Yurdakul</i>	..316	
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI		..320
KONGRE TAKVİMİ		..321

Gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji üreme felsefesinin kuantum fiziğiyle izahı Prof. Dr. Kaan Aydos	322
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Kabergolin tedavisinin uzun süreli kesilmesinin ardından hiperprolaktinemi remisyonunun göstergeleri Çeviri: Asist. Dr. Hacı İbrahim Çimen, Asist. Dr. Ege Can Şerefoğlu	335
Varikozel prevalansı yaşla artmakta mıdır? Çeviri: Dr. Deniz Abat, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan	337
Deneyisel varikozel geliştirilen sıçanlarda varikozel onarımının testiküler germ hücre apoptozisine etkisi Çeviri: Dr. Alper Eken, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan	338
Adolesanlarda varikozel derecesi ve testis hipotrofisi ile semen parametreleri arasındaki ilişki Çeviri: Dr. Mehmet Büyükbeteci, Doç. Dr. Ayhan Karabulut	340
Genç infertil erkeklerde akut sildenafil ve tadalafil kullanımı sonrası sperm motilitesindeki değişiklikler Çeviri: Uzm. Dr. Turgay Akgül, Dr. Murat Bağcıoğlu	341
Testiküler spermatidler ve ejakülattaki spermatozoada protamin-1 ve protamin-2 mRNA oranı ve bcl-2 mRNA içeriği fertil ve infertil erkekler arasında ayırım sağlamaktadır Çeviri: Dr. Mehmet Umul, Prof. Dr. Necmettin Çıkılı	343
Dansite gradient santrifüj (DGS) sonrası ölçülen sperm kromatin yapı analizi parametreleri yardımcı üreme teknikleri sonuçları için prediktif değildir Çeviri: Dr. Mehmet Umul, Doç. Dr. Barış Altay	344
İnmemiş testis tanısı ve tedavisinde uzatılmış human koryonik gonadotropin (hCG) stimülasyonunun sonuçları Çeviri: Doç. Dr. İsa Özbey	345
Orgazm bozukluğu tedavisinde yohimbin Çeviri: Dr. Ercan Malkoç, Doç. Dr. Kenan Karademir	346
Azospermik olguların testis biyopsilerinde mast hücreleri Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Bülent Şen, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener	347
Varikoselli adolesanlarda semen kalitesi konusunda longitudinal çalışma: Tedavi edilmeli mi? Edilmemeli mi? Çeviri: Op. Dr. Yusuf Sönmez, Doç. Dr. Ayhan Karabulut	348
Erkeklerde varikozel gelişimi için neden oluşturabilecek bir faktör; kronik konstipasyon Çeviri: Dr. Orçun Yalav, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan	349
İnsan izole veziküloseminalisi üzerinde sildenafilin inhibitör etkisi Çeviri: Prof. Dr. M. Murad Başar	351
BİR PORTRE Prof. Dr. Bilal Gümüş	352
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e Menopoza girmiş kadınlarda azalmış cinsel istek bozukluğu Doç. Dr. Ercan Yeni	353
Doğum sonrası dönemde fizyolojik, ruhsal değişiklikler ve cinsellik Yrd. Doç. Dr. Gülgün Durat, Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün ve Öğr. Gör. Selen Şen	358
Üniversite öğrencilerinde cinsiyete göre cinsel mitler: Ön değerlendirme sonuçları Msc. Nihal Bostancı, Prof. Dr. Sevim Buzlu, Filiz Tufek, Dilek Kalaycıoğlu, Nurdan Yıldırım, Sema Yılmaz	362
Yaşlı kadınlarda cinsellik Öğr. Gör. Hicran Yıldız	365

Türk toplumunda erektil disfonksiyon değerlendirilmesinde anketler objektif testlerin yerini tutabilir mi?

Dr. Hacı İbrahim Çimen, Dr. Ege Can Şerefoğlu
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği

Erektil disfonksiyon (ED), tatmin edici bir cinsel faaliyet için gerekli ereksiyonu sağlama ve sürdürmedeki yetersizlik olarak tanımlanmaktadır (1). Cinsel problemleri için hekime başvuran erkekler arasındaki en yaygın seksüel disfonksiyonun ED olduğu geçmişte ileri sürülmüştür (2) ve ED'nin tüm dünyada yaklaşık 152 milyon kadar erkeği etkilediği düşünülmektedir (3). Son 20 yılda ED için efektif tedavi sayısı dramatik olarak artmıştır (4).

Her ne kadar ED nörolojik, vasküler ya da psikolojik faktörlerden kaynaklanıyorsa da, genelde hastaların şikâyetleri oldukça benzerdir. Literatüre bakıldığında, ED tanısında 1999 yılına kadar kanıta dayalı yaklaşımların yer aldığı görülmektedir. Ancak ED'nin tipi ve ciddiyetini belirlemede ürologlara yardımcı olan pudental arteriografi, kavernoziyografi, kavernoziyometri, nokturnal penil tūmesans ve rijidite (NPTR) testi ve penil kan akım çalışmaları gibi testler hem zaman alıcı hem de invaziftir. Bu nedenle son zamanlarda, ED hakkında objektif veri sağlayan anketler bu testlerin yerini almaya başlamıştır (4,5,6). Ayrıca, ED tedavisinde FDA onaylı ilk oral ajan olan sildenafil'e gösterilen aşırı ilgi ve ilaç endüstrisinin tedavi yanıtını değerlendirmede "self-report" metodları, objektif testlerin yerine kabul etmeleri bu eğilimi hızlandırmıştır (4).

Uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF) erkek seksüel disfonksiyonunu değerlendirmede sensitif ve spesifik bir yöntem olarak önerilmiştir (7). Önceleri ED'nin farmakolojik tedavisini değerlendirmede kullanılan ve erkek seksüel davranışlarının birçok yönünü ölçen IIEF son zamanlarda erkek cinsel fonksiyonunu sorgulamada en sık kullanılan ve kabul gören ankettir (8,9). IIEF'in kültürlerarası ve psikometrik olarak geçerli bir ölçüm olduğu kaydedilmiştir (7). Rosen ve ark. IIEF'in İngilizce versiyonunun iyi bir genel güvenilirliği olduğunu ortaya koymuşlardır (7). Ancak her ülkede çalışma popülasyonlarının kültürel ve sosyodemografik olarak farklılık gösterdiği dikkate alındığında, anketlerin orijinal veya tercüme versiyonlarının titizlikle valide edilmeden, farklı ülkelerdeki farklı po-

pülasyonlarda kullanımının uygun olmayacağı unutulmalıdır. Ayrıca erektil fonksiyona ilişkin sorulara verilen subjektif yanıtların, gerçek fizyolojik kapasiteyi yansıtmayabileceği şüphesi hâlâ mevcuttur.

Bu derlemede, IIEF'in Türk toplumu için uygun bir test olup olmadığı ve ED tanısında kullanılan objektif testlerin yerini alıp alamayacağı güncel literatür ışığında gözden geçirilecektir.

1. IIEF Türk toplumu için uygun bir anket midir?

Bildiğimiz kadarıyla IIEF'in Türkçe versiyonu ilk olarak Akkuş ve ark. tarafından ED prevalans çalışmasında kullanılmış ve bundan sonra birçok çalışmada yer almıştır (10,11). Bu çalışmada hekim yardımcı anket tekniği kullanılmasına rağmen 2422 uygun erkeğin 2158'i anketi tamamlamıştır ve araştırmacılar yalnız 1982 (%81.83) uygun veri toplayabilmişlerdir (10). Yazarların da değindiği gibi, bu çalışmadaki anketlerin hekim tarafından doldurulması, hastaların kendilerinin doldurmalarından daha avantajlıdır. Çünkü erkekler psikolojik ve cinsel konuları bir hekimle tartışırken daha istekli olabilir, bu anketi tek başlarına doldururken duyabilecekleri utangaçlığı üzerlerinden atabilirler. Başka bir açıdan bu yöntem okumakta, algılamakta veya cevap vermekte zorlandıkları sorularda hastalara, önceden eğitilmiş bir hekim tarafından ilave yardım imkânı da sunmaktadır. Bu durum, IIEF formunu uygun doldurabilme açısından, kliniğimizde yürüttüğümüz bir çalışma ile Akkuş ve ark. tarafından yapılan çalışma sonuçları arasındaki farklılığı açıklayabilir. Bizim çalışmamızda erkeklerin sadece %67.2'si testi tamamlayabilmiş ve %31.6'sı refakatçilerinin yardımına ihtiyaç duymuştur (14).

Buna ek olarak Akkuş ve ark. Türkiye'de yaş-ayarlı ED prevalansının %69.2 olduğunu, 40-49 yaş arası prevalans %49.9 iken, 70 yaş ve üzerinde bu oranın %94.7'ye çıktığını; yaşla birlikte ED'nin şiddetinin de arttığını; eğitimsizlik ve işsizlik gibi sosyodemografik değişkenlerle ED pre-

valansı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (10). Bizim çalışmamızda ise daha yaşlı, eğitim seviyesi ve/veya geliri daha düşük olan hastalarda anketi uygun tamamlayabilme oranı düşük bulunmuştur (14). Türkiye’de ED prevalansı ve şiddetinin bu hastalarda daha yüksek olduğu göz önüne alınırsa bu sonuçlar düşünmeye değerdir, çünkü daha sık ve daha ağır ED şikayeti tarifleyen hastaların IIEF’i uygun olarak doldurma oranları düşük bulunmuştur (10,14).

Ayrıca ilginç olarak çalışmamızda 14. soru 18-27 yaş grubundaki hastaların %22’si tarafından boş bırakılırken, diğer tüm sorular yüksek oranda yanıtlanmıştır (14). Bu durum, orijinal IIEF’de yer alan ‘partner’ kelimesinin Türkçe’ye ‘eş’ olarak çevrilmesi ve bu kelimenin genellikle karı-kocadan her biri anlamına gelmesiyle açıklanabilir. Böylece bu yaş grubunda yer alan ve evli olmayan hastalar anlam kargaşası yaşamış olabilir.

Benzer bir durum 68 yaş üstü erkeklerde de izlenmiş, bu yaş grubunda %41.4 oranında uygunsuz cevap verilmiştir (14). Bu yaş grubundaki olası eş kayıpları bu durumun nedeni sayılabilir.

2. IIEF, ED tanısında kullanılan objektif testlerin yerini alabilir mi?

Blander ve ark., ED’yi değerlendirmede kullanılan anketlerin objektif testlerin yerini alıp alamayacağını sorgulamışlar ve çalışmalarında penil prostoglandin E1 enjeksiyonu sonrası 89 hastayı erektile yanıtına göre 3 farklı gruba ayırmışlardır (1-yetersiz ereksiyon 2-yeterli ereksiyon 3-mükemmel ereksiyon) (4). Bu üç grubun rezistif indeksleri (RI) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. Mükemmel ereksiyon ile yetersiz ereksiyon grupları arasında, tepe sistolik akım hızı (PSV) ve IIEF’in 1,2,3,4,15 sorularına verilen yanıtların toplam skoru açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. Ancak, Viagra çalışma grubu tarafından primer etkinliği gösterdiği öne sürülen 3. ve 4. soru puan toplamı (Q3+Q4) grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (4). Hastalara daha sonra penil renkli Doppler ultrason yapan araştırmacılar ED alt grubunu tayin etmiş (arteriyel yetmezlik, kavernöz venöz oklüzyon hastalığı, mikst vasküler ED, normal vasküler yanıt), Doppler sonuçları anormal olan hastalarla normal olan hastalar arasında IIEF (1, 2, 3, 4, 15) ve Q3+Q4 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır. Ancak anormal grubun alt tiplerinde IIEF (1,2,3,4,15) ve Q3+Q4 skorları

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Başka bir çalışmada ise Tokatlı ve ark. IIEF ile objektif bir test olan NPTR testini karşılaştırmışlardır (11). İlginç olarak bu çalışmada IIEF-erektile fonksiyon kısmı skoru ile NPTR parametreleri arasında klinik bir korelasyon izlenmemiştir ve yazarlar IIEF’in ED tanısı koymak ve ED şiddetini belirlemek için yetersiz olduğunu ileri sürmüşlerdir (11). Bize göre bu durumun 2 olası izahı vardır: 1. Türk hastalar soruları tam olarak anlayıp doğru şekilde yanıtlayamamaktadır, 2. IIEF-erektile fonksiyon kısmı skoru, hem orijinal hem de Türkçe versiyonlarda erektile fonksiyonla zayıf ilişkilidir. Melman ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş ve yazarlar subjektif veriler kullanılarak yapılan özenli istatistiksel metodların, objektif testlerden elde edilecek sonuçlara eşit olamayacağını kaydetmişlerdir (12). NPTR ile IIEF-erektile kısmı skorunun karşılaştırıldığı ve birbiriyle zayıf ilişkili bulunduğu bir başka çalışmada ise Yang ve ark., bir testin diğerini öngörmedeki klinik kullanımının sınırlı olduğunu kaydetmiştir. Haklı olarak bu iki testte ölçülen parametrelerin farklı olduğunu (erektile fonksiyon algısı ile fizyolojik kapasite) belirten yazarlar, saptadıkları bu zayıf ilişkinin her iki testin de tek başına kullanımını kısıtlamayacağını öne sürmüşlerdir.

Ayrıca bu çalışmada, IIEF ile yapılan değerlendirmenin 4 hafta ile sınırlandırılmasının önemli bir eksiklik olduğunu altı çizilmiştir (13). Bu öngörülerini netleştirmek için daha fazla çalışmanın gerekli olduğu açıktır.

Sonuç olarak ED’nin başlangıç değerlendirmesinde yararlı, kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olan IIEF’in orijinal ve Türkçe versiyonları ED prevalans çalışmalarında, farklı tedavi şekillerinin sonuçlarını değerlendirmede ve ilaç-etkinlik analizlerinde yaygın olarak kullanılıyor ise de, bu subjektif metodun güvenilirliğine dair kuşku dünya da ve ülkemizde mevcuttur. Bununla birlikte ED sıklığının ve şiddetinin daha fazla olduğu yaşlı, düşük gelir ve eğitim düzeyine sahip kişilerdeki düşük yanıtlama becerisi dikkate alındığında, IIEF Türkçe versiyonunun anlaşılabilirliğinin ve dolayısıyla güvenilirliğinin artırılması için daha ileri validasyon çalışmalarının gerektiği görülmektedir. Bu sonuçlar ışığında özellikle bu tür hastalarda anketlerin yerine objektif testlerin kullanılması daha doğru bir yaklaşım gibi gözükmemektedir. Yine bu tip hastalarda anketlerin uygun biçimde doldurulabilmesini daha yüksek oranda sağlayarak bu anketlerin güvenilirliğini arttırılabileceğinden, “kendi başına uygulama” metodu yerine “hekim yardımcı

uygulama” metodu üzerinde durulabilir.

Bütün bunlara rağmen yüksek derecede içsel tutarlılık gösterdiği için IIEF, özellikle klinik çalışmalarda ve ilaç araştırmalarında hasta üzerindeki değişiklikleri değerlen-

dirmek amacıyla kullanılabilir. Ayrıca IIEF’in, seksüel disfonksiyonun şeklinin tespitinde (orgazm bozuklukları, pre-matür ejakülasyon, libido kaybı) ve klinik tanı algoritmalarında klinisyene yardımcı olabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar:

1. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *Impotence*. JAMA 1993; 270:83-90.
2. Hawton K. *Sex Therapy: A Practical Guide*. New York: Oxford University Press, 1985, p 36.
3. McKinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erektil dysfunction. *Int J Impot Res* 2000; 12: S6
4. Blander DS, Sanchez-Ortiz RF, Broderick GA. Sex inventories: can questionnaires replace erectile dysfunction testing? *Urology*. 1999 Oct;54(4):719-23.
5. Derogatis LR, and Melisaratos N: The DSFI: a multidimensional measure of sexual functioning. *J Sex Marital Ther* 1979; 5: 244-281.
6. Libman E, Rothenberg I, Fichten CS, et al: The SSES-E: a measure of sexual self-efficacy in erectile functioning. *J Sex Marital Ther* 1985; 11: 233-244.
7. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al: The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assesment of erectile dysfunction. *Urology* 49: 822-830, 1997.
8. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al: Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397-1404.
9. Shabsigh R: Efficacy of sildenafil (Viagra) is not affected by etiology of erectile dysfunction (abstract) . *Int J Impot Res* 10(suppl 3): 14, 1998.
10. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, Hattat H, (Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group). Prevalance and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A population-based study, *Eur Urol* 2002; 41:298-304.
11. Tokatli Z, Akand M, Yaman, Gulpinar O and Anafarta K. Comparison of international index of erectile function with nocturnal penile tumescence and rigidity testing in evaluation of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2006; 18: 126-129.
12. Melman A, Fogarty J, Hafron J. Can self-administered questionnaires supplant objective testing of erectile function? A comparison between the international index of erectile dysfunction and objective studies. *Int J Impot Res* 2006; 18: 126-129.
13. Yang CC, Porter MP, Penson DF. Comparison of the international index of erectile function erectile domain scores and nocturnal penile rigidity measurements: does one predict the other? *BJU Int*. 2006 Jul; 98(1): 105-9 discussion 109.
14. Serefoglu EC, Atmaca AF, Dogan B, et al: Problems in understanding Turkish translation of International Index of Erectile Function. *EAU 1st Eastern Mediterranean Meeting 2007 / Antalya 19-20 October 2007; poster number 116*.

Testosteron'un akım aracılı dilatasyon ve arteriyel nabız dalga hızına etkileri

Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün¹, Funda Akduran, MS¹, Doç. Dr. Mustafa Yıldız^{1,2}

¹Sakarya Üniversitesi SYO, ²Kardiyoloji ve İç Hastalıkları

Düşük testosteron seviyelerinin, günümüzde en yaygın mortalite sebepleri arasında gösterilen, kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olabileceği çeşitli çalışmalarda ifade edilmiştir (1-3). Bu yazıda, konunun önemi ve güncelliği göz önünde bulundurularak testosteronun, akım aracılı dilatasyon (FMD) ve arteriyel nabız dalga hızı aracılığı ile arteriyel sistem üzerine olan etkileri literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Ateroskleroz, akım aracılı dilatasyon (FMD) ve arteriyel nabız dalga hızı

Ateroskleroz, arterlerin intima tabakasında kolesterol depolanması, fibrozis ve inflamasyonla karakterize fokal lezyonlardan oluşan kronik bir süreçtir (4,5). Lezyonun başlangıcında, endotel hücreleri adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'in kemotaktik etkisi rol oynamaktadır. Makrofajların okside LDL'yi tutarak lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşmeleri ve düz kas hücrelerinin bu lipidden zengin çekirdek etrafında fibröz bir kılıf oluşturmak üzere göçü ile lezyon ilerler. T lenfositler ve aktive makrofajlar salgıladıkları interlökin I (IL-1), interlökin II (IL-2), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interferon- γ (IFN- γ) gibi sitokinler aracılığı ile genetik ekspresyon, köpük hücre oluşumu, düz kas hücre proliferasyonu, angiogenez ve serbest oksijen radikalleri yapımını düzenler. Oluşan aterosklerotik plaklar koroner arterleri daraltır, miyokard perfüzyonunu bozar ve stabil anjina pectoris oluşumuna neden olabilir. Bu plakların bazıları oldukça ince bir fibröz şapkaya sahip olup rüptüre olarak koagülasyon sisteminin aktivasyonuna yol açabilen bir dizi reaksiyonu başlatabilir. Sonuçta oluşan trombus damarı tıkararak infarktüs gelişimi ile sonuçlanabilir (4,5). Ateroskleroza bağlı damar değişikliklerini değerlendirmek üzere invaziv ve non-invaziv (akım aracılı dilatasyon, nabız dalga hızı gibi) çeşitli yöntemler kullanılabilir (6-8).

Akım aracılı dilatasyon (FMD)

Endotele bağımlı vazomotor fonksiyonun değerlendirilmesinde brakiyal arterden ultrasonografik olarak (nonin-vazif) akım ölçümü yapılabilir (6). Brakiyal arterde bir akım uyarını meydana getirmek için, tansiyon aleti manşonu dominant kol antekübital fossasının aşağısına sarılır ve brakiyal arter çapı bazal olarak ölçülür. Daha sonra manşon sistolik değerin üstünde bir basınçta şişirilir ve 3-5 dakika boyunca kol iskemik kalacak şekilde arteriyel akım engellenir. İskemi sonucunda damarda vazodilatasyon gelişir. Ardından vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) olur. Manşon basıncı indirildikten 60 saniye sonra brakiyal arter çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD yüzde olarak hesaplanır:

$$FMD = \% \left(\frac{\text{Hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{Bazal Çap}}{\text{Bazal çap}} \right)$$

Arteriyel nabız dalga hızı

Arter nabız kalp kontraksiyonunun oluşturduğu bir dalgalanmadır ve kalp hızı ile aynı sıklıkta oluşur. Kanın sol ventrikülden aort kapağına doğru pompalanması ile aortada oluşan akım, basınç ve arter ağaç boyunca pulsasyonlara sebep olur. Bu pulsasyonların çoğu "nabız" olarak düşünülür. Nabız dalga hızının ölçümü arterlerin elastik özelliklerini belirlemedeki önemli yöntemlerden birisidir. Birbirlerine belli uzaklıktaki iki arterin (karotis-femoral, brakiyal-radyal arterler gibi) traseleri üzerine ciltte yerleştirilmiş iki ultrason ya da basınç duyarlı transdüser kullanılarak ölçüm yapma prensibine dayanmaktadır (7). Ölçülen nabız dalga hızı arter duvarı sertliğinin bir göstergesidir; aynı zamanda arter genişleyebilirliği (genişleyebilirlik) ya da Bramwell ve Hill'in klasik formülü ile hesaplanmış göreceli arter esnekliği (esneklik) $[(dV/V)/dP]$, dV: hacim değişimi, dP: basınç değişimi ile ters orantı gösterir (8).

Arter esnekliği gibi nabız dalga hızı ve bundan kaynaklanan genişleyebilirlik indeksi kan basıncından etkilenmektedir (8).

Testosteron

Testosteron, testisin Leydig hücreleri tarafından salgılanan bir anabolik steroid hormondur. Bu hormon günde 2 ile 10 mg arasındaki miktarlarda kolesterolden oluşur. Kanda, testosteron albümin ile birlikte veya cinsiyet hormonu bağlayan globuline sıkı bir şekilde bağlanarak taşınır. Hormon, hedef doku hücrelerine bağlanarak veya inaktif bileşiklerine yıkılarak salgılanmasının 30 ile 60 dakikası içinde kandan uzaklaştırılır (9). Hedef dokularda biyolojik olarak aktif olan dihidrotestosterona ve yağ dokusunda östrojene metabolize edilir. Testosteron üreme ve üremeye ilgisi olmayan organlar üzerinde etkilere sahiptir. Bu hormon doğum öncesi farklılaşmanın uyarılması ve testis, penis, epididimis, seminal veziküller ve prostatın ergenlikte gelişimi için gereklidir. Testosteron ayrıca kemik hücrelerinin büyüme ve proliferasyonunu uyarır, kemiklerde yoğunluk artışına neden olur. Tüy dağılımı üzerine de etkisi vardır ve deride kalınlaşmaya neden olur. Testosteron karaciğeri etkiler, pıhtılaşma faktörlerinin ve hepatik lipazların sentezine neden olur. Testosteronun eritropoetin üretimi üzerine etkisi nedeniyle hematokrit ve hemoglobin konsantrasyonları yükselir. Bu hormon, protein sentez hızını arttırdığı için, çoğu dokuda genel etkiye sahiptir. Steroid hormon olması nedeni ile hedef doku hücrelerinin sitoplazmalarına, hücre zarından geçerek, kolayca girer. 5- α -keto redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona dönüştürülür. Dihidrotestosteron stoplazmik bir reseptör proteine bağlanır. Bu birleşim çekirdeğe göç eder ve burada DNA-RNA okunmasına neden olan bir çekirdek proteinine bağlanır (9).

Testosteron'un vasküler reaktivite ve arteriyel nabız dalga hızı üzerine etkileri

Değişik hormonal uyarılara azalmış vasküler cevap (endotel disfonksiyonu) aterosklerozun önemli bir bulgusudur. Azalmış vazodilatasyon ve artmış vazokonstriksiyon vazospazm ve anjina pectoris gelişimine yol açar. Endotel disfonksiyonu, plak rüptürü ve tromboz oluşumu aracılığı

ile koroner olayların gelişmesine katkıda bulunur (10-12). Östrojenin vasküler fonksiyonlar üzerine etkilerini değerlendiren çok sayıda klinik ve deneysel çalışma olmasına rağmen (13-18), testosteron'un vasküler reaktivite üzerine etkilerini inceleyen çalışma sayısı görece olarak daha azdır (19). Testosteron genomik veya nongenomik ve endotel aracılı veya endotel aracılı olmayan mekanizmalar aracılığı ile vazoreaktivitede (vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon) değişikliklere yol açabilir (20-24). Bu farklılıklar tür, cinsiyet, eşlik eden hastalık ve testosteron dozu ile ilgili olabilir. Testosteron fizyolojik konsantrasyonlarda androjen reseptörleri aktivasyonu yolu ile vazodilatasyonu sınırlar görünürken; suprafizyolojik veya farmakolojik dozlarda nongenomik mekanizmalar aracılığı ile arteriyel vasodilatasyonu potansiyelize etmektedir. Testosteron'un vasküler tonüs regülasyonu üzerindeki hücresel ve moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Endotelial nitrik oksit (NO) üzerinde durulmaktadır. Köpek koroner arteri, rat aortası ve rat serebral arterlerinde nitrik oksid sentaz inhibitörü NG-monomethyl-L-arginine testosterona bağlı (T-induced) vasodilatasyonunu engellediği görülmüştür (20-22). Ancak başka bir in vitro çalışmada, NG-monomethyl-L-arginine'in tavşan aortası ve koroner arterlerinde testosterona bağlı vasodilatasyon üzerine bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (23,24).

Damar esneyebilirliğinin değerlendirilmesinde oldukça önemli ve pratik bir tetkik olan arteriyel nabız dalga hızı (artması arteriyel sertliğe işaret eder)'na testosteronun etkisini inceleyen bir çalışmada; Tip 2 diyabetes mellituslu erkek hastalarda serum endojen androjen konsantrasyonları ile nabız dalga hızı aracılığı ile değerlendirilen arteriyel sertlik arasında ters bir ilişki saptanmıştır (25). Dolayısı ile azalmış plazma testosteron seviyeleri artmış arteriyel sertliğe katkıda bulunabilmektedir (26). Japon tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise metabolik sendrom ile subklinik aterosklerotik belirtiler, serum adiponektin ve endojen androjen konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (27).

Sonuç olarak, testosteron düzeyindeki düşmeye bağlı olarak kardiyovasküler sistemde bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilecek bu değişikliklerin gözden kaçırılmaması için gerekli testlerin yapılması ve özellikle tedavi gerektirecek hastaların saptanması oldukça önem arz etmektedir.

Kaynaklar:

1. Khatibi A, Agardh CD, Shakir YA, Nerbrand C, Nyberg P, Lidfeldt J, Samsioe G. Could androgens protect middle-aged women from cardiovascular events? A population-based study of Swedish women: The Women's Health in the Lund Area (WHILA) Study Climacteric 2007;10(5):386-92.
2. Mohamad MJ, Mohammad MA, Karayyem M, Hairi A, Hader AA. Serum levels of sex hormones in men with acute myocardial infarction. Neuro Endocrinol Lett 2007;28(2):182-6.
3. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Bolona ER, Sideras K, Uraga MV, Erwin PJ, Montori VM. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Mayo Clin Proc 2007;82(1):29-39.
4. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. Am Heart J 1999;138(5 Pt 2):S419-20.
5. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. Br Heart J 1993;69(1 Suppl):S30-7.
6. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OJ, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111-5.
7. Smulyan H, Vardon S, Griffiths A, Gribbin B. Forearm arterial distensibility in systolic hypertension. J Am Coll Cardiol 1984;3:387-93.
8. Imura R, Yamamoto K, Kanamori K, Mikami T, Yasuda H. Non invasive ultrasonic measurement of the elastic properties of the human abdominal aorta. Cardiovasc Res 1986;20:208-14.
9. Guyton E Hall, (Çeviri Editörü: Solakoğlu Aydın Z): Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2003:617-20.
10. De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. Curr Opin Lipidol 2000;11:9-23.
11. Griedling KK, Alexander RW. Endothelial control of the cardiovascular system: recent advances. FASEB J 1996;10:283-92.
12. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 1995;91:2844-50.
13. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. Cardiovasc Res 2000;46:28-49.
14. Sacks FM, Walsh BW. Sex hormones and lipoprotein metabolism. Curr Opin Lipidol 1994;5:236-40.
15. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogens on the cardiovascular system. N Engl J Med 1999;340:1801-11.
16. Shaul PW. Novel role of estrogen receptors in vascular endothelium. Semin Perinatol 2000;24:70-4.
17. Nathan L, Chaudhuri G. Estrogens and atherosclerosis. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1997;37:477-515.
18. White MM, Zamudio S, Stevens T, Cid MC, Martin MB, Kleinman HK, Greene GL, Schnaper HW. Estrogen, progesterone and vascular reactivity: potential cellular mechanisms. Endocr Rev 1995;16:739-51.
19. Wu FCW, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. Endocrine Reviews 2003;24(2):183-217.
20. Chou TM, Sudhir K, Hutchison SJ, Ko E, Amidon TM, Collins P, Chatterjee K. Testosterone induces dilatation of canine coronary conductance and resistance arteries in vivo. Circulation 1996;94:2614-9.
21. Costarella CE, Stallone JN, Rutecki GW, Whittier FC. Testosterone causes direct relaxation of rat thoracic aorta. J Pharmacol Exp Ther 1996;277:34-9.
22. Geary GG, Krause DN, Duckles SP. Gonadal hormones affect diameter of male rat cerebral arteries through endothelium-dependent mechanisms. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;279:H610-8.
23. Yue P, Chatterjee K, Beale C, Poole-Wilson PA, Collins P. Testosterone relaxes rabbit coronary arteries and aorta. Circulation 1995;91:1154-60.
24. Hishikawa K, Nakaki T, Marumo T, Suzuki H, Kato R, Saruta T. Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells. FEBS Lett 1995;360:291-5.
25. Fukui M, Ose H, Kitagawa Y, Yamazaki M, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Relationship between low serum endogenous androgen concentrations and arterial stiffness in men with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2007;56(9):1167-73.
26. Fogari R, Preti P, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A, Corradi L, Mugellini A. Serum testosterone levels and arterial blood pressure in the elderly. Hypertens Res 2005;28(8):625-30.
27. Fukui M, Ose H, Kitagawa Y, Kamiuchi K, Nakayama I, Ohta M, Obayashi H, Yamasaki M, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Metabolic syndrome is not associated with markers of subclinical atherosclerosis, serum adiponectin and endogenous androgen concentrations in Japanese men with Type 2 diabetes. Diabet Med 2007;24(8):864-71.

5 Fosfodiesteraz inhibitörlerinin erektil disfonksiyon dışında kullanım alanları

Dr. Rashad Mammadov, Doç. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Fosfodiesteraz 5 (PDE5) inhibitörleri, sildenafil, vardenafil ve tadalafil erektil disfonksiyonun (ED) birinci aşama tedavisinde geniş biçimde yer almaktadırlar. Sildenafilin 1998 yılında bulunuşundan sonra 40 milyonu aşkın erkek bu ilaçla başarıyla tedavi edilmişlerdir (1). PDE5 inhibitörlerinin yüksek tolerabilitesi ve güvenilirliği bu ilaçların fizyolojik fonksiyonlarının ileri araştırmalarını çekici kılmıştır. Siklik GMP'nin (cGMP) intrasellüler sinyal iletiminde anahtar rol oynadığından dolayı, ED dışında yeni tedavi endikasyonları gündeme gelmiştir. Bu endikasyonlarda PDE5 inhibitörlerinin kronik kullanımı söz konusudur. Sildenafilin 2005 yılında pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanımı bu alandaki araştırmaların başarısı gibi nitelendirilebilir. PDE5 inhibitörlerinin diğer endikasyonlarda kullanımına dair birçok araştırma prelinik aşamada. Son zamanlarda literatürde bununla ilgili çok çeşitli ve çelişkili çalışmalar yer almaktadır. Bu derlemenin amacı PDE5 inhibitörlerinin diğer kullanım alanları ile ilgili klinik ve prelinik bilgilerin literatür eşliğinde özetleyerek aktarılması olmuştur.

Giriş

Nitrik oksidin ve natriüretik peptidlerin intrasellüler cGMP seviyesini, çözünür ve membran bağlı guanilat siklaz stimülasyonu aracılığıyla yükselttiği iyi bilinmektedir. Siklik GMP'nin oluşu kardiyovasküler, santral ve periferik sinir sistemlerinin regüle edildiği genel biyokimyasal yolun ilk adımı olarak değerlendirilmektedir (2). PDE5 hücre içinde sekonder "haberci" olarak bilinen cAMP ve cGMP'nin hidrolizini katalize ederek inaktif metabolitlere (AMP ve GMP) dönüşümünü sağlayan intrasellüler enzimlerdir. Siklik GMP'nin guanilat siklaz tarafından oluşturulması PDE5 etkisi ile efektif bir şekilde azaltılarak denge sağlanmaktadır. PDE5'in inhibisyonu intrasellüler cGMP seviyesini yükselterek cGMP-bağlı reaksiyon kaskadını

başlatıyor. Bu yolun sonunda intrasellüler kalsiyum seviyesinde artış görülmekte ve bunun etkisiyle düz kas relaksasyonu ve kalsiyuma bağlı süreçlerin oluşu sağlanmaktadır (3).

Seksüel stimülasyon NO'nin kavernoza sinir uçlarından, penil arterlerin endotelyumundan ve korpus kavernoza lardan salgılanmasıyla penil dokuda selektif vazorelaksasyonu indüklemektedir. Relaksasyon cGMP'nin art arda oluşu ile sağlanmaktadır. Siklik GMP'nin yıkımını önlemekle bu fizyolojik mekanizmayı hayli güçlendirmek ve yeterli ereksiyon için gerekli vazorelaksasyonu sağlamaktadır. Bu PDE5 inhibitörlerinin ED tedavisinde başarısını açıklayan mekanizmadır.

Korpus kavernoza dışında PDE5'in sistemik vaskülaritenin düz kasında (4), prostatta (5), mesanede (6), kardiyak dokuda (7-8), beyin ve trombositlerde (9-10) olduğu gösterilmiştir. Bu dokular PDE5 inhibitörlerinin yeni hedefleri olarak meydana çıkmaktadır.

PDE5 inhibitörleri ile kardiyovasküler hastalıkların ve endotelial disfonksiyonun tedavisi

PDE5 inhibitörleri etki mekanizmalarından dolayı kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. Literatürde kalbin iskemiden korunmasında ve reperfüzyonunda PDE5 inhibitörlerinin etkili olduklarına dair çalışmalar mevcuttur. Diğer otörler bu ajanların antihipertrofik (11), antiproliferatif (12) ve antifibrotik (13) etkisini göstermişlerdir

Pulmoner hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyonun PDE5 inhibitörleri ile tedavisi kardiyovasküler alanda bu ajanların en iyi yerleşmiş kullanım şeklidir. PDE5 inhibitörlerinin pulmoner sirkülasyonda vasküler rezistansı ve pulmoner arterlerde basıncı düşürdüğü bir çok prelinik ve klinik çalışmayla kanıtlan-

miştir. Buradaki mantık alveollerin oksijenizasyonu ile NO'nin serbest hale gelmesi ve bunun etkisiyle pulmoner damar rezistansının relaksasyonunu sağlayabileceği hipotezine dayanıyor.

Ratlarda monocrotalinle indüklenen pulmoner hipertansiyon modelinde PDE5 inhibitörü olan sildenafilin pulmoner arterde basıncı ve kalpte hipertrofiyi azalttığı gösterilmiştir (14). Sildenafilin pulmoner hipertansiyonda güvenirliliği ve etkinliği klinik çalışmalarda da gösterilmiştir. Sildenafil Use in Pulmoner Hipertansiyon (SUPER-1) çalışmasında (geniş, randomize, kontrollü, çok uluslu çalışma) sildenafilin anlamlı derecede egzersiz kapasitesini, fonksiyonel sınıfı ve hemodinamik parametreleri arttırdığı kanıtlanmıştır (15). Bu verilere dayanarak 2005 yılında PDE5 inhibitörlerinin pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanımı ABD'de FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. Bazı çalışmalarda vardenafil ve tadalafilin de pulmoner vazodilatasyon yapabileceği vurgulanarak güvenle kullanılabilirliği gösterilmiştir (16-17). Vardenafilin etkisi daha hızlı başlamakla beraber pulmoner sirkülasyon için selektivitesi görülmemiştir (17). Son zamanlarda PDE5 inhibitörlerinin kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hastalarda da faydalı olabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır (18).

Kalp yetmezliği

Koroner arter hastalığı, geçirilmiş miyokard infarktüsü ve hipertansiyon kalp yetmezliğinin nedenleri arasında önemli yer almaktadırlar. PDE5 inhibitörlerinin bu hastalığın seyrine ve semptomlarına pozitif etkisi bir çok mekanizmayla açıklanmaktadır. En belirgin mekanizma direk vazodilatasyonu sağlayan cGMP'ye bağlı düz kas relaksasyonudur. Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda sildenafil, pulmoner rezistansı azaltmakta ve pik oksijen uptake'ini düzeltmektedir. Ancak sağlıklı gönüllülerde bu etkiler görülmemiştir (19). Direk vasküler dilatasyon büyük kan damarlarına da etkilidir; pik ventriküler basıncı azaltmakta ve diyastol sırasında periferik perfüzyonu düzeltmektedir. Bu etki Hirata ve ark. tarafından gösterilmiştir (20). Sol ventrikül yetmezliği olan ve ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olan hastalarda tek doz 50 mg sildenafil periferik rezistansı azaltarak kardiyak performansı artırmıştır. PDE5 inhibitörlerinin diğer potansiyel yararı endotelial fonksiyona olumlu etkisidir (21). Plasebo kontrollü bu çalışmada PDE5'in akut inhibisyonu kronik kalp yetmezli-

ği olan hastalarda endotele bağlı vazodilatasyon oluşturmuştu. Bu veriler Hryniewicz tarafından konfirme edilmiştir (22).

Takimoto ve ark. yaptıkları çalışmada farelerde aort bağlama protokolü ile oluşturulan kronik basınç artışında sildenafilin kardiyak hipertrofiyi komplek suprese ettiğini göstermişlerdir (11). Özet olarak PDE5 inhibitörlerinin kalp yetmezliğine ve kardiyak hipertrofiye pozitif etkisi birçok çalışmayla kanıtlanmıştır.

Raynaud hastalığı

Raynaud hastalığı soğuk havada parmaklarda vazospazm ve bunun sonucu olarak siyanoz ile karakterize bir hastalıktır. Primer, komplike olmayan Raynaud fenomeni ile beraber konnektif doku hastalıklarında sekonder oluşan formu da mevcuttur. Hastalığın bu formu komplike seyri, parmaklarda nekroza kadar giden bozukluklarla karakterizedir. Nonfarmakolojik tedavi soğuk havadan kaçınmayı, sigara içmemeyi ve emosyonel stresten uzak olmayı içermektedir. Farmakolojik tedavi ise henüz tam aydınlatılmış değildir. Hastalığın patogenezeine dair birçok çalışmanın yapılmasına ve hipotezlerin ileri sürülmesine rağmen lokal vazokonstriksiyonun mekanizması öğrenilmemiş olarak kalmaktadır. Bununla birlikte NO/cGMP'nin bu mekanizmada major rolüne dair kanıtların sayısı artmaktadır (23).

Çağlayan ve ark. yaptıkları pilot çalışmada PDE5 inhibitörü - vardenafilin Raynaud hastalığı olan 40 hastada periferik kan akımı ve klinik semptomlara etkileri araştırılmıştır. Laser-Doppler flowmetri ile periferik kan akımının hastaların %75'inde düzeldiği görülmüştür (24). Fries ve ark. yayınladığı çalışmada sekonder Raynaud hastalığı olan, vazodilatör tedavisine dirençli 16 hastada sildenafilin Raynaud ataklarının sıklığını ve süresini azalttığı görülmüştür (25).

PDE5 İnhibitörleri ile santral sinir sistemi hastalıklarının tedavisi

PDE5'ler santral sinir sisteminde (SSS) bol miktarda eksprese olmaktadır. PDE5 inhibitörlerinin SSS'ne etkilerine dair bilgiler bir çok çalışmada yer almıştır (26). Çalışmalarda PDE5 mRNA'nın ve PDE5 enziminin beyinin bir çok yerinde bulunduğu gösterilmiştir (korteks, serebellum, hipokampus gibi) (27-29). Bununla birlikte kan damarlarında da varlığı izlenmiştir (serebral, baziler, mezen-

terik arterlerde) (30). Bu bulgular NO/cGMP yolunun serebral fonksiyonda ve beyin metabolizmasında önemli role sahip olabileceğini göstermektedir. PDE5 inhibitörlerinin beynin kognitif fonksiyonlarına etkisi ve felç modellerinde nöroprotektif etkisi birçok in-vitro ve in-vivo çalışmada araştırılmıştır (31).

5 PDE inhibitörlerinin hafızaya ve öğrenime etkisi.

İn-vitro rat modellerinde sildenafilin ve vardenafilin NO bağlı cGMP seviyesini hipokampusta yükselttiği gösterilmiştir (32). Siklik GMP'nin kortikal seviyesinin artışı ratlarda sildenafil tedavisinden sonra gösterilmiştir (33). Siklik GMP'nin fonksiyonel rolü ilk kez ratlarda davranış çalışmasında ortaya konmuştur. Hipokampus 8-bromo-cGMP enjeksiyonu sonrası ratlarda objeleri tanımayla kendini belirten hafıza performansında düzelme görülmüştür. Sildenafil bazlı hayvan çalışmalarında farelerde uzun dönemde muhafaza ve baskılanmadan kaçınma kabiliyetinin arttığı izlenmiştir (34). PDE5 inhibitörlerinin bu etkisi cGMP seviyesinin hipokampusta yükselmesi ve hafıza performansının artışı ile açıklanabilir.

İnsanlarda PDE5 inhibitörlerinin hafızaya etkisi sporadik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda PDE5 inhibitörlerinin verbal tanıma hafızasına pozitif etkisi net gösterilememiştir (35). Sonuç olarak, bu ajanların hayvanlarda hafıza potansiyelini artırdığına dair yeterli sayıda kanıt mevcuttur. PDE5 inhibitörlerinin bu etkisi SSS'de cGMP'nin artışı ile açıklanabilir.

5 PDE inhibitörlerinin felç durumunda nöroprotektif etkisi.

NO/cGMP yolunun kemirici hayvan modellerinde reparatif mekanizmaya katkıda bulunduğu birçok deneysel çalışmalarda net ortaya konmuştur. Ratlarda oluşturulan embolik strok (felç) sonrası oral sildenafil ile tedavi (2 veya 5 mg/kg) nörolojik sonuçlara pozitif etki göstermiştir. İnfarkt volümünün azalmasında tedavi edilen ve edilmeyen gruplar arasında fark olmasa da, sildenafilin subventriküler zonda ve striatumda hücre proliferasyonu arttırdığı izlenmiştir (36-38). PDE5 inhibitörlerinin nöroenezisi belirgin olarak artırdığına dair kanıtlar yaşlı ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Sildenafil (10 mg/kg) ile tedaviden 7 gün sonra fonksiyonel rehabilitasyonda, vasküler dansitede, endotelial hücre proliferasyonunda, sinaptogenezde tedavi edilmeyen gruba nazaran belirgin

artış gözlenmiştir (39). Çalışmalar genelde aynı çalışma grubundan çıkmıştır ve hepsinde nöroenezisin artışı subventriküler zonda fosfoinositol-3-kinaz/Akt glikojen sentaz kinaz 3 yolu ile tetiklenen hücre proliferasyonu ile açıklanmıştır (40). PDE5 inhibitörlerinin serebral kan akımını ve oksijenasyonu artırdığına dair de birkaç çalışma yayınlanmıştır, fakat sonuçlar tartışmalıdır (41-44).

PDE5 inhibitörleri ile ürolojik hastalıkların tedavisi

Kadın seksüel disfonksiyonu(KSD)

Kadınlarda seksüel yanıtın fizyolojisi tam öğrenilmemiş olarak kalmaktadır. Birkaç deneysel çalışmada PDE5'in kadın genital organ fizyolojisinde rolü konusunda bilgiler bildirilmektedir. İnsan çalışmasında PDE5'in klitoral korpus kavernozumda varlığı ve hidrolitik aktivitesi gösterilmiştir (45-47). Organ banyosu deneylerinde PDE5 inhibitörlerinin vajeni ve klitoral kasları gevşetebileceği gösterilmiştir (48-49). Bu mantıkla PDE5 inhibitörlerinin vajinal ve klitoral kan akımını düzeltebileceği ve uyarılma ile orgazmı kolaylaştırabileceği düşünülmüştür. Yalnız sildenafilin bu konuda etkisi araştırılmıştır, fakat çalışmaların sonuçları yüz güldürücü değildir. Sildenafil KSD'si olan kadınlarda orta düzeyde etki etmiştir ve bu etki genelde uyarılma bozukluğu olan hastalarda görülmüştür (50-53). Bu verilerden yola çıkarak uyarılma bozukluğu olan diyabetli kadınlarda PDE5 inhibitörlerinin kullanımı önemli olabilir ve bu son zamanlar premenopozal diyabetli kadınlarda yapılan çalışmalarda bariz gösterilmiştir (54-55). KSD'si olan kadınlarda PDE5 inhibitörlerinin etkisi belirgin olarak görülmektedir, fakat ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Benign prostat büyümesi ve alt üriner sistem semptomları (BPB/AÜSS)

Prostat dokusunda PDE varlığı ilk kez 1970 yılında gösterilmiştir (56). Daha sonra PDE'nin çeşitli izoenzimlerinin prostatta eksprese edildiği gösterilmiştir (5,57). PDE5 inhibisyonu için kullanılan zaprinastın prostat dokusunu relakse ettiği in-vitro çalışmalarda görülmüştür (5,58). Bununla birlikte son zamanlarda vardenafil, sildenafil ve tadalafilin in-vitro çalışmalarda prostatı, mesaneyi ve üretrayı relakse ettiği kanıtlanmıştır (12). Buna ilaveten ratlar üzerinde yapılan prelinik çalışmada vardenafilin ve sildenafilin istemsiz kontraksiyonları azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. On iki hafta boyunca günlük 100 mg silde-

nafil veya 20 mg tadalafil verilen BPB'si olan erkeklerde ilaçların IPSS (Uluslar arası Prostat Semptom Skoru) üzerine pozitif etki ettiği görülmüştür. Fakat ürodinamik incelemede fark izlenmemiştir, dolayısıyla ilaçların semptomlar üzerine etkili olduğu söylenebilir (59-61).

Aşırı aktif mesane ve inkontinans

Aşırı Aktif Mesanenin(AAM) ICS (International Continence Society) tarafından tanımlaması aşağıdakileri içermektedir: Sıkışma hissi (idrar kaçırmayı ile veya olmaksızın), sık idrara gitme ve nokturi (62). Sıkışma tipi idrar kaçırması AAM'in en sık görülen semptomlarından biridir. Bu hastalığın patofizyolojisi tam olarak anlaşılmış değildir ve multifaktöriyel olarak kabul edilmektedir. Mesanenin düz kaslarının direk kontraksiyonu ve relaksasyonu bu hastalıkta kritik rol oynamaktadır. Hastalığın farmakolojik tedavisi genelde antikolinergik ajanlarla yapılmaktadır. PDE inhibitörlerinin bu amaçla kullanımına dair kanıtlar çok azdır. PDE'in çeşitli izogenlerinin (PDE5 dahil) detrusor kasında eksprese olduğuna dair yayınlar mevcuttur (6). İn-vitro PDE5 inhibitörlerinin mesane tonusunu azalttığı gösterilmiştir (63-66). PDE5 inhibitörlerinin ürotelyuma etkisi birçok yayında kanıtlanmıştır. Domuzlarda ürotelyal, subürotelyal ve intramural nöron uçlarında endotelial NO sentetaz (e-NOS) ve NO bağlı cGMP varlığı gösterilmiştir (67-68). PDE1 inhibitörü olan vinoxepine'nin AAM semptomlarının gerilemesinde etkili olduğu gösterilmiştir (69). Bununla birlikte PDE5 inhibitörlerinin AAM tedavisinde kullanımını destekleyen yeterli sayıda klinik veri bulunmamaktadır.

Prematür ejakülasyon

Prematür ejakülasyon, bir erkek seksüel bozukluğu olup prevalansı %5-30 arasında değişmektedir (70-72). Bu hastalığın moleküler düzeyde mekanizması tam olarak anlaşılabilmemiş değildir. Trisiklik antidepressanlar, serotonin inhibitörleri, topikal anestetikler bu hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (73). Davranış tedavisi ve psikoterapi de yalnız veya yukarıda belirtilen ajanlarla birlikte bu amaçla kullanım görmektedir (74). NO/cGMP yolunun prematür ejakülasyondaki rolü bir çok çalışmada aydınlatılmaya çalışılmıştır ve NO-donorlerinin vas deferens ve seminal vezikülleri relakse edebileceği vurgulanmıştır (75). Sildenafil, vardenafil ve tadalafilin prematür ejakülasyonda etkisi birçok klinik çalışmada gösterilmiştir (76-77). Bu çalışmalarda intravajinal ejakülatuar latent zamanında (IELT-intra-

vajinal ejaculatory latency time) artış izlenmiştir (78-80). Fakat PDE5 inhibitörlerinin prematür ejakülasyonda tedavi protokollerine girmesi için ileri araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Peyronie hastalığı

Peyronie hastalığı tunika albugineada fibroz plakların oluşu ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın prevalansı literatürde %0.4-%9 olarak bildirilmiştir. Moleküler mekanizması tam açıklığa kavuşturulamadığı için en etkin tedavi şekli cerrahi olarak kabul görmektedir. Fibroblastların proliferasyonu ve birikmesi hastalığı ilerlettiği için bir tedavi hedefi fibroblast proliferasyonunu önlemektir. NOS/NO/cGMP'in fibrotik plak gelişmesinde önemli rol oynadığı ortaya konmuştur. İnsan Peyronie plaklarından elde edilen fibroblastlardan oluşturulan hücre kültüründe sildenafil ve nonspesifik PDE inhibitörü olan teofilinin, kollagen 1 sentezini ve miyofibroblast diferansiasyonunu azalttığı ve apoptozisi arttırdığı in-vitro gösterilmiştir (81). Ratlarda yapılan çalışmada vardenafilin kollagen 1 ve 3'ün depolanmasını zayıflattığı ve miyofibroblastları azalttığı ortaya konmuştur (82). Bu prelinik çalışmaların klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Priapizm

Genel popülasyonda ender görülen bu hastalık seçilmiş hasta grubunda (orak hücreli anemisi olan hasta grubunda) yüksek insidansa (%40) sahiptir. Patofizyolojisi iyi bilinmemekle birlikte disfonksiyonel penil kan akımı bu hastalıktan sorumlu tutulmaktadır (83-84). Çok az sayıdaki klinik çalışmanın sonuçları, PDE5 inhibitörlerinin priapizm tedavisinde başarısını göstermektedir (85). Barret ve ark. yaptıkları çalışmada sildenafil ve tadalafilin hastalarda ereksiyon ataklarının arasını uzattığını göstermişlerdir (48). Bu durumun açıklanması için PDE5 inhibitörlerinin uzun süre kullanımı cGMP'in kronik birikmesini ve aşırı kan akımını önleyebileceği hipotezine dayanmaktadır (86). Fakat bu hipotezin ileri çalışmalarla kanıtlanmasına ihtiyaç vardır.

PDE5 inhibitörlerinin diğer hastalıkların tedavisinde kullanımı

Yükseklik hastalığı

PDE 5 inhibitörlerinin yükseklikte pulmoner ödemi (ölüme neden olabilecek) önleyecek etkisine dair birkaç

çalışma yapılmıştır. Fakat dozu ve net kullanımı ile ilgili henüz tam bir bilgi elde edilmiş değildir (87-89).

Diyabet

PDE 5 inhibitörlerinin uzun süreli kullanımının diyabete etkisini açıklayacak çalışmalar çok azdır. Bununla birlikte Grover-Paez ve ark sildenafilin 30 günlük kullanımı mikro-albuminürini azalttığını göstermişlerdir (90).

Kaynaklar:

- Sandner P, Hütter J, Tinel H, Ziegelbauer K and Bischoff E. 5 PDE inhibitors beyond erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research* 2007; 19:533-543.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43:109-142.
- Lucas KA, Pitari GM, Kazerooni S, Ruiz-Stewart I, Park J, Schulz S et al. Guanylyl cyclases and signaling by cGMP. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 375-414.
- Rybalkin SD, Yan C, Bornfeldt KE, Beavo JA. Cyclic GMP phosphodiesterases and regulation of smooth muscle function. *Circ Res* 2003; 93: 280-291.
- Uckert S, Kuthe A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001; 166: 2484-2490.
- Truss MC, Uckert S, Stief CG, Kuczyk MA, Jonas U. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human detrusor smooth muscle: I. Identification and characterisation. *Urol Res* 1996; 24: 123-128.
- Stacey P, Sulten S, Dapling A, Phillips SC. Molecular cloning and expression of human cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5). *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 247: 249-254.
- Loughney K, Hill TR, Florio VA, Uher L, Rosmann GJ, Wolda SL et al. Isolation and characterization of cDNAs encoding PDE5A, a human cGMP-binding, cGMP-specific 30,50-cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Gene* 1998; 216: 139-147.
- Kotera J, Fujishige K, Omori K. Immunohistochemical localization of cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5) in rat tissues. *J Histochem Cytochem* 2000; 48: 685-693.
- Lin CS, Lin G, Xin ZC, Lue TF. Expression, distribution and regulation of phosphodiesterase 5. *Curr Pharm Design* 2006; 12: 3439-3457.
- Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D, Ren S, Rodriguez ER et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2005; 11: 214-222.
- Tinel H, Stelte-Ludwig B, Huetter J, Sandner P. Preclinical evidences for the use of PDE5 inhibitors for treating benign prostate hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2006; 98: 1259-1263.
- Ferrini MG, Kovancz I, Nolasco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int* 2006; 97: 625-633.
- Schermyly RT, Kreisselmeier KP, Ghofrani HA, Yilmaz H, Butrous G, Ermer L et al. Chronic sildenafil treatment inhibits monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 39-45.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-2157.
- Aizawa K, Hanoaka T, Kasai H et al. Long-term vardenafil therapy improves hemodynamics in patients with pulmonary hypertension. *Hypertens Res* 2006; 29:123-8
- Ghofrani HA, Pepke-Zaba J, Barbera JA, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:68-72
- Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD-an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19:386-90
- Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, Fiorentini C, Guazzi MD. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2339-2348.
- Hirata K, Adji A, Vlachopoulos C, O'Rourke MF. Effect of sildenafil on cardiac performance in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1436-1440.
- Katz SD. Potential role of type 5 phosphodiesterase inhibition in the treatment of congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2003; 9: 9-15.
- Hryniewicz K, Dimayuga C, Hudaihed A, Androne AS, Zheng H, Jankowski K et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme and phosphodiesterase type 5 improves endothelial function in heart failure. *Clin Sci (London)* 2005; 108: 331-338.
- Freedman RR, Girgis R, Mayes MD. Acute effect of nitric oxide on Raynaud's phenomenon in scleroderma. *Lancet* 1999; 354: 739.
- Caglayan E, Huntgeburth M, Karasch T, Weihrauch J, Hunzelmann N, Krieg T et al. The phosphodiesterase type 5 inhibitor vardenafil increases peripheral blood flow in patients with Raynaud syndrome. *Circulation* 2004; 110: 142.
- Fries R, Shariat K, von Wilmsow H, Bo'hm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112: 2980-2985.
- Blockland A, Schreiber R, Prickaerts J. Improving memory: a role for phosphodiesterases. *Curr Pharm Des* 2006; 12:2511-2523.
- Prickaerts J, Van Staveren WC, Sik A, Markerink-van Ittersum M, Niewohner U, van der Staay FJ et al. Effects of two selective phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil and vardenafil, on object recognition memory and hippocampal cyclic GMP levels in the rat. *Neuroscience* 2002; 113: 351-361.
- Loughney K, Hill TR, Florio VA, Uher L, Rosman GJ, Wolda SL et al. Isolation and characterisation of cDNA encoding PDE-5A, a human cGMP binding, cGMP specific 3050-cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Gene* 1998; 216: 139-147.
- Van Staveren WC, Steinbusch HW, Markerink-Van Ittersum M, Repaske DR, Goy MF, Kotera J et al. mRNA expression patterns of the cGMP hydrolyzing phosphodiesterases types 2, 5, 9 during development of rat brain. *J Comp Neurol* 2003; 467: 566-580.
- Kruse LS, Sandholt NTH, Gammeltoft S, Olesen J, Kruse C. Phosphodiesterase 30 and 5 cyclic nucleotide gated ion channel expression in rat trigemino vascular system. *Neurosci Lett* 2006; 404: 202-207.
- Hoheisel U, Unger T, Mense S. The possible role of the NO/cGMP pathway in nociception: different spinal and supraspinal action of enzyme blockers on rat dorsal horn neurones. *Pain* 2005; 117: 358-367.
- Milman HA, Arnold SB. Neurologic, psychological, and aggressive disturbances with sildenafil. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1129-1134.
- Zhang R, Wang Y, Zhang L, Zhang Z, Tsang W, Lu M et al. Sildenafil (Viagra) induces neurogenesis and promotes functional recovery after stroke in rats. *Stroke* 2002; 33: 2675-2680.
- Baratti CM, Boccia MM. Effects of sildenafil on long-term retention of an inhibitory avoidance response in mice. *Prog Neurobiol* 2002; 68: 209-245.
- Schultheiss D, Mueller SV, Nager W, Stief CG, Schlott N, Jonas U et al. Central effects of sildenafil (Viagra) on auditory selective attention and verbal recognition memory in humans: a study with event related brain potentials. *World J Urol* 2001; 19: 46-50.

36. Grass H, Klotz T, Fathian-Sabet B, Berghaus G, Engelmann U, Kaferstein H. Sildenafil (Viagra): is there an influence on psychological performance? *Int Urol Nephrol* 2001; 32:409-412.
37. Zhang R, Wang L, Zhang L, Chen J, Zhu Z, Zhang Z et al. Nitric oxide enhances angiogenesis via the synthesis of vascular endothelial growth factor and cGMP after stroke in the rat. *Circ Res* 2003; 92: 308-313.
38. Zhang L, Zhang RL, Wang Y, Zhang C, Zhang ZG, Meng H et al. Functional recovery in aged and young rats after embolic stroke: treatment with a phosphodiesterase type 5 inhibitor *Stroke* 2005; 36: 847-852.
39. Zhang RL, Zhang Z, Zhang L, Wang Y, Zhang C, Chopp M. Delayed treatment with sildenafil enhances neurogenesis and improves functional recovery in aged rats after focal cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 2006; 83: 1213-1219.
40. Wang L, Gang ZZ, Lan ZR, Chopp M. Activation of the PI3-K/ Akt pathway mediates cGMP enhanced neurogenesis in the adult progenitor cells derived from the subventricular zone. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25: 1150-1158.
41. Kruse C, Thomsen LL, Jacobsen TB, Olesen JJ. The phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil has no effect on cerebral Blood flow velocity but nevertheless induces headache in healthy subjects. *Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 1124-1131.
42. Amavz A, Aurich A, Weissenborn K, Hatmann U, Emmrich HM, Schneider U. Effect of sildenafil (Viagra) on cerebral blood flow velocity: a pilot study. *Psychiatry Res* 2003; 122:207-209.
43. Rosengarten B. Sildenafil improves dynamic vascular function in the brain: studies in patients with pulmonary hypertension. *Cerebrovasc Dis* 2005; 21: 194-200.
44. Nagdyman N, Fleck T, Bitterling B, Ewert P, Khalid HA, Stiller B et al. Influence of intravenous sildenafil on cerebral oxygenation measured by near infrared spectroscopy in infants after cardiac surgery. *Pediatr Res* 2006; 59: 462-465.
45. Park K, Moreland RB, Goldstein I, Atala A, Traish A. Sildenafil inhibits phosphodiesterase type 5 in human clitoral corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249: 612-617.
46. Uckert S, Oelke M, Waldkirch E, Stief CG, Albrecht K, Troger HD et al. Cyclic adenosine monophosphate and cyclic guanosine monophosphate-phosphodiesterase isoenzymes in human vagina: relation to nitric oxide synthase isoforms and vasoactive intestinal polypeptide-containing nerves. *Urology* 2005; 65: 604-610.
47. Oelke M, Hedlund P, Albrecht K, Ellinghaus P, Stief CG, Jonas U et al. Expression of cAMP and cGMP-phosphodiesterase isoenzymes 3, 4, and 5 in the human clitoris: immunohistochemical and molecular biology study. *Urology* 2006; 67: 1111-1116.
48. Uckert S, Ehlers V, Nuser V, Oelke M, Kauffels W, Scheller F et al. In vitro functional responses of isolated human vaginal tissue to selective phosphodiesterase inhibitors. *World J Urol* 2005; 23: 398-404.
49. Tinel H, Huetter J, Sander P. PDE-5 inhibition relaxes isolated rat vaginal strips and rat clitoral corpus cavernosum. *J Sex Med* 2006; 3(Suppl 5): 399.
50. Caruso S, Intelisano G, Lupo L, Agnello C. Premenopausal women affected by sexual arousal disorder treated with sildenafil: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *BJOG* 2001; 108: 623-628.
51. Basson R, McInnes R, Smith MD, Hodgson G, Koppiker N. Efficacy and safety of sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11:367-377.
52. Basson R, Brotto LA. Sexual psychophysiology and effects of sildenafil citrate in oestrogenised women with acquired genital arousal disorder and impaired orgasm: a randomized controlled trial. *BJOG* 2003; 110: 1014-1024.
53. Berman JR, Berman LA, Toler SM, Gill J, Haughie S, Sildenafil Study Group. Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2003; 170:2333-2338.
54. Enzlin P, Mathieu C, Van den Bruel A, Bosteels J, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: a controlled study. *Diabetes Care* 2002; 25: 672-677.
55. Caruso S, Rugolo S, Agnello C, Intelisano G, Di Mari L, Cianci A. Sildenafil improves sexual functioning in premenopausal women with type 1 diabetes who are affected by sexual arousal disorder: a double-blind, crossover, placebo-controlled pilot study. *Fertil Steril* 2006; 85: 1496-1501.
56. Kuciel R, Ostroski W. Phosphodiesterase from human prostate gland. *Bull Soc Chim Biol* 1970; 52: 1051-1060.
57. Uckert S, Oelke M, Stief CG, Andersson KE, Jonas U, Hedlund P. Immunohistochemical distribution of cAMP and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol* 2006; 49: 740-745.
58. Drescher P, Eckert RE, Madsen PO. Smooth muscle contractility in prostatic hyperplasia: role of cyclic adenosine monophosphate. *Prostate* 1994; 25: 76-80.
59. McVary KT, Monning W, Camps JL, Joung JM, Tseng LJ, Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tracts symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007; 177: 1071-1077.
60. Kaplan SA, Gonzalez RR, Ogiste J, Te AE. Combination of an alpha blocker, alfuzosin SR and a PDE-5 inhibitor, sildenafil citrate is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual dysfunction. *J Urol* 2006; 175: S528.
61. Roehrborn CG, McVary KT, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM et al. The efficacy and safety of tadalafil administered once a day for lower urinary tract symptoms (LUTS) in men with benign prostatic hyperplasia (BPH). *J Urol* 2006; 175: S527.
62. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-178.
63. Truss MC, Uckert S, Stief CG, Kuczyk MA, Jonas U. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human detrusor smooth muscle: II. Effect of various PDE inhibitors on smooth muscle tone and cyclic nucleotide levels in vitro. *Urol Res* 1996; 24: 123-128.
64. Qiu Y, Kraft P, Craig EC, Liu X, Haynes-Johnson D. Identification and functional study of phosphodiesterases in rat urinary bladder. *Urol Res* 2001; 29: 388-392.
65. Qiu Y, Kraft P, Craig EC, Liu X, Haynes-Johnson D. Cyclic nucleotide phosphodiesterases in rabbit detrusor smooth muscle. *Urology* 2002; 59: 145-149.
66. Uckert ST, Seemann C, Stief CG, Lietz B, Neuhaus L, Bischoff E et al. Funktionelle in-vitro-effekte cAMP/cGMP modulierender Pharmaka am humanen Detrusormuskel. *J Urol Urogyn* 2002; 9: 7-14.
67. Gillespie JI, Drake MJ. The actions of sodium nitroprusside and the phosphodiesterase inhibitor dipyrindamole on phasic activity in the isolated guinea-pig bladder. *BJU Int* 2004; 93:851-858.
68. Gillespie JI, Markerink-van Ittersum M, De Vente J. Endogenous nitric oxide/cGMP signaling in the guinea pig bladder: evidence for distinct population of sub-urothelial interstitial cells. *Cell Tissue Res* 2006; 325: 325-332.
69. Truss MC, Stief CG, Uckert S, Becker AJ, Schultheiss D, Machtens S et al. Initial clinical experience with the selective phosphodiesterase-I isoenzyme inhibitor vinpocetine in the treatment of urge incontinence and low compliance bladder. *World J Urol* 2000; 18: 439-443.
70. Aschka C, Himmel W, Ittner E, Kochen MM. Sexual problems of male patients in family practice. *J Fam Pract* 2001; 50:773-778.
71. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF et al. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. *J Urol* 2004; 172:290-294.
72. Althof SE. Prevalence, characteristics and implication of premature ejaculation/rapid ejaculation. *J Urol* 2006; 175:842-848.
73. Hellstrom WJ. Current and future pharmacotherapies of premature ejaculation. *J Sex Med* 2006; 3(Suppl 4): 332-341.106 -
74. Piediferro G, Colpi EM, Castiglioni F, Scropo FI. Premature ejaculation 3. Therapy. *Arch Ital Uro Andro* 2004; 76:192-198.
75. Mancina R, Filippi S, Marini M, Morelli A, Vignozzi L, Salonia A et al. Expression and functional activity of phosphodiesterase type 5 in human and rabbit vas deferens. *Mol Hum Reprod* 2005; 11: 107-115.
76. McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, Winestock CG. Efficacy of type 5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU* 2006; 98: 259-272.
77. Wang WF, Minhas S, Ralph DJ. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Int J Androl* 2006; 29: 503-509.
78. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agras K, Tekdogan U. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology* 2006; 67:388-391.
79. Sommer F, Klotz T, Mathers MJ. Treatment of premature ejaculation: a comparative vardenafil and SSRI crossover study. *J Urol* 2005; 173(Suppl.): 202.

80. Mattos RM, Lucon AM. Tadalafil and slow-release fluoxetine in premature ejaculation – a prospective study. *J Urol* 2005;173(Suppl.): 239.
81. Valente EG, Vernet D, Ferrini MG, Qian A, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. L-arginine and phosphodiesterase (PDE) inhibitors counteract fibrosis in the Peyronie's fibrotic plaque and related fibroblast cultures. *Nitric Oxide* 2003; 9:229–244.
82. Ferrini MG, Davila HH, Kovanecz I, Sanchez SP, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *Urology* 2006; 68: 429–435.
83. Burnett AL. Pathophysiology of priapism: dysregulatory erection physiology thesis. *J Urol* 2003; 170: 26–34.
84. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebet T, Levine L et al. Priapism. *J Sex Med* 2004; 1: 116–120.
85. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Longterm oral phosphodiesterase5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *J Urol* 2006; 67: 1043–1048.
86. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. *J Sex Med* 2006; 3: 1077–1084.
87. Bates MG, Thompson AA, Baillie JK. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and prevention of high altitude pulmonary edema. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8: 226–31
88. Das BB, Wolfe RR, Chan KC, Larsen GL, Reeves JT, Ivy D. High-altitude pulmonary edema in children with underlying cardiopulmonary disorders and pulmonary hypertension living at altitude. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1170–6.
89. Maggiorini M, Brunner-La Rocca HP, Peth S, et al. Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:497–506
90. Grover-Paez F, Villegas Rivera G, Guiilen Ortiz R. Sildenafil citrate diminishes microalbuminuria and percentage of A1c in male patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007, Epub ahead of print

Priapizm patofizyolojisindeki yenilikler

Yrd. Doç. Dr. Serkan Deveci

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Priapizm hastalığının isim babası mitolojik kahraman Priapos'tur. Priapos Afrodite ve Dionysus'un oğludur. Büyük erekte penisi nedeniyle mitolojik figürlerde erkekliğin ve gücün sembolü olarak kullanılmaktadır (1).

Priapizm tanım olarak cinsel istek ve uyarıdan bağımsız istenmeyen, uzamış ereksiyon halidir. Bu uzamış süre 4-6 saat olarak tanımlanmaktadır. Bu süre kan gazlarında iskemik değişikliklerin oluşması için gereken zamandır. Priapizm tüm yaş gruplarında görülebilir. Çocukluk ve genç yaş grubunda orak hücreli anemi ve malignite, erişkinlerde ise farmakolojik ajanlarla stimülasyon en sık görülen sebepleridir. Priapizm sadece kavernoöz dokuları etkiler. Spongiosöz cismi etkilemez. Hastalığın önemi sürekli ve geri dönüşümsüz erektil disfonksiyona yol açabilmesidir (2-5).

Hastalık ırk olarak predileksiyon göstermez. Ancak Afrika kökenli Amerika'lılarda daha sık rastlanıldığından söz etmek mümkündür. Erkek hastalığı olarak bilinmesine karşın nadiren de olsa klitoral priapizm vakalarına rastlamak mümkündür (2,3,4).

Etyolojik olarak hastalığı primer ve sekonder olarak iki grupta incelemek mümkündür. Tablo 1'de etyolojik sınıflama özetlenmektedir. Etyolojik faktörlerin görülme sıklığının araştırıldığı Pohl ve arkadaşlarına ait çalışmada; %40 idiyopatik, %21 ilaç tedavisi, %12 genital travma ve %11 orak hücreli anemi olarak rapor edilmiştir (6). Görüldüğü

Tablo 1. Priapizmde etiyolojik sınıflama

➤ Primer (idiyopatik)
➤ Sekonder
▪ Tromboemboli (Orak hücreli anemi, lösemi, talasemi)
▪ Nörojenik (Spinal stenoz, nöropati, kauda equina sendromu)
▪ Malignite (Metastatik kanserler)
▪ Travmatik (Perineal veya genital)
▪ İyatrojenik (İntrakavernöz enjeksiyon, A-V by-pass cerrahisi)
▪ İlaçlar
▪ Total parenteral nütrasyon
▪ Enfeksiyöz (Malarya)

Tablo 2. Priapizme yol açan ilaçlar

➤ Antikoagülanlar	Heparin Varfarin
➤ Antihipertansifler	Hidralazin Guanitidin Prozasin
➤ Antidepresanlar	Trazadon Fluoksetin Sertralin
➤ Antipsikotikler	Fenotiyazin
➤ İntrakavernöz ilaçlar	Papaverin
➤ Uyuşturucular	Kokain

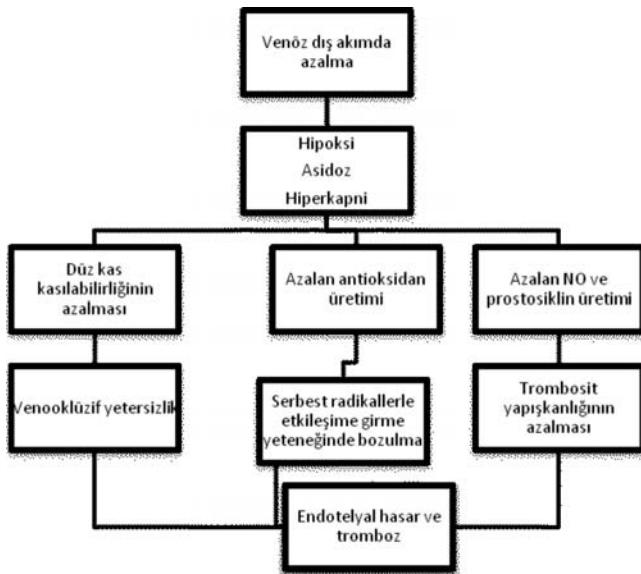
üzere priapizm etyolojisinde halen %40 gibi yüksek oranda sebebi bilinmeyen faktörler rol oynamaktadır. Çok sayıda ilaç priapizme yol açmaktadır. Priapizme yol açtığı tespit edilen ilaçların sayısı her geçen gün artmaktadır. Tablo 2'de priapizme yol açan ilaçlar sıralanmaktadır (2,3,4).

Priapizm klasik olarak hemodinamik mekanizmaya dayanılarak iskemik ve iskemik olmayan priapizm olarak iki grupta incelenmektedir. İskemik priapizmde kavernoöz dokudan dışarı venöz drenajın blokajı söz konusu olduğundan düşük akımlı priapizm olarak ta tanımlanmaktadır. İskemik olmayan priapizmde artmış penil arteriyel iç akım vardır, bu nedenle yüksek akımlı priapizm olarak tanımlanmaktadır (2,3).

Priapizm patofizyolojisi ile ilgili modern literatürde yayınlanmış ilk makale Hinman' ait 1914 yılında yayınlanan araştırmadır. Hinman bu çalışmasında priapizmi mekanik (%80) ve nörojenik (%20) olarak iki kategoriye ayırmıştı. Mekanik nedenler arasında hematolojik hastalıklar, pelvik abse, genital travma ve penil tümör bulunuyordu. Nörojenik sebepler ise sifiliz, beyin tümörü, epilepsi, beyin travması ve entoksikasyon gösterilmişti (7). Daha sonra 1960 yılında Hinman Jr ışık mikroskopu kullanarak yaptığı araştırmada korporal dokunun günler içerisinde kalınlaşarak, ödematoz ve fibrotik hale geldiğini gösterdi (8). Aynı yıl içerisinde yapılan başka bir çalışmada Burt ve arka-

daşları, travmatik koitus sonucu oluşan yüksek akımlı priapizmi tanımladı (9). Spycher ve arkadaşları, elektron mikroskopunda priapizm oluşan dokuda 12. saatte sinuzoidal epitelde destrüksiyon, 24. saatte trombosit adhe-ransı, 48. saatte sinuzoidal alanda trombüs ve düz kasta nekroz oluştuğunu gösterdiler (10). Broderick ve arkadaş-ları, hayvan (tavşan) deneyinde anoksik koşullarda alfa-adrenerjik agonistlerin çalışmayarak intraselüler kalsiyum artışına ve uzun süren düz kas relaksasyonuna yol açtıkla-rını kanıtladılar (11). Bir başka çalışmada Kim ve arka-daşları, korporal düz kasta kontraksiyon oluşmamasını yüksek enerjili fosfatların yokluğunda oksidatif fosforilas-yonunun gerçekleşmemesine bağladılar (12,13). Moon ve arkadaşları ise metabolik asidoz koşullarında düz kasta kontraksiyon oluşmadığını gösterdiler (14). Evliyaoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise iskemik priapizmde lipid peroksidasyon artışının oluştuğu gösterildi (15). Rol-le ve arkadaşları uzamış ereksiyonda fibrinoliziste artış ol-duğunu ve bunun sonucunda lokal koagülopati oluştuğu-nu gösterdiler (16). Levine tekrarlayıcı priapizmde penil detümesansı kontrol eden endotelial adrenerjik sistemde adrenerjik fonksiyon bozukluğu oluştuğunu öne sürdü (4).

Yakın zamana kadar yapılan araştırmaların sonucunda priapizm patofizyolojisi 2003 yılında yayınlanan Amerikan Üroloji Birliği (AUA) rehber kitapçığına göre; detümesans mekanizmasında bozukluk, düzensiz nörotransmitter salı-nımı, venöz drenajda blokaj, uzamış intrakavernöz düz kas gevşemesi ve intrinsik detümesans mekanizmasında disfonksiyon olarak özetlenmiştir (3).



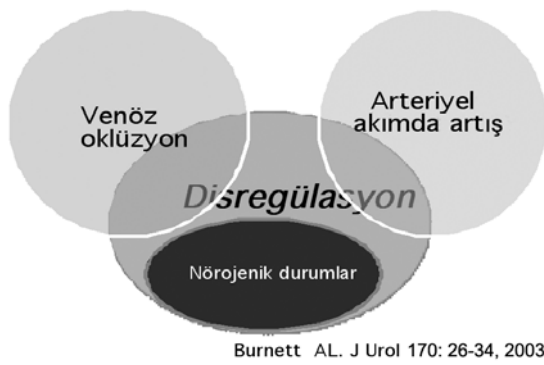
Şekil 1: İskemik priapizmde patofizyoloji

Bu patofizyolojik mekanizmaların ışığında priapizm iskemik ve iskemik olmayan olmak üzere iki gruba ayrılmış ve tedavi buna göre şekillendirilmiştir. Buna göre iskemik priapizm bir kompartman sendromudur. Tüm priapizmler önce iskemik olmayan tip olarak başlamaktadır. Daha sonra asidoz ve anoksi gelişerek veno-oklüzif forma yani iskemik forma dönüşmektedir. Bu nedene tedavisi acildir. Şekil 1’de iskemik priapizmdeki patofizyoloji özetlenmiştir.

Yüksek akımlı, diğer adıyla iskemik olmayan priapizmde ise künt perineal veya genital travma söz konusudur. Travma sonucu yırtılan arterdeki yüksek akım trabeküler mesafeye açılmakta ve bunun sonucunda bir arteriyo-laküner fistül gelişmektedir. İyi oksijenize korporal dokuya yüksek arteriyel akım devam ederken yeterli venöz dış akımda oluşmaktadır. Venöz kanallar açık olduğundan ereksiyon komprese edilebilir, parsiyel rijidite mevcuttur. Eretil doku olaydan 3 yıl sonra dahi normal görünümde-dir.

Eretil disfonksiyon tedavisinde fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörlerinin 1998 yılından itibaren yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte androloji ile ilgilenen tüm ürologlar ilgilerini NO- cGMP yolağına yönelttiler. Bu ilgiden priapizm patofizyolojisi alanında da yararlanıldı. Buradaki temel amaç klasik hemodinamik mekanizmaları dışlamaksızın, aberan nitrik oksit uyarımı ve PDE- 5 dengesiz regülasyonunun etkisini araştırmaktır. Burnett ve ekibi tarafından Dengesiz Ereksiyon Tezi oluşturuldu (17,18). Buna göre arteriyel akım ve venöz drenaj arasında dengeyi sağlayan bir regülatör mekanizma mevcuttur. Bu regülasyonun bozulduğu durumlarda priapizm gelişmektedir. Bu regülatör sistem içinde nörojenik durumlar da bulunmaktadır. Bilindiği üzere sempatik sinir sistemi, detümesans ve flaksidite sağlamada ana efektör mekanizmayı oluşturmaktadır. Bu durumda Hinman’ın 1914 yılında yaptığı sınıflamaya atıfta bulunmak mümkündür. Hinman nörojen durumları ayrı bir kategoriye ayırarak konuya dikkat çekmiştir. Regülatör fizyolojiye göre kavernoza dokuda tūmesans ve detmesans arasında gidip gelen bir denge vardır. Bu dengenin bozulduğu durumlarda ya eretil disfonksiyon veya priapizm gelişmektedir. Şekil 2 dengesiz ereksiyon teorisini göstermektedir.

İskemik priapizmde günümüze kadar kabul edilen mekanizmada; venöz dış akımda azalma hipoksi, asidoz ve hiperkapni ile birlikte gelişen endotelial hasar, tromboz



Şekil 2: Dengesiz ereksiyon tezi

ve fibrozisle sonuçlanan bir mekanizma sorumlu tutulmaktaydı. Moleküler mekanizmada ise oksidatif stres (reaktif oksijen radikalleri), nitrik oksit biyoyararlanımının yokluğu, dönüştürücü büyüme faktörü-Beta'nın rolü yeni mekanizmalar olarak sunulmaktadır. Bunları destekleyen mekanizmalar olarak ise kaverno dokü içerisinde PO₂ artışı, Rho kinaz regülasyonunun bozulması, aberan NO regülasyonu ve endotel kökenli biyokimyasal yolların aşırı uyarılması öne sürülmektedir (19,20,21). PO₂'de artış vazokonstriktör ajanları baskılayıp vazodilatör ajanları pro-

vake etmektedir. Ek olarak bu durum, korporal düz kasta myozini fosforile ederek bazal tonusu sağlayan Rho kinaz regülasyonunun bozulmasına neden olmaktadır. Artan NO'e sekonder suprafizyolojik cevap, aberan NO regülasyonu ile sonuçlanmaktadır. İntrakorporal kanın mekanik etkisi (shear stres) ise endotel kökenli biyokimyasal yolların aşırı uyarılmasına neden olmaktadır. Hipoksinin yanı sıra oksidatif stres, NO imbalansı, PDE-5 disregülasyonu birbirini tamamlayan bir kısır döngü oluşturmaktadır. NO moleküler hedef olarak alındığında; PDE-5 agonistleri, tekrarlayan NO replasmanı ve e- NOS gen transferi gündeme gelmektedir (22). Buradan hareketle kronik düşük doz PDE-5 inhibitörü tedavisinin tekrarlayıcı priapizm ataklarını önleyerek normal regülasyonu yeniden stabilize edip edemeyeceği konusu araştırılmıştır (23). Dengesiz regülasyon teorisi priapizm için yeni bir patofizyolojik mekanizma sunmaktadır. Priapizm, PDE-5 ereksiyonun dengesiz regülasyonuna yol açan, aberan NO uyarımına bağlı oluşabilir. NO fonksiyonunu araştırarak çalışmalarla priapizm koruyucu ve önleyici yeni stratejiler geliştirmek mümkün olabilecektir.

Kaynaklar:

1. Papadopoulos I, Kelami A. Priapus and priapism: from mythology to medicine. *Urology* 1988; 32:385.
2. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebre T, Levine L, Mulhall JP, et al. Priapism. *J Sex Med.* 2004;1(1); 116-120.
3. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003; 170; 1318-1325.
4. Levine FJ, Saenz de Tageda, Payton TR et al. Recurrent prolonged erections and priapism as a sequelae of priapism: pathophysiology and management. *J Urol* 1991; 145; 764.
5. Leal J, Walker D, Egan EA. Idiopathic priapism in the new born. *J Urol* 1978; 120:376.
6. Pohl J, Pott B, Kleinhans G. Priapism: a three-phase concept of management according to aetiology and prognosis. *Br J Urol.* 1986 Apr;58(2):113-8. Review.
7. Hinman F. Priapism: report of cases in a clinical study of literature with reference to its pathogenesis and surgical treatments. *Ann Surg.* 1914, 60:689.
8. Hinman Jr. Priapism: reasons for failure of therapy. *J Urol* 1960; 83:420.
9. Burt FB, Schirmer HK, Scott WW. A new concept in the management of priapism. 1960; 83:60.
10. Spycher MA, Hauri D. The ultrastructure of erectile tissue in priapism. *J Urol* 1986; 135; 142-147.
11. Broderick GA, Gordon D, Hypolite J, Levin RM. Anoxia and corporal smooth muscle dysfunction: a model for ischemic priapism. *J Urol* 151: 259-262, 1994
12. Kim NN, Kim JJ, Hypolite J, et al. Altered Contractility of Rabbit Penile Corpus Cavernosum Smooth Muscle by Hypoxia. *J Urol* 155: 772-778, 1996
13. Kim JJ, Moon DG, Koh SK: The role of nitric oxide in vivo feline erection under hypoxia. *Int J Impot Res.* 1998 Sep;10(3):145-50; discussion 151.
14. Moon DG, Lee DS, Kim JJ. Altered contractile response of penis under hypoxia with metabolic acidosis. *Int J Impot Res* 11: 265-271, 1999
15. Evliyaoglu Y, Kayrin L, Kaya B. Effect of allopurinol on lipid peroxidation induced in corporal tissue by veno-occlusive priapism in a rat model. *Br J Urol* 80: 476-479, 1997
16. Rolle L, Bazzan M, Bellina M, Fontana D. Coagulation and fibrinolytic activity of blood from the corpus cavernosum. *Arch Ital Urol Nefrol Androl.* 63:471-473, 1991
17. Burnett AL. Pathophysiology of priapism: dysregulatory erection physiology thesis. *J Urol* 170:26-34, 2003
18. Burnett AL. Nitric oxide in the penis--science and therapeutic implications from erectile dysfunction to priapism. *J Sex Med.* 2006; 3(4); 578-582.
19. Munarriz R, Park K, Huang YH, Saenz Tageda I, Moreland RB, Goldstein I, Traish AM. Reperfusion of ischemic corporal tissue: physiologic and biochemical changes in an animal model of ischemic priapism. *Urology* 2003; 62; 762- 764.
20. Ul- Hasan M, El Sakka AI, Lee C, Yen TS, Dahiya R, Lue TF. Expression of TGF-beta mRNA and ultrastructure alterations in pharmacologically induced prolonged erection in canine model. *J Urol* 1998; 160; 2260-2263.
21. Chitaley K, Webb RC, Mills TM. RhoA/Rho-kinase: a novel player in the regulation of penile erection. Review. *Int J Impot Res* 13:67-72, 2001
22. Bivalacqua TJ, Burnett AL. Priapism: New concepts in the pathophysiology and new treatment strategies. *Curr Urol Rep.* 2006; 7(6); 497-502.
23. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HJ, Musicki B. Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. *J Sex Med.* 2006; 3(6):1077-84.

BPH: Epidemiyoloji ve eşlik eden patolojiler

McVary KT,

Am J Manag Care. 2006 Apr;12(5 Suppl):S122-8. Review.

Benign prostat hiperplazisi (BPH), üretrayı çevreleyen prostat dokularının büyümesiyle, üretral açıklığın daralması ve buna bağlı olarak eşlik eden alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) artışı ile karakterizedir (1,2). Tedavi edilmeyen BPH hastalarında, akut üriner retansiyon, böbrek yetmezliği, üriner enfeksiyon ve mesane taşı gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir (2). BPH'nin kesin etiolojisi bilinmemekle birlikte, BPH ve embriyonik morfogenez arasındaki benzerlik, BPH'nin embriyonik indüksiyon sürecinin erişkin dönemde yeniden uyanmasıyla ortaya çıkabileceği hipotezini doğurmuştur (3).

Histolojik olarak BPH bulunan tüm erkeklerde, tedavi gerektiren AÜSS görülmemektedir. Prostatik enfarkt, adenokarsinom ve devam eden prostatit sonucunda ortaya çıkan akut veya kronik enflamasyon, semptomatik BPH gelişimini hızlandırabilir. Semptomların ortaya çıkmasında prostat büyüklüğü de önemlidir (3). BPH'nin, bireyden bireye önemli farklılık gösteren, alfa1A-adrenerjik reseptörler (a1A-AR) aracılığıyla kontrol edilen ve prostatik düz kas tonusu tarafından belirlenen dinamik komponenti de vardır (4). BPH'nin statik ve dinamik komponentlerindeki bireysel farklar, AÜSS ve rahatsızlık düzeyini belirler.

Görülme sıklığı ve etkisi: Histolojik BPH, 31-40 yaşları arasında erkeklerin %8'inde görülmekte, bu sıklık yaşla birlikte belirgin olarak artmakta ve 9. dekatta yaklaşık %90'a ulaşmaktadır (5,6,7). Bununla birlikte, yukarıda da belirtildiği gibi, BPH olan her erkekte tedavi gerektiren AÜSS ortaya çıkmaz. Amerika Birleşik Devletlerinde BPH görülme sıklığı araştırılmış (Olmsted County Study-OCS) ve sonuçlar, orta-şiddetli AÜSS görülme sıklığının progresif olarak arttığını ve 8. dekatta yaklaşık %50'ye yükseldiğini göstermiştir (8). Orta ve şiddetli AÜSS varlığında, BPH progresyonunu gösteren bir semptom olan akut üriner retansiyon görülme sıklığı da artar. Tüm OCS popülasyonunda, akut retansiyon sıklığı, her 1000 kişi için yılda 6.8 iken, bu oran 70 yaş üzerinde ve orta - şiddetli AÜSS

olan grupta 34.7 olarak bulunmuştur (2,9).

BPH hayatı tehdit eden bir durum olmamasına rağmen, hayat kalitesi üzerindeki etkisi anlamlıdır ve küçümsememelidir. Uluslar arası prostat semptom skoru (International Prostate Symptom Score-IPSS) >7 olan 117 hasta sorgulama formları ile hayat kalitesi açısından değerlendirilmiş ve seksüel aktivite üzerindeki etkinin birinci sırada olduğu saptanmıştır (10). BPH ve AÜSS'nin etkisi, İngiltere'de toplum bazlı bir çalışmada incelenmiştir. 50 yaş üzerindeki yaklaşık 1500 kişide BPH semptomları ve bunun hayat kalitesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir (11). Bu kişilerin %41'inde orta - şiddetli AÜSS (IPSS≥8) tespit edilmesine rağmen sadece %18'i BPH tanısı aldıklarını belirtmişlerdir. Ayrıca semptomların şiddeti arttıkça, hayat kalitesinde azalma ve genel sağlık durumlarında bozulma olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada tespit edilen yüksek AÜSS sıklığına rağmen, çalışmaya katılan bireylerin sadece %11'i medikal veya cerrahi tedavi seçeneği olduğunu biliyorlardı. BPH tedavisinde aile hekimleri önemli bir role sahiptir. Bir çalışmada aile hekimlerinin %86'sının BPH ilaçları reçete ettiği, ancak %66'sının semptom skorlarını hiç kullanmadığı ya da nadiren kullandığı tespit edilmiştir (12,13).

Medikal Tedaviler: Medikal tedavilerin ortaya çıkması, birçok BPH hastasında cerrahi gereksinimini ortadan kaldırmıştır. İlk seçenek olan a1-AR antagonistleri etkinliklerini, a1-AR aracılığıyla kontrol edilen prostatik düz kas ve mesane boynu kontraksiyonlarını engelleyerek gösterir (1,14). 3 ayrı a1-AR subtipi vardır: a1A, a1B ve a1D; terazosin, doksazosin ve alfuzosin tüm a1-AR subtiplerine eşit afinite göstermektedir (4,15,16,17). Tamsulosin a1A ve a1D subtiplerine selektif olmakla beraber a1B-AR'lerine de düşük afinitesi vardır (15,18). AÜSS yakınmaları olan hastalarda, a1-AR antagonistlerinin birbirleriyle karşılaştırılabilir etkinlikleri vardır ki bu etki, toplam semptom skorumda %35-40 düzelme ve Qmax değerinde %15-30 ar-

tiş şeklindedir (19). Ayrıca sonuçlar, tamsulosin ve alfuzosin gibi titrasyon gerektirmeyen α 1-AR antagonistlerinin, direkt tedavi dozlarında başlanabildiği için, diğerlerine göre (doksazosin, terazosin) daha hızlı etki ettiğini düşündürmektedir (19,20,21).

5 α reduktaz inhibitörleri (finasterid, dutasterid) 3-6 ay içinde prostat hacminde %20-30 azalmaya neden olurlar. 4 yıla kadar finasterid tedavisi alan hastalarda prostat hacminde ilave büyüme ya da küçülme gözlenmemiştir (22). Ancak prostat hacmindeki küçülme üretra içindeki direnci her zaman yeterli derecede azaltmaz. Bu nedenle semptomlardaki azalma yeterince hızlı veya etkin olmayabilir. 5 α reduktaz inhibitörleri, α 1-AR antagonistleri ile kombine edildiğinde daha iyi semptom kontrolü sağlanabilir ancak finasterid, yalnız veya kombinasyon olarak kullanıldığında, α 1-AR antagonistlerine göre seksüel yan etkilere daha sık rastlanmaktadır (21).

Yaşlanan Erkeklerde Görülen Patolojiler

Kardiyovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon. Kardiyovasküler hastalıklar dünya üzerinde ölümlerin %25-55'inden sorumludur (22). Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür ve BPH gibi yaşla birlikte artan sıklıkta görülmektedir. BPH ve hipertansiyon farklı hastalıklar olsa da, yaşa bağlı olarak artan sempatik tonus her ikisinin de patofizyolojisinde yer alabilir (23). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve İngiltere'de yapılan çalışmalar 60 yaş üzerindeki kişilerin %50-65'inin hipertansif olduğunu göstermiştir (23). Gerçek rakamlar bundan daha da yüksek olabilir, çünkü BPH gibi hipertansiyon da olduğundan daha az tanı konulan bir hastalıktır (24,25). Bu nedenle ürolog veya kardiyolog, 60 yaş üzerindeki hastalarda, BPH veya hipertansiyon için tedavi planlarken, birarada sık bulunan bu iki durumu göz önünde bulundurmalıdır.

Framingham Heart Study ortalama Amerikan toplumunda kardiyovasküler hastalık prevalansını ve eşlik eden risk faktörlerini 30 yıldan uzun bir sürede değerlendirmiş ve 1976-1998 yılları arasında bu riskin 1952-1975 arasında hesaplanan riske göre yüksek olduğunu bulmuştur (26). Bu değişiklik, artan obezite eğilimine bağlı olabilir (26). Bu bulgular 65 yaş üzerinde BPH ve hipertansiyon birlikteliğinin sık olduğunu düşündürmektedir. Başka bir retrospektif çalışmada 9800'den fazla BPH hastası incelenmiş, IPSS değerinde, yaşla birlikte ve hipertansiyon

varlığında artış olduğu tespit edilmiştir (27). Bu çalışmanın bulguları, BPH ve hipertansiyon patofizyolojisinde benzerlik bulunabileceği görüşünü desteklemektedir.

Diyabet. Yaşlanan erkeklerde kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon prevalansı, bu popülasyondaki yüksek tip 2 diyabet insidansı ile ilgili olabilir. Diyabetik hastalarda kalp hastalığı en sık ölüm nedenidir, ayrıca kalp hastalığı ve inme riski, sağlıklı bireylerden 2-4 kat daha yüksektir (28). BPH gibi, diyabet insidansı da yaşla birlikte artmaktadır. Kabaca hesaplandığında, ABD'nde 3.5-4.2 milyon erkeğin hem BPH hem de diyabet hastası olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, bu iki durumdan herhangi biri tedavi edilirken, diğer patolojinin bulunma ihtimali de akılda tutulmalıdır. BPH ve diyabetin birlikte olduğu hastalarda rastlanabilecek diğer bir patoloji de, 10 yıl veya daha fazla süren tip 1 diyabet hastalarında %25 oranında tespit edilen erektil disfonksiyondur (ED) (29).

Metabolik Sendrom. Metabolik sendrom, eş zamanlı olarak bulunan bazı kardiyovasküler risk faktörleridir (abdominal obezite, proatherosklerotik dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci veya glukoz intoleransı ve protrombotik ya da proenflamatuar kan tablosu gibi) (30). Bu bireylere, kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması için, hayat tarzı değişiklikleri (sigaranın bırakılması, kilo verilmesi, fiziksel aktivitenin artırılması ve diyet modifikasyonu gibi) önerilmelidir (30). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, erkeklerde azalan androjen seviyelerinin, metabolik sendrom gelişimi için risk oluşturduğu gösterilmiştir (31). Başka bir çalışmada, metabolik sendromda önemli olan C-Reaktif Protein seviyesinin, BPH'nde intraprostatik enflamasyon ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (32). Metabolik sendrom ve BPH arasındaki birlikteliği araştırmak için yeni çalışmalar gereklidir ancak hekimler, BPH hastalarındaki potansiyel komorbiditelerden birinin metabolik sendrom olduğunu bilmelidir.

Erektil Disfonksiyon. ED yaşlanan erkeklerde sık rastlanan bir durumdur (5,6). Massachusetts Male Aging Study (MMAS), 40-70 yaşları arasındaki erkeklerde erektil disfonksiyon prevalansını araştırmıştır (33). Herhangi bir derecede ED %52 olarak bulunmuş, şiddetli ED prevalansı yaşla birlikte belirgin biçimde artarak, 40 yaşlarında %5 iken, 70 yaşlarında %15 oranında tespit edilmiştir. Kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve diyabet, ED görülme sıklığını artırmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları, ED'un yaşlanan erkeklerde önemli bir sağlık sorunu oldu-

ğunu göstermiştir (33). Daha sonra yapılan uluslararası bir çalışmada, 40-70 yaşları arasındaki 2412 erkek ED açısından (American Urological Association-AUA, kriterlerine göre) incelenmiş, sağlıklı olanlarda ED prevalansı %16.1 olarak tespit edilirken, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditeleri bulunanlarda bu oran yaklaşık iki katı bulunmuştur (%31.5) (34). Bu çalışmada ayrıca, yaş ve sigaranın, ED için risk faktörü olduğu, buna karşılık fiziksel aktivite ve eğitim düzeyi ile ED gelişimi arasında negatif korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, sigaradan kaçınma, kilo kontrolü ve fiziksel aktivite gibi sağlıklı yaşam tarzının erektil dis-

fonksiyon açısından önemini göstermiştir (34).

BPH, 50 yaş ve üzerindeki erkeklerde AÜSS'nin en sık rastlanan nedenidir ve BPH semptomlarının tedavi edilmesi, seksüel fonksiyonun düzelmesine katkıda bulunabilir (34). BPH tedavisi planlanırken, yaşa bağlı komorbiditelerin mevcut olabileceği ve verilen tedavilerin diğer patolojiyi kötüleştirebileceği akılda tutulmalıdır.

Çeviri:

Uzm. Dr. Metin Öztürk

Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği

Uzun etkili parenteral testosteron undecanoat ile tedavi edilenlerde normal sınırlarda dihidrotestosteron (DHT) seviyelerinin elde edilmesi

A. Yasin, F. Saad.

Andrologia, 39; 181–184, 2007.

En güçlü doğal androjen olan DHT, 5 α -redüktaz enzimile testosterondan dönüşür. Bu enzimin 2 tipi vardır. 5 α - redüktaz tip 1; karaciğer, deri ve beyinde, 5 α - redüktaz tip 2; periferik ve prostatik bölgede, deri ve karaciğerde bulunur. Kandaki DHT seviyeleri, kan testosteron seviyelerinin yaklaşık %10'u kadardır. Ayrıca testisten kana düşük miktarda DHT salınır. Her testosteron tedavisinde oluşan DHT seviyesi değişiktir. Transdermal testosteron tedavisi, parenteral uygulanan testostere göre daha yüksek seviyede plazma DHT oluşturur (deride mevcut olan 5 α - redüktaz tip 1 nedeniyle). Androjen tedavisinin ana amacı testosteron seviyelerini mümkün olduğunca fizyolojik konsantrasyonlarda tutmaktır. Bazı androjen bağımlı fonksiyonlar için testosteron bir öncül hormon olup, periferde DHT ve östradiol çevrilir.

Yazarlar bu çalışmada, 122 hipogonadal erkeği parenteral uzun etkili testosteron undecanoat ile tedavi etmişlerdir. Yaş aralığı 55-74 olan bu hastalar, bir yıl süreyle gözlem altında tutulmuştur. Hastaların başvuru sebebi erektil işlev bozukluğu ve pek çoğunda da metabolik sendrom varmış. Plazma testosteron seviyeleri normalin altında olan olgulara testosteron replasman tedavisi uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilmeyenler; geçmiş veya mevcut prostat kanseri, ileri derece kalp hastalığı, ciddi diyabet, ciddi böbrek ve karaciğer hastalıkları olanlardır.

Hastalara enjeksiyonlar, tedavinin 1.günü ile 6.haftada ve daha sonra 12 haftada bir yapılmıştır. Tedavi öncesinde yüksek plazma DHT seviyesi olan 5 hastadan 3'üne prostat güvenliği için 5 α -redüktaz inhibitörü başlanmış, diğer 2 hasta bu tedaviyi istememiştir. Tüm hastaların tedavi öncesinde total testosteron, DHT ve PSA değerlerine

bakılmış, prostat güvenlik parametreleri olarak parmakla rektal muayeneleri (DRM) yapılmış, prostat spesifik anti-jen, uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) ve prostat hacimleri değerlendirilmiştir. Sonraki değerlendirmeler 6 ve, 18. haftalarda ve sonrakilerde her 12 haftada bir (12 ay boyunca) yapılmıştır.

Tedavi sonrasında anormal derecede yüksek ve/veya düşük plazma DHT seviyeleri bulunmamıştır. Beş α -redüktaz alımını reddeden 2 hastanın DHT seviyelerinde düzelme görülmüş, prostat hacminde, PSA seviyelerinde ve DRM'de anlamlı bir farklılık görülmemekle beraber IPSS'de minimal bir artma olmuştur.

Çalışmanın sonuçlarına göre, testosteron undecanoat tedavisi ile sadece plazma testosteron seviyeleri fizyolojik seviyelere gelmekle kalmamış, DHT seviyeleri de normale gelmiştir. Üç adet jel çalışmasında, PSA seviyeleri, prostat hacmi veya semptomlarında artış görülmemiştir. Ancak bunların 3-6 ay gibi kısa süreli çalışmalar olduğu vurgulanmıştır. Hatta çalışmaların birinde prostat hacminde %15'lik azalma olduğu gösterilmiştir. Testosteron tedavisi ile prostat kanseri arasında ilişkinin olup olmadığını belirleyebilmek için 6.000 yaşlı hipogonadal erkeğe 6 yıl süreyle testosteron ve placebo uygulaması gerekliliği belirtilmektedir.

Sonuç olarak, testosteron undecanoat tedavisiyle DHT düzeyleri fizyolojik seviyelere gelmiş ve prostat güvenlik parametrelerinde bir değişiklik olmamıştır.

Çeviri:

Dr. Ercan Malkoç, Doç. Dr. Kenan Karademir
GATA Haydarpaşa Eğt.Hst, Üroloji Kl.

Testis kanseri nedeniyle izlenen hastalarda hipogonadizm ve androjen yetmezliği semptomları

Lackner J.E., Mark I., Schatzl G., Marberger M. and Kratzik C,
Urology 69:754-758,2007

Yirmi ile kırk yaşları arasındaki erkeklerde en sık görülen malign tümörün testis kanseri olduğu ve orşiektomiye ek tedavi seçenekleri ile sağ kalımın %90'lar civarında olduğu bilinmektedir. Uzun sağ kalım süresi nedeniyle bir çok çalışmada hastaların yaşam kalitesi üzerine odaklanılmıştır. Tek taraflı orşiektomi ile Leydig hücrelerinin yansı kaybedilirken, ek olarak kemoterapi alan olgularda da uzun süre düşük serum testosteron (T) seviyeleri görülmektedir. Yalnız izlem uygulanan hastalarda da düşük serum T seviyeleri bildirilmektedir. Uzun süre izlenen olgularda kontrol grubuna göre daha fazla hipogonadizm gelişme riski mevcuttur. Bu genç hasta grubunda düşük T seviyesi androjen yetmezliği semptomlarına (AYS) ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilmektedir. Bu çalışmada yazarlar yaşlanan erkek semptom skalası (AMS) ölçümleri ile seks hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve serum T için semptomlarla ilişkili bir eşik değer bulmaya çalışmışlardır.

Çalışma Viyana Üniversitesi'nde yapılmış ve iki taraflı kanseri olan olgular ve hormon replasman tedavisi alanlar çalışma dışı bırakılmışlardır. Toplam 68 hasta EAU kılavuzlarına göre, izlem, tek ajan kemoterapi (Carboplatin 400 mg/m²) ve çoklu kemoterapi alanlar (25 mg/m² cisplatin, 100 mg/m² etoposide ve 15 mg/m² bleomisin) olmak üzere 3 ayrı gruba ayrılmışlardır. Tüm hastalarda luteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH), serum T, dihidroepiandrosteron (DHEA) ve seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyleri ölçülmüş, serum T seviyesi <3,0 ng/mL olanlar hipogonad, diğerleri ögonad olarak tanımlanmışlardır. AMS'ye göre 26'nın altındaki skorlar normal, 27 ve üzeri ise AYS mevcut olarak değerlendirilmiştir.

Evre 1 testis tümörlü 68 hastadan 41'i seminom, 27'si ise nonseminomatöz olgular olup, orşiektomi sonrası 24'ü izlemi seçmiş, 15'inde tek ajan, 29'unda ise çoklu kemoterapi uygulanmıştır. Hastaların ortalama yaşları 39, izlem süreleri ise 52,5 ay olarak rapor edilmiş. AMS skor-

ları ile hasta yaşı ve DHEA seviyeleri ilişkili, serum T ve serbest T seviyeleri ile takip süreleri ise ilişkisiz bulunmuştur. Serum T seviyelerine göre 68 hastanın 18'inin (%26,5) hipogonad ve 50'sinin (%73,5) ögonad olduğu belirtilmiştir (p=0,456). Hipogonad ve ögonad olgular arasında AMS skoru, yaş ve süre açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

AMS'ye göre 68 hastanın 23'ünde (%33,8) AYS mevcut iken 45 olgu (%66,2) asemptomatikmiş (p=0,267). AYS olan tüm erkeklerde serum T seviyesi ortalaması 3,6 ng/mL, hipogonad olup AYS gösterenlerde 2,4 ng/mL ve ögonad olup AYS gösterenlerde ise 4,7 ng/mL olarak bulunmuştur.

Hipogonad olup AYS gösterenlerle göstermeyenler arasında diğer parametreler açısından belirgin bir fark tespit edilmemiştir. Asemptomatik hipogonadlardan 6'sı kemoterapi alan olgular iken (4 çoklu, 2 tek ajan) 4 hasta izlemdeymiş. Semptomatik grupta ise 8 hastadan 5'inin kemoterapi aldığı (2 tek ajan ve 3 çoklu) 3'ünün ise izlemde olduğu belirtilmiştir. Ögonad olup asemptomatik olan olgular (50 olgudan 35'i), semptomatik olanlardan (50 olgudan 15'i) yaş, orşiektomiden sonra geçen süre ve serum DHEAS seviyeleri açısından farklı bulunmuş.

Testis kanseri tedavisi alanlar hipogonadizm ve androjen yetmezliği semptomları açısından tedavi şekline bağımsız olarak risk altındadır. Yazarlar çalışma grubundaki hastaların dörtte birinin hipogonad, üçte birinin ise semptomatik olduğunu belirtmişler ancak semptomların başlaması için özel bir eşik testosteron değeri tespit edemediklerini ifade etmişlerdir. Sonuç olarak androjen yetmezliği semptomlarının başlaması için eşik serum testosteron seviyesinin her bir hasta için kişiye özel olduğunu öne sürmüşlerdir.

Çeviri:

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

Sildenafil primer prematür ejakülasyonu tedavi edebilir mi? Prospektif bir çalışma

Wei-Fu Wang, Yang Wang, Suks Minhas and David J Ralph,
Int. Journal of Urology 2007(14), 331-335.

Erken veya hızlı ejakülasyon olarak bilinen prematür ejakülasyon(PE), penetrasyon esnasında az bir cinsel uyarı ile istem dışı olarak sürekli veya tekrarlayan ejakülasyon olarak tanımlanmaktadır. Erkeklerin %75'ini etkileyen ve görülme sıklığı %21'den fazla olan PE, erkeklerdeki en yaygın cinsel bozukluktur. Ayrıca PE'li erkeklerin %30'unda eş zamanlı erektil işlev bozukluğu (ED) görülebilmektedir. ED tedavisinde kullanılan sildenafilin PE'ye olan olumlu etkisi birkaç çalışmada bildirilmiş ancak ilişki tatmin skoru (ISS) belirtilmemiştir. Yazarlar bu çalışmada PE tedavisi için paroksetin ve sildenafili ayrı gruplarda kullanmış ve sonuçları üçüncü grupta tek başına sıkıştırma tekniği önerdikleri olgularla karşılaştırmışlardır. Karşılaştırılan parametreler; vajina içerisinde kalış süresi (IELT), PE derecesi, erkek ve kadın ISS ve haftalık ilişki sayısıdır.

2001-2004 tarihleri arasında PE rahatsızlığı ile başvuran 286 hastayı çalışmaya dahil eden yazarlar, PE'yi, penetrasyon öncesi veya 2 dk. içerisinde ejakülasyon olarak tanımlamaktadırlar. En az 6 aydır sabit partnere sahip olan olguların hepsi çalışma öncesi psikolojik profil analizinden geçmişler. PE derecesi, IELT, uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF), ISS, ilişki sıklığı ve ilacın yan etkileri 3. ve 6. ayda kaydedilmiş. Aynı zamanda partnerlerin ISS'leri de değerlendirilmeye alınmıştır.

Sekonder PE, ED, düşük libido, depresyon da dahil olmak üzere majör psikiyatrik veya psikolojik rahatsızlıklar, alkol, ilaç veya madde bağımlılıkları, SSRİ veya sildenafil alımını engelleyecek organik rahatsızlık ve geçmiş 3 ay içinde PE tedavisi için başka ilaç alımı çalışmadan dışlanma kriterleri olarak belirlenmiştir. Primer PE'li 180 hastayı çalışmaya alan yazarlar, olguları rastgele üç gruba ayırmış, grup A ihtiyaç halinde ilişkiden 1 saat önce 50 mg sildenafil, grup B günlük 20 mg paroksetin almış, Grup C'deki olgular ise sıkıştırma tekniği uygulamışlardır.

IELT partnerler tarafından ölçülmüş ve geçen 3 ay için-

de ortalama IELT süresi 2 dk'dan az olanlar ve PE derecesi 4 veya daha fazla olanlar çalışmaya dahil edilmişlerdir. İlişki tatmin skoru, "geçtiğimiz 3 ay boyunca ne sıklıkla zevk aldın?" sorusuna verilen cevaba göre ölçülmüş ve son 3 ay içinde haftalık vajinal penetrasyon sıklığı 0.5 veya daha fazla olanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Gruplarda olguların ortalama yaş ve PE süreleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. IELT, PE derecesi, ISS ve ilişki sıklığına bakıldığında başlangıçta 3 grup arasında fark yokken, başlangıca göre 3 ve 6. aylarda ilişki sıklığı haricindeki tüm parametrelerde anlamlı farklılık görülmüştür. Parametrelerdeki olumlu düzelme sildenafil grubunda en fazla iken sırası ile paroksetin ve sıkıştırma tekniğinde de tüm parametrelerde düzelme olduğu belirtilmiştir.

Sildenafil ve paroksetinin birlikte kullanılması durumunda tatmini arttırma olasılığına karşı, bu çalışmada sildenafil ve paroksetin ayrı gruplarda tek başına kullanılmış ve sıkıştırma tekniği ile karşılaştırılmışlardır. Sonuçta, paroksetin ve sıkıştırma tekniği ile karşılaştırıldığında sildenafil ile tedavide tüm ölçülen parametrelerde anlamlı gelişme görülmüştür. Bunun dışında sildenafil grubunda tedaviyi bırakma oranı da diğer gruplardan anlamlı olarak düşük ve çalışma sonunda aynı tedaviye devam etmek isteyen olgu oranı ise belirgin olarak fazla bulunmuştur. Sildenafil IELT, ISS ve ilişki sıklığını artırırken, PE derecesini hafif veya orta yan etkilerle azaltmaktadır. PDE5 inhibitörlerinin PE tedavisinde yeri olup olmayacağının belirlenmesi için, yüksek hasta sayısı, üretici sponsorluğunda, çift – kör, plasebo kontrollü ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener,

Dr. Ercan Malkoç

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Servisi

Geç başlayan hipogonadizimli erkeklerde testosteron replasman tedavisinin prostat dokusuna etkisi

Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, Veltri RW, Makarov DV, Partin AW, Bostwick DG, Macairan ML, Nelson PS. JAMA. 2006;296:2351-2361

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, sağlıklı yaşlı erkeklerde testosteron replasman tedavisi (TRT) ile prostatta karsinojenik veya fizyolojik olmayan değişikliklerin ortaya çıktığı gösterilmemiştir. Deneysel çalışmalarda da laboratuvar hayvanlarına testosteron verilmesi hafif karsinojenik etki göstermiştir. Bu yayında TRT'nin prostata olan etkileri prostat dokusuna odaklanarak araştırılmıştır. Seri biyopsilerin alındığı çalışmada eksojen testosteronun prostatta birikerek dihidrotestosterona dönüştüğü ve bezdeki biyolojik değişimi etkilediği varsayılmıştır.

Geç başlayan hipogonadizme bağlı şikâyetleri olan, testosteron düzeyi 300 ng/dL (10.4 nmol/L)'nin altında 44 ve 78 yaşları arasında 44 hastaya başlangıçta yapılan biyopsiden bir hafta sonra testosteron veya plasebo başlanmıştır. Haftada iki kez testosteron enanthate veya salin (plasebo) yapılan hastaların tedaviye başlamadan önceki ve 6 ay sonraki prostat dokuları randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmayı tamamlayan 40 hastada (TRT, n=21; plasebo, n=19) TRT serum testosteron düzeyini midnormal düzeye yükseltirken (başlangıç 282 ng/dL; 6. ayda 640 ng/dL); kontrol grubunda istatistiksel olarak değişiklik saptanmamıştır. TRT grubunda ortalama prostat dokusu testosteron ve dihidrotestosteron düzeylerinde anlamlı olmayan hafif bir yükselme saptanmıştır. Prostat histolojisinde, doku biyolojik belirteçlerinde (androjen reseptör, Ki-67, CD34), gen ekspresyonunda (AR, PSA, PAP2A, VEGF, NXX3, CLU) veya kanser insidansında tedaviye bağlı değişiklik gözlenmemiştir. Prostat hacmi, transizyonel zon hacmi, toplam PSA, serbest PSA, IPSS, işeme şikâyetleri ve idrar akış hızında hafif değişiklikler gözlenmiştir. Hemogloblin ve hematokrit düzeyi anlamlı şekilde artmıştır.

Bu ilk sonuçlar geç başlayan hipogonadizimli yaşlanan erkeklerde 6 aylık TRT'nin serum androjen düzeylerini normalleştirdiğini ve prostatik doku androjen düzeyi ile

hücre fonksiyonları üzerine minimal etkisi olduğunu göstermektedir. Semptomatik hipogonadizmi olan erkeğe 6 ay süre ile serum testosteronunu mid-normal düzeye yükseltecek kadar eksojen testosteron verilmesinin prostat bezine az bir etkisinin olduğu görülüyor. Özellikle prostatik androjen düzeylerindeki yükselme hafif ve anlamlı değil. Ayrıca prostatik doku kompozisyonu, hücre proliferasyon göstergeleri, angiogenez ve gen ekspresyonu tedavi ile değişiklik göstermemiştir. Bu çalışmada testosteron tedavisinin intraprostatik dihidrotestosteronu artırıp, bezin biyolojik fonksiyonlarını değiştirebileceği hipotezi doğrulanamamıştır.

Dolaşımdaki testosteronun artmasına rağmen prostatik testosteron alımının azalmasının sebebi klinik çalışmalarda görülen prostatın göreceli ters etkilenmesi olabilir. Düşük androjenli ortamlarda prostat bileşenleri gen ekspresyonunun devamı için yeterli androjeni çekerken eşik düzeyin üzerindeki androjenin androjen reseptör aracılı etkilere ilave katkısı yoktur.

Bu çalışmada 10 hastada prostat kanseri tanısı konmuşur. Bunlardan 4'ü çalışmanın başında konduğu için randomizasyonda çalışma dışı bırakılmıştır. Diğer 6 hastada tanı çalışmanın sonunda konmuştur, bu 6 hastadan 4'ü plasebo, 2'si TRT grubundadır. 10 hastanın sadece birinde PSA düzeyi (4 ng/ml) biyopsi endikasyonu oluşturuyordu. Prostat kanseri yaşanan erkeklerde oldukça sıktır ve neredeyse hastaların dörtte birinde tanı atlanabilir. Çalışma sonunda prostat kanseri tespit edilen 6 hastada olasılıkla çalışma boyunca prostat kanseri mevcuttu. Bu nedenle bu bilgilerle TRT'nin kanseri uyardığı sonucuna varılamaz. Prostat büyüklüğünü ve histolojik değişiklikleri indüklemek için maymunlarda yapılan çalışmalarda tedavi süresi daha uzundu (33 ay), testosteron dozu aşırı idi veya kastre edilmiş model kullanılmıştı. Prostat kanserine ilişkin maymunlar ve köpeklerle yapılan çalışmalarda testosteron verilmesi neoplaziye neden olmamıştır. Kemirgenler-

le yapılan çalışmalarda, testosteronun yalnız başına prostat kanserini indüklediği, diğer bazı nonspesifik karsinogenik ajanların etkilerini indüklediği görülmüştür. Bu çalışma daha önceden yapılmış olan hayvan çalışmaları ile de uyumludur.

TRT'de prostat güvenilirliği için daha uzun süre teda-

vi alan geniş popülasyonlardaki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Prof. Dr. Yaşar Özgök¹, Yard. Dr. Selçuk Güven²

¹*Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji AD*

²*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD*

Erkeklerde sünnetin cinselliğe etkisi

Kim D, Pang MG.

BJU Int, 99: 619-622, 2007.

Sünnet, erkeklerde penis derisinin %30-50'sinin alınması ile ince dokunma nöroreseptörlerin neredeyse tamamının alınmasını içermektedir. Bununla birlikte sünnetin cinsel duyarlılığa olan etkisi hakkında sınırlı sayıda yapılan çalışmalar ve tartışmalar bulunmaktadır. Mevcut çalışmaların çoğu yenidoğan dönemde sünnet olan çocuklar üzerinde yapılmıştır. Erişkinlerde yapılan iki çalışmada ise açık sonuçlar bulunmamaktadır. Güney Kore'deki sünnetlerin çoğu ileri çocukluk dönemi, erişkinler ve adolesanlarda yapılmaktadır. Bu çalışmada olgular sünnet olanlar ve olmayanlar olarak ayrılarak sünnet öncesi ve sonrası cinsel yaşamlar karşılaştırılmıştır.

Ortalama yaşları 37.1 (30-57) yıl arasında olan 255 sünnetli erkek ile ortalama yaşları 38.2 (30-54) yıl olan 118 sünnet olmayan erkek olmak üzere toplam 373 olgu çalışmaya dahil edildi. Sünnet olan 255 hastada 138'i sünnet öncesi seksüel olarak aktif olup bunların da tamamı 20 yaş üzerindeydi. Olgularda sünnetin cinsel yaşam kalitesine olan etkisi, Kısa Erkek Cinsel İşlev Araştırması ile değerlendirildi (BMSFI). Ayrıca ejakülasyon latent zamanı sünnet öncesi ve sonrası olgulara soruldu. Sünnet olanlar ile olmayan olgular arasında cinsel aktivite, ereksiyon ve ejakülasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sünnetsiz olanlarda ejakülatör latent zamanı sünnet olanlara göre daha uzun olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna karşılık mastürbasyon sıklığı sünnet olmayanlarda sünnet olanlara göre anlamlı olarak daha fazla saptandı. Mastürbasyon tatmininin sünnet sonrası %48 oranında azaldığı saptanırken olguların %8'inde de bu oranın arttığı gözlemlendi. Geri kalan %44'ü ise bir değişiklik olmadığını ifade etti. Mastürbasyon zorluğu sünnet sonrası olguların %63'ünde görülürken %37'si bu durumun kolaylaştığını ifade etti.

Olguların %74'ü sünnet sonrası cinsel yaşamlarında değişiklik olmadığını belirtirlerken %6'sı daha iyi olduğunu ve %20'si ise daha da kötüleştiğini ifade ettiler. Sünnet sonrası iyi ve kötü hisseden gruba bunun nedenleri soruldu. Olguların çoğu penis duyarlılığının artmasının ya da azalmasının buna neden olduğunu belirttiler. Cinsel yaşamın kötüleşmesinin diğer nedenleri yetersiz deri nedeniyle ereksiyon konforsuzluğu, erektil kurvatür, ağrı, ciddi skar ve penis büyüklüğünün azalması olarak belirtildi. Sünnet olan olgulardan %9'u geniş skarlar ve %63'ü de küçük skarlar olduğunu belirtmiştir. Güney Kore'de erkekler cinsel yaşama ulaştığında sünnet edilmektedir. Bu oran Güney Kore'de %100'e kadar ulaşmaktadır. Bu durum infant ve yenidoğanlarda sünnetin yaygın olduğu toplumlardan farklı bir durumdur. BMSFI skalası O'leary tarafından oluşturulmuş bir skala olup cinsel arzu, erektil fonksiyon, ejakülasyon ve genel doyumunu değerlendirmektedir. Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda da bu çalışmada olduğu gibi ejakülasyon latent zamanının sünnet olmayanlarda daha uzun olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak mastürbasyon doyumunu ve cinsel zevk haricinde ereksiyon ve ejakülasyon gibi parametrelerde sünnetin bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Buna göre sünnetin erişkin erkeklerin ancak küçük bir kısmında seksüel fonksiyonları olasılıkla sinir uçlarının kaybına bağlı olarak etkilediği söylenebilir. Bundan başka sünnet olan olguların %9'u penislerinde ciddi skarlar olduğunu belirttiler. Bu olguların çoğu da ereksiyonda konforsuzluk, kurvatür, ağrı ve ereksiyonda kanama görülen hastalar ile örtüşmekteydi.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Oral fosfodiesteraz-5 inhibitörleri: Rat korpus kavernozumunda hem-oksijenaz inhibisyonunun cGMP iletimine etkisi

Aziz AMT, Mostafa T, Atta H, Rashed L, Marzouk SA, Obaia EM, Sabry D, Hassouna AA, El-Shehaby AM, Aziz ATA
Andrologia, 39: 66-70, 2007.

Nörovasküler fenomen olan penil ereksiyon nöral bütünlük, fonksiyonel vasküler sistem ve sağlıklı kavernoza dokuların varlığına bağlıdır. Normal ereksiyon eşzamanlı ve sinerjistik üç evreyi izlemektedir. Bunlar sinirsel aracılı penil arteriyel kan akımının artması, korpus kavernoza-daki düz kasların gevşemesi ve penisten venöz akımın önlenmesidir. Nitrik oksit (NO) penil ereksiyon sürecinde anahtar rol oynamaktadır. Kavernoza dokudaki endotelial NO sentaz (eNOS) NO'nin temel kaynağıdır. Penisteki NO'nin en önemli fizyolojik temel hedefi guanilat siklazdır. NO, guanilat siklazı uyarak GTP (guanozin trifosfat)'den cGMP (siklik guanozin monofosfat) oluşumunu sağlamaktadır. Bunun sonucunda da düz kas gevşemesi olmaktadır. Siklik guanin monofosfat'ın etkisi tip-5 fosfodiesteraz tarafından sonlandırılmaktadır. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri selektif olarak etki ederek penil düz kaslarda gevşeme yapıp vazodilatasyon oluşturarak ereksiyon sağlamaktadırlar. Sildenafil, vardenafil ve tadalafil olarak bilinen bu ajanlar benzer etkinlik ve etki mekanizmalarına sahiptirler. Hem oksijenaz (HO) enzimi hemi biliverdine dönüştüren ve hem degradasyonunda hız sınırlayıcı bir enzimdir. Hem oksijenaz hemden biliverdin oluşumundaki oksidatif degradasyon basamağında hız sınırlayıcı katalitik enzim olarak görev yapmaktadır. Bu basamak sonunda demir ve CO₂ (karbondioksit) oluşmaktadır. HO-1, memeli dokularında bulunan indüklenebilen izoform olup HO-2 santral sinir sisteminde yer almaktadır.

Toplam 504 adet Sprague-Dawley rat çalışmada kullanıldı. Ratlar 5 gruba ayrıldı. Grup 1 (n=72) kontrol grubu, grup 2 (n=72) sildenafil sitrat, grup 3 (n=72) vardenafil hidroklorit, grup 4 (n=72) tadalafil alanlar olmak üzere ayrıldılar. Grup 5 (n=216)'de ise ratlar A, B ve C olmak üzere 3 gruba ayrıldılar. Grup 5'de üç subgruba ayrılan ratlara ayrı ayrı sildenafil, vardenafil ve tadalafil alımına ilave olarak hemoksijenaz inhibitörü Zn (çinko) protoporfirin verildi. Ratların kavernoza dokuları alınarak değerlendirildi.

Kavernoza doku cGMP düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak sildenafil, tadalafil ve vardenafil alan ratlarda daha yüksekti. Genel olarak belirgin yükseklik 0.5. saatte görülmüş olup 1. saatte tepe noktasına ulaştıktan sonra 3. saatten itibaren azalmıştır. Sildenafil, tadalafil ve vardenafil verilenlere ilave olarak HO alan ratlardaki cGMP seviyelerindeki azalma yalnızca bu üç ilacı alan gruplara göre anlamlı olacak şekilde daha fazla olarak saptanmıştır. Sildenafil ve vardenafil ile birlikte eş zamanlı HO alanlarda kontrol grubuna göre ilk 6 saatte cGMP seviyeleri yüksek saptanmıştır. Buna karşın tadalafil ve HO inhibitörünü beraber alanlarda kontrol grubuna göre yükseklik 18 saat boyunca görülmüştür.

1998 yılında PDE-5 inhibitörü sildenafilin ED tedavisinde kullanılmasını takiben tadalafil ve vardenafil de kullanıma girmiştir. Böylece ereksiyon oluşum mekanizması daha yoğun olarak araştırılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada kavernoza doku cGMP seviyeleri oral PDE-5 inhibitörü olarak tedavi edilen grupta kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sildenafil ve vardenafil ile tedavi edilenlerde cGMP seviyeleri kontrol grubu düzeylerine 6. saatte gerilerken bu süre tadalafil grubunda 18 saat olarak saptanmıştır. Bu, ilaçların yarılanma zamanlarının farklı olmasına bağlıdır. Her üç oral fosfodiesteraz inhibitör alımına ilave olarak HO alan ratlarda cGMP seviyelerinde sadece oral PDE-5 inhibitörü alanlarla kıyaslandığında anlamlı azalma gözlemlendi. Subgruplar içerisinde sildenafil ve vardenafil ile ilave olarak HO alanlarda cGMP seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde ilk 6 saat yüksekti.

Buna karşın tadalafil ve HO ile tedavi edilen gruptaki cGMP seviyeleri kontrol grubuna göre kıyasla ilk 18 saatte daha yüksek olarak bulundu.

Kontrol grubuna göre artmış cGMP seviyeleri bazal NO ileti yoluna bağlı salınan cGMP ile açıklanabilirken sonraki düşüşler her ilacın farmakokinetik özellikleri ile açıklanabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada, PDE5-inhibitörlerinin rat kavernoza dokusundaki ereksiyon yapıcı etkileri kısmen HO aktivasyonu ve cGMP yolundaki sinyal aktivasyonu yolu ile gerçekleşmektedir.

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

Tükürük testosteron düzeyi: Erkek hipogonadizminin değerlendirilmesinde akılcı bir yaklaşım

Arregger AL, Contreras LN, Tumilasci OR, Aquilano DR and Cardoso EML
Clinical Endocrinology, 67: 656-662, 2007

Ratlarda yapılan deneysel ve sağlıklı erkeklerde yapılan klinik çalışmalarda tükürük testosteron (tT) düzeyleri ile periferik kandaki serbest testosteron (sT) düzeyleri arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiş bulunmaktadır. Son zamanlarda hipogonadik erkeklerde tT düzeyleri ile serum biyo kullanışlı (bioavailable) testoseron (bio-T) ve sT düzeyleri arasındaki korelasyon araştırılmış ve bu hastalarda iyi bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bütün bu kanıtlara rağmen, erkek hipogonadizminin araştırılması algoritmasında henüz tT düzeylerinin ölçülmesi günlük kullanıma girmemiştir.

Bu çalışmada, ögonadal ve hipogonadal erkeklerde diürenal ritminden dolayı, sabah tükürük örneklerindeki tT düzeyleri ile serum örneklerindeki sT, bio-T ve total testosteron (TT) düzeyleri karşılaştırılarak, hipogonadizm tanısı için bir tT cut-off değeri elde edilmeye çalışılmıştır. Çalışmaya 52 ögonadal (Yaş aralığı: 20-55, BMI: 24.0 ± 3.0 Kg/m²) ve 20 hipogonadal (Yaş aralığı: 25-70, BMI: 23.0 ± 2.0 kg/m²) erkek dahil edilmiştir. Tükürük örneklerini almadan önce, deneklerin iki saat süreyle ağızlarına su dahil hiçbir gıda almamaları ve dişlerini fırçalamamaları sağlanarak, tükürük miktarını artırmak için ağızlarına sitrik asit içeren 18 mm çapındaki kağıt diskler yerleştirilmiş ve sabah 07.00 ila 09:00 saatleri arasında bir kateter yardımı ile yaklaşık 3.5 mL tükürük polipropilen kaplara toplanarak, 1000xg, 10 dakika santrifüj edildikten sonra, tT analiz zamanına kadar - 20 °C'de saklanmıştır. Bütün deneklerin eş zamanlı olarak serum TT, SHBG ve albumin düzeyleri ölçülerek, sT ve bio-T ölçümleri internet üzerindeki <http://www.issam.ch> adresinden hesaplanmıştır. Serum ve tükürük T düzeyleri arasındaki korelasyon Spearman rank order korelasyon testi ile test edilmiştir.

Tükürük salgısı uyarılmadan ölçülen tT düzeyleri ile uyarıldıktan sonra yapılan ölçümler arasında fark saptanmadığından, tükürük akım hızının tT düzeyini etkilemediği sonucuna varılmıştır. Ayrıca sabah tükürük örnekleri ile akşam örneklerinde bakılan tT düzeyleri, tükürükte de testosteronun diürenal ritm gösterdiğini göstermiştir. Ögonadal

erkeklerin birinci örneklerinde ölçülen tT ve sT düzeyleri sırasıyla 0.453 ± 0.19 nM ve 0.428 ± 0.135 nM iken, ikinci örneklerdeki değerler sırasıyla 0.464 ± 0.194 nM ve 0.444 ± 0.154 nM olarak bildirilmiştir.

Böylece her iki örnek arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Kişiler arasındaki fark %5'ten küçük bulunmuştur. Hipogonadal erkeklerin ortalama tükürük tT düzeyleri birinci ve ikinci örnekler için sırasıyla, 0.117 ± 0.056 nM ve 0.111 ± 0.055 nM olarak ölçülürken, serum sT düzeyleri sırasıyla, 0.139 ± 0.065 nM ve 0.139 ± 0.059 nM olarak hesaplanmıştır ve kişiler arası farklılık %10'dan az olarak bildirilmiştir. Eş zamanlı yapılan sabah ölçümlerinde, ögonadal erkekler için tükürük tT değerleri 0.200-0.729 nM değerleri arasında bulunurken, aynı deneklerin serum sT değerleri 0.230-0.686 nM arasında bildirilmiştir. Bu değerler hipogonadal deneklerde tükürük tT için 0.019-0.195 nM, serum sT için ise 0.023-0.229 nM olarak hesaplanmıştır. Her iki grupta da tükürük ve serum T değerleri bakımından oldukça anlamlı bir korelasyon ($r=0.97$, $P=0.0001$) saptanmıştır. Ögonadal denekler için TT, bio-T, sT ve tT cut-off değerleri sırasıyla, 17.98 ± 5.4 nM, 9.48 ± 3.17 nM, 0.402 ± 0.125 nM ve 0.423 ± 0.157 nM olarak hesaplanırken, hipogonadal erkeklerdeki cut-off değerleri yine sırasıyla, 6.32 ± 2.53 nM, 3.15 ± 1.50 nM, 0.139 ± 0.065 nM ve 0.115 ± 0.05 nM olarak bildirilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada tükürük tT düzeyleri ile serum TT, sT ve bio-T değerleri arasında iyi bir korelasyon olduğu, tükürük T'nun serum T'nu gibi sirkadiyen ritim gösterdiği, tükürük hızının tT düzeylerini etkilemediği gösterilmiş bulunmaktadır. Bu nedenle yazarlar noninvazif olması açısından, erkek androjen yoksunluğunun tanısında tarama testi olarak tükürük tT ölçümlerinin klinik kullanımdaki algoritmaya dahil edilmesi gerektiğini savunmaktadır.

Çeviri:

Doç. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erkek infertilitesinde komplet ve parsiyel Y mikrodelsiyonlarının önemi

Uzm. Bio. Burcu Akın¹, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu², Prof. Dr. Nihan Erginel-Ünaltuna¹

¹İstanbul Ü. Tıp Fakültesi, Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik AD, ²İstanbul Ü. Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı

İnfertilite, çiftlerin yaklaşık %15'ini etkilemekte, ve infertil çiftlerin yaklaşık %50'sinde erkeğe bağlı faktörler infertiliteyi belirlemektedir (1). Erkek infertilitesinin yaklaşık %15'i genetik faktörlere bağlıdır (Tablo 1) (2). Bu genetik faktörlerden Klinefelter Sendromu ve kromozomal translokasyonlar gibi sayısal ve yapısal kromozom anomalileri, erkek infertilitesinin temel nedenleri arasında yer almaktadır. Vaz deferensin konjenital bilateral yokluğu (CBAVD), infertil erkeklerin %1-2'sinde gözlenmekte olup hastaların %60-70'inde kistik fibroz transmembran regülatör (CFTR) gen mutasyonları sorumlu tutulmaktadır (2). Çeşitli kro-

mozomal bozukluklar, Y kromozom mikrodelsiyonları ve çeşitli gen mutasyonları spermatogenez üzerine olumsuz etkide bulunarak oligospermi (sperm sayısı azlığı) ve azospermi'ye (semende hiç sperm olmaması) yol açabilmektedir (2,3).

Y kromozomu sadece eşey tayininde değil aynı zamanda spermatogenezin kontrolünde de önemlidir. İnfer-til erkekler arasında en yaygın olarak gözlenen kromozomal bozukluk Klinefelter sendromu iken en yaygın kromozomal olmayan değişiklik ise Y kromozomunun uzun ko-lu (Yq) mikrodelsiyonlarıdır (2).

Tablo 1: Erkek infertilitesi etyolojisi

Erkek İnfertilitesi Nedenleri:

	Genetik Anomali	Fenotip	Prevalans (Sıklık)
1.Genetik (%15-20)	A)Kromozomal Bozukluklar	Azoospermi- Normospermi	~%5.8
	Klinefelter Sendromu (XXY)	Azoospermi-Şiddetli Oligospermi	~%4.15
	Diğer Eşey kromozomal değişiklikler	Azoospermi- Normospermi	%0.15
	Robertsonian Translokasyonlar	Azoospermi-Şiddetli Oligospermi	%0.75
	Resiprokal Translokasyonlar	Azoospermi-Şiddetli Oligospermi	%0.75
	B)Y Kromozom Delesyonları	Azoospermi-Şiddetli Oligospermi	~%8.2
	AZFα	Azoospermi-SCOS	%0.4
	AZFβ	Azoospermi-Spermatogenik Arrest	%1.3
	AZFγ	Azoospermi-Şiddetli Oligospermi	%2.7
	AZFβ-c	SCOS/Spermatogenik Arrest	%0.7
	AZFα-b	Azoospermi-SCOS-Şiddetli Oligospermi	%0.1
	AZFα+b+c	Azoospermi-SCOS	%0.3
	Parsiyel AZFγ	Azoospermi-Normospermi	%2.3
	AZF dışında		%0.5
	C)Gen Mutasyonları		%1-6
	CFTR		
	(CBAVD hastalarında %60-70)		
	Obstrüktif Azoospermi	<%5	
	AR	Azoospermi-Oligospermi	%1.7
	İNSL3-LGR8	Kriptorşizm	<%5

2.Varikosel (%35)

3. İdiyopatik (%25)

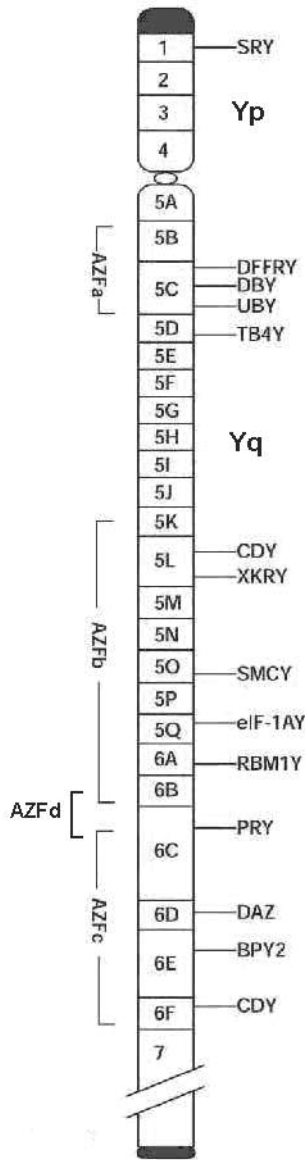
4. Enfeksiyon (%10)

5. Endokrin (<%5)

6. İmmünolojik (<%5)

7. Kanal Obstrüksiyonları (<%5)

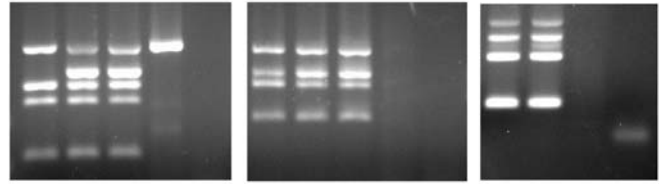
Y mikrolelesyonu olgularının yaklaşık %60'ını AZFc delesyonları, %16'sını AZFb delesyonları, %8'ini AZFbc delesyonları, %5'ini AZFa delesyonları, %4'ünü AZFabc delesyonları, %6'sını ise AZF dışı delesyonlar oluşturur. Y kromozom mutasyonları bakımından taranan 4800 infertil hastada yapılan meta-analiz çalışmasında, infertil erkeklerin %8.2'sinde, fertil erkeklerin %0.4'ünde, AZF'de bir ya da daha fazla bölgede delesyon saptanmıştır (4). Y mikrolelesyonların sıklığı, azoospermik erkeklerde %10-15 iken oligospermik erkeklerde %5-10'dur (5). Yq bölge delesyonları spermatogenetik bozuklukla bağlantılıdır. Ancak bu bölgede yer alan genleri ve genotip-fenotip korelasyonlarını tam olarak tayin etmek oldukça güçtür (6).



Şekil 1: Y kromozomu üzerinde yer alan aday genler ve AZF bölgeleri

Y kromozomu üzerinde yer alan AZF delesyonları, bu bölgede bulunan bir ya da daha fazla aday genin (DAZ, RBMY, USP9Y ve DBY) eksilmesi ile sonuçlanır ve erkek infertilitesine yol açan spermatogenetik bozuklukların görülmesine neden olur (4). Bu genler Yq11'de azoospermik faktör (AZF) lokusunda AZFa, AZFb ve AZFd (AZFc'nin proksimal kısmı) ve AZFc bölgeleri üzerinde tanımlanmıştır (Şekil 1) (7,8). Y kromozomu toplam 131 adet gen içerir (Ensembl Human Map View, Oct 2007).

1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 1 2 3 4



Şekil 2: A, B ve C setlerinden oluşan multipleks PCR ürünlerinin %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü (A seti: 1:delesyonlu hasta 2:delesyonsuz hasta 3:erkek kontrol 4:kadın kontrol 5:negatif PCR kontrol; B seti: 1,2: delesyonsuz hasta 3: erkek kontrol 4:kadın kontrol 5: negatif PCR kontrol; C seti: 1:delesyonsuz hasta 2:erkek kontrol 3: kadın kontrol 4: negatif PCR kontrol)

Metod

Erkek infertilitesinde AZF delesyon tayini rutin olarak gerçekleştirilmektedir. Bunun için Y kromozomu üzerinde bulunan STS (Sequence-Tagged-Site) primerler kullanılır. Her bir STS primerle, bilinen genomik DNA dizileri çoğaltılır. Her bir PCR reaksiyonunda DNA dizilerinin normal olarak çoğalması, Y kromozomunda bu DNA dizisinin varlığını gösterir. İstenen bölgeye ait DNA parçacığının çoğalmama durumu ise delesyonun varlığına işaret eder (4).

STS-PCR tekniği periferik kandan izole edilen genomik DNA kullanılarak uygulanır. Bir delesyonun varlığını saptarken yüksek kalitede bir DNA materyali kullanımına, internal ve eksternal pozitif ve negatif kontrollere (SRY ya da ZFX/ZFY geni, erkek kontrol, kadın kontrol ve negatif PCR kontrol) gereksinim duyulur. Delesyonu tayin edilecek bölgelere ait seçilen primerler ve internal kontrol, multipleks PCR (baz uzunlukları dikkate alınarak seçilen birkaç markörün aynı reaksiyon tüpü içerisinde çoğaltılması) yöntemiyle çoğaltılabilir (4). Çoğaltılmış DNA ürünleri, %2'lik etidyum ilaveli agaroz jelde, seçilen STS primerler, belirli bir zaman aralığında yürütülür (Şekil 2). Yürütme sonunda UV lambası ile jel görüntüsü alınarak PCR

ürün boylarına göre AZF bölge delesyonları tayin edilir.

Y mikrolelesyonları için seçilen STS primerleri çeşitlilik gösterir. Genel bir kural olarak, Y mikrolelesyon analizi 2 aşamada yapılmalıdır. Başlangıçta her bir AZF bölgesinin tayini için en az 2 adet STS marker kullanılmalıdır; bu primerlerden birinde ya da bir kaçında delesyon saptanma durumunda ise, delesyonun büyüklüğü ve kırık noktaları için, kullanılan STS primer sayısı arttırılmalıdır. Bu yöntemle komplet ve parsiyel delesyonlar kolaylıkla tayin edilebilmektedir.

Önemi

Erkek infertilitesinde AZF delesyon tayini ICSI tedavisi isteyen çiftler için prognostik öneme sahiptir. Delesyon tipi (komplet ve parsiyel AZF), TESE uygulanması planlanan erkekte sperm eldesinde potansiyel bir prognostik faktör olarak görülmektedir (6). Y kromozomlarının komplet ve parsiyel (kısmi) delesyonlarına bağlı olarak erkekte hafif sperm bozukluğundan, azoospermiye kadar varabilen ağır sperm üretim bozukluğu görülebilmektedir. Bu yüzden hastanın Y mikrolelesyonları bakımından değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Komplet AZFa delesyonlarının genellikle tip 1 Sertoli-cell-only sendromu (SCOS- germ hücrelerinin yokluğu) ve Azoospermi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu durumda hiçbir spermatogonia gelişimi olmamaktadır. Bu hastalarda "Intra cytoplasmic sperm injection (ICSI)" için testiküler sperm eldesi mümkün olmamaktadır. Literatürde az sayıdaki çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre parsiyel AZFa mikrolelesyonlarının diagnostik biyopside ciddi hipospermatogenezle bağlantılı olup SCO sendromuyla ilişkili olmadıkları saptanmıştır (9,10). Bu durumda olgun ve fonksiyonel sperm hücreleri testiküler epitelyumda bulunabilmektedir (1).

Komplet AZFb delesyonlarında çoğunlukla histolojik SCO tablosu ve azoospermi ile karakterize sperm matürasyon arresti görülmektedir (10). Komplet AZFb delesyonlarında "intra cytoplasmic sperm injection (ICSI)" için testiküler sperm eldesinin mümkün olmadığı bildirilmiştir. Parsiyel AZFb delesyonlarında ise germ hücrelerinin komplet yokluğunun yanı sıra sperm eldesinin mümkün olabildiği spermatogenez vakaları da bildirilmiştir (1,11).

Komplet AZFc delesyonlarında Tip II SCOS (bazı seminifer tübüllerde germ hücrelerinin olmaması durumu)-

azoospermi'den- şiddetli hipospermatogenez (tüm germ hücre tiplerinin bulunduğu fakat sayılarının azaldığı durum) ve hatta şiddetli oligospermi'ye varabilen klinik bulgulara rastlanır (7,12). AZFc delesyonuna sahip yaklaşık %50 azoospermik hastada olgun sperm bulunabilmektedir (6). TESE ile sperm eldesi ve ICSI uygulaması mümkün olabilmektedir (4).

Yapılan bazı çalışmalarda AZFc bölgesindeki segmentler arasındaki homolog rekombinasyonlar sonucu meydana geldiği açıklanan parsiyel AZFc delesyonlarının (gr/gr, b1/b3, b2/b3) AZFc bölgesindeki genlerin kopya sayısında azalmaya neden olduğu saptanmıştır (13).

Parsiyel AZFc delesyonlarıyla spermatogenetik bozukluk arasında ilişki hâlâ tartışma konusudur (12,14). Çalışmalardan elde edilen ortak sonuç coğrafik ve etnik farklılıkların AZF delesyon ve AZFc parsiyel frekansını etkileyebildiği kadar delesyon paternini ve muhtemel fenotipik ekspresyonu da etkileyebildiğidir (13).

AZFd delesyonlarında da histopatoloji değişkendir. Normal sperm sayısına sahip hastaların yanı sıra, spermle-ri anormal olan globozoospermi hastalarında da AZFd delesyonu saptanmıştır (8).

Y kromozomal mikrolelesyonlara sahip hastalarda kesin fenotip/genotip korelasyonunun saptanması zordur. Buna rağmen komplet AZFa, AZFb, AZFb+c, AZFa+b+c delesyonlarının, AZFc bölge delesyonlarına kıyasla spermatogenez üzerine daha şiddetli etki gösterdiği bildirilmiştir (13).

Y mikrolelesyonlarının büyük kısmı de novo olarak ortaya çıkmaktadır. Çoğunlukla bu delesyonlara babanın DNA'sında rastlanmaz (4). Mayotik profazdaki primer spermatositler oldukça duyarlı hücreler oldukları için, delesyonlar DNA replikasyonu sırasında ya da spermiyogenez sırasında meydana gelmiş olabilir (6). Doğal olarak oluşan ya da ICSI uygulama sonrası oluşturulan gebeliklerde, de novo mutasyonla oluşmuş bir Y mikrolelesyon, babasından erkek çocuğa aktarılabilmektedir. Bu delesyonlar babadan oğula geçebildiği gibi testiste de oluşabilmektedir. İlginç olarak, Y kromozom mikrolelesyonu olmayan bazı erkek bireylerde ICSI sonrası doğan erkek çocuklarında da Y kromozom mikrolelesyonu saptanmıştır. Günümüzde infertilite tedavisinin en önemli konularından biri azoospermik erkeklerden sperm eldesidir. Yapılan muayene, tetkik ve değerlendirmelerden sonra erkekte sperm üretimi olabileceği düşünüldüğünde epididim ve-

ya testislerinden açık biyopsi veya aspirasyon ile spermatozoa elde edilmesi yoluna gidilmektedir. Hastanın durumuna ve tetkiklerinin sonucuna göre işlem sırasında spermatozoa elde etme şansı değişmektedir. Bu işlemlerde elde edilen dokularda spermatozoa bulunduğu durumda intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulanabilir. Yardımcı üreme tekniklerinin geliştirilmesi, infertil erkeklerin çocuk sahibi olmalarına olanak sağlamaktadır. ICSI uygulaması başlamadan önce, infertilitenin nedeninin bulunması önemlidir.

Mikrodelesyonların saptanması hem tanı, hem de infertil çiftlere genetik danışmanlık verilmesi açısından

önemlidir. Ciddi hasarlı spermatogenezli hastalarda ICSI yapılmadan önce Y mikrodelesyonlarının taranması uygundur. Çünkü AZFa veya AZFb bölgesinde komple delesyon ya da AZFa+b+c ve AZFb+c bölge delesyonuna sahip vakalarda TESE uygulaması tavsiye edilmemektedir. Komplet AZFc, parsiyel AZFa ya da parsiyel AZFb delesyon durumunda başarılı TESE prosedürü (testisten matür sperm elde edilmesi) uygulanabilmektedir. Bu nedenle Y mikrodelesyonunun yeri ve delesyon büyüklüğünün saptanması büyük önem taşımaktadır (komplet ya da parsiyel). Y kromozom mikrodelesyonlarının rutin olarak taranması ICSI tedavi öncesinde önemlidir.

Kaynaklar:

1. Hellani A, Al-Hassan S, Iqbal M, Coskun S. Y chromosome microdeletions in infertile men with idiopathic oligo- or azoospermia. *J Exp Clin Assist Reprod.* 2006; 30;3(1):1.
2. Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Review Genetic causes of male infertility. *Reproductive Toxicology* 2006; 22:133-141.
3. Dohle GR, Weidner W, Jungwirth A, Colpi G, Papp G, Pomerol J, Hargreave TB. Guidelines on male Infertility, European Association of Urology 2007; 14-25.
4. Foresta C, Moro E and Ferlin A. Y Chromosome Microdeletions and Alterations of Spermatogenesis. *Hum. Reprod.*, August 1, 2001; 16(8): 1543-1547.
5. Krausz C. Y chromosome and male infertility. *Journal Compilation* © 2005 Blackwell Publishing Ltd *Andrologia* 37 (2005) 219-223.
6. Krausz C, Quintana-Murci L, and McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: What is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum. Reprod.* 2000; 15: 1431-1434.
7. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewatter F, Kohn FM, Schill WB, Farah S, Ramos C, Hartman M, Hartschuh W, Meschede D, Behre HM, Castel A, Nieschlag E, Weidner W, Grone HJ, Jung A, Engel W, Haidl G. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996; 5:933-43.
8. Kent-First M, Muallem A, Shultz J, Pryor J, Roberts K, Nolten W, Meisner L, Chandley A, Gouchy G, Jorgensen L, Havighurst T, Grosch J. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection. *Molecular Reproduction and Development*, 1999; Volume 53, Issue 1, Pages 27 - 41.
9. Kamp C, Huellen K, Fernandes S, Sousa M, Schlegel PN, Mielnik A, Kleiman S, Yavetz H, Krause W, Kupker W, Johannisson R, Schulze W, Weidner W, Barros A, and Vogt PH. High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome. *Mol. Hum. Reprod* 2001; 7(10): 987 - 994.
10. Telöken C, Arent A, Chammas M, Bertaioli V, Marques DS and Badalotti M. Microdeletions of Y chromosome genes in infertile men *International Congress Series* 2004, 1271: 173-176.
11. Ferlin A, Moro E, Rossi A, Dallapiccola B, and Foresta C. The human Y chromosome's azoospermia factor b (AZFb) region: sequence, structure, and deletion analysis in infertile men. *J. Med. Genet.* 2003; 40(1):18-24.
12. Zhang F, Lu C, Li Z, Xie P, Xia Y, Zhu X, Wu B, Cai X, Wang X, Qian J, Wang X and Jin L. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. *Journal of Medical Genetics* 2007; 44:437-444.
13. Fernando L, Gromoll J, Weerasooriya TR, Nieschlag E, Simoni M. Y-chromosomal microdeletions and partial deletions of the Azoospermia Factor c (AZFc) region in normozoospermic, severe oligozoospermic and azoospermic men in Sri Lanka. *Asian J Androl.* 2006; 8(1):39-44.
14. Minor A, Wong EC, Harmer K, Sai M. Molecular and Cytogenetic Investigation of Y Chromosome Deletion Over Three Generations Facilitated by ICSI. *Prenatal Diagn.* 2007; 27(8):743-747.

Cep telefonu ve testisler

Doç. Dr. Ali Ayyıldız, Op. Dr. Turgay Akgül
SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği

İnsan yaşamı endüstri ve teknolojilerdeki yeniliklerle daha kolay hale gelmektedir. Bununla beraber, bu gelişmelerin bir sonucu olarak çevre kirliliği artmakta ve insan yaşamını da tehdit etmektedir. Cep telefonları elektromanyetik dalga yayarlarlarken, frekans yükseldikçe hem kontrollü etkilenmede hem de kontrolsüz etkilenmede elektrik alan şiddeti, manyetik alan şiddeti ve güç yoğunluğu da artmaktadır. Ayrıca cep telefonlarının çalışabilmesi için baz istasyonlarına ihtiyaç bulunmaktadır. Cep telefonları belli aralıklarla elektromanyetik dalga yayarlarlarken baz istasyonları düşük ama sürekli yaymaktadırlar (1). Telefondan salınan ve dokular tarafından absorbe edilen radyofrekans enerji miktarı önemlidir. Bu enerji oranına spesifik absorpsiyon oranı (SAR) denmektedir. Üst limiti 1.6 W/kg'dır. SAR değeri 4.0 W/kg üzerine çıktığında elektromanyetik enerjinin vücutta etkileri başlamaktadır (2). Bu doza maruz kalma durumunda vücut ısısı 1°C artmaktadır. Bugüne dek yapılan araştırmalar insan vücudunun ancak 0.1°C'lik bir ısı artışını kan dolaşımının hızlandırılması suretiyle dengelediğini, bir derecelik ısı artışını ise düzenleyemediğini ve sorunlar yarattığını göstermektedir (3). Elektromanyetik enerjiler biyolojik, ısısal, ısısal olmayan, genetik ve karsinojenik etki göstermektedirler (4).

Biyolojik Etkiler: Bu tür enerjiler iyonize moleküllerin yapısını değiştirmezler ve hücrelerde direkt kimyasal değişikliklere neden olmazlar. Hücrelerdeki elektriksel akımları etkileyebilirler, ancak bu akımlar normal hücresel akımlar kadar geniş modda değildirler. Biyofiziksel açıdan bakıldığında, bu enerjilerin zararlı etkilerinin keşfedilemesinin nedeninin hücrelerin başlangıçtaki uyumu olduğu düşünülmektedir (5).

Isısal Etkiler: Biyolojik dokuların ısınması mikrodalga enerjinin canlı dokuların suyu tarafından ard arda soğurulması şeklindedir. Canlı organizmada ısınmanın miktarı; sistemi penetre eden enerjinin yoğunluğuna, biyolojik maddenin elektriksel özelliklerine, vücudun termoregü-

lasyon mekanizmasının etkinliğine bağlıdır. Mikrodalga yoğunluğu belirli gücün üzerinde ise ısı homeostazisi sürdürülemez ve zararlı etkileri ortaya çıkmaya başlar (4,6). Testisler, ısı artışına karşı hassastır. Hatta normal vücut ısısının bile spermatogenezisi etkilediği bilinmektedir.

Isısal Olmayan Etkiler: Beyin aktivitesinde değişiklikler, uyku bozuklukları, dikkat bozuklukları, baş ağrıları, bulanık görme, iştih kaybı, baş dönmesi gibi etkiler tanımlanmıştır (4).

Genetik ve Karsinojenik Etkiler: Çoğu çalışmada akut veya kronik RF'a maruz kalmada direkt olarak DNA hasarı gösterilememiş ise de bu konuda henüz kesin bir netlik oluşturulamamıştır.

Cep telefonları erkeklerde çoğunlukla bel bölgesinde, kemer hizasında taşınmaktadır. Cep telefonları; frekansın yoğunluğu, SAR değerleri, birden fazla telefon taşınması, baz istasyonlarının durumu, hücresel iletişim sisteminin yoğunluğu, telefonların açık, kapalı veya konuşma durumu, kaynağın güç yoğunluğu, maruziyet süresi testisler üzerine etkiyi değiştirebilir.

Histopatoloji

Testisler, ısı artışından etkilendiklerinden elektromanyetik enerjinin kalitesi ve kantitesi ile maruziyet süreleri etkilerin şiddetini değiştirecektir. Bu amaç göz önüne alınarak, sonuçları birbirleri ile çelişkili, deneysel ve klinik çalışmalar yapılmıştır. Bazı araştırmacılar yüksek dozda akut etkinin, testis dejenerasyonuna ve üretim kapasitesinde azalmaya neden olduğunu ve termoregülasyonun bozulmasına bağlı olduğunu açıklamalarına rağmen (6,7) Saunders ve Kowalczyk 100 W/m² düzeyinde testislere akut etkisi olmadığını ifade ettiler (8). Akdağ ve ark ise, kronik sürede ve düşük yoğunlukta maruziyet durumlarında 13. günde testis ve epididim dokularında etki gözlemezlerken, 26, 39 ve 52. günlerde; interstisiyel ödem, tübüller-

de nekroz ve atrofi, interstisiyel ödem, metaplazi, mononükleer hücre infiltrasyonu, perforasyon, fibroblastik aktivitede artış gözlemlenildiğini bildirmişlerdir (9). Akgül ve ark, görüşme modunda 1.53 W/kg, aktif durumda 0.49 W/kg SAR değeri olan cep telefonu 2 ay boyunca günde 30 dk görüşme modunda kullanıldılar ve testis dokularında histopatolojik farklılık bulunamadılar. Tübül çapları ve Johnson skorları da değişmemiştir (10). Riberio ve ark da testiküler histolojinin etkilenmediğini, lipid bileşimi ve peroksidasyonunun değişmediğini bildirilmiştir (11).

Spermatogenez, üreme ve in vitro fertilizasyon

Akut veya kronik maruziyet durumlarında epididimal sperm sayısı, günlük sperm üretimi değişmemektedir (8,12). Buna karşın sperm sayısı, sperm morfolojisinde değişiklikler, testiküler fonksiyon ve üreme kapasitesinde azalma da gösterilmiştir. Clearly ve ark ise izotermal durumlarda epididimal spermin fertilizasyon kapasitesinde azalma görülebileceğini bildirmişlerdir (13). Bununla birlikte, Hall ve ark., 2.45 GHz mikrodalga (MW) uygulandığında ise sperm fertilizasyon kapasitesinde ve yaşam süresinde, anormal sperm yüzdesinde değişiklik tanımlamamışlardır (14). McRee ve ark. da embriyogenez esnasında maruziyet durumunda sperm sayısı ve üreme kapasitesinde azalma bildirmişlerken (15), Akdağ ve ark sperm maturasyonunun da etkilendiğini göstermişlerdir (9).

Chowdhury ve Steinberger 15 dk süre ile rat testislerini 43°C'lik ısıya maruz bıraktıklarında erken primer spermatositler ile geç primer ve bölünen spermatositlerin etkilendiğini ifade etmişlerdir (16). Ancak bu çalışmada rat testislerindeki ısı miktarının normalin oldukça üzerinde olduğu görülmektedir. Bununla birlikte Saunders ve Kowalczyk da erken/geç primer ve sekonder spermatositlerin daha çok, buna karşın tip B spermatogonilerin daha az etkilendiklerini sunmuşlardır (6). Primer ve sekonder spermatositlerin ölümcül hasarı, spermatogenez zincirinde bozulmaya yol açacaktır (7). Isı, sınırsız plazmik köprülerinde bulunan proteinlerin denatürasyonuna yol açabilir, sınırsız plazmik köprülerdeki hücrelerin bazılarında hasar meydana gelir, bu da sertoli hücrelerindeki mitojenik polipeptidlerin yıkılmasıyla bölünen hücrelerin ölümüne neden olur. Hücre siklus kinetiği regülasyonu bozulur ve hem spermatogonia hem de preleptoten spermatositler etkilenir (7,9). İlginç olarak Aitken ve ark, spermatogenezde

değişim olmamasına rağmen, epididimal sperm hücresindeki mitokondrial DNA ve nükleer β -globulin lokuslarında hasar göstermişlerdir (17). Birçok araştırmacı üreme kapasitesinde azalmaya neden olduğunu göstermişken (9), diğerleri epididimal sperm sayısı, günlük sperm üretimi, testiküler fonksiyonu değiştirmediğini saptamışlardır (8,12). Bazı araştırmacılar, ısı arttığında testislerde oksidatif hasar ve germ hücre apoptozisi bildirmişler (12,18), Riberio ve ark., da epididim sperm sayısının değişmediğini, sertoli hücre sayısının arttığını, pakiten spermatosit / sertoli hücre oranının ise azaldığını belirtmişlerdir (11). Embriyogenez esnasında ise MW'a maruz kalan adult ratlarda sperm sayısı ve üreme kapasitesinde azalma görüldüğü belirtilmiştir (19).

Klinik çalışmalarda, uzun süre cep telefonu kullanımının sadece sperm motilitesi üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (20). MW ve radara maruz kalan askerlerde yapılan bazı çalışmalarda da seminal parametrelerde kötüleşme gösterilmiştir (21). Ortalama 8 yıl MW'a maruz kalındığında sperm konsantrasyonu ve sperm motilitesinde azalma, anormal sperm morfolojisinde artma saptanmıştır. Üçte ikisinde de maruziyet durdurulduktan 3 ay sonra spermatogenezde düzelme tespit edilmiştir (22). Farklı olarak ise, askerlik görevleri esnasında radara maruz kalan 33 erkeğin sperm parametrelerinde istatistiksel olarak herhangi bir fark izlenmemiştir (23). Amerikan Üreme Sağlığı Derneği'ne göre, günde 4 saatten fazla konuşan erkeklerin sperm miktarı ve kalitesinde büyük düşüş bulunmaktadır (24).

Hormonlar ve kanser

Hipotalamo-hipofiz-testis aksındaki değişimlerin fertilitiyi olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Riberio ve ark., serum testesteron seviyesini etkilemediğini (11) belirtse de, Stevens melatonin üretimini baskılayarak karsinogenezisi indüklediğini ileri sürmüşlerken (25); aralıklı MW dalga ile yapılan çalışmalarda melatonin veya hipotalamo-hipofiz-adrenal aksındaki diğer hormonların normal sirkadiyen ritimlerinde bozulmalar tespit edilememiştir (26). Çok yüksek dozlarda kısa veya uzun süreli MW veya RF; hücre içi nükleus ve DNA'da hasarlar oluştururken (27-29); Daşdağ ve ark., testiküler dokuda p53'ün etkilenmediğini ifade etmişlerdir (30). Cep telefonlarının testis kanserini arttırdığı görüşleri üzerine Hardell ve ark

seminom ve nonseminomlu hastaların analog, dijital veya kablosuz telefon kullanımlarındaki oranlar ile kontrol grubunun kullanım oranları arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Buna rağmen yine de uzun süreli sağlık etkisinin dışlanmaması gerektiği vurgulanmıştır (31).

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmalarda standardizasyon eksikliğine

bağlı görülen tartışmalı sonuçlar ve genellikle kısa dönem etkiler bulunmaktadır. Cep telefonları, termal etkilerinden dolayı vücut/skrotal ısıyı artırmaktadırlar. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda insan vücudunun 1°C sıcaklık artışı- nı dahi düzenleyemediği gözlenmiştir. Cep telefonları ço- ğu zaman standby konumunda durduğundan ve konuşma esnasında testislerden uzak olduğundan testisleri az etki- lediği düşünülse de, klinik çalışmalarda bildirilen negatif etkiler göz ardı edilmemelidir.

Kaynaklar:

1. Aniolczyk H. Electromagnetic field pattern in the environment of GSM base stations. *Int J Occup Med Environ Health*. 1999; 12(1):47-58.
2. Ono T, Saito Y, Komura J, Ikehata H, Tarusawa Y, Nojima T, Goukon K, Ohba Y, Wang J, Fujiwara O, Sato R: Absence of mutagenic effects of 2.45 GHz radiofrequency exposure in spleen, liver, brain, and testis of lacZ-transgenic mouse exposed in utero. *Tohoku J Exp Med*. 2004; 202: 93-103.
3. Özen Ş, Onural AŞ, Çömlekçi S, Çerezci O. 900 MHz em ışınının insan beyinde oluşturduğu sıcaklık artışının ve ÖSO'nun beyin eşdeğer modeli kullanarak deneysel olarak belirlenmesi. *GÜ Fen Bilimleri Dergisi* 2004; 17(3): 127-132.
4. Hyland GJ. Physics and biology of mobile telephony. *The Lancet* 2000; 356: 1833-36.
5. Dasdag S, Zulkuf Akdag M, Aksen F, Yilmaz F, Bashan M, Mutlu Dasdag M, Salih Celik M. Whole body exposure of rats to microwaves emitted from a cell phone does not affect the testes. *Bioelectromagnetics* 2003; Apr;24(3):182-8.
6. Saunders RD, Kowalczyk CI. Effects of 2.45 GHz microwave radiation and heat on mouse spermatogenic epithelium. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 1981; Dec;40(6):623-32.
7. Gasinska A, Hill S. The effect of hyperthermia on the mouse testis. *Neoplasma*. 1990; 37(3):357-66.
8. Saunders RD, Kowalczyk CI. The effect of acute far field exposure at 2.45 GHz on the mouse testis. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 1981; 39:587-596.
9. Akdağ ZM, Çelik MS, Ketani A, Nergiz Y, Deniz M, Daşdağ S. Effect of chronic low-intensity microwave radiation on sperm count, sperm morphology, and testicular and epididymal tissues of rats. *Electro-Magnetobiology*. 1999; 18 (2): 133-145.
10. Akgül T, Nuhoğlu B, Ayyıldız A, Fidan V, Üstün H, Germiyanoglu C. Cep telefonu kullanımının testis histopatolojisi üzerine erken dönemde etki- si var mıdır? Deneysel bir çalışma, *Türk Üroloji Dergisi* 2006; 32: 327-331.
11. Ribeiro EP, Rhoden EL, Horn MM, Rhoden C, Lima LP, Toniolo L. Effects of subchronic exposure to radio frequency from a conventional cellular telephone on testicular function in adult rats. *J Urol*. 2007;177:395-399.
12. Lebovitz RM, Johnson L. Acute, whole-body microwave exposure and testicular function of rats. *Bioelectromagnetics*. 1987; 8(1):37-43.
13. Cleary SF, Liu LM, Graham R, East J. In vitro fertilization of mouse ova by spermatozoa exposed isothermally to radio-frequency radiation. *Bioelectromagnetics*. 1989;10(4):361-9.
14. Hall CA, McRee DI, Galvin MJ, White NB, Thaxton JP, Christensen VL. Influence of in vitro microwave radiation on the fertilizing capacity of turkey sperm. *Bioelectromagnetics*. 1983; 4(1):43-54.
15. McRee DI, Thaxton JP, Parkhurst CR. Reproduction in male Japanese quail exposed to microwave radiation during embryogeny. *Radiat Res*. 1983; Oct;96(1):51-8.
16. Chowdhury AK, Steinberger E. Early changes in the germinal epithelium of rat testes following exposure to heat. *J Reprod Fertil*. 1970; Jul;22(2):205-12.
17. Aitken RJ, Bennetts LE, Sawyer D, Wiklendt AM, King BV. Impact of radio frequency electromagnetic radiation on DNA integrity in the male germline. *Int J Androl*. 2005; Jun;28(3):171-9.
18. Cairnie AB, Harding RK. Cytological studies in mouse testis irradiated with 2.45-GHz continuous-wave microwaves. *Radiat Res*. 1981; Jul;87(1):100-8.
19. Kowalczyk CI, Saunders RD, Stapleton HR. Sperm count and sperm abnormality in male mice after exposure to 2.45 GHz microwave radiation. *Mutat Res*. 1983; Nov;122(2):155-61.
20. Fejes I, Zavaczki Z, Szollosi J, Koloszar S, Daru J, Kovacs L, Pal A. Is there a relationship between cell phone use and semen quality? *Arch Androl*. 2005; Sep-Oct;51(5):385-93.
21. Ahlbom A, Green A, Kheifets L, Savitz D, Swerdlow A; ICNIRP (International Commission for Non-Ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology. Epidemiology of health effects of radiofrequency exposure. *Environ Health Perspect*. 2004; Dec;112(17):1741-54.
22. Lancranjan I, Maicanescu M, Rafaila E, Klepsch I, Popescu HI. Gonadic function in workmen with long-term exposure to microwaves. *Health Phys*. 1975; Sep;29(3):381-3.
23. Schrader SM, Langford RE, Turner TW, Breitenstein MJ, Clark JC, Jenkins BL, Lundy DO, Simon SD, Weyandt TB. Reproductive function in relation to duty assignments among military personnel. *Reprod Toxicol*. 1998; Jul-Aug;12(4):465-8.
24. <http://www.ivf.net/ivf/index.php?page=out&tid=2334>
25. Stevens RG. Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol*. 1987; Apr;125(4):556-61.
26. de Seze R, Ayoub J, Peray P, Miro L, Touitou Y. Evaluation in humans of the effects of radiocellular telephones on the circadian patterns of melatonin secretion, a chronobiological rhythm marker. *J Pineal Res*. 1999; Nov;27(4):237-42.
27. Sykes PJ, McCallum BD, Bangay MJ, Hooker AM, Morley AA. Effect of exposure to 900 MHz radiofrequency radiation on intrachromosomal recombination in pKZ1 mice. *Radiat Res*. 2001; Nov;156(5 Pt 1):495-502.
28. Tice RR, Hook GG, Donner M, McRee DI, Guy AW. Genotoxicity of radiofrequency signals. I. Investigation of DNA damage and micronuclei induction in cultured human blood cells. *Bioelectromagnetics*. 2002; Feb;23(2):113-26.
29. Mashevich M, Folkman D, Kesar A, Barbul A, Korenstein R, Jerby E, Avivi L. Exposure of human peripheral blood lymphocytes to electromagnetic fields associated with cellular phones leads to chromosomal instability. *Bioelectromagnetics*. 2003; Feb;24(2):82-90.
30. Dasdag S, Ketani MA, Akdag Z, Ersay AR, Sari I, Demirtas OC, Celik MS. Whole-body microwave exposure emitted by cellular phones and testicular function of rats. *Urol Res*. 1999; 27: 219-223.
31. Hardell L, Carlberg M, Ohlson CG, Westberg H, Eriksson M, Hansson Mild K. Use of cellular and cordless telephones and risk of testicular cancer. *Int J Androl*. 2007; Apr;30(2):115-22. Epub 2006 Dec 20.

Globozoospermi

Emb. Zeynep G. Tokat, Dr. Hakan Kıran

Prof. Dr. M. Turan Çetin Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezi

İnfertilite üreme çağındaki çiftlerin %12'sini etkileyen bir sorundur ve erkek faktörü tek başına bu sorunun %50'sini oluşturmaktadır. Erkek infertilitesinin birçok nedeni açıklanmıştır. Bunlardan bazıları genetik kaynaklıdır. Bunlar; Klinefelter sendromu (XXY), Robertsonian veya re-siprokal translokasyonlar veya Y kromozomunun uzun kolu üstündeki AzFa, AzFb veya AzFc bölgelerindeki mikrodelsiyonlar gibi kromozomal anomalileri içermektedir (1). Ayrıca çoğu vakada vas deferensin kongenital bilateral yokluğu (CBAVD), veya CFTR geninde mutasyonlar görülebilmektedir (2).

Folikül stimülan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) veya Anti –Müllerian Hormon (AMH) reseptörlerindeki gen mutasyonları da infertil erkek hastalarda görülebilmektedir. İnsan spermatozoalarının fertilizasyon potansiyellerinin en iyi göstergelerinden biri sperm morfolojisidir. Sperm başına ait ciddi anomalileri olan hastalarda fertilizasyon sağlanabilse bile gebeliğin başarılı bir şekilde devam şansı düşük kalmaktadır. Sperm hücresi baş, boyun, orta parça ve kuyruk bölümlerinden oluşur. Baş bölümünün büyük kısmını kompakt yapıdaki nükleus kaplar ve içinde paternal DNA bulunmaktadır. Baş bölgesinde aynı zamanda akrozom ve plazma zarı yer almaktadır. Akrozom golgi organelinden türemiş, başın dörtte üçünü kaplayan bir yapıdır. Akrozomal membranlar arasındaki matrikste yer alan hidrolitik enzimler akrozomal reaksiyon ve oosit penetrasyonunda rol oynar. Akrozomun altında post akrozomal segment yer alır ve bu bölge genelde sperm ile oosit membran füzyonunun gerçekleştiği bölgedir. Akrozoma ait ana yapısal defektler, akrozomun kısmi yokluğu, komplet yokluğu, intranükleer inklüzyonların varlığı, akrozomun dejenerasyonu ve hipoplazisidir (3).

Globozoospermia teratozoospermia'nın ender gözlenen bir tipidir ve yuvarlak spermatik başlar, akrozom veziküllerinin yokluğu, midpiece ve kuyruktaki organizasyon bozuklukları ile karakterizedir. Nükleer hasar anormal kro-

matin paketlenmesi (4) ve mitokondri anomalileri ile ilişkilidir (5).

Globozoospermia infertil erkek hastaların %0,1'inde gözlenen, spermin kendi başına oositi fertilize etme kabiliyetinin olmadığı bir durumdur. Spermatozoanın oosite bağlanması ve genetik materyalin transferi için, akrozomun morfolojik ve fonksiyonel yönden tam olması gerekir. Bu nedenle akrozomda meydana gelebilecek eksiklik ve bozukluklar spermatozoanın fertilizasyon kapasitesinin bozulmasına yol açar (6). Globozoospermia; akrozomun tamamen yokluğu, sperm orta bölgesinin dezorganizasyonu, zonaya bağlanamama ve infertilite ile giden, henüz genetik nedeni tam olarak belirlenememiş bir durumdur.

İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) (7) yöntemi ile birlikte, ciddi erkek infertilitesine sahip bu çiftlere yeni bir tedavi alternatifi sunulmuş oldu. Ancak globozoospermia vakalarında sonuçlar tam olarak birbirini desteklememektedir. Bir kısım araştırmacılar fertilizasyon, gebelik ve canlı doğum rapor ederken (8-15), bazıları ise düşük fertilizasyon veya fertilizasyon başarısızlığı (16-19) bildirmişlerdir. Fertilizasyon oranlarındaki farklılıklar, bu probleme sahip erkeklerin ejakülatlarındaki yuvarlak başlı sperm formlarının değişken oranlarından kaynaklanabilmektedir (20).

Globozoospermia ilk defa 1965 yılında Myhöfer tarafından rapor edilmiştir (21). Bu patolojide spermatozoonlarda spermiyogenez esnasında golgi cisimciğinden gelişen akrozomal vezikül sperm başının ön kısmına göç edip toplanamaz ve bu şekilde akrozomu olmayan, küresel sperm başları görülür. Globe (küre) şeklindeki sperm başı ile beraber geniş vakuoller içeren anormal şekilli nükleus mevcuttur. Globozoospermia'ya sahip hastalarda semen analizi genellikle konsantrasyon ve motilite yönünden normaldir.

Akrozomu olmayan spermatozoona sahip erkek hastalar infertil sayılırlar (22) çünkü akrozomsuz spermatozoa

zona pellucidaya bağlanamazlar, konvansiyonel In Vitro Fertilizasyon (IVF) esnasında oositlere penetre olamazlar (23-25). Bu nedenle IVF ve subzonal sperm enjeksiyonu (SUZI) ile gebelik elde etmek mümkün değildir.

Globozoospermianın 2 alt tipi tanımlanmıştır (26). Tip 1; bir proteinaz olan akrozinin, hücre iskeleti proteini olan kalininin (27) ve akrozomal membranın tamamen yokluğu ile karakterizedir. Yuvarlak başlar genelde büyük vakuol bölgelerine sahip anormal şekilli nükleusa sahiptirler. Kromatin genelde değişen miktarlarda sitoplazma ile çevrilidir (13). Bu spermatozoanın zona pellusidaya penetre olma kabiliyeti yoktur. Akrozom ve kuyruklarında, mitokondri ve mikrotübüllerinde yapısal bozukluklar görülür (28) ve primer infertilite nedenidirler. Tip 2 globozoospermia da ise; konik bir nükleusa eşlik eden çok az miktarda akrozom bulunmaktadır. Spermatozoa büyük dropletlerle beraber sitoplazmik materyal ile çevrelenmiştir. Bu tip infertilitenin düşük motiliteden kaynaklandığı düşünülmektedir (26) ancak gonadotropinler kullanılarak bu grupta gebelikler elde edilebilmiştir (29).

Genetik araştırmalar

Erkek infertilitesi ile kromozomal anomaliler yakın ilişki içindedirler. Genel populasyona göre infertil erkeklerde 10 kat daha fazla anormal kromozomal yapı saptanmıştır (30). Aile vakalarının varlığı, globozoospermının genetik olarak aktarılan bir durum olduğunu düşündürmektedir, ancak kalıtım modeli ve bu patolojiden sorumlu genler halen tam olarak bilinmemektedir (19,20,27). Yakın zamanda kazein kinaz II α' katalitik alt ünitesi bulunmayan fareler gözlenmiştir. Bu mutant fare, insan globozoospermisi sendromunu hatırlatan tek tip fenotip göstermektedir. Epididimal bölümde yaşayan sperm hücrelerinin %100'ünün yuvarlak başa sahip, akrozomsuz, kırık kuyruklu, anormal spermatozoa olduğu görülmüştür (31). Globozoospermia, karyotipin normal olmasına rağmen ICSI programlarında çok düşük başarının elde edildiği (32), sperm morfolojisinin fertilizasyon oranlarını etkilediği yegane patolojidir (8,9,10,33). Düşük fertilizasyon oranı anormal oosit aktivasyonu ile açıklanabilir (14,16,34). Yuvarlak başlı spermatozoanın düşük fertilizasyon oranını, fertilizasyon sonrası embriyonik gelişimi desteklemedeki yetersizliğini, genetik veya çevresel defektleri, ICSI sonrası oosit aktivasyonundaki düşük başarısını açıklamaya ça-

lışan bir çok teori ortaya konmuştur. Aktivasyon başarısızlığı ve oositin mayozu tamamlamasındaki başarısızlığın büyük oranda Prematür Kromatin Kondensasyonu (PCC) ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Oosit aktive olmadığında, sperm enjeksiyonundan sonra PCC meydana gelir. Ooplazmada kromozom kondanse edici faktörler sperm nükleusuna doğru göç edip PCC yi indüklerler. ICSI sonrası fertilize olmayan oositlerin haploid PCC setine sahip oldukları gözlenmiştir (13). Edirisinghe ve ark. ICSI sonrası normal spermatozoaya kıyasla yuvarlak başlı spermatozoada PCC'nin daha yüksek oranda olduğunu göstermişlerdir (17). Bu tip spermatozoanın sperm immobilizasyonu esnasında oluşan hasara karşı daha hassas olabilecekleri de ileri sürülmüştür (13,17). Ditzel ve ark. kromozom 13, 16 ve 21 anöploidi oranlarının Floresence In Situ Hibridizasyon (FISH) ile değerlendirilmesi sonucu bu oranların globozoospermik hastalarda daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir. (35). Carrel ve ark. iki erkek kardeşle kromozom X, Y, 13, 18 ve 21 anöploidi oranlarını çalışmışlar, iki kardeş arasında farklılıklar olmakla beraber, anöploidi oranlarının normal popülasyondan daha yüksek olduğunu saptamışlardır (36). Gerloff ve ark. globozoospermisi olan iki erkek kardeşin ve babalarının spermelerini ultra strüktürel olarak değerlendirmiş, babanın spermelerinin %94 normal şekle sahip olduğunu belirtmiştir. Çocukların her ikisinin de spermelerinde akrozom görülemediği ve bu nedenle genetik geçişin monojenik değil, polijenik ve polimorfik olabileceğini ileri sürmüşlerdir (29). Morel ve ark. FISH ile iki hastada kromozom 7, 9, 13, 18, 21, X ve Y anöploidi oranlarını değerlendirmişlerdir. İki hasta arasında 13 ve 21 disomi oranları bakımından anlamlı bir fark olduğunu göstermişlerdir (37). Vicari ve ark. sperm kromatin paketlenme kalitesini ve DNA fragmentasyonunu araştırmışlar ve kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptamışlardır. Bu nedenle globozoospermik hastalarda kromatin yapısının anormal olduğunu ve DNA'da kırıkların bulunduğunu belirtmişlerdir (38). Taşkiran ve ark. Y kromozom mikrodelsiyonları ile globozoospermia arasındaki ilişkiyi 3 AZF bölgesi, RBM1, ZFY, SRY, sY78, CDY, BPY2 ve PRY' yi Y kromozom mikrodelsiyonları açısından Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) kullanarak araştırmış, ancak globozoospermia ile Y kromozom mikrodelsiyonları arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır (39). Martin ve ark. globozoospermik erkeklerde kromozom anöploidisi ve diploidi frekanslarını 1, 15, 21, X ve Y kromozomları

üzerinde FISH yöntemi ile araştırmıştır. Bu hastalarda belirgin artmış XY disomisi gözlenirken, anöploidi ve diploidide herhangi bir anlamlı farklılık izlenmemiştir (40). Pirrelo ve ark. globozoospermia hastalarından ikisinin kardeşlerinde de aynı problemin olduğunu gözleyip, sendromun otozomal resesif olabileceğini ileri sürmüşlerdir (34). Zeyneloğlu ve ark. globozoospermik hastada, FISH sonrası artan numerik kromozom anomalilerine ve AZFa; sY86 ve AZFb ; sY131 bölgelerinde mikrolelesyonlara rastlamışlardır (15). Stone ve ark. çalışmalarında globozoospermianın ailesel varlığını gözlemiş, ancak kalıtımının henüz bilinmediğini açıklamışlardır (13). Kalıtımın otozomal resesif, otozomal dominant, X'e bağlı dominant (41) veya polijenik olduğu ileri sürülmektedir (36). Globozoospermik hastalarda mikrolelesyon varlığını gösteren çalışmalar literatürde çok sınırlı sayıda bulunmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen bu patolojinin ender görülmesidir. Spermdede artan FISH anomalileri ve genetik arasındaki bağlantı globozoospermianın oluşum mekanizmasına ışık tutabilir. Son zamanlarda farelerde sterilit ve globozoospermie sebep olan bir tek gen defekti gösterildi. Hrb geni vezikül göçünde ve füzyonunda rol alan bir proteini kodlamaktadır. Bu geni taşımayan erkek farelerin zonaya tutunamayan, fertilizasyon yeteneği olmayan akrozomsuz spermatozoon ürettiği görülmüştür (42). Globozoospermianın genetik mekanizmasını açıklayabilmek için şu anda henüz bilinmeyen polimorfolojilerin veya gen mutasyonlarının keşfedilmesi gerekmektedir.

Globozoospermi ve fertilité

Akrozomsuz spermiler zona pellusidaya bağlanamazlar. Bu nedenle IVF ve SUZI sonrasında gebelik elde edilememiştir. İlk kez 1994 yılında Lundin ve ark. ICSI sonrası bir hastada ikiz gebelik ve doğumu bildirmişlerdir (8). Troukodes ve ark. 1995 yılında ICSI sonrası gebelik elde

edip sağlıklı bebek doğurtmuşlardır (10). Rybouchkin ve ark., ICSI uyguladıkları hastalarında oosit aktivasyonunda bozukluk saptamaları nedeniyle, aktivasyon için kalsiyum klorür ve ionofor tedavisi uygulamışlar ve oluşan embriyoların transferi ile gebelik elde etmişlerdir (32). Kim ve ark. ilk defa globozoospermik hastanın spermleriyle yapılan enjeksiyondan sonra gelişen dondurulmuş embriyoları kullanarak gebelik elde etmişlerdir (43). Kilani ve ark. 5 siklusta enjeksiyonlar sonrası %38 fertilizasyon ve bir canlı doğum elde etmişlerdir (44).

Rybouchkin ve ark. yuvarlak başlı spermatozoanın ICSI sonrası fare oositlerini aktive etmede başarısız olduklarını göstermişlerdir (45). Bu spermlerde, sperm bağlantılı oosit aktive edici faktörün yokluğu veya düşük regülasyonundan ötürü, spermlerin oosit aktivasyonunda yetersiz kaldıkları kabul edilmektedir. Ancak oositlere kalsiyum klorür (CaCl₂) enjeksiyonu veya oositlerin ionofor ile muamele edilmesi sonucu fertilizasyon oranlarında artış, normal embriyo klivajı ve sağlıklı doğum elde edilebilmiştir. Bu yüzden eğer oosit aktivasyonu elde edilirse, globozoospermik spermatozoa fertilizasyonu ve embriyo gelişimini sağlayabilir (32, 4). Buna karşın; bazı hastalarda globozoospermia fertilizasyon ve klivaj sonrasındaki embriyo gelişimini tehlikeye atmaktadır (5). Bunların ileri embriyonik gelişimi destekleyememesinin nedeni muhtemelen anormal kromatin paketlenmesi, hasarlı DNA veya her ikisi birden olabilir (46). Teratozoospermianın diğer formları gibi globozoospermiada da DNA dizi kırıklarındaki artış; spontan abortusların, malformasyonların, kanser ve genetik hastalıkların görülme sıklığını da artırmaktadır (47). Günümüzde globozoospermianın gerçek etiolojisi tam olarak bilinmemektedir. Globozoospermik erkeklerle yapılacak ileri çalışmalar ICSI başarısı ile kromatin bütünlüğü ve oosit aktivasyon defektleri arasındaki ilişkileri daha net ortaya koyacak ve patolojinin gerçek nedeninin aydınlatılmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar:

1. Layman LC (2002) Human gene mutations causing infertility. *J Med Genet* 39,153- 161.
2. Stuhmann M and Dork T (2000) CFTR gene mutations and male infertility. *Andrologia* 32,71-83.
3. Kupker W, Schultze-Mosgau A, Diedrich K (1998) Paracrine changes in the peritoneal environment of women with endometriosis. *Human Reprod* 5:5719-5723
4. Larson KL, Brannian JD, Singh NP, Burbach JA, Jost LK, Hansen KP, Kreger DO and Evenson DP (2001) Chromatin structure in globozoospermia: a case report. *J Androl* 22,424-431.
5. Battaglia DE, Koehler JK, Klein NA and Tucker MJ (1997) Failure of oocyte activation after intracytoplasmic sperm injection using round-headed sperm. *Fertil Steril* 68,118-122.
6. Aitken RJ, Kerr L, Bolton V et al. (1990) Analysis of sperm function in globozoospermia: implications for the mechanism of sperm zona interaction. *Fertil Steril* 54,701-707.
7. Palermo G, Joris H, Devroey P and Van Steirteghem AC (1992) Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 340,17-18

8. Lundin K, Sjogren A, Nilsson L and Hamberger L (1994) Fertilization and pregnancy after intracytoplasmic microinjection of acrosomeless spermatozoa. *Fertil Steril* 62,1266-1267.
9. Liu J, Nagy Z, Joris H, Tournaye H, Devroey P and Van Steirteghem AC (1995) Successful fertilization and establishment of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection in patients with globozoospermia. *Hum Reprod* 10,626-629.
10. Trakoudes KM, Danos N, Kalogirou L, Vlachou R, Lysiotis T, Georgiades N, Leries S and Kyriacou K (1995) Pregnancy with spermatozoa from a globozoospermic man after intracytoplasmic sperm injection treatment. *Hum Reprod* 10,880-882.
11. Tasdemir I, Tasdemir M, Tavukcuoglu S, Kahraman S and Biberoglu K (1997) Effect of abnormal sperm head morphology on the outcome of intracytoplasmic sperm injection in humans. *Hum Reprod* 12,1214-1217.
12. Kilani ZM, Shaban M, Ghunaim SD, Keilani SS and Dakkak AI (1998) Triplet pregnancy and delivery after intracytoplasmic injection of roundheaded spermatozoa. *Hum Reprod* 13,2177-2179.
13. Stone S, O'Mahony F, Khalaf Y, Taylor A and Braude P (2000) A normal livebirth after intracytoplasmic sperm injection for globozoospermia without assisted oocyte activation. *Hum Reprod* 15, 139-141.
14. Nardo LG, Sinatra F, Bartolomi G, Zafarana S and Nardo F (2002) Ultrastructural features and ICSI treatment of severe teratozoospermia: Report of two human cases of globozoospermia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 104,40-42
15. Zeyneloglu HB, Baltaci V, Duran HE, Erdemli E and Batioglu S (2002) Achievement of pregnancy in globozoospermia with Y chromosome microdeletion after ICSI. *Hum Reprod* 17,1833-1836.
16. Battaglia DE, Koehler JK, Klein NA and Tucker MJ (1997) Failure of oocyte activation after intracytoplasmic sperm injection using round-headed sperm. *Fertil Steril* 68,118-122.
17. Edirisinge WR, Murch AR, Junk SM and Yovich JL (1998) Cytogenetic analysis of unfertilized oocytes following intracytoplasmic sperm injection using spermatozoa from a globozoospermic man. *Human Reprod* 13,3094-3098.
18. Khalili MA, Kalantar SM, Vahidi S and Ghafour-Zadeh M (1998) Failure of fertilization following intracytoplasmic injection of round-headed sperm. *Ann Saudi Med* 18,408-411.
19. Viville S, Mollard R, Bach M-L, Falquet C, Gerlinger P and Warter S (2000) Do morphological anomalies reflect chromosomal aneuploidies? *Hum Reprod* 15,2563-2566.
20. Syms AJ, Johnson AR, Lipshultz LI and Smith RG (1984) Studies on human spermatozoa with round head syndrome. *Fertil Steril* 42,431-435.
21. Meyhofer W. (1965) Contribution to the cytophotometric evaluation of pathologically changed spermatozoa with special reference to round-shaped spermatozoa following Feulgen and fast green staining. *Z Haut Geschlechtskr* 39,174-182.
22. Schirren CG, Holstein AF and Schirren C (1971) Über die Morphogenese rund-köpfiger Spermatozoen des Menschen. *Andrologia* 3,117-125.
23. Aitken RJ, Kerr L, Bolton V and Hargreave T (1990) Analysis of sperm function in globozoospermia: implications for the mechanism of sperm-zona interaction. *Fertil Steril* 54,701-707.
24. Schmiady H, Radke E and Kentenich H (1992) Round-headed spermatozoa-contraindication for IVF. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 52,301-303.
25. Dale B, Iaccarino M, Fortunato A et al. (1994) A morphological and functional study of fusibility in round-headed spermatozoa in the human. *Fertil Steril* 61,336-340.
26. Singh G. (1992) Ultrastructural features of round-headed human spermatozoa. *Int J Fertil* 37,99-102.
27. Florke-Gerloff, S.F., Topfer-Peterson, E., Muller-Esterl, W. et al. (1984) Biochemical and genetic investigation of round-headed spermatozoa in infertile men including two brothers and their father. *Andrologia* 16,187-202.
28. Taskiran Ç, Başaran A, ve Günel S (2005) Globozoospermi: Erkek infertilitesinde son nokta. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 4,273-278.
29. Lamprecht IA, Kotzur B, Schopf E. (1976) Round-headed human spermatozoa. *Fertil Steril* 27,685-693.
30. VanAssche E, Bonduelle M, Tournaye H, et al. (1996) Cytogenetics of infertile men. *Human Reprod* 11:1-24.
31. Xu X, Toselli PA, Russel LD and Seldin DC (1999) Globozoospermia in mice lacking the casein kinase II alpha catalytic subunit. *Nat Genet* 23,118-121.
32. Rybouchkin A, Dozortsev D, Pelinck MJ, De Sutter P and Dhont M (1996) Analysis of the oocyte activating capacity and chromosomal complement of round-headed human spermatozoa by their injection into mouse oocytes. *Hum Reprod* 11,2170-2175.
33. Nikolettos N, Küpker W, Demirel C et al (1999) Fertilization potential of spermatozoa with abnormal morphology. *Human Reprod* 14,47-70.
34. Pirrello O, Machev N, Schimdt F, Terriou P, Menezo Y and Viville S (2005) Search for mutations involved in human globozoospermia. *Human Reprod* 5,1314-1318.
35. Ditzel N, El-Danasouri I, Just W and Sterzik K (2005) Higher aneuploidy rates of chromosomes 13, 16 and 21 in a patient with globozoospermia. *Human Reprod* 81(1),217-220.
36. Carrell DT, Emery BR, Liu L (1999) Characterization of aneuploidy rates, protamine levels, ultrastructure and functional ability of round-headed sperm from two siblings and implications for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 71,511-516.
37. Morel F, Douet-Gilbert N, Moerman A, et al. (2004) Chromosome aneuploidy in the spermatozoa of two men with globozoospermia. *Mol Human Reprod* 10,835-838.
38. Vicari E, Perdichizzi A, De Palma A, Burrelo N, D'Agata R, Calogero AE (2002) Globozoospermia is associated with chromatin structure abnormalities: case report. *Hum Reprod* 17,2128-2133.
39. Taskiran C, Baltaci V and Günel S (2006) Globozoospermia: Do Y-chromosome microdeletions play a role in this rare spermatogenic disorder? *J Reprod Med* 51(8):628-634.
40. Martin RH, Greene C, Rademaker AW (2003) Sperm chromosome aneuploidy analysis in a man with globozoospermia. *Fertil Steril* 79(3):1662-1664.
41. Stanislavov R and Ganev V (1998) A clinico-genetic study of male infertility with globozoospermia. *Akush Ginekol* 37,20-22.
42. Kang-Decker N, Mantchev GT, Juneja SC, McNiven MA and Van Deursen JM (2001) Lack of acrosome formation in Hrb-deficient mice. *Science* 294:1531-1533.
43. Kim ST, Cha YB, Park JM, Gye MCG (2001) Successful pregnancy and delivery from frozen-thawed embryos after intracytoplasmic sperm injection using round-headed spermatozoa and assisted oocyte activation in a globozoospermic patient with mosaic Down syndrome. *Fertil Steril* 75:445-447.
44. Kilani Z, Ismail R, Ghunaim S and et al. (2004) Evaluation and treatment of familial globozoospermia in five brothers. *Fertil Steril* 82:1436-1439.
45. Rybouchkin AV, Van der Straeten F, Quatacker J, De Sutter P and Dhont M (1997) Fertilization and pregnancy after assisted oocyte activation and intracytoplasmic sperm injection in a case of round-headed sperm associated with deficient oocyte activation capacity. *Fertil Steril* 68:1144-1147.
46. Sakkas D, Urner F, Bianchi PG, Bizzaro D, Wagner I, Jaquenoud N, Manicardi G, Campana A (1996) Sperm chromatin anomalies can influence decondensation after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 11:837-843
47. Ibrahim ME, Moussa MA, Pedersen H (1988) Sperm chromatin heterogeneity as an infertility factor. *Arch Androl* 21:129-133

Klinefelter sendromunda fertilitenin sağlanması

Yard. Doç. Dr. Selçuk Güven, Prof. Dr. Talat Yurdakul

Giriş

Klinefelter Sendromu (KS), jinekomasti, küçük, sert testisler ve gonadotropinlerde yükselme ile karakterizedir. Erkeklerde en sık rastlanan hipogonadizm ve seks kromozomu bozukluğu nedenidir. Prevalansı 100 000'de 152'dir (1). Tüm azoospermik hastaların %11-13'ünü Klinefelter Sendromlu hastalar oluşturur (1,2). En sık rastlanan karyotip 47, XXY'dir (%80-85). Diğer karyotipler (46,XX/47,XXY veya 48,XXXY; 49,XXXXY) daha ender görülür. Fazladan bulunan X kromozomu olguların yaklaşık yarısında, paternal ayrılmamadan (undysjunction) kaynaklanır. Doğumda testisler normal histolojik görünümde olmasına rağmen adolesan dönemde şiddetli germ hücre kaybını progresif tübüler hyalinizasyon izler (3).

Klinefelter Sendromunda gonadal bozukluk

Erken çocukluk döneminde, KS'lu hastaların testis histolojileri, sağlıklı çocuklarınkine benzerdir. Seminifer tübüller ve Sertoli hücreleri puberteye kadar korunur. Pubertal gelişme ile birlikte Sertoli hücreleri ile germ hücreleri apoptotik bir sürece girerler ve tübül yıkımını hyalinizasyon izler. Bu dönemi çok az sayıda tübül atlatır ve iki tip Sertoli hücresi (Tip A, B) kalır. Germ hücrelerinin neredeyse tamamı kaybolur (4,5). Leydig hücreleri ile ender, odaksal spermatogenez alanları içeren sklerotik tübüller bulunur (6). Çocukluk döneminde normal veya normale yakın düzeylerde bulunan inhibin B, yetişkinlerde ölçülemez düzeydedir. Bu nedenle inhibin B'nin KS'lu hastalarda Sertoli hücre fonksiyonu ve apoptozisi değerlendirmek için gösterge olarak kullanılması önerilmiştir (7). Germ hücrelerinin erken yaşamda bulunmalarına rağmen tamamına yakınının puberteden sonra kaybolmasının sebebi henüz netleşmemiştir. Bu konuda XXY Sertoli hücreleri, XXY germ hücreleri ve fazla sayıdaki X kromozomun-

da bulunan genlerle ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Klinefelter Sendromlu hastalarda fertilitte

Mozaik KS'lu hastaların ejakülatlarında sperm bulunabilirken saf Klinefelter'lilerin azoospermik oldukları kabul edilir. Bugüne kadar doğal yollarla iki sağlıklı bebek doğduğu rapor edilmiştir (3,8). Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler ve azoospermik hastaların ICSI ile çocuk sahibi olmalarıyla, daha önceleri steril kabul edilen Klinefelter Sendromlu hastalar için, genetik olarak kendi çocuklarına sahip olma şansı doğmuştur. İlk kez 1997 yılında Hiney ve arkadaşları 47 XXY karyotipli bir hastanın ejakülat spermi ile gebelik sağladılar (9). 1998'de Palermo ve arkadaşları testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve ICSI ile KS'lu bir hastada sağlıklı doğum elde ettiklerini bildirdiler (10). Bizim bilgilerimize göre yardımcı üreme teknikleri ile bugüne kadar KS'lu babaların olduğu çiftlerin 60 çocuğu dünyaya gelmiştir (6,11,25).

Klinefelter Sendromlu hastalarda testis biyopsisi

Levron ve arkadaşları 2000'de, Freidler ve arkadaşları ise 2001'de KS'lu hastalarda uyguladıkları TESE ve ICSI sonuçlarını yayınladılar. Konuyla ilgili en geniş serili sonuçlar 2004'de Vernaev ve arkadaşları (50 hasta) ve 2005'de Schiff ve arkadaşları (42 hasta) tarafından bildirilmiştir (6,9). Bugüne kadar yapılan çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde; olguların %27-72'sinde (ortalama %56) sperm elde edilmiştir (Tablo I). KS'u ile obstrüktif olmayan azoospermide (NOA) sperm bulunma oranları birbirlerine benzerdir.

KS'lu TESE uygulanmış hastaların rapor edildiği birçok çalışmada testis histolojileri hakkında bilgi verilmemiştir. TESE sonrası testis histolojilerinin bildirildiği iki çalışmada ise sonuçlar uyum göstermemektedir (6, 9). Bunun testis

Tablo 1: Klinefelter Sendromlu hastalarda TESE ve ICSI sonuçları

	Hasta (n)	TESE (n)	Sperm +	Klinik gebelik/siklus
Friedler, 2001 (12)	12	12	5 (%42)	4/10
Levron, 2000 (13)	20	20	8 (%40)	4/8
Vernaave, 2004 (9)	50	50	24 (%48)	-
Seo, 2004 (14)	36	36	10 (%27)	-
Schiff, 2005 (6)	42	54	39 (%72)	22/39
Toplam	160	190	86 (%56)	30/57

histolojilerini değerlendirmedeki terminoloji farklılığından kaynaklandığı görülmektedir (Tablo II). Özellikle tübüler skleroz ile SCOS arasındaki farkın tanımlanması gereklidir.

yor. Verneave ve arkadaşları raporlarında; testis histolojisiinde sperm bulunmuş hastaların hepsinde TESE’de sperm elde ettiklerini (n=6), ancak histolojide sperm bu-

Tablo 2: Klinefelter Sendromlu hastalarda testis histolojisi

	Schiff ve ark. (6)	Verneave ve ark. (9)
Hasta sayısı	42	50
SCOS	34 (%62)	9 (%18)
Mat. Arrest	1 (%0.1)	3 (%6)
Leydig hücre hiperplazisi	9 (%16)	-
Bilinmeyen histoloji	7 (%12)	-
Fokal hipospermatogenez	3 (%67)	-
Tübüler sklerozis atrofi	-	38 (%76)

KS’lu hastalarda testis histolojilerinin tipiyle sperm bulunma oranları arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir. Schiff ve arkadaşları, bu hastalarda TESE sonrası histolojik gruplara göre sperm bulunma oranlarını bildirmişlerdir (Tablo III).

Tablo 3: Klinefelter Sendromlu hastalarda testis histolojisiine göre sperm bulunma oranları (6).

Histoloji	Sayı	Sperm + (%)
SCOS	34	24 (%71)
Leydig hücre hiperplazisi	9	3 (%33)
Fokal hipospermatogenezis	3	2 (%67)
Maturasyon Arresti	1	0
Bilinmeyen histoloji	7	6 (%86)

Obstrüktif olmayan azoospermik hastalara benzer şekilde Klinefelter Sendromlu hastalarda da TESE sırasında sperm elde edilebileceğini öngören klinik veya biyolojik bir parametre belirlenmemiştir. Bu konuda hastanın yaşı, testis hacmi, testosteron düzeyi, hCG testi, FSH-LH oranı, androjen duyarlılık indeksi (LH x testosteron) incelenmiştir (9,15). Hastaların dış görünüşleri; fasyal kıllanma ve jinekoma gibi özellikler de sperm ararken belirleyici değildir (9). Yapılan çalışmalar bu konuda bize ışık tutabilecek tek parametrenin testis histolojisi olabileceğini öneri-

lunmayan 23 hastanın ancak 15’inde TESE sırasında sperm elde edebildiklerini bildirdiler. Bu çalışmada testis histolojisinin öngörü duyarlılığı %29, özgüllüğü %100, pozitif öngörüsü %100, negatif öngörüsü %6 olarak bildirilmiştir (9).

Klinefelter Sendromlu hastalarda testis biyopsisinin zamanlaması

Yardımcı üreme tekniklerindeki (YÜT) gelişmeler, fertilitite potansiyeli olan hastalarda geleceğe yönelik plan yapmayı da gerekli kılmıştır. Ichioka ve ark.’ı 2006’da, daha önce ejakulat spermi ile IVF/ICSI uygulanmış ve çocuk sahibi olmuş KS’lu bir hastada aradan 2 yıl geçtikten sonra azoospermi geliştiği ve TESE’den elde edilen spermle IVF/ICSI ile gebelik sağlanamadığını gösteren bir olgu sundular (16). KS’da puberteyle gelişen germ hücrelerindeki hızlı yıkım, bu hastalardan erken dönemde sperm elde edilmesi ve semen dondurulmasını gündeme getirdi. Damani ve ark.’ı spermatogenezisin pubertenin diğer bulgularından daha önce başladığını ve sperm korunması için Tanner evre V’in beklenmesinin gerekli olmadığını bildirdiler. Bu konuda yapılmış çalışmalar bu hastalardaki progresif sperm kaybı nedeniyle sperm bulunma ve dondurul-

ma işlemi için erken davranılmasını önermektedir (17).

TESE yapılmasına karar verilen hastalarda; eksojen testosteronun spermatogenezi yavaşlatacağından, işleminden en az 4 ay önce testosteronun kesilmesi ve testosteron düzeyinin 15.6 nmol/lit'nin üstünde olması tercih edilir (6, 9). Testosteron düzeyi düşük hastalar, aromataz inhibitörü ve/veya hCG ile tedavi edildikten sonra TESE uygulanabilir (6).

Klinefelter sendromlu hastaların çocuklarında genetik anomali riski

KS'lu hastaların IVF/ICSI ile çocuk sahibi olmaları yaygınlaşmaktadır, ancak doğacak çocukların genetik açıdan riskli olabilecekleri doktorlar ve aileler için endişe kaynağıdır. Teorik olarak KS'lu hastaların spermlerinin %50'sinin hiperploid ve oluşan embriyoların %50'sinin anöploid olacağı düşünülebilir. Ancak bu hastalarda mayoz ürünleri floresan in-situ hibridizasyon (FISH) ile incelendiğinde mozaik KS'luların %2.2'sinde, saf KS'luların %2.6-21.7'sinde spermlerde hiperploidi saptanmıştır. Ayrıca KS'lu hastaların spermlerinde seks kromozomu dışında otozomal bozukluklar kontrol gruplarından daha yüksek bulunmuştur (5, 18). Estop ve ark.'ı KS'lu bir olguda sperm morfolojisi ile sperm seks kromozomları sayısı arasında korelasyon bulmuşlardır. Buna göre sperm morfolojisi bozuk hastalarda kromozom anomalisi 11/18 iken normal morfolojide bu oran 1/6'dır (19).

Yapılan araştırmalarda spermlerdeki hiperploidi kontrol gruplarından yüksek olmasına rağmen beklenenden oldukça düşük ve sonuçlar birbirinden oldukça farklıdır. Bunun sebebi konuyla ilgili yapılmış çalışmaların azlığı ve bu çalışmalarda kısıtlı sayıda hastaların incelenmiş olması olabilir. Bizim bilgilerimize göre, bugüne kadar Klinefelter sendromlu hastaların yer aldığı çiftlerin YÜT ile 60 çocuğu olmuştur. Bu çocukların hiçbirinde beklenen genetik anomaliler saptanmamış, sadece üçüz gebelik oluşmuş bir çiftte, düşükle sonuçlanmış bir fetüsün, yapılan karyotip analizinde 47 XXY olduğu bildirilmiştir (18).

Klinefelter Sendromunda implantasyon öncesi genetik tanı (PGD)

Bu hastaların çocuklarında bulunabilecek muhtemel genetik anomalileri önceden saptamak için 1996'da Sta-

essen ve ark. 1998'de Reubinoff ve ark.'ı implantasyon öncesi embriyo biyopsisi ve FISH teknolojisini kullanarak genetik değerlendirme yapılmasını önerdiler (20,21).

İmplantasyon öncesi genetik tanı (preimplantation genetic diagnosis – PGD) mikroenjeksiyon sonrası 3. gün en az 4 blastomerli embriyolardan biyopsi alınır. Biyopsi yapılacak embriyolar standart ICSI'deki gibi transfer kriterlerine uygun embriyolar arasından seçilir. Altı-sekiz hücreli embriyodan, 2 hücre FISH için kullanılır. FISH'de seks kromozomları ile birlikte otozomal kromozomlar da (13,16,18,21,22.kr) incelenebilir (11).

Staessen ve ark.'ları 20 KS'lu ve 43 X'e bağlı hastalığı olan çiftte PGD+ICSI uyguladılar. Normal cinsiyet kromozomlu embriyo gelişme oranı KS'lu hastalarda (%54) diğerlerine (%77) göre istatistiksel olarak önemli derecede düşüktü. Otozomal kromozomlardaki bozukluklar da, özellikle 18. ve 21. kr bozuklukları KS'lu hastalarda belirgin biçimde yüksekti (5, 11). Yine Bielanska ve ark.'larının çalışmalarında KS'lu bir olgudan gelişen 10 embriyodan sadece 3'ü X, Y veya 18. kr açısından normaldi, aynı hastanın spermlerinin yalnızca %3,9'u hiperploiddi. Kromozom bozuklukları, sperm ve embriyolarda yüksek, ancak oluşan fetüs ve doğan çocuklarda sık olmamaktadır. Bunun nedeni disomik sperme karşı güçlü bir seleksiyon olması ve haploid hücrelerin gebelik için daha uygun olmasına bağlı olabilir veya genetik olarak normal olmayan embriyoların implantasyon becerilerinin daha düşük olmasından kaynaklanabilir (22).

PGD uygulamadan morfolojik değerlendirme ile embriyo transferi yapılması anormal embriyo transferini engelleyemez. Embriyo morfolojisinin normal olması kromozom bozukluğunu dışlamaz. PGD uygulanırken karşılaşılabilecek en önemli sıkıntı, zaten ender sperm bulunabilmiş ve embriyo geliştirilmiş çiftlerde embriyo canlılığını tehlikeye atma riskidir. Bugüne kadar biyopsi sonrası embriyo canlılığı ve implantasyon kapasitesinin etkilendiği bildirilmemiştir (11).

Henüz tam olarak açıklanmamış bir konu da, Klinefelter hastalarının embriyolarındaki artmış genetik bozukluğun XXY karyotipinden mi yoksa testiküler sperm kullanımasından mı kaynaklandığıdır. Palermo ve arkadaşları 2002'de; spermin elde edilmesine göre ejakulat, epididimal ve testiküler spermlere FISH uygulamış ve kromozomal bozuklukları karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada; X, Y, 18. ve 21. kromozomlar açısından anöploidi; testiküler spermler-

de (%11.4), epididimal (%1.8) ve ejakulat (%1.5) sperminden daha yüksekken, anöploidinin epididimal sperm ile ejakulat spermi arasında farklı olmadığı bildirilmiştir (23). KS ve NOA hastalarının kromozom anormalliklerinin analiz edildiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Yoshida A, Miura K, Shirai Y. Chromosome abnormalities and male infertility. *Assist Reprod Rev* 1996; 6: 93-9.
2. Klinefelter HF, Reifstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a Leydigism, and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1942; 2: 615-27.
3. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273-83.
4. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Simell O ve ark. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: Peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 675-681.
5. Simpson JL, Cruz F, Ronald S, Swerdloff RS ve ark. Klinefelter syndrome: Expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med* 2003; 5(6): 460-468.
6. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(11): 6263-7.
7. Akglaede L, Wikstrom AM, Rajpert-De Meyts E, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006; 12(1): 39-48.
8. Laron Z, Dickerman Z, Zamir R, Galatzer A. Paternity in Klinefelter's syndrome: a case report. *Arch Androl* 1982; 8: 149-51.
9. Vernaev V, Staessen C, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients? *Human Reproduction* 2004; 19 (5): 1135-1139.
10. Palermo, G.D., Schlegel, P.N., Sills, E.S., Veeck, L.L., Zaninovic, N., Menendez, S., Rosenwaks, Z. Births after intracytoplasmic injection obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter syndrome. *NEJM*. 1998; 338: 588-590.
11. Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, Michiels A, Van Landuyt L, Devroey P, Liebaers I, Van Steirteghem A. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update*. 2003; 9(4):319-30.
12. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Bern O, Ron-El R. Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod*. 2001; 16(12): 2616-20.
13. Levron J, Aviram-Goldring A, Madgar I, Raviv G, Barkai G, Dor J. Sperm chromosome analysis and outcome of IVF in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril*. 2000; 74 (5): 925-9.
14. Seo JT, Park YS, Lee JS. Successful testicular sperm extraction in Korean Klinefelter syndrome. *Urology*. 2004; 64(6): 1208-11.
15. Madgar I, Dor J, Weissenberg R, Raviv G, Menashe Y, Levron J. Prognostic value of the clinical and laboratory evaluation in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome who are receiving assisted reproductive therapy. *Fertil Steril*. 2002; 77(6):1167-9.
16. Ichioka K, Utsunomiya N, Kohei N, Ueda N, Inoue K, Terai A. Adult onset of declining spermatogenesis in a man with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril*. 2006; 85(5):1511-12.
17. Damani MN, Mittal R, Oates RD. Testicular tissue extraction in a young male with 47,XXY Klinefelter's syndrome: potential strategy for preservation of fertility. *Fertil Steril*. 2001; 76(5):1054-6.
18. Ron-El R, Strassburger D, Gelman-Kohan S, Friedler S, Raziel A, Appelman Z. A 47,XXY fetus conceived after ICSI of spermatozoa from a patient with non-mosaic Klinefelter's syndrome: case report. *Hum Reprod*. 2000;15(8):1804-6.
19. Estop AM, Munne S, Cieply KM, Vandermark KK, Lamb AN, Fisch H. Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. *Hum Reprod*. 1998;13(1):124-7.
20. Staessen, C., Coonen, E., Van Assche, E., Tournaye, H., Joris, H., Devroey, P., Van Steirteghem, A.C. and Liebaers, I. Preimplantation diagnosis for X and Y normality in embryos from three Klinefelter patients. *Hum. Reprod.*, 1996; 11, 1650-1653.
21. Reubinoff, B.E., Abeliovich, D., Werner, M., Schenker, J.G., Safran, A. Lewin, A. A birth in non-mosaic Klinefelter's syndrome after testicular fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum. Reprod*. 1998;13, 1887-1892.
22. Bielanska M, Tan SL, Ao A. Fluorescence in-situ hybridization of sex chromosomes in spermatozoa and spare preimplantation embryos of a Klinefelter 46,XY/47,XXY male. *Hum Reprod*. 2000;15(2):440-4.
23. Palermo, G.D., Colombero, L.T., Hariprasad, J.J., Schlegel, P., Rosenwaks, Z. Chromosome analysis of epididymal and testicular sperm in azoospermic patients undergoing ICSI. *Hum. Reprod.*, 2002; 17, 570-575.
24. The EAU Working Group on Male Infertility. EAU guidelines on male infertility. *European Urology* 2005; 48: 703-711.
25. Okada H, Goda K, Muto S, Maruyama O, Koshida M, Horie S. Four pregnancies in nonmosaic Klinefelter's syndrome using cryopreserved-thawed testicular spermatozoa. *Fertil Steril* 2005;84(5):1508

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı" ve "Erkek İnfertilitesi" ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 01.07.2007-25.12.2007 tarihleri arasında Pub-Med ve Ulakbim veri tabanı temel alınarak hazırlanmıştır. Bu listede yayını olmayan ve bu tarihten sonra uluslararası dergilerde yayını basılan araştırmacıların mmbasar@hotmail.com adresine yayın künyelerini iletmeleri rica olunur.

- Akand M, Ozayar A, Yaman O, Demirel C. Mechanical failure with malleable penile prosthesis. *Urology* 2007; 70: 1007.
- Akbal C, Tinay I, Simsek F, Turkeri LN. Erectile dysfunction following radiotherapy and brachytherapy for prostate cancer: pathophysiology, prevention and treatment. *Int Urol Nephrol* 2007 Oct 25 [Epub ahead of print].
- Akcora B, Altug ME, Kontas T, Atik E. The protective effect of darbepoetin alfa on experimental testicular torsion and detorsion injury. *Int J Urol* 2007; 14: 846-50.
- Akgül T, Ayıldız A, Nuhoglu B, Karagüzel E, Oğuş E, Yağmurdur H, Ustün H, Germiyanoglu C. Ginkgo biloba (EGb 761) usage attenuates testicular injury induced by testicular ischemia/reperfusion in rats. *Int Urol Nephrol* 2007 Nov 15 [Epub ahead of print].
- Aksoy H, Yapanoglu T, Aksoy Y, Özbey I, Turhan H, Gursan N. Dehydroepiandrosterone treatment attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion in rats. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1740-4.
- Altay B, Turna B, Oktem G, Aktuğ H, Semerci B, Bilir A. Immunohistochemical expression of connexin 43 and occludin in the rat testis after epididymal and vasal ligation. *Fertil Steril* 2007 Sep 5 [Epub ahead of print].
- Armagan A, Hatsushi K, Toselli P. The effects of testosterone deficiency on the structural integrity of the penile dorsal nerve in the rat. *Int J Impot Res* 2007 Sep 27 [Epub ahead of print].
- Artas H, Orhan I. Scrotal calculi. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1775-9.
- Ata A, Hatipoglu FS, Yıldız-Gulay O, Gulay MS. Protective role of ascorbic acid on subacute sperm toxicity in male New Zealand white rabbits treated with endosulfan. *Drug Chem Toxicol* 2007; 30: 181-95.
- Bakıroğlu ME, Erden HF, Cıray HN, Bayazit N, Bahçeci M. Gonadotrophin therapy in combination with ICSI in men with hypogonadotrophic hypogonadism. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 156-60.
- Balci A, Karazincir S, Gorur S, Sumbas H, Egilmez E, Inandi T. Long-term effect of varicocele repair on intratesticular arterial resistance index. *J Clin Ultrasound* 2007 Dec 18 [Epub ahead of print].
- Berkas M, Aydın S, Yılmaz Y, Cecen K, Bozkurt H. Sperm motility changes after incubation with various uropathogenic microorganisms: an in vitro experimental study. *Int Urol Nephrol* 2007 Oct 13 [Epub ahead of print].
- Biri A, Korucuoglu U, İlhan M, Bingöl B, Yılmaz E, Biri H. Turkish women's level of knowledge on and attitude toward sexual health. *Maturitas* 2007; 58: 236-40.
- Boztosun B, Olcay A, Değertekin M. [Sexual activity and cardiovascular risk] *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 423-6.
- Cakan M, Akman T, Oktar T, Gurkan L, Celtik M, Kadioglu A. The clinical characteristics of Peyronie's patients with notching deformity. *J Sex Med* 2007; 4: 1174-8.
- Cayan F, Dilek S, Akbay E, Cayan S. Sexual function after surgery for stress urinary incontinence: vaginal sling versus Burch colposuspension. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 31-6.
- Cayan F, Dilek U, Pata O, Dilek S. Comparison of the Effects of Hormone Therapy Regimens, Oral and Vaginal Estradiol, Estradiol + Drospirenone and Tibolone, on Sexual Function in Healthy Postmenopausal Women. *J Sex Med* 2007 Oct 24 [Epub ahead of print].
- Cayan S, Woodhouse CR. The treatment of adolescents presenting with a varicocele. *BJU Int* 2007; 100: 744-7.
- Celik B, Sahin A, Caglar N, Erhan B, Gunduz B, Gultekin O, Karabulut M. Sex hormone levels and functional outcomes: a controlled study of patients with spinal cord injury compared with healthy subjects. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86: 784-90.
- Cevdet K, Bektic J, Radmayr C, Schwentner C, Bartsch G, Oswald J. The Efficacy of Dihydrotestosterone Transdermal Gel Before Primary Hypospadias Surgery: A Prospective, Controlled, Randomized Study. *J Urol* 2007 Dec 13 [Epub ahead of print].
- Cimen S, Aslan G, Lebe B, Tuna B, Secil M, Demir O, Pabuccuoglu U, Yorukoglu K. Penile keratoacanthoma associated with urothelial carcinoma of the bladder in Muir-Torre syndrome. *Urol Oncol* 2007; 25: 326-8.
- Doğan S, Doğan M. The frequency of sexual dysfunctions in male partners of women with vaginismus in a Turkish sample. *Int J Impot Res* 2007 Sep 20 [Epub ahead of print].
- Durakbaşı-Dursun HG, Zamani AG, Kutlu R, Görkemli H, Bahce M, Acar A. A new approach to chromosomal abnormalities in sperm from patients with oligoasthenoteratozoospermia: detection of double aneuploidy in addition to single aneuploidy and diploidy by five-color fluorescence in situ hybridization using one probe set. *Fertil Steril* 2007 Nov 21 [Epub ahead of print].
- Erol B, Sanli O, Korkmaz D, Seyhan A, Akman T, Kadioglu A. A cross-sectional study of female sexual function and dysfunction during pregnancy. *J Sex Med* 2007; 4: 1381-7.
- Ertekin C, Uysal H, Bademkiran F, Altay B. Sacrolumbar intersegmental reflex circuit in men and its relation to the ejaculatory process. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2368-74.
- Gurbuz N, Özbay B, Aras B, Tasci AI. Do microdeletions in the AZF region of the Y chromosome accompany cryptorchidism in Turkish children? *Int Urol Nephrol* 2007 Dec 13 [Epub ahead of print].
- İnanoglu K, Görür S, Akkurt CO, Güven OE, Karamaz A. The analgesic efficacy of preoperative versus postoperative lornoxicam in varicocele repair. *J Clin Anesth* 2007; 19: 587-90.
- Kadioglu A, Grohmann W, Depko A, Levinson IP, Sun F, Collins S. Quality of Erections in Men Treated with Flexible-Dose Sildenafil for Erectile Dysfunction: Multicenter Trial with a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase and an Open-Label Phase. *J Sex Med* 2007 Dec 17 [Epub ahead of print].
- Kara H, Cevik A, Konar V, Dayangac A, Yilmaz M. Protective effects of antioxidants against cadmium-induced oxidative damage in rat testes. *Biol Trace Elem Res* 2007; 120: 205-11.
- Karaçıl N, Livaoglu M, Kutlu N, Arvas L. Scrotum reconstruction with neurovascular pedicled pudendal thigh flaps. *Urology* 2007; 70: 170-2.
- Kaya C, Ergelen M, Ilktac A, Karaman MI. Impaired elasticity of aorta in patients with erectile dysfunction. *Urology* 2007; 70: 558-62.
- Kayıgil O, Agrad K, Metin A. Relaxation degree of cavernous smooth muscle: a novel parameter to predict postoperative success in penile revascularization. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 1203-1208.
- Kayıgil O, Agrad K, Okulu E. Is deep dorsal vein arterialization effective in elderly patients? *Int Urol Nephrol* 2007 Nov 21 [Epub ahead of print].
- Kettas E, Cayan F, Akbay E, Kiyum A, Cayan S. Sexual Dysfunction and Associated Risk Factors in Women with End-Stage Renal Disease. *J Sex Med* 2007 Nov 13 [Epub ahead of print].
- Kilicaslan I, Karayigit E, Bulut F, Basaran M, Dizdar Y, Aslay I, Uysal V. Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor (ES/PNET) of the penis. *Int Urol Nephrol* 2007 Oct 19 [Epub ahead of print].
- Kiziler AR, Aydemir B, Onaran I, Alici B, Ozkara H, Gulyasar T, Akyolcu MC. High levels of cadmium and lead in seminal fluid and blood of smoking men are associated with high oxidative stress and damage in infertile subjects. *Biol Trace Elem Res* 2007; 120: 82-91.
- Mihmanli I, Kantarci F, Ozbayrak M. [Intratesticular varicocele: a rare cause of testicular pain] *Ultraschall Med* 2007; 28: 446-8.
- Mihmanli I, Kantarci F. Erectile dysfunction. *Semin Ultrasound CT MR* 2007; 28: 274-86.
- Naharci MI, Pinar M, Bolu E, Olgun A. Effect of testosterone on insulin sensitivity in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Pract* 2007; 13: 629-35.
- Ozdemir O, Gul E, Kilicaslan H, Gokce G, Beyaztas FY, Ayan S, Sezgin I. SRY and AZF gene variation in male infertility: a cytogenetic and molecular approach. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 1183-9.
- Oztürk H, Eroglu M, Ozturk H, Uzunlar AK, Okur H. Persistent Müllerian duct syndrome associated with transverse testicular ectopia: report of two cases. *Fetal Pediatr Pathol* 2007; 26: 41-6.
- Ozturk H, Ozturk H, Dokucu AI. The role of cell adhesion molecules in ischemic epididymal injury. *Int Urol Nephrol* 2007 Jul 27 [Epub ahead of print].
- Pekcetin C, Ergur BU, Kiray M, Bagriyanik A, Tugyan K, Erbil G, Ozogul C. The protective effects of trimetazidine on testicular ischemia and reperfusion injury in rats. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 1113-8.
- Sari A, Uyaroglu MA, Ermete M, Oder M, Girgin C, Dincer C. Microcystic urothelial carcinoma of the urinary bladder metastatic to the penis. *Pathol Oncol Res* 2007; 13: 170-3.
- Seçil Y, Yetimlar Y, Gedizlioglu M, Arpacı E, Tokucoglu F, Inceoglu Kendir A, Basoglu M, Ertekin C. Sexual dysfunction and sympathetic skin response recorded from the genital region in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 742-8.
- Soyer T, Tosun A, Somuncu S, Aydin G, Akman H, Inal E, Kanmaz T, Cakmak M. Electrophysiological evaluation of cremasteric reflex in experimental testicular torsion. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17: 261-5.
- Talas H, Yaman O, Aydos K. Outcome of repeated micro-surgical testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia. *Asian J Androl* 2007; 9: 668-73.
- Tokgoz H, Yaman O, Gulec S, Soyuek S, Sahinli S, Anafarta K. Electrocardiographic abnormalities in patients with organic erectile dysfunction: comparison with an age-matched control group. *Int Urol Nephrol* 2007 Oct 27 [Epub ahead of print].
- Türk G, Ateşşahin A, Sönmez M, Osman Çeribaşı A, Yüce A. Improvement of cisplatin-induced injuries to sperm quality, the oxidant-antioxidant system, and the histologic structure of the rat testis by ellagic acid. *Fertil Steril* 2007 Aug 4 [Epub ahead of print].
- Ustün H, Akgül KT, Ayıldız A, Yağmurdur H, Nuhoglu B, Karagüzel E, Oğuş E, Germiyanoglu C. Effect of phosphodiesterase 5 inhibitors on apoptosis and nitric oxide synthases in testis torsion: an experimental study. *Pediatr Surg Int* 2007 Nov 6 [Epub ahead of print].
- Verit A, Verit FF. FOURNIERS gangrene: the development of a classical pathology. *BJU Int* 2007; 100: 1218-20.
- Verit FF, Verit A. Validation of the female sexual function index in women with chronic pelvic pain. *J Sex Med* 2007; 4: 1635-41.
- Vural F, Cagircan S, Saydam G, Hekimgil M, Soyer NA, Tombuloglu M. Primary testicular lymphoma. *J Natl Med Assoc* 2007; 99: 1277-82.
- Yaman O, Gulpinar O, Hasan T, Ozdol C, Ertas FS, Ozgenci E. Erectile dysfunction may predict coronary artery disease: relationship between coronary artery calcium scoring and erectile dysfunction severity. *Int Urol Nephrol* 2007 Nov 2 [Epub ahead of print].
- Yavas US, Calisir C, Kaya T, Degirmenci NA. A sign of arteriogenic insufficiency on penile Doppler sonography: retrograde flow in penile cavernosal-spongiosal communications. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1643-8.
- Yurdakul T, Gokce G, Kilic O, Piskin MM. Transurethral resection of ejaculatory ducts in the treatment of complete ejaculatory duct obstruction. *Int Urol Nephrol* 2007 Sep 26 [Epub ahead of print].
- Yurtcu M, Gündüz M, Toy H, Günel E. Spermatic cord hydatid cyst: an unusual localization. *J Pediatr Surg* 2007; 42: e15-6.

29 Kasım - 1 Aralık 2007 Lima, Peru	9th Congress of The Latinamerican Society for Sexual and Impotence Research	info@slams2007.org www.slams2007.org
30 Kasım - 1 Aralık 2007 Gent, Belçika	ESHRE Campus 2007 International Conference on Ethics of Stem Cell Research and Moral Responsibility in ART	www.eshre.com
6-9 Aralık 2007 Chicago, ABD	SMS 2007 Fall Meeting	sms@wjweiser.com www.smsna.org
5-7 Ocak 2008 Denver, ABD	34th Annual Conference of the IETS	http://www.iets.org/2008
24-28 Ocak 2008 Bursa	5. Uludağ Üroloji Günleri	Web: www.uludaguroloji.org
3-7 Şubat 2008 Davos, İsviçre	European Urology Forum	www.uroweb.org, E-mail: esu@uroweb.org
7 Şubat 2008 Tahran, İran	Congress on Controversies in ART failure (Anniversary Of Avesina Infertility Clinic Establishment)	Organizer e-mail: Akhondi@avesian.ac.ir ; m_akhondi@yahoo.com Web-site: www.avesina.ac.ir
7-9 Şubat 2008 Malmö, İsveç	Gene, Environment, Lifestyle Interaction and Human Reproduction	Serono Symposia International Via del Pigneto 14 00176 Rome, Italy Fax: +39-06-707015677 E-mail: info@seronosymposia.org
18-20 Şubat 2008 Antigua, Batı Antiller	3rd Bi-Annual Joint Caribbean Infertility Conference 2008 – 'Moving Points in Reproductive Medicine' Moving Points in Reproductive Medicine (Boston IVF & Sims Fertility Clinic Dublin)	www.caribbeanivfconference.com
21-24 Şubat 2008 Tampa, ABD	6th World Congress on the Aging Male	
21-24 Şubat 2008 San Diego, USA	International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Annual Meeting	Website: www.isswsh.org
14 Mart 2008 Londra, İngiltere	Royal Society of Medicine (RSM), Sexuality and Sexual Health Section Meeting: Sex and abuse	www.rsm.ac.uk
26-29 Mart 2008 Milano, İtalya	23. Avrupa Üroloji Kongresi	Web: www.eaumilan2008.org
5 Nisan 2008 Atina, Yunanistan	Basic genetics for ART practitioners ESHRE Campus Workshop	ESHRE Central Office Meerstraat 60 1852 Grimbergen Belgium Tel: +32 (0)2 269 09 69 Fax: +32 (0)2 269 56 00 E-mail: info@eshre.com Web site: www.eshre.com
11-13 Nisan 2008 Singapur, Singapur	2nd Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE2008) & 6th Biennial Meeting of the Pacific Rim Society for Fertility & Sterility (PRFS2008)	Congress Secretariat : Globewerks International 81 Amoy Street #02-01 Singapore 069900 Tel : +65 8123 3249 Fax : + 65 6234 1089 Organizer e-mail: enquiries@aspire2008.com Web-site: www.aspire2008.com
12-15 Nisan 2008 Albuquerque, ABD	ASA 33rd Annual Conference	Web: www.andrologysociety.com
13-17 Nisan 2008 Roma, İtalya	European Federation of Sexology (EFS) Biennial Congress	Web: www.europeansexology.com
6-9 Temmuz 2008 Barselona, İspanya	24th Annual Meeting of the ESHRE	ESHRE Central Office Meerstraat 60 B-1852 Grimbergen, Belgium Tel: +32-(0)2-269.09.69 Fax: +32-(0)2-269.56.00

Gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji üreme felsefesinin kuantum fiziğiyle izahı

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi

“İnsanın en temel çabası yemek, barınak ya da bir eş aramak ya da Disney Dünyası’na gitmek veya daha büyük bir otomobil almak değil tutkularını, içsel arzu ve ihtiraslarını yönetmeye çalışmaktır.”

Hindistan orman bilgeleri (Bhagavad Gita/Upanişad’dan)



Bundan henüz 30 yıl önceydi, ilk tüp bebek dünyaya geldiğinde. Londra’da, Doktor Edwards ve ekibi Louise Brown adlı bebeği bu yöntemle doğurtular. Arkasından mikroenjeksiyon yöntemiyle tek bir

spermin oosit içerisine gönderilmesi takip etti. Bununla da yetinmeyen bilim insanları, cilt hücresinden bir canlı geliştirmeyi başardılar. Öyle bir sınıra geldik ki, sonuçları ne olursa olsun üremeyi sürdürmeye kararlıyız. Bir yandan insan faktörünün çevrede yarattığı kirlilik, diğer yandan genlerin birleşmeleri sırasında ortaya çıkan bozukluklar, üremeye ciddi bir engel oluşturmaya başladı. İşte tüm gayretler, üreme potansiyelimizdeki düşüşe bir çözüm bulmaya yönelmiştir. Nedir bu üreme telaşı? Sadece bilimsel tatmin mi? Sadece yeni bir şeyler keşfetmenin dayanılmaz cazibesi mi? Yoksa, fazla bilincinde olmasak da genlerimizin dayatması mı? Gelişmiş ülkelerin son yıllarda yatırımlarını yönelttikleri en önemli alan uzaya açılma olmuştur. Küresel ısınma, atmosferdeki karbonmonoksit artışı veya ozon tabakasındaki zayıflık insanoğlunu yeni yaşam kaynakları aramaya zorlamakta. Belki ideal bir ortamı Mars’ta bulacağız. Ya da çocuklarımızın dünyası Ay üstünde olacak. İnsanın bugün uzay teknolojisi yardımıyla dünyadan uzaklaşmak istemesi, zorunlu, gelişme mantığına uygun, tutarlı bir kaygı olarak belirmektedir (Ditfurth 2007). Bu zorunluluğun temelinde, genetik materyalimi-

zin varlığını sürdürme dürtüsü yer alıyor olabilir...

İYİ Kİ HİDROJEN İNFERTİL DEĞİLDİ



Evren var olduğunda, üreme de başladı. Evrenin oluşumunda ilk ve tek element Hidrojen’di. Hidrojen atomu çıktığı yerde durmadı, daima bir şeyler yapma gayreti içinde oldu. Hiç kuşkusuz, hidrojenin bir “aklı” olduğunu kastetmiyoruz,

aşırı sıcak ve yoğunluk baskısı gibi çevresel koşulların dayatmasından bahsediyoruz. Hidrojen atomu yıldızların ortasında piştikçe, diğer 91 elementi oluşturdu. Bu temel maddeler de kendi aralarında birleşerek kavrayamayacağımız karışıklıkta inorganik bileşimleri meydana getirdi. Örneğin toprak parçacıkları, bahsettiğimiz inorganik bileşimlerin en ilginçidir.

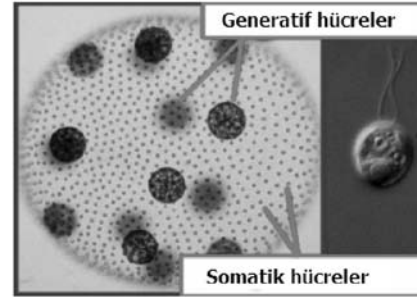
Daha birkaç ay önce, ABD California Üniversitesi’nden biyofizikçi Helen Hansma ve ekibi, yaşamın ilk defa özel bir kristal yapısına sahip mika üzerinde geliştiğine yönelik gözlemlerini yayınladılar. Araştırmacılar, doğadaki ilk biyomoleküllerin, ister RNA isterse proteinler olsun, denizlerde mika minerallerinin ince katmanları arasında meydana geldiğini ileri sürmektedirler. Gerek RNA’daki fosfat gruplarının aralarındaki mesafelerinin gerekse protein ve lipid yüklerinin mika ile olan benzerliklerini de bu görüşlerinde kanıt olarak ileri sürmektedirler. Eğer bu doğruysa, inorganik dünya ile organik dünya arasına bir sınır koymamız oldukça güçleşecektir (Bilim Teknik, 482).

Farklı toprakların farklı kristal yapıları bunlara kendilerine özgü bazı özellikler kazandırmıştır (Ditfurth 2007). Bir kısım kristaloid partiküller, üzerlerinde değişik elementle-

rin yerleşmesine olanak tanıldılar. Bu şekilde özelleşmiş kristaloid maddeler de durmadılar, onlar da rüzgârın ya da akıntıların etkisiyle çoğalma uğraşına daldılar. Çoğalarak yeryüzüne dağıldılar. Teşkil ettikleri çatı üzerinde birleşen elementler ilksel organik moleküllerin de temelini oluşturdu. Neticede ilk aminoasitlerin ortaya çıktığını, bunların da ilk nükleik asitleri, yani RNA'yı oluşturduklarını son yıllarda yapılan araştırmalardan öğreniyoruz. Artık bir "RNA Dünyası" ile karşı karşıyayız. RNA molekülleri de durmadı, sürekli çoğaldı. Etraflarını bir membranla çevrelediklerinde ilk hücre de belirmiş oldu. Arkasından DNA'nın ve enzimlerin gelişmesi izledi. Hücre yapısı sayesinde DNA'lar, o zamana kadar elde ettikleri deneyimleri sadakatle depolayarak, milyonlarca yıl sırlarını kuşaktan kuşağa aktardılar (Aydos 2007).

Günümüzden yaklaşık 1 milyar yıl önceydi, ilk ilksel çok hücrelilerin ortaya çıkışı. Bu hücrelerin birbiriyle olan ilişkilerini koparmadıklarını ve son derece düzgün bir hiyerarşi içerisinde çoğalmalarını sürdürdüklerini, günümüzde spermatogenezde de hayretle gözlemlemekteyiz. İlk gerçek çok hücreli, meşhur "Volvox"lardır. Gerçekten de Volvox, her bakımdan hakiki bir çok hücreli, yüksek gelişmişlik düzeyini temsil eden ilk organizma tipidir (Star 2006). Neredeyse "birey" sıfatı yakıştırılabileceğimiz bir canlıdır. Üreme telaşı içerisinde yeryüzü, erkek-dişi gametler ile ilk defa Volvox'larda karşılaştı. Yaşam bu seviyede de durmadı, çoğalma devam etti. Sudan karaya çıktı, sıcakkanlı yaşama geçti. Daha sonrası herkesçe biliniyor: Memeliler ve insan. Ama canlılık temel dürtüyü daima üremede buldu. Üredikçe, değişen çevre koşullarına uygun genetik materyal taşıyan yavrular ortaya çıktı. İşte ancak bu yavrular sayesinde ki, o tür, halen varlığını sürdürebilmektedir. O halde varlığın kaynağı, üremedir diyebiliriz.

Üremenin ne kadar önemli olduğunu anlamak için, yine Volvox'lara bakmak yeter. Bu organizmanın hücrelerinin hepsi değil, sadece bir bölümü kendini izole edip, üremektedir (Şekil 1). Çok az sayıdaki bu hücreler Volvox küresinin arka kısmında bir bölgede ortaya çıkarlar. Artık, diğer kısımlardaki hücreleri "beden" olarak kabul edebiliriz. Bu organizma çoğalmaya başlayınca iç yüzeyindeki üreme hücreleri çoğalarak yerlerinden ayrılır ve koparak hücre kolonisinin ortasına düşerler. Ana küre patlayıp ölünce de, içeride birikmiş yavru hücre kümeleri özgürlüklerine kavuşarak, yeni bir kuşak yapmak üzere doğayla

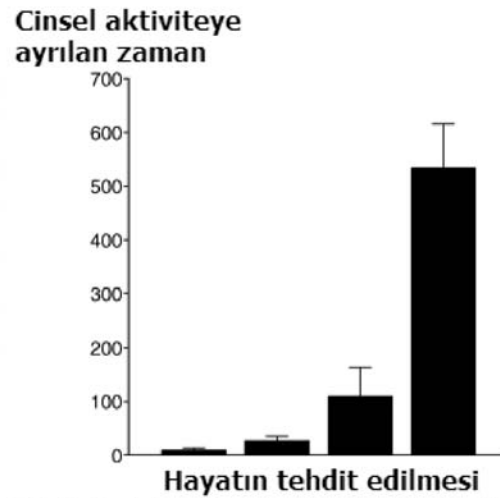


Şekil 1. Volvox kolonisinde iki tip hücre bulunur: gametlere farklılaşacak olan generatif hücreler ile somatik hücreler.
<http://www.botany.hawaii.edu/faculty/webb/BOT311/Chlorophyta/Chlorophyta-4-00.htm>.

buluşurlar. Neticede beden ölmüş, gametler ise hayatlarına devam etmiş olurlar. Biraz daha açarsak, gametlerdeki genetik materyalin, yani DNA'mızın, aynen milyonlarca yıldır süregeldiği şekilde, varlığını sürdürmeye devam ettiğini görürüz. Bizim de, vücudumuzu oluşturan sayısız hücreden sadece üremeye hizmet eden hücreler, en azından potansiyel olarak ölümsüzdürler. Bir bakıma "ölüm pahasına üremeyi tercih etmişiz".

ÜREME FELSEFESİNE GİRİŞ

Hiç kuşkusuz DNA "ben üreyeceğim, şimdi gidip kendime uygun bir eş bulayım" demez. Ama şimdi anlıyoruz ki, DNA bir çoğalma dürtüsü taşımakta. Öyle bir dürtü ki, ölümden bile güçlü (Şekil 2)!



Şekil 2. *Tenebrio molitor* a dı verilen böcekler, immün sistemleri bozulduklarında, yani ölüm kapıyı çaldığında, salgıladıkları feromonlarla dişileri kendilerine çekerler. Ölmeden önce, neslini korumanın son gayreti (Sadd 2006).

Çoğalma dürtüsünün var olduğu, çok eskilerden beri bilinen bir gerçektir. Filozoflar bu dürtünün altında bir çeşit “irade”nin bulunduğunu savunurlar. İrade; varolma isteği, iyi ve sağlıklı olma isteği, hayatta kalma isteğidir (Atayman 2006). İrade bütün varlıkların içindeki ilk temel kuvvettir ve ağırlık, yer çekimi kuvveti gibi, üreme dürtüsü olarak kendini gösterir, yeni bir canlı vücuduyla kalıtılmak!. Dolayısıyla irade, beden aracılığıyla fenomenleşir. Schopenhauer’e göre bedenin parçaları da, iradenin varlığında ortaya çıkan temel istek ve arzulara tamamen uyum zorundadır; bunlar iradenin görünür ifadesidirler. İşte, genital organlar da nesneleşmiş üreme dürtüsüdürler. İnsanları tekleştiren ortak özellik, onların irade’nin doğrultusundaki istekleri, istemeleridir.

O halde irade, bütün canlıları birleştirdiğine göre, evrenin özü, bir bakıma temel ilkesi olma durumundadır. Claude-Adrien Helvetius (1715-1771), insanı doğal bilimlere dayanarak analiz etmiş ve “amaca yönelik bir güdü” teorisinden bahsetmiştir. O’na göre canlıların öz-çıkarları, hayatlarında bir itici güç olmaktadır. Eduard Zeller, bedenimizin ağırlık noktasında varolma, rahat ve iyi olma isteğine, bütün canlıları birbirine bağlayan açlığa ve ağırlığa dikkat çekerek “içimize bakacak olursak, kendimizi orada hep ister halde, yani irade olarak buluruz” der (Zeller 1873). Kant’a göre de, deneyimlerimizi düzenleyen ve yapılandıran mekanizmanın kendi içimizde bulunması zorunludur. Yani, içimizden gelen bir uyarım, buna dürtü diyebiliriz, bedenin çalışmasında söz sahibi olmakta. O’na göre deneyimimizi düzenleyen bu mekanizma, bizzat bizim kendimizden kaynaklanmakta olup, evrensel olarak geçerli ilkelere tabidir (Skirbekk 2006). İrade (istek) ise, görünürdeki dünyanın özüdür. İrade bedenimizle özdeşdir, “Beden ve irade aynı şeydir”. Neticede, irade bedendir. Yıllar önce felsefi olarak tanımlanan bu düşünceyi günümüz biyoloji kalıpları içerisinde yorumlarsak, dürtülerimizin oluşturduğu isteklerimizin gerçekte bedenimizin gereksinimlerinden kaynaklandığı sonucuna varırız. Platon da idea adını verdiği kavramını olguların ardındaki nitelik şeklinde tanımlayarak, idea’ları görünürleşmiş nesnelerin gerisindeki ilkesel nedenler olarak kabul eder (Atayman 2006). Tıpkı irade gibi. Fenomenler, yani görünür dünya, ideaların görünürleşmiş halidir. Bedenin içindeki iradeyi biz doğrudan “isteyen” şey olarak yaşarız. Öyleyse beden, mekan ve zaman içerisinde nesneleşmiş iradeden başka bir şey değildir. Schopenhauer’e göre hayatın

söz konusu olduğu yerde irade’nin en yoğun ve güçlü dışavurumu üreme dürtüsüdür.

Üreme dürtüsü, bireysel ölümü, “tür” içinde varlığını sürdürerek yenmiştir. Aynen şekil 2’de ifade edildiği biçimde canlı, kendini ayakta tutmak için uğraştığı anda, üremeye, türünü koruyup sürdürmeye çalışır. Nasıl bilgi beynimizde toplanıyorsa, cinsel dürtümüz de iradenin esas hedefi olan genital organlarımızda odaklanmıştır. Aşk, sevdâ, sevgi, tutku, bunların hepsi, doğanın türü koruyup sürdürme konusundaki ısrarı doğrultusunda insana içgüdü üzerinden verdiği yanılsamalardır. MÖ 500’de yaşamış olan Parmenides’in dediği gibi, “Esas olan akıldır, duyularımız bizi aldatır”. Herkes, kendinde eksik olanı sever. Türün ideal tipinden bireysel sapmaları önlemek için, uygun olduğunu sezdiğimiz partneri seçerek düzeltmele-re, islahlara gideriz. En erkek adam en dişi kadını arayacak ya da bunun tersi olacaktır (Atayman 2006). Çünkü türü koruyup sürdürmek isteyen yaşama iradesi, bunu böyle düzenlemiştir. Doğa kendi amacını birey üzerinden gerçekleştirmek için önemli bir hile seçmiş, kadını güzleştirme yolunu bulmuştur. Karşı cinslerin birbirlerine çekici görünmelerindeki temel ilke, işte doğanın kendini geliştirme hedefidir. Bu görüşe göre bireyin kendisi için değerli ve önemli olarak algıladığı şey, aslında tür için değerli ve önemli olandır. Bir bakıma cinsler arasındaki sevgide tek tek bireyler türün bir aleti konumuna düşmektedirler. Tür ise, ortak genetik materyali taşıyan canlılar topluluğu ola-

İlginçtir, son yıllarda evreni oluşturan atom-altı parçacıklar yerine “sicim kuramı” fikri tartışılmaya başlandı. Bu kurama göre temel nesneler nokta şeklinde parçacıklar olmayıp, tıpkı sonsuz incelikte bir sicim parçası gibi, uzunluğundan başka boyutu olmayan şeylerdir (Hawking 2005). Güneş ve dünyadaki parçacıklar arasında adeta bir ağ yapısı kurarlar. Daha da ilginç, John Bell (1928-90) tarafından ispatlanan “parçacıkların birbirinden haberdar olma” kuramıdır (Gribin 2005). Buna göre, bir atom iki adet foton parçacığı fırlattığında, başlangıçta, herhangi bir gözlem yapmazsak her ikisi de aynı özelliktedir, örneğin yüksüz, ya da diyelim “renksiz”. Ama parçacıkların yükü nedir, ya da rengi nedir diye bir ölçüm yaptığımızda, bir parçacığa bakıp “kırmızı” olarak görürsek, diğer parçacık otomatik olarak “sarı” renk edinir. Einstein bunu “ürpertici uzaktan etki” olarak tanımlamıştır. Oysa kırmızı parçacık diğer parçacığa “sarı ol” diye bir ışın ya da sinyal göndermiyor. Demek ki, bilmediğimiz bir “nesnelerin parçacıkları arasında haberleşme” mevcut. Her ne kadar kuantum fiziği bu olayı parçacık-dalga fonksiyonu ile açıklamaya çalışırsa da, bunu kavrayabilmemiz için daha uzun bir süre olduğunu kabul etmeliyiz.

rak düşünülebilir. Pekiyi o halde, genler arasında bir çeşit etkileşim mi var da, bireylerde ortak bir davranış ortaya çıkmakta?

Buraya kadar sadece tür kapsamında eşler arasındaki bağlayıcı unsurları düşündük. Doğa olarak baktığımızda ise çok sayıdaki türler arası ilişki ön plana geçer. Özgür olan, bir bütün olarak dünya iradesidir. Dünyalar arasındaki ilişki ise bizi evrensel bir düzene götürür. Aynı irade hem beden içerisinde ifade bularak dünyayı tekleştirirken (birleştirirken), bir yandan da evrenin düzenini sağlamaktadır. Bir bakıma irade doğadır, yani fiziktir. Eski Yunan filozoflarının bu konuda ilginç çıkarımları olmuştur: “Doğanın sonlu çıkarımları içerisinde farklı yaşam formları ve çevre arasındaki pozitif etkileşim, sonlu ve uyumlu bir bütün olarak cosmos yani evreni meydana getirir”. Pierre Cabanis, Claude Helvetius gibi çoğu fizyolojist materyalist insanın içindeki ahlaki yanın, fiziksel yanın farklı bir biçimi olduğunu savunurlar. Buna karşı çıkan, Aurelius Augustinus gibi düşünürler ise, ahlaki olanın maddi olandan bağımsızlığını göstermeye çalışmışlardır. Diğer yandan Kant, tüm insanların aynı temel “formlara” sahip olduğunu, dolayısıyla her tür bilginin tüm insanlarda bu formlar tarafından şekillendirilmek durumunda olduğunu benimsemiştir. Buna göre temelde formlar evrensel olarak geçerli ve gereklidir. Daha yakın tarihli bir düşünür olan Ernst Bloch (1885-1977), iradenin, dış dünyaya ait deneyimler içerisinde madde olarak karşımıza çıktığını savunur ve devamında maddenin de iradenin nesnelleşme basamakları içerisinde farklılaştığını ileri sürerek, iki kuramı adeta birleştirir (Atayman 2006, Skirbekk 2006). Başta üreme olmak üzere, dürtülerin oluşturduğu iradenin etkisinde kalarak yaşıyorsak, bunun anlamı, inorganik dünyanın organik dünya üzerinde yaptırımları var demektir.

İnorganik dünyada irade gelişirken başlangıçta amacı belirsiz bir dürtü olarak karşımıza çıkar. Her erkek hayvanın, çok sayıda dişi ile çiftleşerek, genlerini daha fazla yayması gibi. Daha sonraki evrelerinde irade kendini daha bireyselleştirir, nesnelleştirir. Erkeğin dişi ararken seçici davranmaya özen göstermesi ya da, bitkilerde dışarıdan gelen uyarımların karanlık, sürükleyici güçler durumunda olması gibi. Burada neden olmaksızın uyarım hâkimdir. Hayvanlarda ise tek başına uyarımları bekleyerek ihtiyaçlar giderilemez. Çünkü bireyler arasında bir rekabet başlamıştır. En basitinden, mevcut besin dağılımının paylaşım mücadelesi başlamıştır. Artık davranışlar ortaya çıkar.

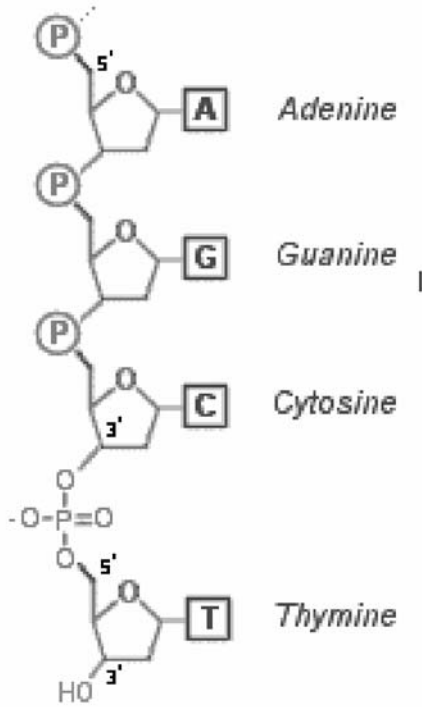
Davranışları ise kazanılan bilgi ile şekillenen zeka yönlenir. Hayatta kalma mücadelesinin aracı bundan böyle zeka olmuştur. Sadece dürtülerin şekillendirdiği irade değil, bireylerin yarattığı tasarımlar da belirmeye başlar. Soyut kavramlarla işlem yapma yeteneği, yani akıl, zorunlu olarak ortaya çıkmıştır. Aklın ve soyut davranış nedenlerine göre eylem yapabilme imkânının ortaya çıkmasıyla birlikte salt iradeye bağlı, dürtülere göre yaşamının o güven verici dünyasından da artık uzaklaşmaya başlanılmıştır. İnsanda olduğu gibi hayvanda da zeka iradenin hizmetinde görev yapar (Skirbekk 2006, Atayman 2006).

Güncel faaliyetlerimiz aslında beynimizin faaliyetleridir, ama yine de neticede iradenin etkisinde kalır. Bu felsefeye göre beden, dürtülerin, iradenin bir eseridir. Beden, iradedir. Kant’ın doğadaki nesnelerin birlik ve bütünlüğünü dayandığı temel ilke olarak kabul ettiği zihinsel faaliyetler, Schopenhauer tarafından beden ile ilişkilendirilmekte, bir bakıma maddileştirilmektedir. Empedokles’e (MÖ 492-432) göre yaşam 4 temel unsur (o dönemde bunlar ateş, hava, su ve toprak olarak adlandırılıyordu) ve bunları birbirine bağlayan 2 kuvvet (ayırıcı ve birleştirici) üzerine inşa edilmiştir. Aslında kuvvetin iç özü iradedir. Canlılar dünyasının gelişimsel sürecine baktığımızda bunu daha net anlayabiliyoruz. Önce, dürtülerin yönlendirdiği istekler, yani irade vardı (Atayman 2006). Daha sonra bilinç ortaya çıktı. Çünkü insan önce ister, sonra bu isteğini fark ederek bir çözüm arar, yoksa gördüğü bir şeye bakarak içinde bir istek uyandırmaz.

Felsefi olarak madem ki hayatın söz konusu olduğu yerde irade’nin en yoğun ve güçlü dışavurumu üreme dürtüsüdür ve irade de evrensel bir tekliktir, bu durumda insandan yola çıkarak evrensel bir üreme felsefesinin bilimsel yorumu nasıl olabilir? Hepimiz biliyoruz ki canlılar hücrelerden meydana gelmiştir. Hücreler ise nükleik asitlerden oluşmuş bir genetik malzemeye sahiptir. O halde isteklerimizi yönlendiren, yine genetik materyallerimiz, yani DNA’mızdır. DNA’nın bilinci olamayacağına göre, dürtülerimizi, yani irademizi yönlendiren mekanizma ne olabilir?

DNA ÜREMEYE MECBURDU

DNA’mız aynen bir iplik gibi, birbirlerine fosfatlar ile bağlanmış nükleotidlerin yapmış olduğu zincirinden oluşur. Bir nükleotid ise bir baz ve buna bağlı şekerden (de-



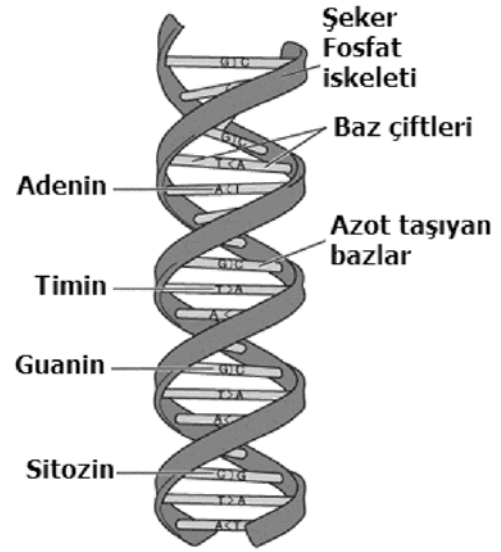
Şekil 3. DNA'yı oluşturan bir nükleik asit zincirinde, en dışta fosfatlar ve şeker bulunurken, ortada bazlar yer alır.

oksiriboz) meydana gelmiştir. Bazlar; adenin (A), sitozin (C), guanin (G) ve timin (T)'dir (Şekil 3) (Star 2006).

Bir nükleik asit zinciri daha sağlam kalabilmek için, ikinci bir nükleik asit zinciri ile sarmaş dolaş halde yaşar. Böylelikle dış şartlara rahatça göğüs gerer. Biz buna DNA çift sarmalı adını veriyoruz. Sarmal yaparlarken A daima T ile, G ise daima C ile karşı karşıya gelir. Burada bazlar aynen bir mknatis gibi davranarak, kendilerine en uygun baz ile ortaklık kurarlar. Örneğin C nukleotidlerinden oluşmuş bir zincir düşünelim. İçinde 4 nukleotidi de barındıran bir havuza konduklarında, C'ler hemen G nukleotidlerini bularak, kendilerine bağlarlar. İşte ilginç olan budur. Yani neden bir Sitozin bazı ortamda bulunan diğer moleküllerle değil de illa ki Guanin bazı ile birleşiyor?

Neden DNA, DNA oldu?

Bu noktada canlılığı başlatan bu ilginç molekül eşleşmelerinin mekanizmalarını incelemek gerekir. Çünkü Sitozin Guanin ile birleşme, bizlerde olamazdı. Zamanında ortamda birçok değişik molekül vardı. Örneğin metan, karbondioksit vb. Ama Sitozin bunları değil, Guanin'i tercih etti. İyi ki tercih etti, aksi durumda yaşam başlamayacaktı, ya da şimdikinden çok farklı bir şekilde olacaktı.

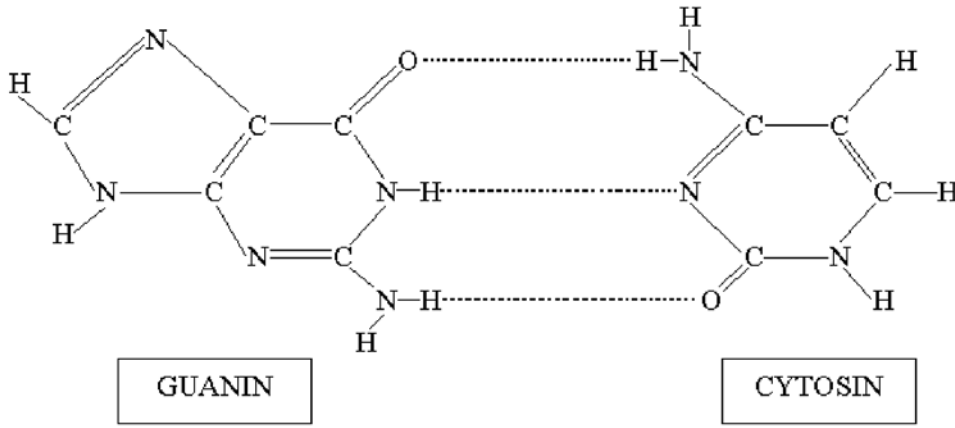


Şekil 4. İki nükleik asit zincirinin oluşturduğu DNA sarmalı.

Acaba Sitozin Guanin ile birleşmeye mecbur muydu? Aşağıdaki satırlarda gerçekten de, Sitozinin Guanin ile, Adenin de Timin ile birleşmeye mecbur olduklarını göreceksiniz. Aslında mecbur olmayabilirlerdi de, belki başka bileşikler de oluştu zamanında, ama en elverişli olanı ya da işe yarayanı A-T ve G-C çiftleriydi. Sonuçta da sadece bu çiftler ayakta kalabildi ve DNA şeklinde günümüze kadar ulaşabildi. Şimdi, DNA'yı oluşturan bir nükleik asit zincirine yakından bakalım.

DNA'da iki nükleik asit zinciri birbirine, zincirin orta kısmında yer alan bazlar aracılığıyla bağlanırlar. Bazlar ise dış kısımlarında bir şeker molekülüne bağlıdır (Şekil 4). Şeker molekülleri de aralarına fosfatı alarak birbirlerine tutunurlar. Demek ki DNA'nın oluşmasında 1) Karşılıklı bazlar arasında bağ (hidrojen bağı) oluşacak, 2) Bazlar da altlarındaki diğer bazlara (Van der Waals bağları) bağlanacak, 3) Bazlar şekere (kovalent bağ) bağlanacak, 4) Şeker fosfata bağlanacak, nihayet 4) fosfatlar da hemen komşuluğundaki diğer nükleotidin şekerine (kovalent bağ) bağlanacak. İşte, bazın karşılığı olan baza, bunun da şekere ve şekerlerin de fosfata bağlanmaları için kritik noktasını teşkil eder. Bu bağlantılar tesadüfen olmaz, bazı doğa kuralı sayesinde gerçekleşmektedirler. Nedir bu doğa kuralı?

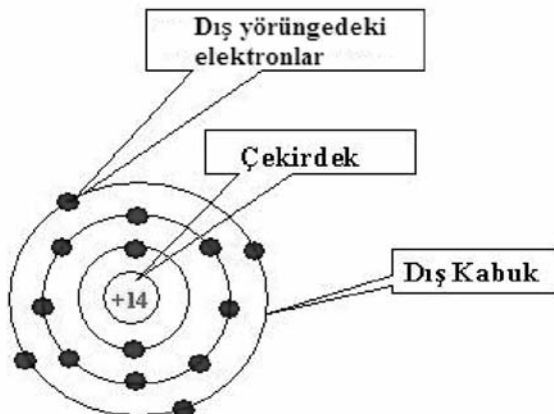
Sitozin neden illa ki Guanini seçer? Çünkü Sitozini oluşturan atomlar sadece ve sadece Guaninin atomları ile bağ yapabilir, diğer moleküllerle değil! Şekil 5'de bir guanin ve bir sitozin molekülünü görüyorsunuz. Neden bu



Şekil 5. DNA'da 4 adet baz bulunur. Adenin (A), Timin (T), Guanin (G) ve Sitozin (C). C ve T pirimidin adını alırlar, çünkü diğerlerinden farklı olarak 6 karbon taşırlar. A ve G ise 6+5 karbon içeren 2 halkadan meydana geldikleri için pürin ailesi adını alırlar. Guanin ve sitozin bazları arasında, bir çekim doğar ve iki baz birbirine bağlanır. Buna hidrojen bağı adı verilir. Sitozinin üstteki hidrojeni, guaninin oksijeni ile; yine sitozinin ortadaki azotu, guaninin hidrojeni ile, ve de sitozinin altta gördüğünüz oksijeni, guaninin hidrojeni ile bağlanmışlardır.

moleküller azot (N), karbon (C), oksijen (O) ve hidrojen (H) olmuşlar, neden bu atomlar bu şekilde bir araya gelmişler, şimdilik bir kenara bırakıp, konumuza devam edelim. İleride bunun da açıklamasına döneceğiz.

Şekle dikkat ederseniz, iki molekül 3 noktadan birbirlerine bağlanmışlar: İki yerde oksijen (O) ile azot (N) atomları aralarına bir hidrojen (H) alarak birbirlerine bağlanırken, bir tanesinde iki azot (N) aralarına hidrojeni alarak bağlanmışlar. Her 3 bağlantıda da hidrojen atomu aracılık, ya da tutkal vazifesi görmüş. Biz buna "hidrojen bağı" adını veriyoruz. İşte, DNA'da bazlar birbirlerine hidrojen bağları aracılığıyla bağlanırlar. Nedir bu hidrojen bağı?



14 elektrona sahip silikon atomu

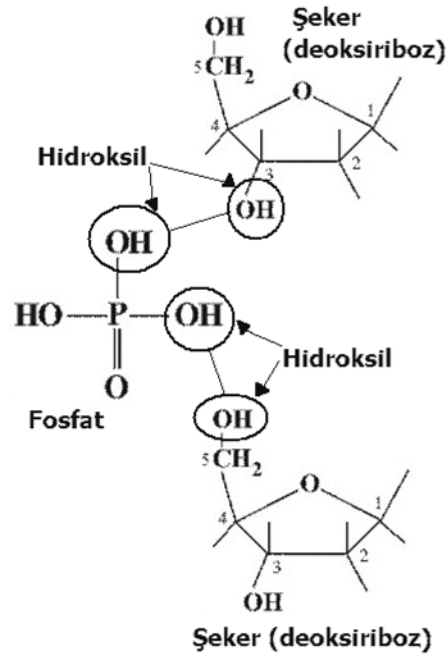
Şekil 6. Bir atom, ortada çekirdek ve etrafında dönen elektronlardan oluşur. En iç yörüngede kural olarak 2 elektron taşıyabilir. Geri kalanları, bir dış yörüngeye yerleşirler. En dış yörüngesinde ise daima 8 elektrona sahip olmak ister. <http://www.antrak.org.tr/gazete/061998/sahin.htm>

Önce neden karbon, azot ve oksijeni de yanına alarak, örneğin Guanini yapmış, bunu analiz edelim (Şekil 6). Bilindiği üzere, Guanindeki oksijenin dış yörüngesinde 6 elektron vardır ve kural olarak bunları 8'e tamamlaması gerekir. Bu nedenle de 2 tane daha bulmak için aranır. Yakınında karbon varsa, hemen bunun 2 elektronunu ortak kullanmaya başlar. Gerçekten de, guanine bakarsak, karbon atomu ile iki adet bağ yaptığı görülür. Bunun anlamı, oksijenin dış yörüngesindeki 6 elektronunun yanına, karbondan 2 adet elektron daha almış olduğudur. Daha doğrusu karbonun 2 elektronunu ortak olarak kullanır. Bu şekilde elektronların ortak kullanılmak üzere iki atomun birbirlerine bağlanmasına "kovalent bağ" adı verilir. Bu durumda oksijen dış yörüngesini 8'e tamamlamıştır ama fazladan da 2 elektron almıştır. Elektronlar negatif yüklüdür. Bu durumda oksijen fazladan 2 adet negatif yük almış olur, yani elektronegatif hale gelir. Oksijenin negatif yüklü hale gelmesi önemli bir özellik kazandırır, çünkü etrafında pozitif yüklü bir hidrojen varsa, hemen onu tercih ederek, yanına yaklaşır. Aşağıda göreceğimiz gibi, bir "hidrojen bağı" oluşturarak, birbirlerine bağlanırlar.

Gelelim hidrojen bağına. Hidrojen bağı, zayıf bir bağdır, yani kolaylıkla yıkılabilir. Böylelikle DNA'nın kendini eşlemesi, yani çoğalması da kolay olur. Şimdi DNA'daki bir bazı düşünelim, örneğin Timin. Timindeki azot (N) toplam 7 adet elektrona sahiptir. Bunun ikisi kural olarak 1. yörüngede yer alırken, geri kalan 5'i en dış yörüngeye oturmuştur. Yine doğanın bir kuralı olarak, atomlar dış yö-

rüngelerini 8'e tamamlayıp, kararlı hale gelmek isterler. Bu nedenle hemen etraflarında başka atomlar ararlar. Timin'in azotu da, yine kendisi gibi kararlı hale gelmek isteyen 2 tane karbon atomu ve 1 hidrojen bulur. Her bir atomun dış yörüngelerindeki birer elektronu ortaklaşa kullanarak, dıştaki elektron sayısını sekize tamamlamış, böylelikle de kararlı duruma geçmiş olur. Azotun dış yörüngesindeki elektron sayısı (5), hidrojeninkinden (1) çok olduğu için, elektronegativitesi de çoktur. Yani azot negatif yüklüdür denilir. Bu durumda hidrojene pozitif demek kalıyor. Şimdi böyle (+) yüklü bir hidrojen kuvvetle, negatif yüklü bir atom arar. İlginç olanı, bu şekilde ortaya çıkmış durumlarda hidrojenin sadece ya azot (N), ya hidrojen (H) ya da oksijen (O) aramasıdır. İşte en kolay elde edebileceği, tam karşısında duran Adenin bazıdır. Çünkü bunun da azotu, karbon atomlarının 3 elektronunu ortak kullanarak, dış kabuğundaki sayıyı 8'e çıkarmıştır. Ama aynı zamanda azot, negatif yüklü hale geçmiştir. İşte adenin ve timin aynı ortamlardaysa, Timin'in pozitif yüklü hidrojeni ile Adenin'in negatif yüklü azotu, birbirlerini çekerler. Neticede, başkaları değil, sadece ve kaçınılmaz şekilde Adenin ile Timin birbirlerine bağlanmış olurlar. Tabii, adenin ve timin arasında bir değil, 2 adet hidrojen bağı oluşur. İkincisi, hidrojenin oksijen ile yaptığı bağlanmadır.

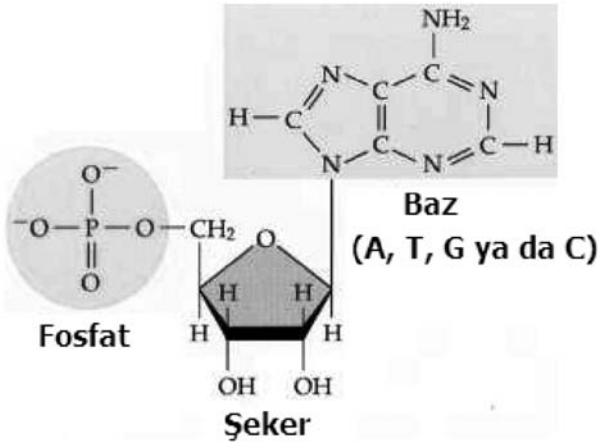
Şimdi Sitozin'e bakalım (Şekil 5). Üstteki azot (N) atomu, dış yörüngesindeki elektron sayılarını 8'e tamamlamak için, 2 adet hidrojen (H)'in dış yörüngesindeki elektronları ortak kullanarak, o da kovalent bağ yapar. Hidrojenin zaten 1 elektronu vardır ve bunu da azota, ortak kullanım için vermiştir. Yani, 1 elektronunun negatif yükünden mahrum olmuştur, neticede elektronegatifliği azalmış, karşılığında pozitifliği artmıştır. Eğer bir atomun elektronları az ise, kovalent bağ yaptığında, elektronu daha fazla olan atomun elektronunu almış olmaz, aksine kendi elektronunu vermiş olur. Bu nedenle negatifliği azalır, pozitifliği artar. Karşısındaki atomun ise, elektronu daha fazla kullanması nedeniyle negatifliği artmış olur. Sonuçta, sitozinin hidrojeni elektropozitif, guaninin oksijeni ise elektronegatif hale gelir. İşte bu durumda, yukarıda izah ettiğimiz mekanizmayla, elektronegatif oksijen, otomatik olarak, elektropozitif hidrojen tarafından çekilir, ve birbirlerine sıkıca tutunurlar. Daha önceden tanıdığımız "hidrojen bağı" karşımızda. Benzer mantık ile, guanin ve sitozin arasındaki diğer 2 hidrojen bağının da nasıl oluştuğunu böylelikle kavriyoruz.



Şekil 6. Fosfat molekülü ortada bir fosfor (P) atomu ve bunun etrafında dizilmiş 4 oksijen (O) atomundan oluşur. Oksijen atomlarından üçü ise birer hidrojen (H) bağlayarak, hidroksil (OH) kökü oluşturur. Üstteki şekerin 3 numaralı karbon (C) atomuna bağlı OH kökü, fosfatın OH kökü ile kovalent bağ yapar (fosfodiester bağı). Benzer şekilde, alttaki şekerin 3 numaralı karbonuna bağlı OH kökü de, fosfatın bir diğer OH kökü ile kovalent bağ oluşturur. İki OH birbirine bağlanırken (OH + OH), hidrojenlerden 2 tanesi, bir oksijen atomu ile birleşerek su (H₂O) yapar, bu su da atılır. Fosfat ile şeker arasında sadece 1 oksijen kalmış olur.

KARBONUN SIRRI

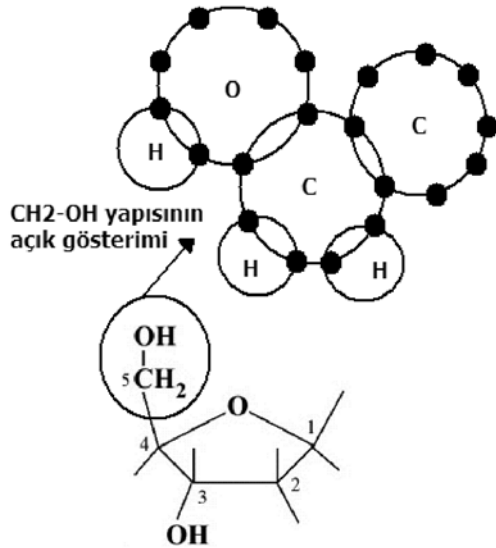
Canlı organizmaların yapısındaki kimyasalların birçoğu karbon elementi içerirler. Çünkü karbon elementi büyük, karmaşık ve çok çeşitli moleküller oluşturabilme yeteneği ile diğer elementlerden ayrılır. Bu moleküller çeşitlilik sayesinde ki, Dünya üzerinde çok çeşitli organizmalar evrimleşebilmişlerdir. Canlı maddeyi cansızdan farklı kılan proteinler, DNA, karbonhidratlar ve diğer moleküllerin tümü karbon atomlarından oluşmaktadır. Bu bileşiklerdeki karbon atomları, birbirlerine ve diğer elementlerin atomlarına kolaylıkla bağlanabilir. Her ne kadar canlıyı oluşturan moleküller genelde hidrojen, oksijen, azot, kükürt ve fosfordan oluşmuşsalar da, biyolojik moleküllerdeki çeşitliliğin asıl sorumlusu karbondur. İyi ki karbon var! Çünkü, saydığımız bu 5 element az sayıdaymış gibi görünmekle birlikte, karbon o kadar çok çeşitte bileşik oluşturabilir ki,



Şekil 7. DNA'yı oluşturan 2 nükleik asit zincirinden birinde, fosfat, şeker ve bazın birbirine bağlanmış son şekli. Dikkat edilirse, fosfatın OH ucu ile şekerin OH ucu birbirlerine kovalent bağ yaptıkları zaman, 2 H ve 1 O su oluşturarak kaybolmuşlar.

Dünya'daki sonsuz çeşitlilikte organik molekül ortaya çıkabilmiştir.

Bir atomun elektron düzeni, diğer atomlarla oluşturacağı bağların sayısını etkileyen esas unsurdur. Karbonun toplam 6 elektronu vardır: 2'si ilk yörüngede, diğer 4'ü ise dıştaki yörüngesinde döner durur. Yani, 8 elektron

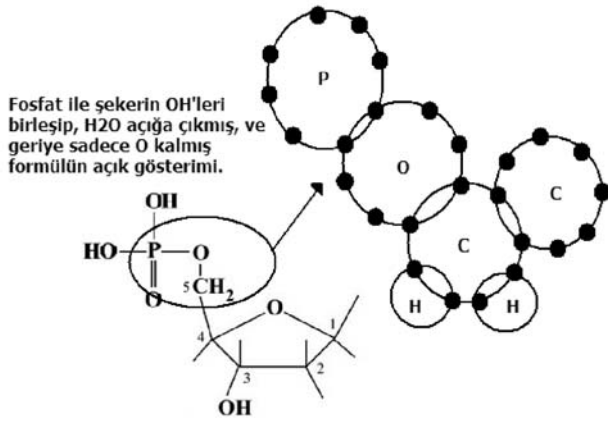


Şekil 8. DN A'daki deoksiriboz şekerinin 5 numaralı karbon atomuna bağlı 2 adet H ve 1 adet OH kökü vardır. Bu atomların hepsi de dış yörüngelerindeki elektron sayılarını 8'e tamamlamak isterler. Bunun için birbirleri ile mecburi bir evlilik yapmışlardır. Hidrojenin sadece 1 elektronu olduğu için, dış yörüngesinin bir olması, ona yeter.

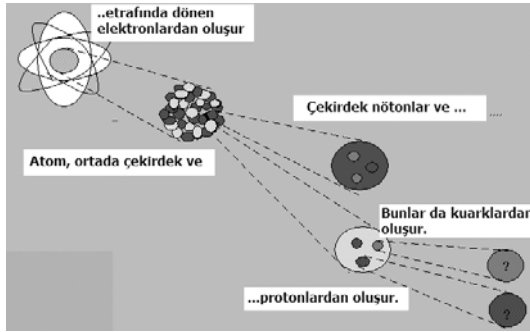
içermesi gereken dış yörüngesinde sadece 4 elektron taşır. 4 elektron, ortada bir sayıdır. Ne başka atomlara bu elektronları verebilir, ne de başka atomlardan koparak elektron alabilir. Bunun yerine diğer atomların elektronlarını ortak kullanarak, dış yörüngesini stabil bir durumda, 8 elektrona tamamlayabilir. Neticede 4 kovalent bağ yaparak, kendini doyurur ve rahata erer (Sekmen 2006).

İşte, karbonun bu derece büyük ve karmaşık moleküller oluşturabilme yeteneği, 4 tane valans elektronuna sahip olmasıdır. Başka bir deyişle, karbonun elektron dizilişi, onun diğer elementlerle kovalent olarak uyumlu olmasına olanak verir. Bir karbon atomu bir oksijen atomu ile, oksijenin 2 elektronunu ortak kullanırsa, dış yörüngesindeki 4 elektron sayısını 6'ya çıkarmış olur, ve oksijen dış yörüngesini 8'e tamamlayarak rahata erer. Eğer karbon ikinci bir oksijenin 2 elektronunu da ortak kullanmak üzere kiralarsa, toplam 8 elektrona ulaşmış olur ki, buda onun kararlı hale geçmesine yeter, ikinci oksijen de zaten bu yolla kararlı olmuş olur. İşte, karbon daima 2 oksijeni bağlayarak huzur bulur, aynı zamanda bağlandığı 2 oksijeni de huzura erdirir. Aynen guanin ve sitozindeki oksijen ve karbonlarda olduğu gibi. Ama sadece 2 oksijen bağlayan karbonun oluşturduğu karbondioksit (CO_2), hidrojen içermediğinden organik kabul edilmez. Ancak hidrojen bağ yapıp, yapısına hidrojeni de katarsa organik olma hakkı kazanabilir, aynen DNA'da, guanin ve sitozinin hidrojen bağ yapmakla organik olma hüviyeti kazanmaları gibi!

Gelelim, nükleik asitlerin enine değil de, boyuna uzamalarına (Şekil 7). Boyuna uzama, iki nükleotidin alt alta birbirlerine bağlanmalarıdır. Bu bağlanma iki şeker molekülünün, bir fosfat molekülü aracılığıyla tutunmasıyla gerçekleşir. Aynen G ve C arasında olduğu gibi burada da kovalent bağlanma söz konusudur. Yani, üstteki nükleotidin şekerinin bir hidroksil (OH) grubu, alttaki nükleotidin şekerinin OH grubuna, fosfat aracılığıyla kovalent bağ yaparak bağlanır (Şekil 8,9). Fosfat molekülü bir fosfor atomu ve etrafında, fosfatın dış yörüngesindeki elektronları ortak kullanmak üzere bağlanmış 4 oksijenden oluşur. Oksijenlerden 3 tanesi, dış yörüngelerindeki birer elektronlarını hidrojenin bir elektronu ile ortak kullanarak fazladan 3 elektron kazanmış olur. Böylece, oksijen (O) ve hidrojen (H) birlikte hidroksil grubunu (OH) oluşturur. İşte bu OH gruplarının içindeki oksijen (O) de, dengeli hale geçebilmek için, bir diğer OH 'nin oksijeni ile bir elektronunu paylaşır. Bu paylaşma neticesinde nükleotidler birbirlerine



Şekil 9. DNA'daki şekerin fosfata bağlanması. Fosfat da, fosfatın oksijeni de, şekerin karbonu da, dış yörüngelerindeki elektronlarını, ne yapıp yapıp, 8'e tamamlamışlar.



Bir atomun yapısı.

bağlanırlar ve uzayarak nükleik asit zincirini, 2 nükleik asit zinciri de birbirine sarılarak DNA'yı oluşturur.

Demek ki DNA'nın ortaya çıkması, atomların dengeli duruma geçebilmek için kendilerine en uygun olan başka bir atomu bulmaları sayesinde gerçekleşir. Bu buluşmalardan en ideal olanı, bu güne kadar varlığını sürdürmeyi başarabilen DNA'da gerçekleşmiştir. Kaymaklı ekmek kadayıfında kaymak ile kadayıfın buluşması gibi!

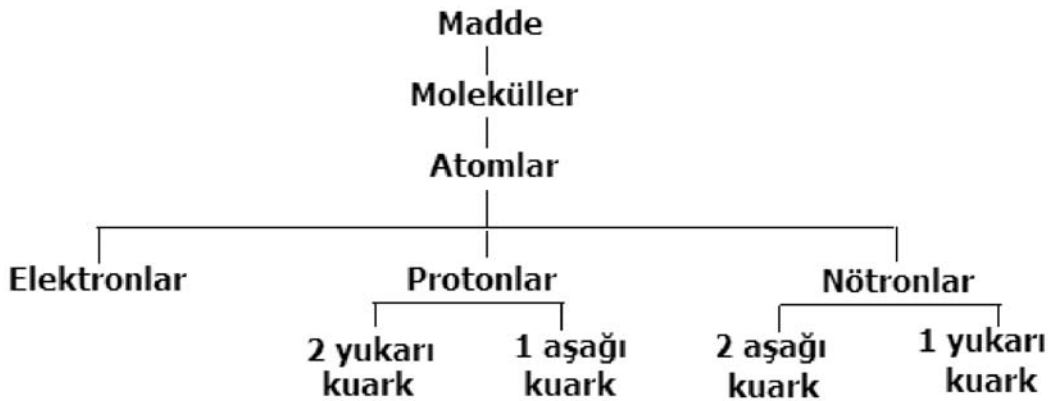
Neticede, canlı hücrelerine hayat veren DNA, başta karbon olmak üzere azot, oksijen, fosfor ve hidrojen atomlarının değişik kombinasyonlarda bir araya gelmeleri sonucu ortaya çıktı. Ama sadece bu 5 atom, yaşam için yeterli değildir. Unutmayalım ki N, O, C ve H canlı maddenin %96'sını oluşturur. Zaten canlılar sadece 25 element kullanmaktadırlar. Oysa doğada 92 element tanımlanmıştır. Bunların üzerine 10 civarında sentetik atom da yaratılmıştır. Gelelim, bizi biz yapan bu 25 atomun kaynağına.

Bu elementler (element; başka bir maddeye parçalanamayan, en küçük maddedir. Bir ya da birkaç atomdan oluşabilir. Çünkü bazı atomlar tek başlarına bulunamazlar, mutlaka benzeri birkaç atomla bağlanırlar) doğada gösterilmiştir. Fosillerde de bulunabilmiştir. Kısacası dünyanın yapısında mevcuttur. Evrendeki diğer gezegenler ya da yıldızlarda da vardır. Demek ki, uzayın her yeri bu atomları içermekte. O halde, bunlar uzayda nasıl ortaya çıktılar?

ÜREME BIG BANG “BÜYÜK PATLAMA” İLE BAŞLADI

Günümüzden 13.7 milyar yıl önce bu elementler yoktu. O tarihte, meşhur büyük patlama (Big Bang) oldu. Niye oldu, bilmiyoruz. Stephen Hawking bütün evreni başlangıçta sıfır çapında tek bir noktaya sığdırır. Ne olduysa oldu ve bu nokta patladı ve ilk olarak en, boy, genişlik ve zaman boyutlarıyla tanıştık. Milyarlarca derece sıcaklıkta, sonsuz yoğunlukta bir enerjiden oluşmuş kozmik bir özden bahsediyoruz. Bu akıl almaz enerji, Einstein'ın $E=mc^2$ denkleminde göre, soğuyup, genişledikçe maddeye dönüşmüş olabilir mi? Ya da başkaca bir enerji formu mu vardı, bilinmez.

İnanılmaz sıcaklık altında, saniyenin milyar kere milyar kere milyar kere milyar kere on milyonda biri geçtiğinde



Şekil 10. Doğadaki her madde, neticede elektron ve kuarklardan oluşmuştur.

evrenimiz soğumaya başladı. Sıcakken ilksel madde parçacıkları birbirlerine tutunamayacak derecede titreşiyorlardı. Biraz soğuyunca “kütle çekimi” denilen ilk maddeler arası çekim kuvveti ortaya çıktı. Birkaç milyarda bir saniye sonra da “güçlü çekim” denilen bir etkileşim belirdi. Hemen arkasından “zayıf kuvvet” ve “elektromanyetik kuvvet” belirdi. Bu 4 kuvvet, sahip olduğumuz cismin şekillenmesinde ve yerli yerinde durmasında etkin tek güçtür.

Kütle çekimi, gezegenleri, yıldızları, vb. gök cisimlerini yerinde tutmaya yarayan kuvvettir. Bu kuvvetlerin tesiriyle ilk madde parçacıkları gelişti. İlk madde parçacıklarının ortaya çıkması ile çoğalma da başladı. Parçacıklar çoğaldı, çoğaldıkça birbirlerini etkilediler ve birleşip bozunarak, daha da çoğaldılar. İşte, neden yaşamımızın temelini üreme telaşı oluşturmaktadır sorusunun cevabı, milyarlarca yıl önce başlayan evrensel bir gerçeklikte yatmaktadır. Evren, genişlemek için gözlerini açtı. Genişlemenin kaynağı ise yeni parçacıkların oluşması ve bunların birleşerek, ya da parçalanarak artması olmuştur (Şekil 10).

İlk madde kuarklar ve leptonlar'dı. Lepton dediğimiz parçacıklar, elektron, muon ve tau adı verilen partiküllerdir. Bunların hepsi de aynı olup, sadece kütleleri farklıdır. Kütle dediğimiz ölçüm, bu parçacıklar için inanılmaz derecede küçüktür. Örneğin bir elektron, 9.11×10^{-31} kg ağırlıktadır.

MADDENİN EN TEMEL PARÇACIKLARI

Kuarklar (6)			Leptonlar (6)	
1. aile	Yukarı (y)	Aşağı (a)	Elektron	e nötrinosu
2. aile	Büyülü (b)	Garip (s)	Muon	μ nötrinosu
3. aile	Zirve (z)	Dip (d)	Tau	T nötrinosu

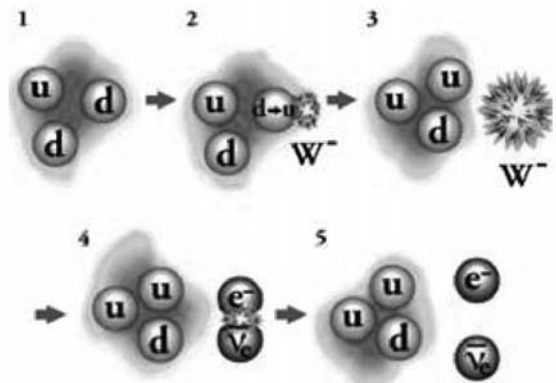
TEMEL PARÇACIKLAR ARASINDA KUVVET TAŞIYICILARI

Elektromanyetik kuvvet	Foton	Görme, işitme, dokunma, sürtünme, elektrikli aletler
Zayıf kuvvet	W, Z	Kuark ve lepton parçacıklarını birbirine dönüştürür
Güçlü kuvvet	Gluonlar	Çekirdek içinde proton ve nötronları bir arada tutar
Kütle çekim kuvveti	Gravitonlar	Yer çekimi, gezegenleri yerinde tutan kuvvet

KUARK BİLEŞİKLERİ

Baryonlar (3 kuark)		Mezonlar (2 kuark)	
Proton	yya	Pion	ya/yy
Nötron	aay	Eta	yy/aa
Lambda	yas	Kaon	ys/as
Sigma	yys/aas		
Omega	sss		

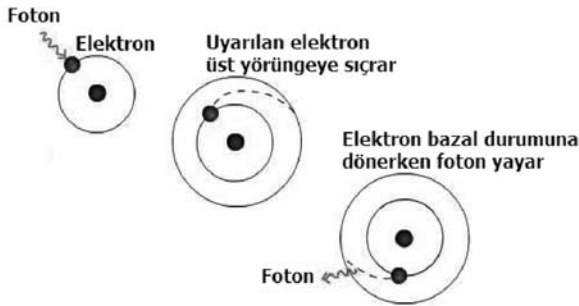
Bugün bedenimizi ve canlı cansız tüm maddeleri en küçük boyuta kadar parçalasak, geriye sadece işte bu yukarıda saydığımız kuarklardan 2 tanesi, bir de elektron kalır. Bu parçacıklar da zaten büyük patlamanın ilk saniyesi içerisinde serbestleşti (ya da enerjiden meydana geldi!). Serbestleşir serbestleşmez de 2 yukarı ve bir aşağı kuark dediğimiz 3 kuark, gluonlar aracılığıyla birbirlerine “güçlü bir kuvvetle” bağlandılar ve ilk protonlar ortaya çıkmış oldu! Proton, etrafta dolaşan bir elektronla birleşince, işte ilk atomumuz, yani HİDROJEN doğmuş oldu.



Şekil 11. Bir nötronun bir protona dönüşümü. (1) Bir nötron 2 aşağı ve 1 yukarı kuarktan oluşur. (2) Eğer W kuvvet taşıyıcısı buna çarparsa, aşağı kuark yukarı kuarka dönüşür. (3) W ise dışarıda kalır. (4) W hemen bir elektron ve bir elektron nötrinosuna dönüşür. (5) Artık karşımızda bir proton, bir elektron ve bir nötrino vardır. İşte, atom parçacıkları buna benzer dönüşümlerle yaratılırlar. <http://cr4.globalspec.com/blog/6/Roger-s-Equations>

Evren soğudukça, “zayıf kuvvetler” adını verdiğimiz bir etkileşim karşımıza çıktı, bu etkileşimde aracılık yapan parçacıklar ise W ve Z adını verdiğimiz partiküllerdir, aynen fotonla, yani ışığa benzerler ama gözle göremeyiz (Şekil 11). Nasıl fotonlar atomların yörüngesindeki elektronlara çarptıklarında onları yerinden eder ve sıçratır, ya da çarptıkları yerde görme gibi bir etkileşim yaratırlar, W ve Z’ler de kendilerine göre bir etkileşimde bulunarak, ku-

arkların yapısını değiştirebilirler: Bir yukarı kuark aşağı kuark haline dönüştürebilirler. Böylelikle 2 aşağı kuark, bir yukarı kuarkla birleşerek (yine gluonlar arada tutkal vazifesi görürler) nötronları oluşturdular. Şimdi elimizde hem proton hem de nötron var. Yeni bir çekirdek modeli ile tanışıyoruz: Helyum. Yine bir “birleşme” ile karşı karşıyayız. Ama burada “cinsel çekicilik” değil, gluonların “tutkal çekiciliği” var. Arkasından değişik sayılarda protonlar ve nötronlar birleşti ve lityum, berilyum vb. elementler ortaya çıkmış oldu. Evrenimiz şekilleniyordu!



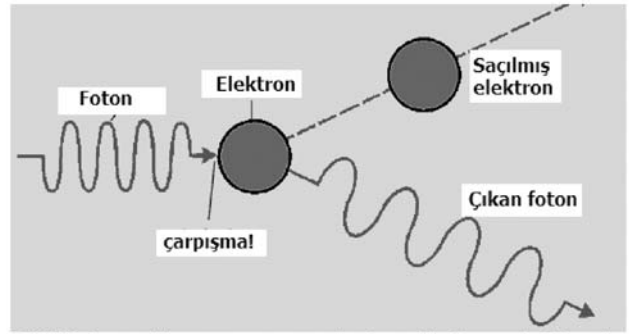
Şekil 12. Örneğin güneşten gelen bir foton (ışık), kararlı durumdaki bir atomun dış yörüngesindeki bir elektrona çarpınca, onu uyarır. Uyarılan elektron da fotonun enerjisini alarak bir üst yörüngeye sıçırır. Hemen arkasından da tekrar bazal konumuna dönerken, dışarı bir foton yayar. İşte, ışık bu şekilde gözümüze ulaşır.

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

Evren aşırı sıcakken, parçacıklar o kadar hızlı titreşirlerdi ki, birbirleriyle birleşmeden, özgürce yaşamlarına devam edebilirlerdi. Oysa, evrenin ısısı ilk 100 saniye içerisinde bir milyar dereceye düştüğünde, artık “güçlü çekim kuvveti” ile başa çıkamayıp, protonlar nötronlarla birleşmek zorunda kaldılar, zaten bundan sonra da ısı bir daha, o ilk saniyelerdeki kadar yükselmediğinden, proton-nötron birlikteliği de günümüze kadar bozulmadan gelebilmiştir. Bir gün, belki, ısı o kadar yükselirse ne olur, tahmin sınırlarımızı oldukça yorar.

Gözümüzde canlandırması güç olsa da, biraz hayal gücümüzü zorlarsak o zamanlardaki manzarayı az da olsa kavrayabiliriz. Ortada protonlar ve nötronlardan oluşmuş çekirdekler, ve bunların etrafında dönen elektronlar. Bir de elektronlardan açığa çıkan fotonlar ile proton ve nötronları bağlayan gluonlar var (Ford 2005).

Fotonlar hiç durmaksızın etrafa saçılıyorlar, karşılıklı olarak parçacıklara hızla çarpıyorlardı (Şekil 12,13) (Sekmen 2006). Tıpkı bir bilardo topunun, diğer toplara çarpması gibi. Elektronlara çarptıkça onların yörüngelerini değiştirir-



Şekil 13. Foton elektrona çarpınca, onu hareket ettirir. Bu sırada elektrondan da bir foton açığa çıkar. Biz bu fotonu ışık olarak görürüz.

yor, hatta koparıp dışarı atabiliyordu. Nötronlara çarptıkça da, dışarı bir elektron atmakta, böylelikle yükü pozitif olarak, protona dönüşmüş olmaktadır. İşte bu şekilde proton sayısı artıp, bu sırada dışarı elektron saçılmaktaydı. Dışarı saçılan elektron, beta ışıını adı alır. Beta ışıını da diğer atomların elektron veya çekirdeklerine çarparak onların yapısını değiştirmekte, başka atomları yapmaktaydı. Eğer foton protona çarparsa, çekirdekten dışarı pozitif yüklü elektron (pozitron) atılır, kendi nötrona dönüşür, nisbeten fazla sayıda kalan protonlar da dışarı saçılarak alfa ışıını oluştururlar. Demek ki etrafta dolaşan bir de alfa ve beta ışıınıları var. Tam bir savaş alanı, çarpışmalar ve parçalanan parçacıklar. Esas kritik nokta ise burada yatmakta: Parçacıklar, yükleri nedeniyle kararlı duruma geçmek için daima birleşmek isterler. Bir bakıma eksikliklerini doyumaya uğraşırlar. Tıpkı sperm ve oositin birleşerek, eksikliklerini tamamlama arzularında olduğu şekilde!

Bir atom daima kararlı duruma geçmeye çalışır. Kararlı durum demek, çekirdeğin elektronlar ile denge içinde olmaları anlamına gelir. Bu denge durumunda çekirdeğin tam 0.05 nm uzağında 2 adet elektron bulunmalıdır. Çekirdekte ise proton ve nötron sayıları eşit olmalıdır. İşte tüm savaş, bu denge durumuna geçmek için yapılır. Eğer fotonlar atoma çarpıp, elektronların yerlerini değiştirirlerse, ya da çekirdeğe çarpıp alfa veya beta ışıınasına neden olurlarsa, bozulan atom derhal bazı manevralar yaparak, tekrar kararlı durumunu kazanmaya uğraşır. Bu sırada da dışarı bazı parçacıklar yayar. Örneğin nötrino, muon veya tau gibi. Daha adını saymadığımız diğer parçacıkları da unutmamak gerek. Örneğin 2’şer kuarkin birleşmesiyle oluşmuş pionlar, etalar ya da kaonlar gibi (Hooft 2003). Ama bunların hepsi de saniyenin milyonda biri gibi zaman dilimi içerisinde bozularak, neticede en son ürünlere, yani elektron veya nötrinolara dönüşürler. Her ne olursa ol-

sun, atomlar daima proton, nötron ve elektronlardan oluşmuşlardır. Diğer parçacıklar etrafta dolaşan figüranlardır.

Evrenin şekillenmesine devam edersek, başlangıçta sadece hidrojen ve helyumdan meydana gelmiş, hızla dönen galaksi bulutları ile karşılaşırız. Bu bulutların merkezinde çekim kuvveti o derece fazladır ki, ısının gittikçe artmasına yol açar. Artan ısı altında helyumun çekirdeğini oluşturan proton ve nötronlar birbirleri ile birleşerek, sayıları daha da artar. Böylelikle etraflarına daha fazla elektron bağlarlar ve neticede oksijen ve karbon gibi ağır elementler ortaya çıkar. Ağır elementler de birleşerek gezegenler, bu arada da dünyamızı oluşturmuşlardır. İşte, bugün parmaklarımızı veya kollarımızı süsleyen altın, daha güneş sistemimiz oluşmadan çok önceleri ortaya çıkmış, yıldız patlamalarının fosilleridir!

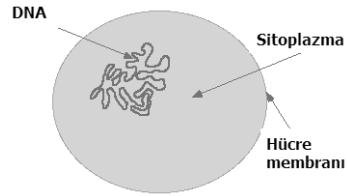
Dünyamızın ilk günlerinde oksijen yoktu ama hidrojen sülfid gibi zehirli gazlar vardı. Bu şartlar altında, atomların rasgele birleşmeleri ile makromoleküller adı verilen büyük yapıların meydana gelmeleri mümkün. Makromoleküller, okyanuslardaki diğer atomları da bir araya getirerek, benzer yapıların çoğalmalarına yol açtılar. Böylelikle kendilerini ÜRETTİLER ve ÇOĞALDILAR!..

Üretim hataları sonucu bazı makromoleküller kendilerini çoğaltamayarak, yok oldular. Çevre şartlarına uyabilenler ise hayatta kalarak, günümüze kadar uzanan uzun bir evrimsel süreci başlattılar. Böyle bir ortamda bazı ilkel yaşam biçimleri ortaya çıkmış olabilir. İlk ilkel yaşam bi-

çimleri, hidrojen sülfatı tüketip, oksijen çıkarmaya başladılar. Atmosferde artan oksijen ise atmosferi, bugünkü durumuna getirdi ve balıkların, sürüngenlerin, memelilerin ve sonunda insan gibi daha yüksek yaşam biçimlerinin gelişmesini mümkün kıldı. Ama temel kural aynı kaldı: Varlığını sürdürebilmek için kararlı durum kazanma ve bunu sürdürebilme, kararlı duruma geçebilmek için de birleşme ve parçalanma, yani çoğalma telaşı.

DOĞAYLA ARAMIZDAKİ SINIR

Kararlı durumun korunması, çevreden gelen ışınlardan



korunmakla olur. Öyle ya, her ışınlam atomun yapısını değiştirebilme potansiyeline sahiptir. Atomun yapısı değişince, makromolekülün yapısı da değişir ve so-

nuçta bozunur. Demek ki bozunmamak için, çevreden korunmalı. Doğa bunun en akılcı çözümünü ise hücre membranını geliştirerek bulmuştur. İşte, bugünkü gelişmiş varlığımızın en önemli anahtarı, hücre membranının gelişmesi ile doğadan kendimizi soyutlamamız olmuştur.

Sürekli olarak bu soyutlamayı sürdürmeye çalışırız. İlginç olanı, bunu sürdürürken de hiç bir zaman huzuru yakalayamamamızdır. Çünkü dış dünyanın zararlı etkileşimlerinden korunmak için, hücre membranını sürekli uyanık tutmak gerekir. Uyanık tutmak için de metabolizma devamlı işlemelidir. Hiç durmaksızın, hiç uyumaksızın işleyen bir metabolizmayı idame ettirmeye uğraşırız. Oysa kapılarımızı doğaya tamamen açsak, onunla sınırlarımızı kaldırsak, hücrenin tüm atomları kararlı konumlarını kazanacak, yani hidrojene dönüşecektir. Belki de huzuru, hidrojenleşmekle elde edeceğiz! Ama karşılığında bu günkü varlığımızdan olacağımıza da hiç kuşumuz olmasın. Karar sizin! Karar elimizde mi, o da belirsiz. Çünkü atıklarımızla kirlettiğimiz doğa, gittikçe güçlenerek moleküler yapıyı bozmakta. Bunun en güzel kanıtı kanser sıklığında artış, daha da güzel örneği fertilitenin bozulmasıdır. Sperm kalitesindeki bozulma, en çarpıcı kanıtı gözler önüne sermekte. Eğer çıplak DNA'mızı kontrolsüz foton ışınlarına, veya alfa ya da beta ışınlamalarına maruz tutarsak, mutasyon oranları da anlamlı biçimde artar. Röntgen ışınlarının gebelerde embriyo üzerine zararlı etkilerini hatırlayınız!

HUZUR: Çevre ile sınırların ortadan kalkarak, doğa ile bütünleşme dengesi

Doğada bir döngü vardır. Suyun gaz olup gökyüzüne çıkması ve arkasından tekrar su halinde yeryüzüne dönmesi, ya da kristallerin kayaları oluşturup daha sonra toprak şeklinde ufalanması gibi. Doğanın bu direktan tavırını kırmamanın en etkin yolu, moleküllerin kendisi ile çevre arasında bir sınır koyarak, kendi içinde kapalı bir bütünsel sistem oluşturmasıdır (Ditfurth 2007).

Zaten bireyleşme de, canlının kendisi ile çevre arasına mesafe koyması, bir sınır çekmesi eğilimidir. Hayat ilk defa ortaya çıktığı andan başlayarak, kendisi ile çevre arasına bir mesafe koymak zorunluluğunu "hissetmiştir". Ancak böylelikle ki, kendini dayatabilmiş, ayakta kalabilmiştir. İşte o zamandan bu yana, çevre ile sürekli bir gerilim içerisinde yaşarız.

Ditfurth cenneti, canlıların çevreleriyle tam uyum içinde olduğu şartlar şeklinde tanımlar ve bu uyumu "kendini çevrenin ritmine bırakmak" olarak tanımlar. O halde birey huzuru, kendini taşıma, kendi başının çaresine bakma derdinden uzak, "ilkel bir başlangıç basamağına" dönerek yakalayabilir.

Kaynaklar:

1. Atayman V. Varolmanın Acısı Schopenhauer Felsefesine Giriş. Donkişot Yayıncılık, İstanbul, 2006.
2. Aydos K. Yaşamın Gerçek Sahipleri: Bencil RNA'lar. TAD Yayınları 29, İstanbul, 2007.
3. Çüçen AK. Felsefeye Giriş. ASA Kitabevi, Bursa, 2005.
4. Demirsoy A. Evrenin Çocukları "Yaratılışın Öyküsü". Meteksan, Ankara, 2000.
5. Dawkins R. Gen Bencildir. TÜBİTAK Popüler Bilim Kitapları, Ankara 2004.
6. Dittfurth HV. Başlangıçta Hidrojen Vardı. Cumhuriyet Kitapları. İstanbul 2007.
7. Ford KW. Kuantum Dünyası. Güncel Yayıncılık, İstanbul, 2005.
8. Gilmore R. Kuarkların Büyücüsü. ODTÜ Yayıncılık. Ankara, 2007.
9. Gott JR. Einstein Evreninde Zaman Yolculuğu. Arkadaş Yayıncılık. Ankara, 2006.
10. Gribin M, Gribin J. Zaman ve Uzak. TÜBİTAK Popüler Bilim Kitapları 205; 53, 2005.
11. Hawking S. Zamanın Daha Kısa Tarihi. Doğan Kitap, İstanbul, 2005.
12. Hooft G. Maddenin Son Yapıtaşları. TÜBİTAK Popüler Bilim Kitapları, Ankara, 2003.
13. Marinoff L. Felsefe Hayatınızı Nasıl Değiştirir? Pegasus, İstanbul, 2007.
14. Parker B. Kuantumu Anlamak. Güncel Yayıncılık, İstanbul, 2006.
15. Sadd B, Holman L, Armitage H, Lock F, Marland R, Siva-Jothy MT. Modulation of sexual signalling by immune challenged male mealworm beetles (*Tenebrio molitor*, L.): evidence for terminal investment and dishonesty. *J Evol Biol.* 19; 312-5, 2006.
16. Sekmen S. Parçacık Fiziği "En Küçükü Keşfetme Macerası". ODTÜ Yayıncılık, Ankara, 2006.
17. Skirbekk GS, Gilje N. Felsefe Tarihi. Kesi Yayınları, İstanbul 2006.
18. Star C, Taggart R. Biology "The Unity and Diversity of Life". Thomson-Brooks/Cole, USA, 2006.
19. Taylor JR, Zafaritos C. Modern Fizik (Modern Physics for Scientists and Engineers). Güven Ltd., İstanbul, 1999.
20. Tuncay Çağlar. Fiziğin F'si. Arkadaş Yayıncılık, Ankara, 2007.
21. Zeller E. Geschichte der Deutschen Philosophie seit Leibniz. Mün, 1873. (Atayman 2006'dan alıntı)
22. Zohar D. Kuantum Benlik. Doruk Yayıncılık, İstanbul, 2003.
23. <http://staff.jccc.net/pdecell/cells/basiccell.gif>

Kabergolin tedavisinin uzun süreli kesilmesinin ardından hiperprolaktinemi remisyonunun göstergeleri

Colao A, Di Sarno A, Guerra E, Pivonello E, Cappabianca P, Caranci F, Elefante A, Cavallo LM, Briganti M, Crillo S ve Lombardi G
Clinical Endocrinology 2007;67, 426-433

Hiperprolaktineminin tedavisinde dopamin agonistleri dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Kabergolin (CAB) dopamin tip2 selektif reseptör agonistidir. Hiperprolaktinemi sendromunun belirti ve semptomlarını kontrol eder. Haftada 1-1.5 mg dozla 6-24 ay CAB tedavisi, hem erkek hem de kadınlarda gonadal fonksiyonları korumakta, tümör boyutlarını küçülterek nörolojik semptomların düzelmesini sağlamaktadır.

Rekürren hiperprolaktinemi genelde medikal tedavinin kesilmesinden sonra gelişir ve cerrahi sonrası rekürrensten daha siktir. Bromokriptin (BRC) ve CAB tedavisinin kesilmesinden sonra mikroprolaktinomali hastalarda %60-%100, makroprolaktinomali hastalarda ise yaklaşık %90 oranında rekürrens kaydedilmiştir. Bu nedenle yakın bir zamana kadar hiperprolaktinemi hastalarda uzun süreli dopamin agonist tedavisinin gerekli olduğu düşünülmektedir. Ancak son zamanlarda araştırmacılar CAB tedavisi kesilen hastaların %60'dan fazlasında uzun süreli normal prolaktin (PRL) seviyeleri bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda 2-5 yıllık tahmini rekürrens oranları non-tümöral hiperprolaktinemi (NTH) hastalarda %24, mikroprolaktinomali hastalarda %32.6, makroprolaktinomali hastalarda %43.3 olarak bulunmuştur. Ayrıca, tedavi sırasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile küçük kalıntı tümör belirlenen hastalarda tedavinin kesilmesinden sonraki 2-5 yıllık tahmini rekürrens oranları, MRG'de tümör belirtisi olmayanlara oranla daha yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmada yazarlar, CAB tedavisinin kesilmesinin farmako-ekonomik etkilerini de dikkate alarak, bu tedavinin kesilmesinin ardından hastaları 24 ila 96 ay süreyle gözlemlenmişlerdir. Sonuçta yazarlar, normal PRL seviyesi ve negatif MRG bulgusu olan hastalarda medikal tedavinin kesilebileceğini savunmuşlardır.

Araştırmacılar 2 kriter varlığında CAB tedavisini kesmişlerdir: 1-Normal serum PRL düzeyi (kadın <750 mU/l, erkek <450 mU/l), 2-Tümörün kaybolması yada tümörün başlan-

gıç boyutuna göre $\geq$ %50 küçülmesi, mevcut tümörün optik kiazmaya uzaklığının >5mm olması ve kavernoöz sinüs yada diğer kritik bölgelere invazyon olmaması. Rekürrensin tanısı PRL seviyelerindeki artışın tespiti ile yapılmıştır.

Çalışmaya 27 NTH'li, 115 mikroprolaktinomali ve 79 makroprolaktinomali olmak üzere 173'ü kadın, 48'i erkek toplam 221 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalara başlangıç dozu olarak ilk hafta için 1x0.5 mg/hafta, sonrasında 2x0.5 mg/hafta olacak şekilde CAB başlanmıştır. İki aylık tedavi sonrasında her iki ayda bir serum PRL supresyonuna dayanarak doz ayarlaması yapılmıştır.

Tedavi kesilmeden önce tüm hastaların CAB dozu 0.5 mg'a düşürülmüştür ve tedavisinin kesilmesinin ardından PRL seviyeleri düzenli aralıklarla değerlendirilmiştir. CAB tedavisinin kesilmesini takiben ilk yıl 6 ayda bir, sonraki dönemlerde yılda bir MRG ile tümör boyutları değerlendirilmiştir.

NTH'li, mikroprolaktinomali ve makroprolaktinomali hastalarda hiperprolaktinemi rekürrensi sırasıyla 7 (%25.9), 39 (%33.9) ve 42 (%53.1) hastada tespit edilmiştir. Çoklu regresyon analizinde, tedavinin kesilmesinden sonraki PRL seviyelerinin en iyi göstergeleri başlangıç PRL seviyesi (t:6.7, p<0.0001), tedavinin kesildiği sıradaki maksimal tümör çapı (t:2.8, p< 0.001) ve tanı anındaki maksimal tümör çapı (t:2.2, p:0.016) olarak bulunmuştur. Hiperprolaktineminin tekrar ettiği 88 hastanın hiçbirisinin makro yada mikroadenomunda tekrar büyüme tespit edilmemiştir. Toplam 57 kadın hastanın %31,6'sında oligomenore, %14'ünde menstrüal siklusa azalma, %5,3'ünde provokatif galaktore semptomları kaydedilmiştir. Ayrıca 31 erkek hastanın %41,9'unda testosteron seviyelerinde değişiklik olmaksızın seksüel güçte ve libidoda azalma izlenmiştir. Hiperprolaktineminin tekrarlama riski NTH, mikroprolaktinoma ve makroprolaktinomali hastalarda sırasıyla %3, %9 ve %20 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmanın sonuçları, bazı kriterler sağlandığında

hiperprolaktinemi hastalarında uzun dönem CAB tedavisinin güvenle kesilebileceğini ve tümör volümünde anlamlı gerileme sağlanabileceğini vurgulamıştır. Bir diğer önemli bulgu ise, CAB tedavisinin kesilmesinden önceki PRL düzeyi ≤ 162 mU/l ve en uzun tümör çapı ≤ 3.1 mm olan hastalarda en uzun remisyon süresinin izlenmesidir (% 7.7). Sonuç olarak gereksiz tedaviden kaçınmak için PRL düzeyleri ≤ 162 mU/l ve tümör çapı ≤ 3.1 mm olan hastalarda CAB tedavisi kesilebilir. Rekürrensler en sık ilk

bir yıl içinde geliştiği için takipler ilk yılda sıkı yapılmalı, sonraki yıllarda hastanın hikayesi ve hastalığın şiddetine göre ayarlanmalıdır.

Çeviri:**Asist. Dr. Hacı İbrahim Çimen,****Asist. Dr. Ege Can Şerefoglu****Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,****1. Üroloji Kliniği**

Varikosel prevalansı yaşla artmakta mıdır?

U Levinger, M Gornish, Y Gat, GN Bachar,
Andrologia 39: 77-80, 2007

Varikosel testiküler venöz drenaj sisteminde yer alan internal spermatik venlerdeki tek yönlü kapakçıkların bozukluğuyla ortaya çıkan vasküler bir hastalıktır. Bu durum testiküler venöz mikrodolaşım sisteminde patolojik hidrostatik basınca neden olur. Sonunda, bu basınçlar arteriolar basıncı aşarlar. Arteriolar ve venüler sistem arasındaki basınç dengesinin tersine dönmesi testosteron üreten Leydig hücrelerinde hipoksiye neden olur ve bilateral varikosel testosteron üretimini azaltır. Varikosel tanısı rutin fizik muayene, ultrason veya termografi ile konur. Hastalar bazen skrotal kitle veya tüm gün ayakta durduktan sonra testiste oluşan ağırlık veya ağrı şikayetiyle başvururlar.

Alt ekstremitelerde ve gövdedeki variköz venlerin gelişmesinde yaşın en önemli faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Bu retrospektif çalışma, varikosel prevalansının yaşla birlikte artacağı düşünülerek planlanmıştır.

Çalışma grubu yıllık rutin kontrollerine gelen 504 sağlıklı erkekten oluşuyormuş ve hastalar aynı ürolog tarafından sadece fizik muayene ile değerlendirilmişler. Tüm hastalar 30 yaş üzeriymiş ve en yaşlısı 89 yaşında olup ortalama yaş 54.7 olarak tespit edilmiştir.

Hastalar sıcak bir odada 5 dakika ayakta bekledikten sonra ayakta durur pozisyonda ve Valsalva manevrası sırasında muayene edilmişler. Bulgular Dubin & Amelar sistemine göre derecelendirilmiş (grade 1: sadece Valsalva manevrası sırasında palpe edilebilen varikosel, grade 2: ayakta durur pozisyonda palpe edilebilen varikosel, grade 3: izlemeyle fark edilen varikosel).

Sonuçlar

504 erkeğin 175 (%34.7)'inde varikosel bulunmuş. Ar-

tan hasta yaşı ile varikosel varlığı arasında ilişki olduğu görülmüş. Yaşamın her bir dekadı için yaklaşık olarak %10 artış varmış. Görülme sıklığı 30 - 39 yaş grubu için %18 iken (105 olgunun 19'u), 80 - 89 yaş grubu için %75'miş (16 olgunun 12'si).

Yazarlar bu sonucun internal spermatik vendeki tek yönlü kapakçıkların yaşam boyunca mekanik baskıdan etkilenmeleri ve yetersiz hale gelmelerine bağlı olduğunu düşünmüşler.

Testiküler venöz kan akımı, internal spermatik venler (ISV) aracılığıyla sol tarafta renal vene, sağ tarafta ise vena cava inferiora drene olur. Sol ISV sağa göre 8 - 10 cm daha uzundur. Her iki ISV 6 - 8 adet tek yönlü kapakçığa sahiptir ve her biri arasında yaklaşık 6 - 8 cm vardır. Vücut yaşlandıkça kapakçıklar hasarlanır, bu da testiküler drenaj sisteminde hidrostatik basıncın artmasına neden olarak varikosel oluşumuna yol açar. Yeterli tedavi edilmiş varikosel sonrası total ve serbest testosteron düzeylerinin yükseldiği ve buna paralel olarak spermatogenezin arttığı ve Leydig hücrelerindeki patolojik değişikliklerin gerilediği çalışmalarla gösterilmiştir. Yıllık olarak erkeklerin serum testosteron seviyeleri %1-2 azalmaktadır. Varikosel de serum testosteron düzeylerini düşürmektedir. Varikosel erkeklerde yaşlanma ile ilişkili olabilir mi veya bu süreci hızlandırmakta mıdır?

Varikoselin tedavi edilebilir bir hastalık olması ve yeterli tedavi sonrası testosteron düzeylerinin artabiliyor olması nedeniyle, bizler acaba kısmen de olsa varikoselli erkeklerin yaşlanma sürecini geciktirebilir miyiz?

Çeviri:

Dr. Deniz Abat, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Deneyssel varikozel geliştirilen sıçanlarda varikozel onarımının testiküler germ hücre apoptozisine etkisi

Fazlıoğlu A, Yılmaz I, Mete O, Kurtulus F, Parlakkilic O, Guctas O, Cek M.,
J Androl. published August 1, 2007 as doi:10.2164/jandrol.107.002717

Pampiniform pleksusu oluşturan venlerdeki staz ve yüksek basınçla karakterize olan varikozel fertilitiyi etkilemektedir ve infertilitenin bilinen en sık nedenidir. Testiküler fonksiyonlardaki etkilenmeyle ilgili birçok hipotez ortaya atılmakla beraber hiçbirisi ispatlanamamıştır. İnfertilite patofizyolojisini açıklamak için tanımlanan son faktör programlanmış hücre ölümü olarak da bilinen apoptozistir. Apoptozisin varikozeldeki rolü, testiküler doku ve spermatogenezisin varikozelden nasıl etkilendiği tam anlamıyla tanımlanamamıştır. Bu çalışmada deneyssel varikozel oluşturulan erişkin sıçanlarda, varikoselektomi öncesi ve sonrasında testislerde oluşan apoptozis düzeyi incelenmektedir.

Çalışmada kullanılan 40 erişkin Wistar sıçanın 5'i sham grubu ve 5 tanesi kontrol grubu olarak belirlenmiş. Saypol ve arkadaşlarının 1981 yılında tariflediği üzere, sıçanların sol renal veninde parsiyel ligasyon yapılarak deneyssel varikozel modeli geliştirilmiştir. Varikozel grubundaki 5 sıçan postoperatif 14. günde ve diğer 5 sıçan ise 28. günde sakrifiye edilmiştir. 20 sıçana postoperatif 14. günde varikoselektomi (yüksek ligasyon) uygulandıktan sonra varikoselektomi sonrası 7., 14., 21. ve 28. günlerde sakrifiye edilip 4 grup halinde incelenmiştir. Apoptotik indeks seminifer tübül başına düşen apoptotik hücre sayısı olarak hesaplanmıştır. Kruskal Wallis testi varyans analizi için ve Mann-Whitney U testi çoklu karşılaştırma için kullanılmış.

Sham grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamış ancak deneyssel varikozel oluşturulan ve 14. gün sakrifiye edilen grupta apoptotik indeks istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (<0.005). Deneyssel varikozel oluşturulan ve 28. günde sakrifiye edilen grupta apoptozis hafifçe artmış ancak 14. günde sakrifiye edilen grupla arasında anlamlı fark bulunamamış. Varikoselektomi uygulandıktan sonra 7. ve 14. günde sakrifiye edilen grup ile varikozelli grup karşılaştırıldığında apoptoziste anlamlı düşüş olmadığı, bunun yanında varikoselektomi

sonrası 21. günde sakrifiye edilen grupta apoptotik indeks her iki testiste de belirgin şekilde düşük olduğu bulunmuş. Ancak bu düşüşün sol testiste istatistiksel olarak anlamlı, sağ testiste ise anlamlı olmadığı görülmüş. Tedavi sonrası 28. günde sakrifiye edilen grupta apoptozis indeksindeki düşüşün her iki testiste de belirgin olduğu izlenmiştir.

Varikozele bağlı testiküler hasarı açıklamak için çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Isı artışı, testiküler kan akımında artma veya azalma, renal ve adrenal metabolitlerin ref-lüsü veya toksik etkileri, hipoksi ve hormonal bozukluk varikozel patofizyolojisinde rol oynadığı öne sürülen bazı faktörlerdir (Baker HGW, 1985). Hormonal yetmezlik, immemiş testis, venöz staza bağlı hipoksi, testis kan akımında artma ve lokal ısı artışının apoptozisi arttırdığı gözlenmiştir (Fujisawa M, 1999- Hikim S, 2000). İdiyopatik testiküler yetmezliği olan hastalara yapılan biyopsiler sonucunda apoptozisin arttığı gözlenmiş ve bu artışın testiküler disfonksiyona ve infertiliteye neden olduğu hipotezi öne sürülmüştür (Lin WW, 1997) Benzer şekilde Bacetti ve arkadaşlarının çalışmasında da apoptotik sperm hücre sayısının varikozeli olan hastalarda olmayanlara oranla 100 kat fazla olduğu gösterilmiştir (Bacetti B, 1996). Şimşek ve arkadaşlarının çalışmasında varikoselektomi geçiren hastalarda ve sağlıklı bireylerde testis biyopsisi yapılmış, varikozeli olan bireylerde apoptozisin 7 kat fazla olduğu izlenmiştir. Sadece Fujisawa ve ark.nın yaptığı çalışma varikozelde apoptozisin azaldığını öne sürmektedir. Fujisawa'nın çalışmasında varikozelli subfertil bireylerden ve sağlıklı kişilerden alınan biyopsilerde varikozel grubunda apoptoziste azalma olduğu sonucu elde edilmiştir (Fujisawa M, 1999). Bu farklı sonucun ortaya çıkmasında çeşitli teknik sebeplerin (fiksasyon için Bouin solüsyonu yerine formalin kullanılması) sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Tek taraflı varikozel oluşturulduğunda apoptozis düze-

yi her iki testiste de artmaktadır ve cerrahi tedavi sonrası bu düzey düşmektedir. Apoptozisi etkileyen faktörler, mediatörler ve özellikle genler araştırılmalıdır. Apoptozisin daha iyi kavranması, infertilite tedavisine ve yeni kontrasepsiyon metodlarının geliştirilmesine yeni bir anlayış

getirecektir.

Çeviri:**Dr. Alper Eken, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan****Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD**

Adolesanlarda varikosel derecesi ve testis hipotrofisi ile semen parametreleri arasındaki ilişki

Diamond DA, Zurakowski D, Bauer SB, Borer JG, Peters CA, Cilento BG, Paltiel HJ, Rosoklija I, Retik AB.
J Urol 2007;178(4 Pt 2):1584-8.

Adolesan varikoselinin cerrahi endikasyonları yüksek varikosel derecesi ve testis hipotrofisidir. Bugüne kadar bunlar semen parametreleri ile korele edilmemiştir. Bu çalışmada adolesanlarda, unilateral sol varikosel derecesi ve testis volümü değişimi ile semen parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Klinik olarak varikoseli olan, yaşları 14 ile 20 arasında değişen 57 Tanner Evre V adölesan erkekte semen analizi yapıldı. Varikosel derecesi çalışmaya katılan ürolog tarafından belirlendi. Veri analizi non-parametrik istatistiksel metod kullanılarak yapıldı.

Semen analizi parametreleri her üç volüm değişikliği kategorisi için sperm konsantrasyonu, hareketli yüzdesi ve toplam hareketli sperm sayısında değişikliğe sebep oldu. %10'un üzerinde testis volüm değişimi olan adölesan erkeklerde %10'un altında testis volümü değişimi olanlara göre belirgin olarak düşük sperm konsantrasyonu ve toplam motil sperm sayısı saptandı. %20'nin üzerinde testis volümü azalması olanlarda değişiklikler daha dramatikti. %20'nin üzerinde testis volümü azalması olanlar ve %10 ile %20 arasında değişim olanlar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. %20'nin üzerinde testis volümü azalması olan adölesan erkeklerde hareketli sperm sayısı, %10 altında değişim olanlara ve %10 ile %20 arasında değişim olanlara göre belirgin azdı. Volüm değişikliği normal morfoloji oranlarında herhangi bir değişikliğe neden olmadı.

%20'nin üzerinde testis volümü azalması olanların %59'unda 10 milyonun altında hareketli motil sperm varken, %10 ile %20 arasında değişim olanlarda bu oran %11'di ve %10'un altında testis volümü değişimi olanlarda ise 10 milyonun altında hareketli motil sperm sayısı olan hiç yoktu. %10'un altında testis volümü değişimi olanların %85'i, %10 ile %20 arasında değişim olanların %67'si ve %20'nin üzerinde testis volümü azalması olanların ancak %33'ü mükemmel sayıda (20 milyonun üzer-

inde) hareketli sperm sayısına sahipti. Sonuç olarak testis volümü değişikliği ve toplam hareketli sperm sayısı arasında kuvvetli bir bağ saptandı.

Varikosel derecesi değişikliği ve yaş artışı ile herhangi bir semen parametresi için belirgin bir değişiklik saptanmadı. Schlesinger ve ark. yaptığı bir çalışmada varikoselektomi sonrası 16 adolesandan 12'sinin sperm konsantrasyonu, 12'sinden 5'inin sperm hareketliliği ve 10'undan 5'inin sperm morfolojisinde olumlu değişim gözlenmişti. Sperm morfolojisi sadece sperm konsantrasyonunda artış olursa düzeliyordu. Bu sebepten adolesanlarda varikoselektomi sadece belirgin sperm konsantrasyonu azalması olursa düşünülmelidir.

Bu çalışma Tanner evre V hastalar ile sınırlıdır. Bu kriteri kullanmadan yapılmış çalışmalarda semen parametrelerindeki gelişim normal gelişimsel maturasyona bağlı olabilir.

Yazarlar bu çalışmanın da bazı sınırlamaları olduğunu belirtmişlerdir. Adolesanların %61'i sadece bir semen örneği vermiş olup 2 ve 3 defa örnek alınan daha doğru sonuçlar verdiği bilinmektedir. Sonografik olarak belirlenen %10'un üzerinde volüm değişimi ile normal testisi olanlarda belirgin bir sperm konsantrasyonu ve toplam hareketli sperm sayısı farklılığı gözlemlendi. Bu sonuçlara göre fizik muayene, sonografik olarak testis volümü ölçümü ile adolesanlar gelecekte oluşacak infertilite için düşük ve yüksek risk gruplarına ayrılabilir. Bu, tek taraflı varikoseli olan erkek çocuklarda gelecekte oluşacak bir infertilite riskinin belirtici olabilir. En azından bu adolesanların semen analizi ve yıllık yakın takibi yapılmalıdır.

Çeviri:

Dr. Mehmet Büyükşerbetci, Doç. Dr. Ayhan Karabulut
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Üroloji Kliniği

Genç infertil erkeklerde akut sildenafil ve tadalafil kullanımı sonrası sperm motilitesindeki değişiklikler

Pomara G, Morelli G, Canale D, et al.
Fertil Steril. 2007; 88(4):860-5.

Fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörü olan sildenafil günümüzde erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde en çok öngörülen oral ajandır. Tadalafil de PDE5 ve PDE 11 için potent inhibitördür.

Şimdiye kadar, sildenafil ve tadalafilin sperm parametreleri üzerine etkilerini karşılaştıran ve her iki ilacın yüksek riskli infertil hastalardaki etkinliğini araştıran bir bilgi yayınlanmadı. Bu çalışmada, sildenafil (50 mg) ve tadalafil (20mg) kullanımının genç infertil erkeklerdeki seminal parametrelere akut etkisi sunulmaktadır.

Yaşları 32 ve 39 arasındaki 18 beyaz, gönüllü infertil erkek çalışmaya alındı. Rutin serum analizlerinden hemogram ve serum biyokimyasına ek olarak semen analizi ve üreme hormonları ölçüldü. Hastalardan semen örneği alınmadan önce en az 3 günlük cinsel perhiz ve bu 3 günlük zaman periyodunda alkol, kafein içeren ürünlerden kaçınılması ve sigara içilmemesi istendi. Başlangıç değerlendirmesi için her bir hastadan WHO'nun kılavuzlarına göre tedavi öncesinde 2 hafta aralıklarla 2 semen örneği alındı. Çift kör çalışmayla, hastalara rasgele şekilde sildenafil (50mg) ya da tadalafil (20mg)'den biri verildi. Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmak için farklı medyan zamanlar olduğu göz önüne alınarak, hastalardan semen örnekleri, sildenafil ya da tadalafil alımını takiben 1. ve 2. saatlerde artarda alındı.

Mikroskopik inceleme sırasında, konsantrasyon, motilite, spermatozoanın agglutinasyonu, spermatozoalar haricindeki hücresel elemanların varlığı tespit edildi. Motilite: a-hızlı ilerleyen, b-yavaş ilerleyen, c-ilerlemeyen ve d-hareketsiz olarak sınıflandırıldı.

Sildenafil ve tadalafil kullanımı sonrası spermilerin motilitesindeki hızlı ilerleyici ve total ilerleyici hareketlerindeki belirgin değişiklikler bazal değerlerle karşılaştırıldı. Başlangıç değerleri ile sildenafil kullanımı sonrası hızlı ilerleyici ve total ilerleyici sperm motilitesindeki değişiklikler karşılaştırıldığında belirgin bir artış gözlemlendi. Aksine tadalafil

lafil kullanımı sonrası spermin ilgili hareketlerinde belirgin bir düşüş gözlemlendi. Az sayıda infertil hastada akut sildenafil kullanımı sonrası sperm motilitesinde artış olduğu gözlemlendi. Tadalafil kullanımıyla ise harekette azalma arasında korelasyon görüldü. Total ilerleyici sperm hareketi için baseline değer %28,5 iken, sildenafil kullanım sonrası %37 ve tadalafil kullanımı sonrası %21,5 olarak tespit edildi.

Bu çalışmanın getirdiği yenilikler; genç infertil hastaları (40 yaş altı) ve akut ilaç kullanımının etkilerini kapsamaktadır. Sonuçlar, fertilitate problemi olan genç erkeklerde tadalafil kullanımına karşı daha tedbirli yaklaşımı getirmiştir. Çünkü sperm hareketlerindeki düşüş bazı olgularda fertilitasyon potansiyelini etkileyebilir. Bu çıkarım, erektil disfonksiyon nedeniyle yardımcı üreme teknikleri kullanılan yüksek riskli infertil hastalar için daha uygundur.

Sağlıklı gönüllülerde sildenafilin kullanımının akut etkisi çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Aversa ve arkadaşları, akut sildenafil tedavisinin (100 mg) sağlıklı hastalarda semenin karakteristik özelliklerini değiştirmediğini göstermişler ve yardımcı üreme teknikleri kullanılırken muhtemel ilaç kullanımının geçici ED'na neden olabileceğinin üzerinde durmuşlardır. Çift kör ve çaprazlama yöntemi ile yapılan bu çalışmada, akut sildenafil kullanımı sonrası infertil hastalarda sperm ileri hareketinde pozitif etki tespit edilen tecrübe ve klinik çalışmaları teyit etmiştir.

Sonuç olarak, yüksek riskli hastalarda yapılan bu ilk çalışma sildenafil kullanımı ile sperm motilitesi artışında korelasyon olduğunu göstermiştir. Aksine, tadalafil kullanımı sonrası sperm motilitesi medyan değer altına düşmüştür. Bu çalışma infertil hastalarda özellikle de intrauterin inseminasyon gibi üstün sperm motilitesine ihtiyaç duyan prosedürler için tadalafil kullanımında dikkatli olmayı önermektedir.

Bu çalışma genç infertil erkeklerde akut sildenafil ve tadalafil kullanımının sperm parametreleri üzerindeki etkile-

rini gösteren ilk prospektif, çift kör, randomize ve çapraz çalışmadır. Semen toplama süresinde hastalarda geçici ED görülme yüzdesi arttığı için IVF merkezlerinde PDE5 inhibitörlerinin kullanımı rutin prosedür haline gelmektedir.

Çeviri:

Uzm. Dr. Turgay Akgül, Dr. Murat Bağcıoğlu
SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Üroloji Kliniği

Testiküler spermatidler ve ejakülattaki spermatozoada protamin-1 ve protamin-2 mRNA oranı ve bcl-2 mRNA içeriği fertil ve infertil erkekler arasında ayırım sağlamaktadır

Steger K, Wilhelm J, Konrad L, Stalf T, Greb R, Diemer T, Kliesch S, Bergmann M, Weidner W
Hum Reprod. 23:11–16, 2008.

İnsan spermi benzer düzeylerde protamin-1 (P1) ve protamin-2 (P2) içermektedir. Bununla birlikte infertil erkeklerde anormal protamin oranları izlenmektedir. Protamin-DNA etkileşimi ise kromatin kondensasyonu ve gen ekspresyonunun tamamlanması için gereklidir. Spermelerde P1/P2 oranı 0.8-1.2 arasındadır. Son zamanlarda anormal protein sentezi, anormal mRNA retansiyonu ile ilişkilendirilmiş, bu da protamin dönüşüm regülasyonundaki bozuklukların infertil erkeklerdeki protaminle ilişkili defektlere katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışmada eş zamanlı PCR (RT-PCR) ile saptanan P1-P2 mRNA oranının fertil ve infertil erkekleri ayırt etmede etkinliği test edilmiştir.

Primer infertilite nedeniyle testiküler biyopsi uygulanan 74 erkek ve vazektomi geri dönüşümü sonrası biyopsi alınan 17 erkek (kontrol grubu) çalışmaya dahil edilmiştir. Bunun yanı sıra 95 oligozospermik erkekten ve 10 gö-nüllü normozospermik bireyden alınan semen örnekleri incelendi. RT-PCR tüm bireylerin her iki testisinden P1, P2 ve bcl2 analizi için kullanıldı.

PCR ile sağ ve sol testisler arasında fark bulunamadı. TESE grubunda P2 düzeyi fertil ve infertil gruplarda benzer olmasına rağmen ortalama P1 düzeyi infertil erkeklerde daha düşük bulunmuştur. P1-P2 oranı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ($p=0.0038$). Yanı sıra infertil erkeklerde fertil gruba göre 10 kat daha fazla bcl2 saptanmıştır ($p=0.0155$). Bununla birlikte TESE-ICSI grubunda fertilizasyon ve gebelik oranları ile P1-P2 oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Eja-

külattan bakılan P1-P2 oranı açısından fertil ve infertil bireyler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.0002$). Bununla birlikte sperm dansitesi ile P1-P2 oranı ve bcl2 düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. İnfer-til gruba ait ejakülatlarda ortalama bcl2 düzeyi fertil gruba göre 10 kat daha fazla saptanmıştır. Hem TESE grubu hem de ejakülat grubunda bcl düzeyleri ve P1-P2 oranları arasında pozitif lineer korelasyon saptanmıştır.

Bu çalışmada testiküler spermatidlerdeki P2 düzeyi fertil ve infertil bireylerde benzer bulunmasına rağmen P1 düzeyi infertil erkeklerde daha düşük saptanmıştır. Bu düşüş anlamlı olmasa da P1-P2 oranındaki değişimi anlamlı hale getirmiştir. Ancak fertilizasyon ve gebelik oranları ile ilişkilendirilememiştir. Bu durum anormal düzeyde düşük veya yüksek P1-P2 oranı saptananlarda düşük IVF başarıları bildiren çalışmalar ile çelişmektedir. ICSI başarıları spermatozoa seçimi ile belirgin ilişkili olduğu için total protamin düzeyi tayininden çok heterojenite nedeniyle protamin oranının saptanması başarılı spermatozoa seçimi ve ICSI başarıları üzerine olumlu katkıda bulunabilir.

Bu çalışmada hem testiküler dokularda hem de ejakülat örneklerinde protamin mRNA oranlarının ve bcl2 mRNA düzeylerinin anlamlı şekilde farklı bulunması fertil ve infertil bireylerin ayırımında bu biyomarkerların kullanı-mını anlamlı kılabilir.

Çeviri:

Dr. Mehmet Umul, Prof. Dr. Necmettin Çıkılı
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Dansite gradient santrifüj (DGS) sonrası ölçülen sperm kromatin yapı analizi parametreleri yardımcı üreme teknikleri sonuçları için prediktif değildir

Bungum M, Spanò M, Humaidan P, Eleuteri P, Rescia M, Giwercman A
Hum Reprod. Jan;23(1):4-10, 2008

Son yıllarda sperm DNA ve kromatin bütünlüğünün infertilite üzerine etkileri hakkında araştırmalar artmaktadır. Sperm DNA bütünlüğünü değerlendirmek üzere pek çok test tanımlanmıştır. Bunlardan biri olan sperm kromatin yapı analizi (SCSA) in vivo ve in vitro olarak fertilitenin değerlendirilmesinde iyi bir prediktör olarak kabul edilmektedir. Ancak SCSA ile yapılan çalışmaların pek çoğu taze semen örnekleri ile yapılan değerlendirmelerdir. Bu çalışmada ise, SCSA parametreleri olan DNA fragmentasyon indeksi (DFI) ve HDS'nin (yüksek DNA boyanabilirliği) sperm hazırlama teknikleri sonrası elde edilen spermle yapılan yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sonuçlarına etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 396 çiftte ait ardışık 510 YÜT siklusu (197 IUI, 220 IVF ve 93 ICSI) dahil edilmiştir. Bu sikluslarda, taze semen örnekleri ile yapılan SCSA'da DFI ve HDS sonuçları benzerdir. SCSA için yeterli sperm elde edilebilmesi için 1 milyon/ml ve üzeri sperm konsantrasyonuna sahip hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. YÜT seçimi infertilite tipine bağlı olarak yapılmıştır. Açıklanamayan infertilitesi olan çiftler IUI'a yönlendirilmekle birlikte IVF grubu daha çok kadın infertilitesi olan çiftlerden oluşmuştur. DGS sonrası progresif motil sperm sayısı <500.000 saptanması durumunda ICSI uygulanmıştır.

İncelenen örneklerin çoğunda DGS sonrası DFI ve HDS değerlerinde iyileşme olmuştur. Sadece %1 oranında DFI'de artış saptanmıştır. Sadece üç örnek dışında tüm taze semen örneklerinde %30'un üzerinde DFI saptanmış, DGC sonrası bu oran %30'un altına düşmüştür. Bu düşüş tüm YÜT için benzer olmuştur. HDS değerleri için de benzer değişim izlenmiştir. Tüm YÜT için sikluslar gebelik

sağlanan ve sağlanamayan çiftler olarak gruplara ayrıldığında, gruplar arasında DGS sonrası DFI ve HDS değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.6$). İstatistiksel analiz sonrası in vivo ve in vitro olarak DGS sonrası DFI ve HDS değerleri için bir eşik değeri saptanamamıştır. Oysa taze semen örnekleri kullanıldığında DFI için % 30 değeri eşik düzey olabilmektedir. Özellikle IUI uygulanan çiftlerde taze semen örneklerinde DFI>%30 olan çiftlerde klinik gebelik oranı düşmektedir.

Bu çalışma sadece DGS sonrası SCSA analizinin prediktif değeri üzerine odaklanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, taze semen örnekleri ile yapılan SCSA analizinden farklı olarak DGS sonrası elde edilen örneklerle yapılan SCSA analiz sonuçlarının YÜT başarısı için prediktif olmadığı görülmüştür. Daha önce sadece 24 ve 34 siklusu kapsayan iki ayrı çalışmada işlenmiş semen örnekleri ile SCSA analizi yapılmış ve bu çalışmaya paralel sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışma yüksek katılım sayısı ile daha kesin sonuçlar verebilmektedir. SCSA dışında diğer tekniklerle sperm kromatin bütünlüğünü değerlendiren çalışmalarda DFI'nin etkisi net değerlendirilememiş ancak TUNEL testi ile yapılan bir çalışmada %10 gibi bir eşik değeri saptanmıştır.

Bu çalışma ile SCSA analizinin prediktif değerinin sadece taze semen örnekleri ile yürütülen YÜT üzerinde olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu durum DGC sonrası DNA fragmentasyonu gösteren sperm yüzdesinin düşmesi ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Çeviri:

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

İnmemiş testis tanısı ve tedavisinde uzatılmış human koryonik gonadotropin (hCG) stimülasyonunun sonuçları

Dixon J, Wallace AM, O'Toole S and Ahmed SF,
Clinical Endocrinology, 67:816-821, 2007

Termde doğan erkek çocuklarda inmemiş testis oranı %4 iken, bu oran 1 yaşında %1'e kadar düşmektedir. İnmemiş testis tedavisinde hCG tedavisi 40 yıldan fazladır uygulanıyor olmasına rağmen, hangi olgulara uygulanacağı ve nasıl bir protokol uygulanması gerektiği konusu halen tartışılmaya devam edilmektedir. Ancak henüz ideal bir tedavi protokolü konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Ayrıca bu süre içerisinde hCG stimülasyonu ile fonksiyonel testisin olup olmadığı ve testosteron (T) biyosentezinde bozukluk olup olmadığı da yaygın olarak araştırılmış bulunmaktadır.

Bu çalışmada, cerrahi adayı olan inmemiş testisli çocuklara bilinen kısa protokolün yerine, uzun süreli hCG stimülasyonu yapılarak, testislerin skrotuma inme oranları, maliyet-yarar durumu, T biyosentez bozukluk oranları ve olası ek tanısal yararları irdelenmiştir. Çalışma, 2001-2005 tarihleri arasında cerrahi kliniklerden endokrinoloji kliniklerine refere edilen ve uzun süreli hCG stimülasyonu uygulanan 16 puberte öncesi erkek çocuğun dosya bilgilerini içermektedir. Çocukların yaş aralığı 0.1-12.7 yıl (Ortalama: 4.6 yıl) olarak bildirilmiştir. Yedi çocukta bilateral palpabl olmayan testis (üçünde diğer bir genital anomali var), 7 çocukta unilateral palpabl olmayan testis (üçünde diğer bir genital anomali var) ve kalan ikisinde ise bilateral ingüinal testis (birinde diğer bir genital anomali var) olduğu bildirilmiştir. Karyotip analizinde 15 çocuk 46XY iken, 1'i 45X/46XY olarak rapor edilmiştir. İlk haftanın 1, 2 ve 3. günlerinde 1500 U, ikinci ve üçüncü haftalarda aynı doz iki kez olmak üzere İM uygulanmış ve kan örnekleri ise, 1. gün ilk hCG dozundan önce, 4. gün ve 22. günlerde toplanmıştır. Dış genital organlar, eksternal maskülinizasyon skoru (EMS) (Skrotal füzyon, penis boyutları, üretral meatus ve testislerin pozisyonu) ile değerlendirilmiştir. Klinik değerlendirmeler, tedaviden sonraki 4. ve 8. haftalarda yapılmıştır. Alınan kan örneklerinden serum T, androstenedion, dihidrotestosteron (DHT) ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri ölçülmüştür.

En yüksek T artışı 7 çocukta (%44) 4. günde, 5 çocukta (%31) 22. günde gerçekleşirken, geri kalan 4 çocukta serum T düzeyleri düşük kalmıştır. Ortalama T/androstenedion oranı 1. günde 0.4 iken, 4. günde 1.7'ye yüksel-

miş, ancak 22. günde ilave bir artış olmamıştır.

Ortalama DHT/T oranı 1. ve 4. günlerde değişmemiştir. SHBG düzeyleri 22. günde, 4. günden daha düşük bulunmuştur. Androjen sensitivitesi için bir belirteç olarak kullanılan T/SHBG oranı 0.2 olarak bulunmuştur. Bu değerlendirmeye alınan 16 çocuğun 7'sinin EMS skorlarında artış saptanmıştır. Testiküler iniş sağlanan çocuklarda yaş ortalaması 4.6 yıl iken, iniş sağlanamayanlarda 4.1 yıl olarak saptanmıştır. İntraabdominal olduğu kabul edilen 19 inmemiş testisten, 7'si palpe edilebilir hale gelirken, 12'si palpe edilir hale gelmemiştir. Palpe edilen testislerin 5'i sonuçta skrotuma inmiştir. İnguinal kanalda palpe edilen 6 testisten 4'ü skrotuma inerken, 2'si ingüinal kanalda kalmıştır. hCG stimülasyonuna hormonal yanıt vermeyen 3 çocuğun 1'ine anorşi tanısı konulmuş ve laparaskopi ile teyid edilmiştir. Diğer kalan iki çocukta atrofik testis saptanmış, 1'ine orkidopeksi yapılırken, diğerine laparoskopik orşiektomi uygulanmıştır. Geri kalan 12 çocukta, cerrahi ertelendiği için uzun hCG protokolü ile 3'ünde (%20) cerrahiye gereksinim kalmayacak şekilde skrotuma iniş sağlanmıştır. Üçünde ise, cerrahi daha da ertelenerek izlem protokolü uygulanmıştır.

Toparlanacak olursa, bu çalışmada daha önce yapılmış meta-analiz sonuçlarına benzer bir şekilde, uzatılmış hCG stimülasyonu ile inmemiş testislerin %37'si skrotuma inmiştir. İnguinal testislerde skrotuma inme oranı, daha önceki çalışmalardan yüksek olmuştur. Yine daha önceki çalışmalarda palpe edilemeyen inmemiş testislerde kısa süreli hCG stimülasyonu ile skrotuma iniş oranı % 14 olarak bildirilirken, bu çalışmada uzatılmış hCG stimülasyonu ile bu oran %26'ya kadar çıkarılmıştır. Ancak daha önceki çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da hCG stimülasyonu için optimal yaşı ne olduğu konusu aydınlatılamamıştır.

Sonuç olarak, yazarlar uzatılmış hCG stimülasyonu protokolü ile inmemiş testis için orkidopeksi gereksiniminin azaltılabileceğini savunmaktadırlar.

Çeviri:

Doç. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Orgazm bozukluğu tedavisinde yohimbin

Ade AA, Giles SB, John PP, David JR
Asian J Androl. 2007 May;9(3):403-407

Erkek orgazmı, cinsel hazzın en yüksek seviyelere çıktığında gerçekleşen, genellikle ejakülasyon ile birlikte olan zevk verici duygu olarak tanımlanır. Buna göre anorgazmi, noktümal emisyon(NE) olabilmesine rağmen cinsel ilişki sırasında orgazma ulaşamamaktır. Anorgazmi 3 gruba ayrılır. Bunlar primer komplet (hayat boyu normal orgazm olmamış), primer inkomplet veya geciken ejakülasyon ve sekonder şeklinde sıralanır. Geçmişte anorgazmi tedavisi psikoterapi veya ilaçla (fizostigmin, apomorfine, bromokriptin) ve/veya ilaçsız vibratörlerle yapılmıştır. Bu çalışmada yazarlar, alfa-2 adrenerjik reseptör blokörü olan yohimbinin anorgazmi tedavisindeki deneyimlerini raporlamışlardır.

1991-2000 yılları arasında, yaş aralığı 20-70 (ortalama 38) olan 29 anorgazmik hasta çalışmaya alınmıştır. Ciddi seviyede yohimbin hipersensitivitesi, kontrol edilemeyen hipertansiyonu, T6'nın üstünde tetrapleji/paraplejisi olanlar çalışmadan çıkartılmış. İlk olarak 20 mg yohimbin oral olarak klinikte uygulanmış. İlacı oral yoldan tolere edemeyen üç hastaya yohimbin mikroadrenalin yoluyla verilmiştir. Sonrasında hastalardan mastürbasyon yapmaları istenmiş ve ejakülasyon olup olmadığı kaydedilmiştir. Boşalamayan hastalara evlerinde 5'er mg'lık artış yaparak kullanılması önerilmiş(en fazla 45-50 mg). 50 mg'da ejakülasyon olmadığında başarısız kabul edilmiştir. Yohimbin tedavisinin sonuçları; başarılı, düzelmiş ve başarısız olarak değerlendirilmiştir. Orgazma vibratör yardımıyla ulaşıldığında bu düzelme olarak nitelendirilmiş (yohimbinsiz önceki kullanım başarısız olanlar).

Yirmi dokuz hastanın 13'ünde primer komplet (yaş aralığı 20-51), 8'inde primer inkomplet (yaş aralığı 28-44), 8'inde sekonder (yaş aralığı 35-70) anorgazmi varmış. Onüç hastada NE mevcutmuş(%75 primer komplet, %40 primer inkomplet, %50 sekonder). Hastaların 15'i infertilite, 14'ü normal cinsel yaşantı isteği nedeniyle başvurmuş olup tedavi sonrası 16 erkekte mastürbasyon veya ilişki ile ejakülasyon sağlanmıştır (%55.2). 3 erkekte

vibratör ile birlikte başarılı olunmuştur. Ortalama kullanılan doz 28 mg olmasına rağmen ilk ejakülasyon 38 mg dozda sağlanmıştır.

Başarılı 19 hastanın 11'i (%58) ilk doz ile boşalmış, geri kalan 8 kişi (%48) evde doz artırımına ihtiyaç duymuştur. Bu hastaların 2'si çocuk sahibi olabilmiş. 3 kişi yohimbin ile birkaç başarılı boşalmadan sonra ilaçsız ejakülasyon sağlayabilmiştir. Primer inkomplet 8 erkeğin 3'ünde tedavi başarılı olmuş, bu hastaların 2'sinde NE mevcutmuş. Yazarlar primer inkomplet hastalar için, NE ile başarı arasında bir ilişki olduğunu iddia etmişlerdir. Primer komplet 13 hastanın 6'sında tedavi başarılı olmuş, 3 tanesi ise düzelme göstermiştir. Bu grup içinde, NE'nin olup olmasını anlamlı bulmuşlardır. Sekonder gruptaki 8 erkekte 7'sinde başarı sağlanmıştır. Tedavi sonuçlarına bakıldığında; normal cinsel yaşantı isteği ile başvuran erkeklerin %79'unda ve infertil hastaların %53'ünde başarı sağlanmıştır. Yaşa göre sonuçlar incelendiğinde fark anlamlı değildir.

Yazarlara göre yohimbin aç alınmalı veya lavman şeklinde uygulanmalıdır. İlaç alındıktan 30-40 dk. sonra etkisini göstermekte(dartos kasılması) ve 30-50 dk. etkili kalmaktadır. Yan etkileri; dartosun kasılması (etkinliği en iyi gösteren durum), nabız ve kan basıncında artış, titreme, hoş giden karıncalanma, çarpıntı, kırılganlık, bulantı ve baş ağrısı olarak kaydedilmiş ancak çalışmada hiçbir hastada ilacı bıraktıracak bir etki görülmemiştir. Yazarlar, ilk tedavinin kan basıncı kontrol edilerek mutlaka klinikte yapılmasını ve hipertansif erkeklere uygulanmaması gerektiğini ifade etmektedirler. Sonuç olarak, yohimbin tedavisi hastaların %55'inde başarı sağlamış, ayrıca %10'unda ise iyileşme görülmüştür. Diğer tedavilere göre, yohimbin tedavisi daha basit ve yan etkileri çok az olan bir tedavidir.

Çeviri:

Dr. Ercan Malkoç, Doç. Dr. Kenan Karademir
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kl.

Azospermik olguların testis biyopsilerinde mast hücreleri

MMF. Roaiah, H.Khatab, T. Mostafa
Andrologia 39; 185-8, 2007.

Mast hücreleri IgE'ye bağlı olarak hipersensitivite reaksiyonlarında rol oynayan, histamin, serotonin, heparin gibi güçlü fizyolojik aktivitesi olan granülleri içeren, konnektif dokularda bulunan serbest hücrelerdir. Dokularda fizyolojik sınırlarda bulunurken, premalign veya neoplastik dokularda artış gözlemlenebilir. Histometrik çalışmalarda mast hücrelerinin infantil dönemde testis ve epididimde arttığı, çocukluk döneminde azaldığı, puberte döneminde tekrar arttığı gösterilmiştir. İnsan testisinde 2 tip mast hücresi bulunur. Bunlardan interstisyel mast hücreleri konnektif doku içinde olurken peritübüler mast hücreleri ise seminifer tübüllerin yakınında ya da lamina propria içinde yer alırlar.

Bu çalışmada yazarlar, farklı infertil hasta gruplarında yapılmış testis biyopsileri ile mast hücre varlığını ve fertilité ile ilişkisini göstermeyi amaçlamışlardır. Çalışmaya bilgilendirilen ve onayı alınan 100 olgu alınmıştır. Bunlar 4 gruba ayrılmış. Fertil kontrol grubu (n:10), obstrüktif azospermi (OA) (n: 20), spermatogenik arrest (n:35), Sertoli cell only (SCO) (n:35) olarak gruplar oluşturulmuş. Hipersensitivitesi ve hormonal anormallikleri bulunan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Kontrol grubunu inguinal fıtık cerrahisi geçiren normozoospermik olgular oluşturmuştur. OA'li olgular vazektomili veya epididimo-vazostomi operasyonu bekleyen hastalardır. Testiküler biyopsiler lokal anestezi altında uygulanmış, hematoksilen eosin ile boyanarak Johnson skorlaması ve mast hücreler toluidin mavisi ile boyanarak sayılmıştır.

Nonobstrüktif azospermili grupta skorlama, obstrüktif azospermili ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş. Kesitlerde her 2 tip Mast hücresi araştırılmış. İnterstisyel tip, büyük, yuvarlak şekilli, hacimli granülleri bulunan, gevşek konnektif doku etrafında, kapiller damarlar ve Leydig hücreleri ile ilişkili hücreler olarak tespit edilirken, peritübüler tipin ise düz şekilli ve granül bakımından fakir olduğu, peritübüler kollajen tabakası içinde yer aldığı gösterilmiştir. İnterstisyel tip tüm gruplarda peritübüler tipten daha fazla sayıda tespit edilmiştir. Her iki

mast hücre tipi, NOA'li olgularda diğer gruplara oranla anlamlı derecede fazla sayıda bulunmuştur. OA'li grupta kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir artış tespit edilmemiştir. SCO'li kesitlerde her iki tip, tüm gruplarla karşılaştırıldığında en fazla sayıda rapor edilmiştir. Modifiye Johnson skoru ile her iki tip mast hücre sayıları arasında negatif bir korelasyon mevcuttur.

Meineke ve ark, NOA'li olgularda peritübüler ve interstisyel yerleşimli mast hücreler kontrol grubuna göre artış olduğunu tespit edilmiş. Ayrıca sertoli, myoid ve spermatogenik hücrelerden salınan parakrin faktörlerin bu artıştan sorumlu oldukları belirtilmiştir. İnsan mast hücre matürasyonu en az iki faktöre bağlıdır; bunlar İnterlökin 3 ve stem cell faktördür. Böylece spermatogenezis bozulduğunda, seminifer tübüllerden salınan parakrin faktörler mast hücrelerinden salınım artışına neden olabilir. Potent fibroblast büyüme faktörleri, mast hücresinden salınan triptaz gibi ürünlerle birlikte testiste tübüler kalınlaşmaya ve bazı fibrotik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir.

NOA'li olgularda peritübüler mast hücreleri, kontrol ve OA'li gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Modifiye Johnson skoru ve mast hücre sayıları arasında negatif korelasyon mevcuttur. Seminifer tübül duvarında artmış mast hücre sayısı, azalmış sperm sayısı ve Johnson skoru ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda mast hücre blokerleri kullanılarak idiyopatik infertilite olgularda sperm kalitesinin artışı gözlenmiştir. Ancak Çayan ve ark. ise mast hücre blokeri olan fexofenadine ile yaptıkları çalışmada anlamlı derecede düzelme tespit edememişlerdir. Sonuç olarak yazarlar testiküler disfonksiyon ve mast hücre sayısındaki artışla yakın bir ilişki olduğunu ifade ederken, bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

Çeviri:

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

Varikoselli adolesanlarda semen kalitesi konusunda longitudinal çalışma: Tedavi edilmeli mi? Edilmemeli mi?

Zampieri N, Corroppo M, Zuin V, Cervellione RM, Ottolenghi A, Camoglio FS
Urology 2007; 70; 989-93.

İdiopatik varikozel, semen kalitesi ve sayısında bozukluk yaparak hipoinfertiliteye neden olan androlojik bir hastalıktır. Çocuklarda semen analizi yapılamadığından cerrahinin sonuçları net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı testiküler hipotrofisi olan ve olmayan çocuk hastalarda varikozelokteminin rolünü semen analizi ile değerlendirmektir.

Ocak 1999 ile Ocak 2000 Doppler velosimetre ile grade 2 ve 3 varikozel saptanan 11-14 yaşlarında 214 hasta 3 grup halinde değerlendirildi. 1. Grupta (n=106) testiküler hipotrofisi olan ve cerrahi tedavi yapılan, 2.grupta (n=54) testiküler atrofisi olmayan fakat cerrahi tedavi uygulanan, 3. grupta (n=54) ise 6 aylık aralıklar ile izlemde tutulan hastalar vardı. Cerrahi işlem uygulanan hastaların bir kısmında testiküler arter korunurken, diğer kısmında ise tüm spermatik damarlar bağlandı. Hastalar 18 yaşına geldiklerinde üç hafta aralıkla iki kez yapılan spermiyogramlarla değerlendirildi.

Birinci ve 2. grup arasında spermiyogram analizlerinde önemli bir istatistiksel farklılık saptanmadı. Testiküler hipotrofisi bulunan hastalar içinde testiküler arterin korunduğu alt grupta tüm damarların bağlandığı alt grupta karşılaştırıldığında daha iyi spermiyogram sonuçları elde edilmiştir. Testiküler hipotrofisi olmayan 2. gruptaki has-

talarda arterin korunduğu ve bağlandığı alt gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır. Üçüncü gruptaki hastaların izleminde testiküler hipotrofi veya ağrı saptanmamıştır. Tüm grupların spermiyogram sonuçları arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Erişkinlerde preoperatif ve postoperatif semen analizleri karşılaştırıldığında varikozelektomiden fayda görüldüğü açık olmasına rağmen bazen bu geçerli değildir. Çünkü gonadal hasar varikozel nedeniyle uzun dönemde oluşmaktadır ve gonadal hasarın ne zaman başladığı henüz net olarak ortaya konmamıştır. Çocuk hastalarda cerrahi prosedürlerin önemini ortaya koyacak ek radomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada çocukluk çağında varikozelektominin tek endikasyonu testis hipotrofisi olduğu belirtilmiştir. Testiküler arterin korunması spermiyogram sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir. Tanı anında testiküler hipotrofisi olmayan grade 2,3 varikozeli olan hastalar ultrasonografi ile testis boyutları takip edilerek 18 yaşına kadar gözlem altında tutulabilirler.

Çeviri:

Op. Dr. Yusuf Sönmez, Doç. Dr. Ayhan Karabulut
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Üroloji Kliniği

Erkeklerde varikosel gelişimi için neden oluşturabilecek bir faktör; kronik konstipasyon

A.T.Turgut, E.Özden, P.Koşar, U.Koşar, B.Çakal, A.Karabulut
J Ultrasound Med 2007;26:5-10

Konstipasyon, genel popülasyonda %2'den %28'e kadar olan yaygınlığı ile klinikte, sindirim sistemine ait en sık rastlanan durumlardan birisidir. Kolonik tembellik veya anorektal işlev bozukluğu kronik konstipasyon fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler olarak kabul edilmiştir. Genç erkeklerin %15'ini etkileyen ve etiyopatogenezi hakkında çok fazla fikir birliği olmayan varikoselin primer tipi dışında, üzerinde çok fazla tartışılmayan bir de sekonder tipi vardır. Sekonder tip genellikle intraabdominal veya retroperitoneal bası sonucu, 40 yaş üzerindeki erkeklerde görülür. Literatürde, malign olmayan sebepler arasında bildirilen bir diğer sebep de, içindeki feçesden dolayı inen kolon tarafından sol renal venin kompresyonudur. Bu çalışma kronik konstipasyonun varikosel insidansına etkisini göstermeye yönelik prospektif radyolojik bir çalışmadır.

Bu prospektif çalışmada, 3 - 96 ay arasında kronik konstipasyon semptomları olan 25 erkek (grup 1) ile; konstipasyon ile ilişkili herhangi bir şikayeti olmayan 26 gönüllü erkek (grup 2) yer almıştır. Tüm olgular fizik muayene ve skrotal renkli dopler ultrason (RDUSG) ile değerlendirilmiş, plexus pampiniformisdeki (PP) venlerin çapının 2 mm'yi aşması ve 1 saniyeden uzun süren reflü olması tanı koydurucu olmuştur. Tüm olgular aynı ürolog tarafından değerlendirilmiş ve aynı radyolog tarafından RDUSG incelemesine tabi tutulmuştur.

Gruplar arasında yaş farkı saptanmamıştır. RDUSG'de grup 1'de 13 hastada (%52) sol varikosel saptanırken grup 2'de 5 hastada (%19) sol varikosel saptanmış ve fark anlamlı olarak bulunmuştur. Her iki grupta da sağ varikosel tespit edilmemiştir. Solda PP çap ölçümleri grup 1'de 2.58 ± 0.97 mm iken grup 2'de 1.71 ± 0.53 mm olarak tespit edilmiştir. Sağda ise bu çaplar grup 1'de ortalama 1.52 ± 0.43 mm, grup 2'de 1.41 ± 0.41 mm olarak bulunmuştur. Sol PP çapı için her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilirken, sağda bu fark tespit edilmemiştir.

Grup 1'de USG ile belirlenen 13 sol varikoselli olgunun yalnız 9'unda fizik muayene ile palpe edilebilir varikosel saptanmışken, grup 2'de USG ile tanımlanan 5 sol varikoselli olgunun sadece 2'sinde fizik muayenede palpe edilebilir varikosel bulunmuştur. Gruplar arasında testis hacimleri yönünden bir fark tespit edilmemiştir. Aynı şekilde konstipasyon süresi ile sol varikosel ve sol PP çapları arasında da anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Konstipasyon, batı dünyasında önemli bir sağlık problemidir. Roma II kriterine göre Kuzey Amerika'da yaklaşık 63 milyon insan konstipasyon problemi ile karşı karşıya kalmakta ve bu hastaların yaklaşık %89'unun 14.7 aylık takip döneminde kronik konstipasyon halinin devam ettiği bildirilmektedir. Özetlenen bu çalışmada ise, bu halin 17 ay devam ettiği bildirilmiştir. Günümüzde, üriner trakt anomalileri ve konstipasyon ile ilişkili literatür verileri geniş ve kapsamlıdır. Konstipasyonlu hastalarda yapılan bazı çalışmalarda, üst üriner sistem dilatasyonu ve üriner sistem enfeksiyonları, genişlemiş rektumun yarattığı mekanik kompresyona ve rektumun anatomik olarak mesane ile üreterlere olan yakınlığına bağlanmıştır. Benzer şekilde, çocuklarda konstipasyonun, skrotal ya da testiküler ağrı sebebi olduğu, bunun da direkt olarak rektum içindeki fekal kitle tarafından direk nöral situmülasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Anatomik olarak iyi bilinir ki, sol testiküler ven; sol testiküler arterin her iki yanından paralel şekilde, peritonun arkasından, psoas majorün ve üreterin önünden yukarı çıkar. Önemli olan, sol testiküler venin, inen kolonun alt kısmının arkasından ve sol kolik veni çaprazlayarak geçmesidir. Anson ve Maddock önce, sol testiküler vendeki varislerin nedeni hakkında, sol testiküler venin sigmoid kolon tarafından süperpoze olmasından dolayı olabileceği hakkında tahminlerde bulunmuş ve daha sonra Warnik ve Williams bunu destekleyerek, dışkı dolu inen kolonun alt kısmının da sol testiküler vendeki dilatasyonun ve venöz dönüşteki obstrüksiyonun sebebi

olabileceğini belirtmiştir.

Şimdiye kadar, RDUSG kullanarak skrotum değerlendirilmesi ile, varikosel gelişmiş erkeklerde kronik konstipasyon ile varikoselin ilişkisini gösteren bir çalışma daha önce bildirilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar, sol testiküler venin genişlemiş inen kolon tarafından kompresyonunun ya da süperpozisyonunun, artmış sol varikosel prevalansının açıklanmasında önemli bir neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aynı zamanda yazarlar, uzun süreli kendini zorlama ile tekrarlayan artmış intraabdominal basıncın da, erkek popülasyonunda varikosel oluşumunun nedenlerinden biri olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Sonuç olarak bu çalışmada, kronik konstipasyonun, varikosel oluşumunda anlamlı bir nedensel faktör olabileceği gösterilmiştir. Bu, genişlemiş sigmoid ya da inen kolonun distal parçasının, retroperitondaki sol testiküler vene yaptığı kompresyona bağlı olabilir. Yazarlar radyolojik gözlemlerine göre, alt batin ve perine ağrısı veya diğer semptomları olan erkeklerde, varikosel gelişme ihtimaline karşılık rutin RDUSG değerlendirmesini önermektedirler.

Çeviri:

Dr. Orçun Yalav, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İnsan izole veziküloseminalisi üzerinde sildenafilin inhibitör etkisi

Sessin AG, Tano T, Resende AC, Bitencourt JAF, de Lemos NM, Damiao R, Criddle DN, de Moura RS
BJU Int 2007; 100: 1322-1325

Ejakülatör refleksi, santral serotonerjik ve dopaminerjik nöronlar arasındaki ilişkiden kaynaklanan, sekonder olarak da adrenerjik, kolinerjik, oksitosinerjik ve GABAerjik nöronların katılımı ile gerçekleşen karmaşık bir olaydır. Veziküloseminalis (VS) gibi sekonder seks organların düz kaslarının ritmik kontraksiyonları ise ejakülasyon için çok önemlidir.

Nitrik oksit (NO) insan VS'inin kontraktilesinde çok önemli etkilidir. Örneğin, NO-verici ajanlar hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunu azaltarak noradrenalin ile uyarılmış olan VS kontraktilesini baskırlar. Selektif fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörü olan sildenafilin, prematür ejakülasyon (PE) tedavisinde serotonin geri alım inhibitörlerini de içeren mevcut ilaçlardan daha etkili olduğunu gösteren az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada, sildenafilin izole insan VS'inin noradrenalin ve potasyum ile uyarılmış kontraksiyonu üzerine etkisi araştırılmıştır.

Mesane veya prostat kanseri nedeni ile cerrahi uygulanan 41 erkeğin VS'i operasyonda hemen çıkarılarak soğuk ringer laktat içine konulmuş ve operasyon günü incelemeye alınmıştır. Hazırlanan VS parçaları %95 O₂, %5 CO₂ içeren 7,4 pH ve 37°C'deki fizyolojik tuzlu su solüsyonu içeren organ banyosuna konuldu. Ardından parçaların

rının gerim kuvvetleri ölçüldü.

Daha sonra, noradrenalin (1-300 µM) ve KCl (20-60 mM) kümülatif olarak eklenerek kontrol-konsantrasyon yanıt eğrisi ortaya konuldu. Daha sonra ortama sildenafil ilave edildi ve sildenafil varlığında noradrenalin ve KCl ile konsantrasyon-yanıt eğrisi kaydedildi.

Tüm örneklerde noradrenalin ve KCl gevşeme olmaksızın insan VS'inde kontraksiyona neden oldu. Sildenafil'inde (25-100 µM), noradrenalin ve KCl ile uyarılmış kontraksiyonları konsantrasyona bağımlı olarak anlamlı bir şekilde baskıladığı izlendi.

Bu çalışmada, sildenafilin izole insan VS'inde belirgin kontraktıl inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir. PE'li hastalarda sildenafilin yararlı etkisi NO-cGMP'de düzenleyici etkisine bağılı olabilir. Sonuç olarak, sildenafil izole VS kontraksiyonlarını konsantrasyona bağılı olarak inhibe etmektedir ve bu etki, sildenafilin PE tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Çeviri:

Prof. Dr. M. Murad Başar

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Prof. Dr. Bilal Gümüş



Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

1957 Konya-Hasanşeyh Köyü doğumlu olan Bilal Gümüş ilkokulu köyünde bitirdikten sonra ortaöğrenimi için İzmir'e gelmiştir. İzmir Atatürk Lisesi mezunu olmakla her zaman övünç duyan Dr. Gümüş, 1982 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuştur. O tarihte yürürlükte olan Zorunlu Hizmet Kanunu kapsamında Gaziantep-Aktoprak Köy Sağlık Ocağı'nda iki yıl pratisyen hekim olarak çalışmıştır. 1984-1986 yılları arasında Bursa Işıklar Askeri Lisesi'nde Revir Tabibi olarak askerlik görevini yerine getirmiştir.

1986 yılında Sağlık Bakanlığı uzmanlık sınavını kazanarak İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde Üroloji Asistanı olarak çalışmaya başlamıştır. 1990 yılında uzman olmuş ve yine aynı klinikte 1994 yılına kadar Üroloji Başasistanı olarak çalışmıştır. Bu dönemde androlojiye ilgisi nedeniyle klinikte Cinsel İşlev Bozuklukları Polikliniği'ni, Üroloji Polikliniği içinde haftada iki

gün hasta kabul edecek şekilde hayata geçirmiş ve kurumsal bir kimlik kazandırmıştır. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde androlojik cerrahi ameliyatlara ilk olarak bu dönemde yapılmıştır.

Dr. Gümüş, 1994 yılında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne yardımcı doçent olarak atanmıştır. 1996 yılında Almanya /Mainz Johannes Gutenberg Üniversitesi Üroloji Kliniği'nde davetli öğretim üyesi olarak bulunmuştur. 2000 yılında Doçent ve 2006 yılında Profesör ünvanlarını kazanan Bilal Gümüş halen Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD'de çalışmaktadır.

Prof. Dr. Bilal Gümüş'ün üroloji pratiğinin büyük çoğunluğunu androloji oluşturmaktadır. Yurtiçi ve yurtdışı kongrelerde poster ve bildiri olarak sunulmuş olan yüze yakın çalışması olan Dr. Gümüş, Dünya Üroloji Derneği, ESSIM, Türk Üroloji Derneği ve Türk Androloji Derneği üyesidir.

Dr. Gümüş evli ve biri kız biri erkek iki çocuk babasıdır.

Menopoza girmiş kadınlarda azalmış cinsel istek bozukluğu

Doç. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Azalmış cinsel istek bozukluğu (HSDD) uluslararası komitenin yeni revize ettiği şekliyle: seksüel ilgi ve isteğin azalması ya da kaybı, seksüel düşünce ya da fantezilerin yokluğu ve tepkisel isteğin oluşmaması olarak tanımlanmaktadır. Seksüel uyarılma ile sonuçlanabilecek davranışlardan da kaçınma vardır. Seksüel istekteki azalma, kişinin kendinde veya eşinde sıkıntıya neden olur ise seksüel bozukluk olarak kabul edilir (1,2). HSDD tanımlaması sorunu ve değişken bir patoloji olup, seksüel tıpta, tedavisinde en çok zorlanılan durumlardan birisidir. Güncel sınıflamalarda 'seksüel isteğin bütünüyle kaybı'ndan daha çok 'seksüel isteğin azalması veya hipoaktivite' varlığı kabul edilmektedir (3). Postmenopozal bir çok kadın, seksüel yaşamın başlarında, seksüel fantezi ve düşünce odaklı ilişkiler yaşadıklarını; ilerleyen yıllarda, özellikle stabil ve uzun ömürlü ilişkilerin varlığında, partner ile karşılıklı duygusal etkileşimin seksüel motivasyonu başlattığını bildirmişlerdir (1).

Orta yaş civarındaki kadınlarda seksüel ilgi, seksüel aktivite sıklığı ve orgazma ulaşmada belirgin bir azalma söz konusudur ve bu benzer yaştaki erkeklerde gözlenenden çok daha belirgindir. Bu farkın oluşmasında, yaşlanma ile oluşan genel değişikliklerden farklı olarak menopoza girmenin seksüel fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkileri gerekçe olarak gösterilmektedir (1,4,5). Postmenopozal kadında seksüel fonksiyon bozukluklarına ilk dikkat çekenler Masters ve Johnson ile Kinsey ve arkadaşlarıdır. Bu çalışmaların çoğunda, menopozun birkaç yılı içinde seksüel ilgi, koit sıklığı ve orgazma ulaşmada %40'tan fazla azalma rapor edilmiştir (6). İlgili literatürde, postmenopozal dönemde HSDD sıklığı ile ilgili çok değişik oranlar bildirilmiştir. Postmenopozal kadınlarda birçok farklı zaman ve farklı toplum kesimlerinde yapılmış Hällström (7), Bottiglioni (8), McCoy (9), Cawood (10) ve Chen (11) gibi araştırmacıların örnek verilebilecek çalışmalarında %40'lardan %80'lerin üstüne değişen oranlarda

seksüel istek kaybı bildirilmiştir. Batı Avrupa'lı kadınların incelendiği yakın tarihli bir çalışmada %46 ile en sık HSDD oranı cerrahi menopoz grubundaki kadınlarda belirlenmiştir (5). Seksüel istek skorları; seksüel uyarılma, orgazm ve seksüel doyum skorları ile yüksek oranda ilişkili bulunmuş ve HSDD'li kadınların seksüel yaşamlarının ve eşleri ile ilişkilerinin diğer kadınlara kıyasla daha olumsuz olduğu gösterilmiştir (1).

Etiyoloji

Etiyolojide medikal, psikiyatrik, psikolojik ve eşler arası ilişkilere bağlı birçok faktör suçlanmaktadır. Androjen yetmezliği, östrojen eksikliği ve hiperprolaktinemi gibi endokrin bozukluklar, diyabet, kardiyovasküler ve diğer sistemik hastalıklar medikal nedenleri oluşturmaktadır (1,12,13,14). Çeşitli çalışmalarda testosteronun libido üzerine direkt etkisinin olduğu, santral etki ile ruhsal durum, özgüven, enerji ve iyilik hali oluşturduğu, kadın seksüel fonksiyonları için diğer önemli bir hormon olan östrojenin biyosentezinde öncül madde olarak yer aldığı ve yüksek hipotalamik konsantrasyonlarına olanak sağladığı ve vajinal kan akımı ile lubrikasyonu artıran direkt vazomotor etkisinin olduğu bildirilmiştir. Öte yandan testosteron düşüklüğü durumunda azalmış libido, seksüel isteğin tümüyle kaybı, seksüel fantezi yokluğu, genital organ duyarlılığında azalma, uyarılma ve orgazma ulaşmada eksiklik, adale gücü, yaşam enerjisi ve genel iyilik halinde azalma belirlendiği rapor edilmiştir (1,12,15,16). Östrojen azalmasının; genital organlarda kan akımında azalma, deri ve mukozal yapılarda incelme, deri altı yağ dokusu kaybı ve vajinal girişte daralma, genital bölge nöronal yapılarında ileti ve uyarılabilirlikte azalma ve disparoni gibi birçok farklı gelişmeye neden olabildiği ve bunlara sekonder olarak kişinin sekse karşı istek ve motivasyonunda azalma gelişebileceği gösterilmiştir (15,17). Hipotalamo-hipofi-

zer aksı etkileyen sık hormonal bozukluklardan biri de hiperprolaktinemi. Prolaktin kronik yüksekliklerine bağlı olarak GnRH'nin pulsatil salınımının baskılanması ile cinsel istekte azalma (ki hastaların yaklaşık %60-80'inde bildirilmekte) başta olmak üzere birçok alanda seksüel sorunlarla karşılaşmaktadır (16).

Yaşlanma ve özellikle menopoza birlikte artan kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve diğer sistemik bazı hastalıklar seksüel işlevler üzerine fizyolojik mekanizmalar ile doğrudan veya hastalıkla ilişkili psikolojik faktörler aracılığıyla dolaylı olarak etkili olabilirler. Bu hasta grubunda seksüel istekteki azalmanın, daha çok diğer işlevlerdeki bozulmalara sekonder olarak geliştiği öne sürülmüştür (18-21).

Antidepresan ve antihipertansifler başta olmak üzere bazı ilaç tedavileri de doğrudan seksüel isteğin kaybına neden olabilirler (12,13). Antidepresanların, gruplar arasında farklılıklar gözlenirse de, hastaların %50-90'ında cinsel aktiviteye olan ilgide azalmaya neden olduğu saptanmıştır (22). Antihipertansif tedavi gören kadınlarda (tiazid alan hastalarda daha belirgin olmak üzere) aynı yaş grubunda ilaç kullanmayan bireyler ile karşılaştırıldığında daha düşük cinsel istek skorları saptanmıştır (23,24).

Psikiyatrik ve psikolojik bir kısım faktörler seksüel isteği etkileyebilirler. Majör depressif bozukluk, psikoz, alkol ve madde bağımlılığı, seksüel travma ve saldırı öyküsü ve çevresel faktörler HSDD'nin ortaya çıkması ve/veya devamlılık göstermesine neden olabilmektedir (12,13).

Medikal, psikiyatrik ya da psikolojik problemi olmayan kadınlarda eşler arası ilişki, etnik ve ırkı farklılıkları gibi sosyokültürel faktörlere bağlı HSDD gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Sonuç olarak, HSDD'de etyolojinin multifaktöryel olduğunu bilmek, değerlendirme ve tedavi planlamasında bunu dikkate almak gerekliliği açıktır (12,13).

Medikal ve Psikolojik Değerlendirme

Etiyolojide yer alan bütün faktörler (sıklık sırasına göre) gözden geçirilmelidir. Medikal nedenleri değerlendirmek için öncelikle detaylı bir fizik muayene önerilmektedir. Bu yolla saklı kalmış sistemik hastalıklar veya postmenopozal kadınlarda sıkça karşılaşılan vajinal atrofi gibi lokalize patolojiler ortaya konabilir. Hemen her hastada rutin laboratuvar çalışmaları (açlık kan şekeri, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, hemogram) yapılmalıdır. Hormonal bozuk-

luklar ki aynı yaş erkeğe oranla postmenopozal kadında çok daha sıktır, seksüel isteği etkileyebilir ve bu durumu ortaya koymak için hormonal tarama yapılmalıdır. Hipofizer-hipotalamo-gonadal aks östrojen, testosteron, LH ve FSH ile mutlaka değerlendirilmeli, ihtiyaç duyulduğunda ileri hormonal incelemeler yapılmalıdır (12,25).

Psikolojik değerlendirmede klinik belirtileri etkileyen altta yatan herhangi bir nedeni yakalamak esastır. Bu amaca yönelik çok sayıda sorgulama formu geliştirilmiştir. Ancak postmenopozal kadında HSDD'yi değerlendirmeye yönelik önerilen form kadın seksüel fonksiyon profili (PFSF) dir. PFSF'nin 500 cerrahi menopozlu kadında geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (26). Kadın seksüel fonksiyon indeksi (FSFI) de bu konuda önerilen ve yaygın olarak kullanılan diğer bir formdur (27). Ancak sorgulama formları asla klinik görüşmenin yerini tutamaz ve gerekli durumlarda seks terapistlerinden danışmanlık alınmalıdır (1).

Tedavi

Seksüel istek bozuklukları, tüm seksüel bozukluklar arasında tedavide en az başarılı olunan bozukluk tipidir. Etiyolojideki karmaşa, kişiler arası ilişkilerin etkisi, duygusal beklentilerin karşılanamaması, yeni bir partnerle seksüel ilişki için düşük motivasyon v.b. tedavi başarısını azaltan durumlardır. HSDD'li kadınlarda tedavide en çok başarılı olunan durum, cerrahi olarak menopoza girmiş, hormonal eksikliği ortaya konmuş ve aktif olan kadınlara uygulanan hormon yerine koyma tedavisidir (1).

HSDD'de tedavi seçenekleri medikal ve hormonal müdahaleler, psikolojik yardım ve çift terapileri olarak sıralanabilir. Bazı kadınlar hormon yerine koyma tedavisi gibi tek bir tedaviden yeterince yarar görebiliyorken diğerlerinde kombine tedavi gereksinimi oluşabilmektedir (12).

Hormonal Tedaviler

Kadınlarda menopozal süreçte (östrojen seviyesindeki düşüklük başta olmak üzere) yaşanan hormonal değişikliklere bağlanan menopozal sorunların yanı sıra cinsel arzu, uyarılma ve ilişki sıklığında azalma gibi birçok cinsel fonksiyon bozukluğu da bildirilmiştir. Gözlenen bu bozuklukların tedavisinde östrojen, progesteron ve testosteron içeren ürünler tek veya değişik kombinasyonlar oluştura-

rak yaygın kullanım alanı bulmuştur (14,17).

Postmenopozal kadınlarda östrojen yerine koyma tedavisi (ERT)'nin ilk uygulamaları 1930'larda başlamış, 1970'lere gelindiğinde artan meme ve endometrial kanserlerden suçlu olarak gösterilmesi ERT'nin kullanımını azaltmıştır. Günümüzde ERT sadece histerektomize kadınlarda kullanılmakta; uterusu olan kadınlarda endometrial kanser riskini azaltmak için progesteronla kombine şekilde (HRT) kullanılmaktadır (14,28). Seksüel fonksiyonlar üzerine östrojenin hem direkt hem de dolaylı olarak etki ettiği yaygın olarak kabul edilmekte, yapılacak her türlü hormonal veya medikal müdahalelerde kadının normal östrojen düzeylerine sahip olması ön şartı aranmaktadır (12,14).

Testosteron yerine koyma tedavisi (TRT); androjen eksikliğin belirlendiği veya düşünüldüğü durumlarda erkeklerde yaygın olarak kabul görürken, postmenopozal HSDD'li kadınlarda tartışmalıdır (12,14). Kuzey Amerika Menopoz Topluluğu'nun 2005 toplantısında kişisel strese neden olan HSDD'li postmenopozal kadınlarda, belirlenebilen başka bir nedenin yokluğunda, TRT'nin uygun bir tedavi olduğu deklare edildi ve bazı prensipler ortaya konuldu. Bu prensipler i) hastanın yeterince östrojenize olması, ii) testosteron düşüklüğüne yol açacak bilateral ooforektomi gibi bilinen fizyolojik bir nedenin var olması, iii) tedavi öncesi ve süresince kan testosteron düzeylerinin izlenmesi, iv) seksüel istek ve doyum gibi subjektif veriler ve olası yan etkilerin izlenmesi, v) transdermal yama, jel ya da krem formlarının tercih edilmesi, vi) meme ve over kanseri gibi patolojiler ile kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında düşük doz ve kısa süre kullanımların planlanması ve son olarak vii) hastaların olası yaralar ve zararlar konusunda detaylıca bilgilendirilmesi olarak sıralanabilir (12).

Tibolon zayıf östrojenik, progestojenik ve androjenik etkileri olan sentetik bir steroiddir. Egarter ve arkadaşları, 185 kişilik postmenopozal hasta grubunda 4 aylık tibolon tedavisiyle orgazm güçlüğü, koital ağrı, vajinal kuruluk ve libido kaybı gibi seksüel problemlerde iyileşme belirlenmişler ve buna sebep olarak tibolonun parsiyel androjenik etkinliği, merkezi libido artırıcı etkisi, SHBG düzeyi baskılaması ve vajinal mukozadaki lokal faydalarının olabileceğini ileri sürmüşlerdir (29). Kökçü ve arkadaşları, postmenopozal kadınlarda karşılaştırmalı olarak tibolone ve konjuge östrojen-medroksiprogesteron asetat ile hormon yerine koyma tedavisi yapmışlar; etkinlik olarak her iki grup-

ta anlamlı iyileşme olduğunu, seksüel istek ve ilişki sıklığında tibolon grubunda daha iyi sonuçlar alındığını rapor etmişlerdir (30).

Androjenlerin yan etkileri iyi bilinmektedir. Şimdiye kadar dislipidemi, polisitemi, hiperglisemi, alopesi, akne, hirsutizm, kliteromegali, memelerde hassasiyet, ses değişiklikleri, sıvı retansiyonu, kardiyovasküler patolojilerde artış ve hepatik hastalık gibi yan etkiler bildirilmiştir. Virilizasyon nadir bir durum olup ağır sporlarla uğraşan kadın sporcularda gözlenirken, akne ve hirsutizm fizyolojik dozlarda sık olarak karşımıza çıkar. Sıvı retansiyonu, androjenlerin zayıf progesteron benzeri etkinlikleri nedeniyle meydana gelir. Polisitemi erkeklerde kullanılan dozlarda sıkça gözlenirken kadınlarda ancak yüksek dozlarda ve nadiren meydana gelir. Hepatik hasar oral androjen kullanımında oluşabilir. Ancak kadında kullanılan dozlarda olası değildir. Uyku apnesi özellikle aşırı kilolularda gözlenebilir. Lipid profili bozukluğu (HDL düşüklüğü) oral formların kullanımında gelişebilirken diğer formlarda özellikle transdermal ürünlerde gözlenmez. Androjenlerin meme ve endometriumda hiperplazi ve/veya neoplaziye neden olmaları hayli tartışmalıdır. Östrojen preparatları kullanımının kontrendike olduğu meme ve endometrium kanseri veya artan risklerinin olduğu durumlarda aromataz aktivitesi ile periferde östrojene dönüşümü dikkate alınarak androjen kullanımından da kaçınılmalıdır (12,14).

Hormon Dışı Medikal Tedaviler

Bupropion, norepinefrin ve dopamin reuptake inhibitörüdür. Depresyon tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. 1987 yılından beri premenopozal kadınlarda HSDD tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Segraves ve arkadaşları bupropionla yaptıkları çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada 75 hipoaktif istek bozukluğu olan 75 premenopozal kadına 300-400 mg /gün 16 hafta süreyle bupropion vermişler ve hastaları Changes of Sexual Functioning Questionnaire ve Brief Index Sexual Function sorgulama formları ile değerlendirmişlerdir. Tedavi sonunda CSFQ skorunda anlamlı derecede artış olduğu, buna ilaveten uyarılma, orgazm ve tatminde de anlamlı artışın olduğu görülmüştür (31).

Apomorfine kısa etkili bir dopamin (D1, D2) reseptör agonistidir. Bazı veriler dopaminin cinsel istek ve uyarılmaya aracılık ettiğini göstermektedir. Periferde ve merke-

zi sinir sisteminde nitrik oksit yapımını arttırdığı düşünülmektedir. Caruso ve arkadaşları plasebo kontrollü çalışmada premenopozal HSDD'li kadınlarda sublingual apomorfine ile istek başta olmak üzere seksüel fonksiyonlarda anlamlı derecede iyileşme elde etmişlerdir (32).

Bupropion ve apomorfine'in premenopozal HSDD'li kadınlarda kullanımı ile ilgili veriler, benzer etki mekanizmaları ile postmenopozal kadınlarda da etkin olabilecekleri hususunda beklentiler vardır ve konu ileri çalışmaları gerekli kılmaktadır (12).

Psikoterapi ve Seks Terapisi

Psikodinamik Psikoterapi, Kognitif Analitik Terapi (CAT), Biyo-Psikososyal Yaklaşım, İntegratif (Bütünleyici) Terapi ve Seks Terapisi başlıkları altında anlatılan tedavi yöntemleri, özellikle organik nedenlerin bulunmadığı du-

rumlarda veya organik nedenlerin tedavisine ek olarak, konuya özelleşmiş terapistler tarafından, başarılı şekillerde uygulanmaktadır (12).

Sonuç olarak; seksüel problemler oldukça kompleks problemler olup, birçok kere çok yönlü tedavi gereksinimi olmaktadır. Örneğin problem seksüel organlarla ilişkili (fiziksel), seksüel kimlikle ilişkili (psikolojik) veya seksüel partner ile olan ilişkilere bağlı (kişiler arası ilişki) alanlardan herhangi biri veya birkaçına birden bağlı olabilir ve tedavi de buna göre şekillendirilmelidir. Ayrıca tedavi planlanırken hastanın beklentileri, ahlaki değerleri ve yaşadığı toplumun kültürel özellikleri gibi birçok farklı parametre dikkate alınmalıdır. Son yıllarda seksüel bozuklukların tedavisinde önemli değişiklikler sağlanmıştır. Bu yeni ve hızlı gelişmelerin konu ile ilgilenenlerce takibi, belli zorluklar içerse de, bir zorunluluk olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar:

- Dennerstein L, Alexander JL, Graziottin A. Sexual desire disorders in women. In: standart practice in sexual medicine. Eds: Porst H and Buvat J, Blackwell Pub. Oxford, UK, chp:21, pp: 315-319, 2006.
- Basson R, Leiblum S, Brotto L, et al. Revised definitions of women's sexual dysfunction. J Sex Med. 2004;1(1):40-8.
- Pfaff D. Drive. Neurobiological and molecular mechanisms of sexual motivation. Cambridge, MA: the MIT Pres; 1999.
- Dennerstein L, Hayes RD. Confronting the challenges: epidemiological study of female sexual dysfunction and the menopause. J Sex Med. 2005; 2 Suppl 3:118-32.
- Dennerstein L, Koochaki P, Barton I, Graziottin A. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. J Sex Med. 2006; 3(2):212-22.
- Hendrix S, Dennerstein L, Pinn VW: Sexuality. In: Wenger NK, Lenfant CJM, Paoletti R, Pinn VW (Eds): International position paper on "women's health and menopause: a comprehensive approach" NIH Publication No. 02-3284, Atlanta, 2002, pp: 121-140.
- Hällström T: Sexuality in the climacteric. Clin Obstet Gynaecol 1977; 4: 227-239.
- Bottiglioni F, De Aloysio D: Female sexual activity as a function of climacteric conditions and age. Maturitas 1982; 4: 27-32.
- McCoy NL, Davidson JM: A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. Maturitas 1985; 7: 203-210.
- Cawood EH, Bancroft J: Steroid hormones, the menopause, sexuality and well-being of women. Psychol Med 1996; 26: 925-936.
- Chen J, Ho SC: Contraceptive status and sexual function of climacteric Chinese women. Contraception 1999; 59: 85-90.
- Wylie K, Daines B, Jannini EA, et al. Loss of sexual desire in the postmenopausal woman. J Sex Med. 2007;4(2):395-405.
- Leiblum SR, Rosen RC. Principles and practice of sex therapy, (Third Ed). New York: Guilford Pres, 2000
- Yeni E. Menopoz ve cinsellik. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. Eds: Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Çayan S, Usta F, Kendirci M. Türk Androloji Derneği Yayını, 652-66, 2004.
- Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. Obstet Gynecol Surv 2001; 56: 361-76.
- Önem K, Ahmedov İ, Kadioğlu A. Kadın cinsel fonksiyon disfonksiyonunun patofizyolojisi. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. Eds: Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Çayan S, Usta F, Kendirci M. Türk Androloji Derneği Yayını, 620-29, 2004.
- Basson R: Postmenopausal Sexual Dysfunction: Fact or Fiction? Psychologia and biologic factors. Women Health Primary Care 2001; 4:479-489.
- Sarrel PM: Sexuality and menopause. Obstet Gynecol. 1990; 75 (4 Suppl): 26-30
- Goldstein I, Berman JR. Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndromes. Int J Impot Res 1998; 10 Suppl. 2: S84-90
- Ylikorkala O. HRT as secondary prevention of cardiovascular disease. Maturitas 2004; 47: 315-8
- Jackson G. Sexual dysfunction and diabetes. Int J Clin Pract 2004; 58: 358-62
- Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Kılıç N, Tezcan AE. Antidepresan ilaçların Cinsel İşlev Üzerine Etkileri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 2000;10 (2):97-102
- Duncan L, Bateman DN. Sexual function in women. Do antihypertensive drugs have an impact? Drug Saf. 1993;8:225-230
- Basil NO, Ndudim CO. Sexual dysfunction in female hypertensives. J Nat M Ass; 2006;98; 638-640
- Lombardo F, Gandini L, Santulli M, et al. Endocrinological diagnosis in sexology. J Endocrinol Invest. 2003;26(3 Suppl):112-4.
- Derogatis L, Rust J, Golombok S, et al. Validation of the profile of female sexual function (PFSF) in surgically and naturally menopausal women. J Sex Marital Ther. 2004;30(1):25-36.
- Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. J Sex Marital Ther. 2000;26(2):191-208.
- Hassa H: Hormon Replasman Tedavisi (HRT). Menopoz ve Osteoporoz. Eds: Ertüngenalp E, Seyisoğlu H, Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayınları, İstanbul, 142-178, 2000.
- Egarter C, Topcuoglu A, Vogl S, Sator M: Hormone replacement therapy with tibolone: effects on sexual functioning in postmenopausal women. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81: 649-653.

30. Kökçü A, Çetinkaya MB, Yanik F, Alper T, Malatyalıoğlu E: The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen-medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 36: 75-80.
31. Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(3):339-42
32. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Cianci A. Placebo-controlled study on efficacy and safety of daily apomorphine SL intake in premenopausal women affected by hypoactive sexual desire disorder and sexual arousal disorder. *Urology.* 2004;63(5):955-9.

Doğum sonrası dönemde fizyolojik, ruhsal değişiklikler ve cinsellik

Yrd. Doç. Dr. Gülgün Durat, Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün ve Öğr. Gör. Selen Şen
Sakarya Üniversitesi, Sağlık Yüksek Okulu

Gebelik, doğurgan çağıdaki her kadının yaşayabileceği fizyolojik bir olaydır. Bu dönem genital organlara özgü değişikliklerin yanı sıra metabolik ve sistemik değişikliklerin, vücut biçiminde, beden imajında birtakım farklılıkların ortaya çıktığı bir dönemdir (1,2).

Hormonal dalgalanmalar, bedensel ve sosyal değişiklikler, kadının fiziksel iyilik halini, duygu durumunu, eşiyile ilişkisini ve cinselliğini etkiler. Gebelik ve doğum sonrası süreçte kadınların cinsel arzularında azalmalar, bireysel cevaplarında farklılıklar görülmesi söz konusudur. Yorgunluk ve emzirme gibi faktörler de cinsellik ölçütleri üzerine doğrudan ya da dolaylı olarak etki etmektedir (3-6).

Kadınların çoğu için hamilelik olumlu bir deneyimdir. Bununla birlikte doğum sonrası dönem aileye yeni bir üyenin katılmasından dolayı yeni bir düzenin kurulduğu dönemdir. Bebeğine, doğum sonrası rahatsızlıklara, aileye, yeni düzene uyum yapmak zorunda olan anne için bu dönem oldukça zordur (6). Kadının cinselliğini de etkileyen pek çok değişiklik meydana gelir. Bunlardan biri annelik rolünün benimsenmesidir. Annelik rolünün kalitesi ile cinsellik ölçütleri arasında güçlü bir ilişkinin olduğu belirtilmektedir (1,7).

Yeni anneler, çocuğun gelişimini seyretme, çocuklarından sevgi alma, çocuğu için sorumlu ve gerekli olma, çocuğuna sevgi verme, çocuğun yaşamına biçim vermeye yardım etme vb. anne olmak ile ilgili iyi şeyler olduğunu ifade etmişlerdir (6). Annelik rolünün olumsuz görünümünü ise, kişisel ilgilerini devam ettirebilme özgürlüğünün kısıtlanması, aktif sosyal yaşama sahip olamama, loğusalık sürecinde zamanın kullanımını kontrol edebilmenin zor olması, kişide güven kaybına neden olması ve yeni doğanın yeme, uyku vb. sorunları ile baş etme zorlukları oluşturmaktadır (1,6).

Büyük çaplı bir çalışmanın sonuçları ilk çocuğun aileye katılmasının evlilik kalitesinde düşüşe neden olduğunu ortaya çıkarmıştır. Farklı ülkelerde yapılmış diğer çalışma-

larda da, ebeveynliğe geçiş boyunca evlilik memnuniyetinde azalmayı destekleyen veriler bulunmuştur. Sherr doğum sonrasında seksüel aktivite sıklığının azalma eğiliminde olduğunu, ancak kalitesinde ve hazzında değişiklik olmadığını bulmuştur (6,8).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) bildirdiğine göre; postpartum 8. haftada kadınların %71'i, 10. haftada %90'ı cinsel ilişkiye başlamaktadır. Yapılan çalışmalarda, kadınların postpartum dönemde cinsel ilişkiye en erken 6-7. haftalarda başladıkları belirlenmiştir (9).

Literatür gözden geçirildiğinde postpartum periyotta cinsel arzuda, cinsel ilişki sıklığında ve cinsel memnuniyet seviyesindeki azalmaların, kadının çalışma rolü, annelik rolü gibi sosyal rollerdeki değişikliklerle, evlilik memnuniyetiyle, yorgunluk ve gerginlikle, emzirmeyle, çocuğun doğumu ile ilgili fizyolojik değişiklikler ve duygu durum bağlantılı olabileceği belirtilmektedir (6,7).

Söz konusu fizyolojik değişikliklerden, hormonal değişikliklerin dikkat çekici düzeylerde olduğu gözlenmektedir. Doğum sonrası meydana gelen duygu durum değişikliklerinde psikolojik ve sosyal değişikliklerin yanı sıra hormonal etiyolojinin de önemli olabileceği düşünülmekte, kadının cinselliğinin de bu durumdan etkilenebileceği belirtilmektedir (5,10). Hamilelik sırasında progesteron ve östradiol düzeylerinde normalin birkaç yüz katına varabilen yavaşça yükselme durumunun, doğumdan sonra durduğu ve bu düzeylerin aniden düştüğü belirlenmiştir (10,11). Yapılan çalışmalarda doğum sonrası ortaya çıkan depresif semptomların da östrojen, progesteron, prolaktin, kortizol, tiroksin ve TSH ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (11).

Doğumdan sonra menstruel siklus başladığında, önce östradiolde ve sonra progesteronda artış olmakta, prolaktin düzeyinde hamilelik boyunca süren yükselme, doğumdan sonra da devam etmekte ve beslenme biçimine de bağlı değişiklikler görülmektedir. Örneğin emziren annelerde prolaktin yüksek düzeyde kalmaktadır (10).

Doğum sonrası dönemde kadının cinselliği etkileyen faktörlerden biri de postpartum ruhsal bozukluklardır (6). Bütün postpartum kadınların yarısından fazlası geçici duygusal dalgalanmalar, %10-15'i postpartum depresyon, %0,1'i puerperal psikoz yaşarlar. Libido kaybı postpartum depresyona eşlik eder. Son zamanlarda postpartum depresyon cinsel ilişki sıklığındaki düşüşle de ilişkilendirilmiştir (2).

Doğum sonrası depresyon doğum sonrası ikinci ya da üçüncü ayda başlayan ılımlıdan şiddetliye doğru haftalar ya da aylar içinde yavaş bir biçimde gelişen, somatik şikâyetler, aşırı yorgunluk, bitkinlik, ağlama, anoreksi, uyku istah bozukluğu, irritasyon, suçluluk, ümitsizlik gibi belirtileri olan bir bozukluktur. Bazı durumlarda depresyon daha şiddetli kendi kendini eleştiren buhranlı yıkıcı semptomlar içerir. İçeriğinde intihar düşünceleri ve muhtemelen hastaneye yatma gereksinimi olabilir. Bu bozukluğun gelişme riski bir yıl ya da bazı araştırmalara göre doğum sonrası 2 yıl devam edebilir (12-14).

Doğum sonrası depresyonun etiyolojisinde zayıf aile ve evlilik ilişkileri, doğum eyleminin uzunluğu, çocuğun doğumu ile ilgili mutsuz olaylar, doğum sonrası yakınardan alınan desteğin az olması, düşük aile geliri, düşük mesleki statü ve çalışma hayatı ile ilgili zorluklar ve obstetrik komplikasyonlar sayılabilir (1). Özellikle eşiyile olmak üzere başkalarıyla kurulan güven verici ve içten ilişkilerin ise kadını depresyona karşı koruduğu bildirilmektedir (6).

Depresyon aynı zamanda cinsel arzusun ve hamilelikteki cinsel memnuniyet düzeyinin ve postpartum süreçteki cinsel ilişki sıklığının da önemli bir belirleyicisidir (6). Bianchi-Demicheli ve arkadaşları çalışmalarında, doğum sonrası kadınların ifade ettiği semptomlar; yorgunluk (%39), suçluluk hissi (%35), hüznün (%34) ve anksiyete (%29)'dir. Bu kadınların %31'inde en az bir cinsel disfonksiyon görüldüğünü, %18'inde cinsel istekte azalma, %17'sinde orgazmik bozukluklar, %12'sinde vajinal kuruluk, %11'inde de dispareni olduğunu saptamışlardır (15).

Annelik rolü, hormonal değişiklikler ve ruhsal değişikliklerin yanı sıra, doğum ve postpartum süreçle bağlantılı fiziksel rahatsızlıklar da kadının cinselliğini etkileyebilir. Doğum esnasında pek çok kadın özellikle vajinal doğumlarda, perineal ağrı, yırtılma ya da epizyotomi deneyimler. Perineal travma gibi fiziksel faktörler de erken postpartum periyotta cinsel fonksiyonun önemli belirleyicilerindendir. Doğumu takip eden süreçte meydana gelen dramatik hormonal değişiklikler vajinal duvarda incelmeye ve lub-

rikasyonda azalmaya sebep olur (2,6,8).

Masters ve Johnson, postpartum dönemdeki kadınlarda postpartum 4-5. haftalarda vajinal lubrikasyonda azalma olduğunu, orgazmin zayıf ve kısa gerçekleştiğini vurgulamışlardır. Bazı kadınların hamilelik öncesi seviyelere birkaç hafta içinde döndüğünü, diğerlerinin postpartum üç aylık dönemde cinsellikle hiç ilgilenmediklerini belirtmişlerdir (7).

Barett ve diğerleri ilk kez doğum yapan 484 kadınla yaptıkları çalışmada, doğum sonrası üç ay içerisinde kadınların %80'inin en az bir cinsel problem yaşadıklarını ve üçte ikisinin postpartum altıncı ayda halen problemler yaşamaya devam ettiklerini ifade etmişlerdir (8).

Yüzondokuz primiparla yapılan başka bir çalışmada kadınların %57'sinde, hamilelik öncesi seviye ile karşılaştırıldığında, postpartum 12 haftalık süreçte cinsel aktivite düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir. İlk bir yıllık süreçte kadınların çoğunda cinsel ilişki sıklığında anlamlı bir azalma olduğu halde, %24'ünde seksten hoşlanma, hamilelik öncesinden daha fazla görülmüştür (7).

Yüzdoksandört örnekli bir başka çalışmada ise, kadınların cinsel ilgilerinde çok az azalma olduğu veya hiç azalma olmadığı, ancak bu dönemde eşlerinin cinsel ilgilerinde azalma olduğu bildirilmiştir (7).

Doğum sonrası cinsel aktivite ile ilgili bir başka sorun da dispareni'dir. Dispareni doğum sonrası dönemde aylarca devam edebilir (6,8). Doğumdan sonra perineal ağrı ve dispareniden yakınma oranı ile vajinal kuruluk ve kadının cinsel isteğindeki azalmanın ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ağrı deneyimi ya da cinsel birleşme ile ortaya çıkan rahatsızlık sonraki süreçte kadını cinsel birleşme arzusundan uzaklaştırır ve cinsel memnuniyetini azaltır (6).

Postpartum disparenin gelişiminde, ileri doğum yaşının, doğum şeklinin, laserasyon olup olmamasının ve emzirme durumunun riski arttırdığı, doğum sayısının çok etkili olmadığı, dispareni ile postpartum depresyon arasında karmaşık bir ilişkinin olduğu belirtilmektedir (9).

Postpartum onikinci haftada kadınların çoğu cinsel ilişki yönünden önceki durumlarına dönmekle birlikte, özellikle dispareni ve cinsel arzuda azalma gibi cinsel zorlukları deneyimleyebildikleri görülmüştür (6).

Postpartum süreçte kadının cinselliği üzerinde etkisi olabileceği düşünülen diğer bir etken de emzirmedir. Emzirmenin psikososyal etkisi, annenin ve eşinin süt verme olayına gösterdikleri kişisel reaksiyonlarla bağlantılıdır.

Bunun yanı sıra emzirmeye karar veren kadınların bunu yapmayanlara göre kişilik ve çevre bakımından farklı oldukları belirlenmiştir. Emziren kadınların tüm yaşam koşullarında vücutlarından memnun oldukları, göğüslerini cinsellik ve erotizmin odağı olarak gördükleri belirtilmektedir (2). Erken postpartum periyotta emzirmenin cinsel birleşme sıklığını ve kadının cinsel isteğini azalttığı bildirilmiştir (6).

Günümüzde cinsel fonksiyon birçok biyopsikososyal faktörden etkilenen çok boyutlu bir fenomen olarak tanımlanmaktadır. Kenny cinsel fonksiyonu; cinsel istek, sıklık, zevk ve orgazmın birleşimi olarak tanımlamaktadır. Kaplan'ın cinsel cevabı istek, uyarılma ve orgazm gibi fazlara ayırması annenin cinselliği ile ilgili tartışmalarla da örtüşmektedir (2).

Hormonal açıdan bakıldığında, süt veren kadında bebeğin emmesi nedeniyle yüksek prolaktin düzeyinin devamı, overian östrojen üretimini baskılamakta, bu da cinsel uyarıyı cevaplamada vajinal lubrikasyonun azalmasıyla sonuçlanmaktadır (6).

Masters ve Johnson süt veren 24 kadınla yaptıkları çalışma da ise kadınların tamamı cinsel aktivite seviyelerinde hamilelik öncesine göre artış olduğunu ve cinsel aktiviteye hızla dönme isteklerini ifade etmişlerdir (7). Bir diğer çalışma sonuçları ile Masters ve Johnson'un sonuçları dolaylı olarak birbirini desteklemektedir. Bu çalışmada, emziren kadınların, bebeğini biberonla besleyenlere oranla hamilelik öncesi cinsellik düzeylerine daha çabuk ulaştıkları belirlenmiştir (2).

Emzirenlerle emzirmeyenlerin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada da, emzirmenin annenin cinselliği üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (2).

Doğum sonrası dönemde bazı kadınlarda emzirmenin cinsel doyum sağlayıcı etkisinin olabileceği, bunun da suçluluk duygularını ortaya çıkarabildiği, dolayısıyla onların cinsel işlevlerinde azalmaya neden olabileceği ifade edilmiştir (6).

Avery'nin araştırmasında ise bazı emziren anneler büyümüş olan memelerinin hassasiyeti arttığı için erotizmde artış deneyimlediklerini, bebeğin emmesi ve yakınlığının cinsel isteklerini artırdığını ifade etmişlerdir (7). Başka bir çalışmada da bebeğini uzun süre emziren kadınların, göğüslerdeki değişikliği olumlu algılamalarına rağmen, süt sızıntısını olumsuz bir değişiklik olarak tanımladıkları görülmüştür (2).

Sekse ilgide azalma, memelerde hassasiyet, postpartum ağrı, vajinal sekresyonlarda azalma ve süt sızıntısı nedeniyle cinsel aktivitede azalma olabilir. Bunun yanı sıra emziren kadınlardan cinsel ilgilerinde azalma olanların serum androjen düzeylerinde, olmayanlara göre düşüklük tespit edilmiştir. Emziren kadınlarda prolaktin düzeyinin yüksek olması ile cinsel ilişki sıklığı arasında da negatif bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Emzirme östrojen düzeyini baskılayarak vajinanın kayganlığının azalmasına neden olmakta, genital cevabı azaltmakta ve vajinal ağrıya neden olabilmektedir (2,7).

Yorgunluk, gebelik ve postpartum süreçte kadının deneyimlediği en yaygın problemlerden biridir. Bitkinlik, yorgunluk ve zayıflık gebeliğin son döneminde ve postpartum süreçte cinsel arzusunun kaybına yol açması bakımından önemlidir. Uykusuzluk, gece beslemeleri sırasında uykunun bölünmesi ve çocuksuz geçirilen zamanın azlığı cinsel aktiviteyi bozan ilave faktörler olarak ele alınabilir (6,8).

Yorgunluk; emzirme, annelik rolünün benimsenip benimsenmemesi, doğum sonrası görülebilen duygu durum değişiklikleri ile de bağlantılı olabilir. Bir çalışmada 5-6 ay boyunca bebeğini emziren kadınların duygu durumlarında düzelme, yorgunluk hissetmelerinde azalma ve ilişki sıklığında artış olduğu rapor edilmiştir (7).

Judicibus ve arkadaşlarının çalışmasında da kişilerarası ilişkileri yönünden mutlu olan kadınların, cinsel memnuniyetlerinin daha fazla olduğu, annelik rolünü olumlu bakış açısıyla daha rahat benimsedikleri, yorgunluk oranlarının ve depresif semptomatolojilerinin ise daha düşük seviyede olduğu belirlenmiştir. Kişilerarası ilişkilerdeki memnuniyetin, kadınların cinsel arzularının seviyesini etkilediği ve memnuniyetin yüksek oluşunun cinsel arzuyu ve cinsel ilişki sıklığını arttırdığı da gösterilmiştir (6).

Ebeveynliğe geçiş çiftlerde bir yandan hoşnutluk yaratırken, diğer yandan arkadaşlık, cinsellik gibi olaylar da olumsuz bir etken olabilir. Çiftler kendilerini izole olmuş, yalnız ve sürekli baskı altında hissedebilirler, birliktelikleri riske girebilir (2).

Sonuç olarak, doğum sonrası dönemde kadının cinselliğini; doğum şekline bağlı doku travmaları, memelerdeki fiziksel değişiklikler, yorgunluk, hormonal değişiklikler, doğum sonrası duygusal dalgalanmalar, depresyon, ilişki memnuniyeti, annelik rolünü kabullenememe gibi psikolojik ve sosyal sorunlar etkileyebilmektedir.

Kaynaklar:

1. Durat G. Sakarya ilindeki gebe kadınlarda doğum sonrası depresyon riskinin belirlenmesi ve yüksek riskli kadınlarda hemşirelik uygulamalarının etkinliği, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 2003.
2. La Marre A, Paterson L, Gorzalka B. Breastfeeding and postpartum maternal Sexual functioning: A review. *The Canadian Journal of Human Sexuality*, 2003;Vol.12(3-4) .
3. Kömürcü N. Doğum ve Kadın Hastalıkları El kitabı. Coşkun A.(Ed) Vehbi Koç Vakfı Yayınları, İstanbul,1996.
4. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. Sistem Ofset Matbaacılık, Ankara, 2000;75-80.
5. Trutnovsky G, Haas J, Lang U, Ptre E. Women's perception of sexuality during pregnancy and after birth. *Journal Of Obstetrics & Gynaecology*, Aug 2007;46(4): 282-7.
6. De Judicibus MA, Mc Cabe MP. Psychological Factors and the Sexuality of Pregnant and Postpartum Women, *Journal of Sex Research*, May 2002; 39(2).
7. Avery MD, Duckett L, Frantzich CR. The experience of sexuality during breastfeeding among primiparous women. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2000;45(3):227-237.
8. Pacey S. Couples and the first baby: responding to new parents sexual and relationship problems. *Sexual and Relationship Therapy*. August 2004;29(3): 223-248.
9. Arslan H, Potur DC, Bilgi NÇ. Postpartum dispareni gelişimini etkileyen faktörler ve koruyucu önlemler. *Androloji Bülteni*, Haziran 2004;18:266-268
10. Kırpınar İ, Özer H. Postpartum psikiyatrik bozukluklar (2). *Psychomed*, 1995;1(3):94-99.
11. Abou-Saleh MT, Ghubash R, Karim L et al. Hormonal aspects of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology*,1998; 23(5):465-475.
12. Barbara L, Parry MD. *Comprehensive Textbook of Pschiatry* VI.kaplan Hl, Sadock Psychiatry.(eds).Williams Wilkins Waverly Company,USA, 1995;!059-1066.
13. Dawn S,Gruen AC.A group psccotherapy approach to postpartum depression.*International Journal of Group Psychotherapy* 1993;4(3);2.
14. Özkan S, Bozkurt O. Kadın doğum ve ruh sağlığı. (Düz.) Özkan S., Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi Kongre Kitabı. Novartis A.Ş. İstanbul, 1998;36-49.
15. Bianchi-Demicheli F, Perrin E, Lüdicke F, Bianchi PG, Chatton D, Campana A. Termination of pregnancy and women's sexuality. *Gynecologic And Obstetric Investigation*, 2002; Vol. 53 (1), pp. 48-53.

Üniversite öğrencilerinde cinsiyete göre cinsel mitler: Ön değerlendirme sonuçları

Msc. Nihal Bostancı¹, Prof. Dr. Sevim Buzlu¹, Filiz Tufek², Dilek Kalaycıoğlu³, Nurdan Yıldırım², Sema Yılmaz²

¹Psikiyatri Hemşireliği AD Öğretim Elemanları, ²2006-2007 Akademik Ders Yılı 4. sınıf öğrencileri, ³2006-2007 Akademik Ders Yılı 3. sınıf öğrencisi, İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımıyla sağlık, sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, bedensel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik halidir. Bununla bağlantılı olarak cinsel sağlık, bireysel ve sosyal değerler ile ilişkili bir şekilde, cinsellikten zevk alabilme, yanlış inanış, utanç ve korkulardan arınma, cinsel ve üreme fonksiyonlarına zarar veren organik bozukluk, hastalık ve sakatlıkların yokluğu olarak tanımlanabilir (1,2). İnsanın cinsel yaşamı diğer yaşam alanlarından ayrı ve izole olarak düşünülemez. Cinsellik de yemek, giyinmek, temizlenmek gibi öğrenilmesi gereken bir konudur. Ancak toplumumuzda anne ve babalar kendi bilgi eksiklikleri ve/veya cinsellik konusunda konuşmaktan rahatsızlık duymaları nedeniyle bu konularda çocuğun öğrenme gereksinimini karşılamaya pek istekli değildirler (3). Ülkemizde tabu olarak görülen, aile ve toplumda açıkça tartışılmayan cinsel konular eğitim sisteminde de kendine yer bulamamaktadır. Gelişmiş ülkelerde ilkokulun ilk yıllarından itibaren çocuğun yaş ve gereksinimlerine göre düzenlenmiş kapsamlı cinsel eğitim programları uygulanırken, ülkemizde bu tür eğitimler çok sınırlı kalmaktadır (1,4,5). Genellikle ergenlik yaşlarında başlayan cinsel bilgilenmenin kaynağını sıklıkla arkadaş çevresi, büyük kardeşler ve gazete, dergi, kitap gibi yayınlar oluşturur. Büyük oranda eksik bilgi aktaran bu kaynaklar cinsellikle ilgili önyargı ve mitlerin genel olarak kabul görmesine katkıda bulunurlar (6,7). Cinsel mit, kişilerin cinsel konularda doğru olduğunu düşündükleri, çoğu zaman abartılı, yanlış, çarpık ve bilimsel değeri olmayan inanışlardır (3,6,8).

Cinselliğin konuşulmadığı, baskılandığı, tabu olarak görüldüğü, yeterli cinsel eğitimin verilmediği toplumumuzda öncelikle araştırılması gereken toplumumuzun cinselliğe bakış açısı, cinsel inanışları, cinsel düşünceleri, nasıl ve ne derece bilgilendirildiği olmalıdır. Toplumun ge-

leceğinde belirleyici rolü ve bilgi birikimi ile aydın kesimin çekirdeğini oluşturması açısından üniversite gençliği, farklı değer yargıları taşıyan öğrencilerin bir araya gelmesiyle farklı bir kültür oluşturması ve sosyoekonomik değişimlerin etkisini yoğun bir şekilde yaşaması nedeniyle gençlik içinde özel ve önemli bir yere sahiptir. Bastırılmış ve normal gelişimi önlenmiş dürtüler nedeniyle gençlik döneminde görülen çeşitli ruhsal sorunlara, saplantı ve sapmalara, bireysel ve toplumsal sorunlara engel olabilmek için cinsel tartışma ve araştırmaların gerekliliği pek çok yazar tarafından vurgulanmıştır (1,9).

Toplumumuzdaki bu gereksinimden yola çıkarak bu araştırmada, üniversite öğrencilerinde cinsiyete göre cinsel mitlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Araştırmada yanıt aranan sorular şunlardır:

- Üniversite öğrencilerinde cinsel mitlerin görülme yaygınlığı nedir?
- Kız ve erkek öğrencilerdeki cinsel mitler arasında fark var mıdır?

GEREÇ-YÖNTEM

Araştırma kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır. Araştırma için araştırmacılar tarafından literatür çalışması yapılarak hazırlanan bilgi formu (3,5,7,8) ve cinsel mitleri değerlendirme formundan oluşan anket formu kullanıldı. Bilgi formu; demografik (yaş, cinsiyet) bilgiler, cinsel deneyimler ve cinsel bilgileri edinme yolları ile ilgili sorulardan oluştu. Cinsel mitleri değerlendirme formu, Zilbergeld tarafından geliştirilen, daha önce ülkemizde araştırmalarda kullanılan (3,8), doğru ve yanlış olarak değerlendirilen 17 cinsel mitten oluşmaktadır. Anket formları, öğrencilere kaldıkları yurtlarda veya ders aralarında kantinde görüşme yapılarak, Kasım 2006 - Ocak 2007 tarihleri arasında uygulandı. Karşılıklı etkilenimleri önlemek için anket formu-

nu yalnızken doldurmaları istendi. Araştırmanın amacı katılımcılara kısaca anlatıldı ve araştırmaya katılmayı isteyip istemedikleri soruldu. Verecekleri bilgilerin gizli kalacağı ile ilgili güvence vermenin yanında, formlar isimsiz olarak doldurulup, kapalı zarf içinde geri toplandı. Anket formunu tamamlama süresi yaklaşık olarak 5-10 dakikaydı. 780 öğrenciye anket formu dağıtıldı, 600 anket formu geri döndü. Geriye dönme oranı %76.9'dur.

Araştırmanın sonuçları bilgisayar ortamında sayı, yüzdelik ve ki-kare (χ^2) testleriyle değerlendirildi.

BULGULAR ve TARTIŞMA

Araştırmada toplam 376 kız (%62.6) ve 224 erkek (%37.4) öğrenci ile çalışıldı. Kız öğrencilerin yaş ortalaması 20.23 ± 1.87 , erkek öğrencilerin yaş ortalaması 21.63 ± 2.35 ; kız öğrencilerin ilk cinsel ilişkiye girme yaş ortalaması 18.48 ± 1.73 , erkek öğrencilerin ilk cinsel ilişkiye girme yaş ortalaması 16.98 ± 2.31 olarak belirlendi. Özkan ve arkadaşları (2004) ilk cinsel ilişki yaşını erkeklerde 17.58 ± 2.90 , kızlarda ise 19.25 ± 2.60 olarak; Aras ve arkadaşları (2005) ilk cinsel ilişkiye girme yaşını ortalama 15.7 ± 1.5 (erkeklerde 15.7 ± 1.5 ; kadınlarda 16.5 ± 0.8) olarak; Ögel ve arkadaşları (2005) ilk cinsel ilişkiye girme yaşını erkeklerde 14-15 arası; kadınlarda 16 olarak; Koten (1996) ilk cinsel ilişkiye girme yaşını ortalama 18 ± 2.29 (erkeklerde 17.71 ± 2.20 ; kadınlarda 19.5 ± 2.23) olarak belirlemişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda; öğrencilerin cinsiyete göre ilk cinsel ilişkiye girme yaş ortalamalarının benzer olduğu ve genel olarak, kızların erkeklere göre cinsel ilişkiyi daha ileri yaşlarda deneyimledikleri görüldü.

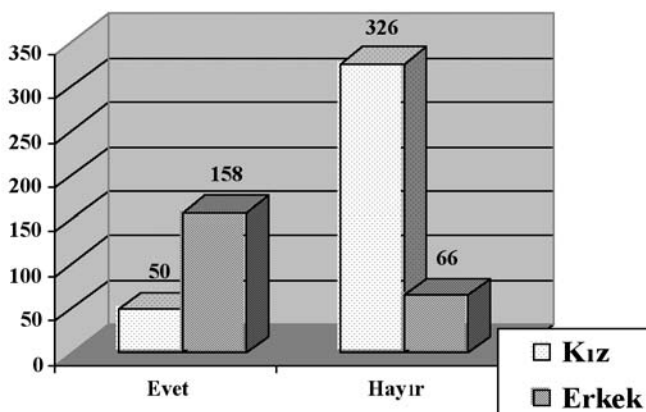
Kız ve erkeklerin cinsel ilişki deneyimleri karşılaştırıldığında;

erkeklerin kızlara oranla cinsel ilişki deneyimlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu görüldü ($\chi^2 = 203.05$; $p = 0.000$). Koten (1996) çalışmasında, üniversite öğrencilerinin %35,7'sinin cinsel deneyiminin (kızlarda %11,8, erkeklerde %60,5) olduğunu; Gökengin ve arkadaşları (2003) öğrencilerin %36,6'sının cinsel deneyimlerinin olduğunu ve erkeklerin kadınlardan daha aktif olduklarını belirtmişlerdir. Bu çalışma sonuçları, çalışma sonuçlarımız ile uyumludur.

Kız ve erkeklerin cinsel bilgileri öğrenme yolları karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2 = 65.02$; $p = 0.000$). Kızların cinsel bilgileri çoğunlukla arkadaşlarından, görsel medyadan ve ailesinden edindikleri; erkeklerin, arkadaşlarından, görsel medyadan ve porno sitelerinden edindikleri görüldü. Yaşan ve Güngen (2004) çalışmalarında, ilk cinsel bilgi edinme kaynağının büyük oranda arkadaş olduğunu, Özkan ve arkadaşları (2004) en büyük bilgi edinme kaynağının pornografik filmler ve internet olduğunu, Kapamadzija ve arkadaşları (2000) öğrencilerin cinsel bilgileri %63,7 oranında görsel medyadan ve %50,6 oranında arkadaşlarından edindiğini belirtmişlerdir. Araştırma sonuçlarımız, bu konuda yapılan diğer araştırma sonuçları ile uyumludur.

Kızlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı olan cinsel mitlere bakıldığında;

- “Kadının seksi başlatması daha fazla ahlaksızlıktır” mitinin erkeklerde ($\chi^2 = 4.10$; $p = 0.043$),
- “Seks ancak çift aynı anda orgazm olabilirse güzeldir” mitinin kızlarda ($\chi^2 = 5.67$; $p = 0.017$),
- “İyi sekste amaç cinsel ilişkidir” mitinin erkeklerde ($\chi^2 = 19.57$; $p = 0.000$),
- “Seks doğaldır, öğrenilemez, seksle ilgili konuşmak ya da düşünmek onu bozar” mitinin erkeklerde ($\chi^2 = 7.78$; $p = 0.005$),
- “Erkekler duygularını belli etmemelidir” mitinin erkeklerde ($\chi^2 = 32.05$; $p = 0.000$),
- “Sekste kesin, evrensel doğrular vardır” mitinin erkeklerde ($\chi^2 = 6.68$; $p = 0.010$),
- “İlişkiye giren bir çift içgüdüsel olarak karşısındakinin ne istediğini bilir” mitinin kızlarda ($\chi^2 = 3.95$; $p = 0.047$),
- “Erkeğin penisi sertleştiğinde hemen orgazm olması kötüdür” mitinin erkeklerde ($\chi^2 = 20.98$; $p = 0.000$),
- “Bir erkek sekse yok diyemez” mitinin kızlarda ($\chi^2 = 10.72$; $p = 0.001$) daha yaygın olarak görüldü.



Grafik 1: Kız ve Erkek Öğrencilerin Cinsel İlişki Deneyimlerinin Dağılımı (n=600)

Tablo 1. ve Erkek Öğrencilerde Cinsel Mitlerin Dağılımı ve Karşılaştırılması (n=600)

Cinsel Mitler	Kızlar		Erkekler		χ^2	p
	n	(%)	n	(%)		
Kadının seksi başlatması ahlaksızlıktır.	23	(6.1)	24	(10.7)	$\chi^2= 4.10$;	p= 0.043
Seks ancak çift aynı anda orgazm olabilirse güzeldir.	284	(75.5)	149	(66.5)	$\chi^2= 5.67$;	p= 0.017
İyi sekste amaç cinsel ilişkidir.	109	(29.0)	105	(46.9)	$\chi^2= 19.57$;	p= 0.000
Seks doğaldır, öğrenilemez, seksle ilgili konuşmak ya da düşünmek onu bozar.	125	(33.2)	100	(44.6)	$\chi^2= 7.78$;	p= 0.005
Erkekler duygularını belli etmemelidir.	17	(4.5)	42	(18.8)	$\chi^2= 32.05$;	p= 0.000
Seks hep erkeğin davetiyle başlar.	41	(10.9)	28	(12.5)	$\chi^2= 0.35$;	p= 0.553
Sekste kesin, evrensel doğrular vardır.	73	(19.4)	64	(28.6)	$\chi^2= 6.68$;	p= 0.010
Birleşme sırasında cinsel fanteziler kurnak yasaktır.	27	(7.2)	18	(8.0)	$\chi^2= 0.14$;	p= 0.701
Fiziksel bütün yaklaşımlar cinsel ilişkiye gider.	59	(15.7)	45	(20.1)	$\chi^2= 1.89$;	p= 0.169
İlişkiye giren bir çift içgüdüsel olarak karşısındakinin ne istediğini bilir.	291	(77.4)	157	(70.1)	$\chi^2= 3.95$;	p= 0.047
Cinsel ilişki sırasında özdoyum (masturbasyon) yanlıştır.	177	(47.1)	115	(51.3)	$\chi^2= 1.02$;	p= 0.312
Özdoyum (masturbasyon) pis ve zararlıdır.	71	(18.9)	38	(17.0)	$\chi^2= 0.34$;	p= 0.555
Erkeğin penisi sertleştiğinde hemen orgazm olması kötüdür.	235	(62.5)	180	(80.4)	$\chi^2= 20.98$;	p= 0.000
Eğer çiftler birbirlerini seviyorlarsa seksten de zevk almasını bilirler.	332	(88.3)	191	(85.3)	$\chi^2= 1.15$;	p= 0.283
Erkekler cinsel eyleme her an hazır ve isteklidir.	218	(58.0)	124	(55.4)	$\chi^2= 0.39$;	p= 0.530
Bir erkek sekse yok diyemez.	223	(59.3)	102	(45.5)	$\chi^2= 10.72$;	p= 0.001
Her erkek eşine nasıl zevk vereceğini bilmelidir.	351	(93.4)	202	(90.2)	$\chi^2= 1.95$;	p= 0.162

SONUÇ

Toplumumuz halen sağlıklı ve yeterli cinsel bilgi kaynaklarından yoksundur. Eksik ve abartılı mesajların alındığı cinsel bilgi kaynaklarına bağlı olarak cinsel mitler toplumumuzda halen yaygın olarak görülmektedir. Yaygın olan cinsel mitler ile başedebilme, cinsel bilgilerin zamanında ve doğru kaynaklardan bireylere aktarılması ve sağlıklı, doyumlu bir cinsel yaşam ile mümkündür. Bu nedenle, sağlıklı ve yeterli cinsel bilgilerin verildiği kaynaklara gereksinim vardır. Cinsellikle ilgili kulaktan dolma, bilimsel olmaktan uzak, eksik bilgiler yerine; ailede anne ve baba

ile başlayan, okullarda öğretmenlerin desteği ile devam eden, profesyoneller rehberliğinde, bilimsel kaynaklı, net ve anlaşılır cinsel eğitim programları erken yaşlardan itibaren başlamalıdır. Üniversitelerde tüm öğrencilere üreme ve cinsel sağlık konularında eğitim ve danışmanlık hizmeti vermek üzere "Gençlik Danışmanlık Birimi" açılabilir.

Üniversite gibi toplumun eğitilmiş kesiminde yapılan bu çalışmada saptanan bulgular, diğer gruplardaki cinsel mitlerin çok az bir kısmını yansıtmıyor olabilir. Daha farklı yaş ve sosyokültürel ortamlardan olgular üzerinde yapılacak araştırmalar ile bu konudaki toplumsal gereksinimler daha kapsamlı bir şekilde saptanabilecektir.

Kaynaklar:

1. Koten Y. Üniversite öğrencilerinde cinsel tutum ve davranışlar ile sosyoekonomik durum ve psikiyatrik semptom dağılımının karşılaştırılması. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi*, Edirne, 1996.
2. Özcan S, Aras Ş, Şemin S, ve ark. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin cinsel tutum ve davranış özellikleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 18 (1): 27-39.
3. Yaşan A, Gürgeç F. Cinsel partneri olan bir hemşire grubu ile hiç partneri olmamış bir hemşire grubunun cinsel bilgi edinme yolları ve cinsel mitlerinin yaygınlığının karşılaştırılması. *Yeni Symposium* 2004; 42 (2): 72-76.
4. Aras Ş, Şemin S, Günay T, ve ark. Lise öğrencilerinin cinsel tutum ve davranış özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 72-82.
5. Orçin E, Aras Ş, Açık R. Üniversiteli gençlerin cinsel tutum ve davranışları. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2003; 17 (3): 169-174.
6. Altekin S. Doğru sanılan yanlışlar: Cinsel mitler. <http://www.dokudanismanlik.com/cinselmitler.htm>. (Ocak, 2007)
7. Özmen HE. Cinsel mitler ve cinsel işlev bozuklukları. *Psikiyatri Dünyası* 1999; 2:49-53.
8. Soylu L. Cinsel işlev bozukluklarında psikososyal etmenler. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi*, Adana, 1999.
9. Arapartlı N. Gençlerin cinsel bilgi düzeyi, tutumları ve ailelerin cinsel tutumlarının karşılaştırılması. *XXII. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bilimsel Çalışmalar Kitabı*, 1986; 1-9.
10. Ögel K, Eke CY, Erdoğan N, ve ark. İstanbul'da gençler arasında cinsellik araştırması raporu. *Yeniden Yayın*, No:16, İstanbul, 2005.
11. Gökengin D, Yamazhan T, Ozkaya D, et al. Sexual knowledge, attitudes, and risk behaviors of students in Turkey. *J Sch Health* 2003; 73(7):258-263.
12. Kapamadzija A, Bjelica A, Segedi D. Sex knowledge and behavior in male high school students. *Med Pregl*. 2000; 53(11-12): 595-599.

Yaşlı kadınlarda cinsellik

Öğr. Gör. Hicran Yıldız

Uludağ Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu

Yirminci yüzyılın sonunda dünyada ortaya çıkan yaşam beklentisinde artma ve bebek doğum hızındaki azalma eğilimleri, yaşlı nüfusun genel nüfusa oranını oldukça artırmıştır (1,2). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 65 yaş üstü nüfusun 2050 yılında 3 kat artarak %7'den %23'e ulaşacağı tahmin edilmektedir (3). Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü'nün 2004 yılı verilerine göre, 72 milyon olan Türkiye nüfusunun yaklaşık 6 milyonunu yaşlılar oluşturmaktadır ve bunun yaklaşık 3.5 milyonu kadındır (4).

Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan anatomik ve fizyolojik değişiklikler birçok sorunu da beraberinde getirmektedir (5). Bunlardan biri de cinsel sorunlardır.

Cinsellik, ömür boyunca bireyin yaşam kalitesinin önemli bir parçası olarak kalır (6) ve yaşlılar 70 yaşına kadar cinsel açıdan aktiftir (7). Cinsel olarak aktif kalan yaşlı insanların oranı, yaş, cinsiyet, evlilik durumu ve genel sağlıkla ilişkili olarak değişir. Yapılan tahminlere göre 60 yaş üstü evli kadınların yaklaşık %55'i, 76 yaş üstü evli kadınların %24'ten fazlası cinsel olarak aktiftir (8).

Global cinsel tutum ve davranış çalışmasında Kanada'lı 40-80 yaş arası bireylerin %73'ünün cinsel olarak aktif olduğu ve bu bireylerin çoğunun (%68) haftada birden fazla cinsel aktivitede bulundukları saptanmıştır (9).

Ginsberg ve arkadaşları tarafından 60 yaş ve üzerindeki yaşlılarda yapılan bir çalışmada; olguların en az ayda bir kez eşlerine dokunduğunu (%60.5), sarıldığını (%61.7) ve eşleri ile öpüştüğünü (%50) belirlemişlerdir. Bu çalışmada cinsel deneyimi engelleyen en önemli faktörler partner yokluğu (%60), yaş (%32) ve cinsel ilgi eksikliği (%24) olarak saptanmıştır (10).

Yaşlılık döneminde yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan anatomik ve fizyolojik değişiklikler, hastalıklar ve hastalıklara bağlı ilaç kullanımındaki artış, cerrahi tedaviler, alkol kullanımı, psikolojik, sosyal ve kişisel faktörler cinselliği olumsuz yönde etkileyebilmektedir (5,6,8-14).

Yaşlanma ile oluşan genito-üriner sistemdeki değişik-

liklerin çoğu menopoz sırasında ve sonrasında hormon seviyelerinde ortaya çıkan değişikliklerden kaynaklanır. Vajina epitelyumunun bütünlüğü östrojene bağlıdır. Menopozla bağlı olarak ortaya çıkan östrojen seviyesindeki azalma, vajinal kasların ve mukoza epitelyumunun atrofi-sine, vajina epitelyumunun yassılaşmasına ve glikojen kaybına neden olur (5,11,15). Bu değişiklikler de vajina-nın mikrobiyolojik ortamını etkiler ve vajinite yol açan bir ortam yaratır (11).

Genital ve vajinal dokulara kan akımı ile duyuşsal uyarı östrojen seviyelerindeki azalmadan direkt olarak etkilenebilir. Bu değişiklikler vajinal kurulukta artış, klitoral duyarlılıkta, orgazm yoğunluğunda ve orgazm sıklığında azalma ile dispareniye neden olabilir (5,9,16).

Menopoz sonrası östrojen sekresyonunda azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan ikincil değişiklikler; meme boyutlarında azalma, meme dokusu esnekliğinde azalma, serviks ve uterus boyutunda küçülme, vajinal duvar atrofi-si, vajinal uzunluk ve genişliğinde azalma, vajinal lubrikasyonda azalma, seks streoidlerinde azalma, pubik kıllanmada azalma, mons pubisten yağ ve subkütan doku kaybı, labia major atrofi-si, vajina elastikiyetinin kaybı, vajinal mukozanın incilmesi, perineal kasların gevşemesini içerir (11,12,16). Cinsel ilişki sırasında detrusor kası yetersizliği ya da stresle ilişkili üriner inkontinans (5,17,13) ve pelvik relaksasyona yol açan tıbbi problemler (rektal prolapsus vb.) utanma hissine neden olabilir (5).

Vajinal kuruluğu olan yaşlı kadınlarda cinsel disfonksiyon daha yaygındır (8) ve kadınlarda yaşlanmayla birlikte, özellikle 50 yaşından sonra vajinal lubrikasyonda azalma artar (13,16-20). Bartolin bezlerinin atrofi-si, vajinal hücrelerin olgunlaşmasında ve sayısında azalma ile vajinal sekresyonlarda bir azalmaya yol açar (11,15). Vajinal mukozanın incilmesi ve lubrikasyonda azalma cinsel ilişkiyi zorlaştırır, cinsel ilişki sırasında uretra ve mesane iritasyonuna neden olabilir, dispareni ve kanamaya yol açabilir

(12,17,21).

Genellikle 50 yaşından sonra testosteron seviyesinde azalma başlar ve bu durum cinsel istekte azalmaya neden olur (9). Cinsel istekte azalma kadınlarda en sık görülen sorunlardan biridir ve tedavisi zordur. Çünkü istek hem psikolojik hem de fizyolojik bir olaydır. Dolaşımdaki östrojen seviyeleri yeterli olmaksızın hem fizyolojik hem de psikolojik cevap etkilenebilir (5,9).

Yaşlanma ile birlikte kadınlarda istekte azalma, cinsel uyarılmada azalma, orgazma ulaşamama, cinsel cevapta azalma ya da dispareni gibi cinsel aktivite ile ilişkili sürekli ya da aralıklı cinsel sorunlar oluşabilir (8,9,11,13,22,23). Cinsel istek ve uyarılma bozuklukları yaşlı kadınlarda genç kadınlardan daha yaygındır (23,24). Yaş artışıyla birlikte kadınlarda cinsel ilgi giderek azalır; 20-29 yaş arası kadınlarda %60 iken 60-70 yaş arası kadınlarda %27'dir (23).

Dennerstein ve arkadaşları tarafından 45-55 yaş arası 86 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada menopoza sonrası kadınlarda menopoza öncesi kadınlara göre cinsel aktivite sıklığında ve libidoda azalma, dispareni ise artış olduğu saptanmıştır (25).

Yaşla ilişkili anatomik ve fizyolojik değişiklikler menopoza sonrası kadınlarda cinsel cevap siklusunu negatif yönde etkileyebilir. Cilt kızarıklığı görülmesinde azalma, kas tonusunda azalma, üriner meatus distansiyonu, uyarılma sırasında meme boyutlarının artmaması, klitoral reaksiyon zamanında gecikme, bartolin bezi sekresyonunun olmaması ya da gecikmesi, vajinal genişlik, uzunluk ve transservikal genişlemede azalma, vajinanın 1/3 dış kısmının konjesyonunda azalma, orgazm sırasında daha az sayıda ve ağırlı uterin kontraksiyonlar gibi değişiklikler ortaya çıkabilir (11,12).

Yaşlanma ile birlikte görülen çeşitli çevresel, psikososyal, kültürel ve fizyolojik süreçler cinsel isteği etkileyebilir (7). Kadınlarda yaşla birlikte cinsel istekte azalma prevalansı artar, 49 yaşına kadar kadınların yaklaşık %10'unda, 50-65 yaş arası %22'sinde 66-74 yaş arası %47'sinde cinsel istekte azalma görülür (20). Fizyolojik istek fonksiyonel nörotransmitterler, androjenler ve tam bir duyuşal sistem gerektirir. Cinsel istek androjen, testosteron ve Dehidroepiandrosteron (DHEA) seviyeleri ile ilişkilidir. DHEA seviyesi 30'lu yaşlarda azalmaya başlar, daha sonra gittikçe azalır ve 60 yaşında oldukça düşer. Cinsel isteğe yaşın etkisi kişiden kişiye değişir. Androjen yetersizliği genital ve meme duyarlılığını azaltabilir. Androjen yetersizliğine

bağlı olarak cinsel istek, uyarılma ve orgazmda azalma oluşabilir. Hastalığın kendisi ve/veya hastalığın tedavisi için ilaç kullanımı androjen seviyelerini azaltarak, SHBG yükselterek, endokrin ve nörotransmitter fonksiyonlarına zarar vererek cinsel istek fazını negatif yönde etkileyebilir (7).

Uyarılma fazı istek fazı ile kombine edilir ve bu iki faz tam bir parasempatik sinir sistemi ve vasküler sistem gerektirir. Genitallere kan akımındaki artış vajinal lubrikasyona yol açar. Postmenopozal kadındaki östrojen azalması, cinsel cevapta ve lubrikasyonda azalmaya yol açabilir. Periferik sinirlerde, kan damarlarında ve kas dokusundaki yaşla ilişkili değişiklikler cinsel fonksiyonları da etkileyebilir (7) ve uyarılma fazı uzar (14,17). Uyarılma güçlükleri yaşayan kadınlarda cinsel aktivite isteğinde azalma da olabilir (7).

Yaşlı kadınlar gençliklerinden daha çabuk yorulur, kas tonüsündeki azalma nedeniyle duyarlılığı azalabilir ve orgazm daha uzun süreli bir direkt fiziksel uyarı gerektirebilir (7). Kısacası, orgazma ulaşmak için uzun bir uyarılma fazına gereksinim duyulur (17). Bütün bunların yanı sıra yaşlanmayla birlikte çözülme fazı daha hızlı olur (7).

Yaşlılarda kardiyovasküler hastalıklar (özellikle hipertansiyon, periferik vasküler hastalıklar), diyabet, böbrek yetmezliği, kanser, artroz ve nörolojik problemler ve histerektomi, mastektomi gibi çeşitli operasyonlar cinsel sorunlara neden olabilmektedir (8,12,16). Diyabet, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, sigara bağımlılığı ve periferik arter hastalığı efor toleransını tamamen azaltabilir; vajinal ve klitoral vasküler yetmezliklere neden olabilir. Pulmoner hastalıklar cinsel aktivite sırasında yorgunluğa neden olabilir (5). Artritler, özellikle kalça artrit cinsel aktivite sırasında pozisyonu ve cinsel aktiviteye dayanıklılığı etkileyerek önemli cinsel sorunlara neden olabilir (17). Yaşlı kadınlarda yaygın olarak görülen demans, cinsel davranışı belirgin şekilde etkileyerek (12) cinsel istekte azalma, değişim ve artmayı içeren çeşitli cinsel bozukluklara yol açabilir (5). Sekelle sonuçlanan demans ve inme gibi hastalıklar sonucu kalıcı cinsel davranış bozuklukları oluşabilir (12).

Depresyon yaşlı kadınlarda cinsel disfonksiyonun yaygın bir nedenidir ve cinsel davranışı belirgin şekilde etkileyebilir (12,14). Yaşla ilişkili cinsel disfonksiyon prevalansı ile depresyon arasında güçlü bir ilişki vardır (23).

Reçete edilen antidepresanlar, betablokerler, antihipertansifler, antikolinergikler gibi ilaçlar da cinsel disfonksiyon

na neden olabilir (5,8). Özellikle antihipertansifler ve anti-depresanlar cinsel disfonksiyona en çok yol açan ilaçlardır (5,17).

Partneri olan yaşlı bir kadının cinsel aktivite sıklığını, partnerinin sağlık durumu ve cinsel performansı da etkileyebilir (8,9). Yaşla birlikte artan bir problem olan erektil disfonksiyon, 60 yaşındaki erkeklerin yaklaşık %57'sinde vardır. Bu durum yaşlı kadınlarda cinsel aktivitede azalmaya neden olur (8,17). Yaşlı kadınlar partnerin hastalığı ya da kaybı veya partnerin cinsel performansının yeterli olmaması nedeniyle cinsel aktiviteyi bırakmaktadır (9,16). Partnerin kaybı durumunda sosyal tabular, geride kalan partnerin yeni bir eş aramasını engellemektedir (16). Partnerin hasta ya da performansının yetersiz olduğu durumda, kadının partnerine ilgi ve sevgi göstermesi cinsel ilişkinin sürdürülmesi sağlayabilir (8).

Yaşlı kadınlar yaş artışıyla birlikte ortaya çıkan saçlarda grileşme, cilt kırışıklıkları gibi değişiklikler nedeniyle artık eşine cinsel açıdan çekici gelmeyeceği endişesini yaşar (13,14,19).

Çoğu kadın yaşlanma ile birlikte özsaygısını etkileyen kayıplara yakalanır. Bunlar, iş kaybı, statü kaybı, mobilite kaybı, eş, arkadaş ve aile kaybını içerir. Bu faktörlerden herhangi birinin ya da hepsinin kaybı cinselliği negatif yönde etkileyebilir (8,14).

Yaşlı kadınların yaşlanmayla ortaya çıkan cinsel problemlerin normal ve geri dönüşümsüz olduğunu düşünmeleri, utanma, sıkılma ve korku yaşlı kadınlarda tedavi arayışını engelleyen faktörlerdir (21). Bu faktörler nedeniyle yaşlı kadınların çoğu doktoru ile cinsel disfonksiyon hakkında konuşmaya isteksizdir (5,8).

Yaşlı kadınlarda tedavi arayışını engelleyen bir diğer faktör hemşire, hekim ve diğer sağlık bakımı verenlerin uygulamalarında yaşlılarla cinselliği tartışmaktan rahatsızlık duymasıdır (16). Cinsel sorunların sağlık personeli tarafından açıkça tartışılması önemlidir (7,14). Eğer klinisyen konudan utanmış görünürse ve/veya klinisyen ve hasta arasında yaş farkı varsa iletişim güçlükleri artabilir (7). Çünkü hastaların çoğu aynı yaş ve cinsiyetteki sağlık personeli ile konuşmayı tercih etmektedir (21).

Cinsel disfonksiyonu olan yaşlı kadınlar değerlendirilirken öncelikle, medikal nedenleri dışlamak için detaylı bir anamnez alınması ve muayene yapılması önemlidir. Eğer medikal bir neden varsa durum yeniden değerlendirilmelidir (14).

Jinekolojik muayenede perineal kas tonüsü, pubik kıl-ların dağılımı, cilt rengi ve cildin yumuşaklık/sertlik derecesi değerlendirilmelidir. Bimanuel ve monomanuel muayenede servikal duyarlılık, anal kaslar, fibroidler ve endometriyozis değerlendirilmelidir. Spekulum muayenesinde uterus prolapsusunu, vajinal lubrikasyon derecesini, vajinal pH ve vajinal akıntıyı değerlendirmek mümkün olabilir. Laboratuvar testlerinde hormon profili olarak FSH, LH, total ve serbest testosteron seviyeleri, östradiol ve prolaktin seviyeleri ve SHBG düzeyleri değerlendirilmelidir (5).

Özellikle vajinal kuruluğu olan kadınlar için östrojen kremleri ve fitilleri, hormon replasman tedavisi ya da kayganlaştırıcılar kullanılabilir (14). Topikal östrojen artı vajinal kayganlaştırıcı kullanımı dispareniyi yaygın bir nedeni olan vajinal atrofi ile ilişkili vajinal kuruluğu hafifletir. Topikal östrojen kullanımı serviks, vajina, mesane, rektum ve uterus prolapsusunu ve inkontinansı içeren diğer ürogenital sorunların azaltılmasına yardımcı olabilir (8).

Dispareni hormon replasman tedavisi için en büyük endikasyonlardan biridir (9). Ancak oral, sürekli, kombine hormonal preparatların uzun süreli kullanımı meme kanseri riskini arttırmamasından dolayı pek tavsiye edilmemektedir. Bununla birlikte kısa süreli kullanımı (5 yıldan az) östrojen yetersizliği semptomlarını biraz azaltabilir ve dozlar, semptomların iyileşmesine göre ayarlanabilir (8).

Östrojen replasman tedavisi libidoyu artırır, vajina ve klitoris dokunma ve vibrasyona duyarlılığını artırır, koital ağrıyı ve vajinal kuruluğu azaltır. Östrojen tek başına kullanıldığında endometrial kanser riskini artırır. Östrojene progesteron eklendiğinde koroner arter hastalığı depresyon, meme kanseri ve trombolitik hastalık riski ortaya çıkabilir. Postmenopozal kadınlarda testosteron kullanımı cinsel uyarılma ve orgazmı artırır. Testosteron tedavisinin yan etkileri hiperkolesterolemi, yüzde kılınma, klitoral büyüme, karaciğer fonksiyon anomalileri ve kilo almadır. DHEA tedavisinin cinsel isteği arttırdığı tartışmalıdır (5).

Bu hastalarda sentetik bir kortikosteroid olan tibolon da kullanılabilir. Postmenopozal kadınlardaki çalışmalar, vajinal kuruluğu ve bunu takiben görülen dispareniyi azalttığını, libidoyu artırdığını ve ruhsal durumu iyileştirebildiğini göstermiştir (8).

Risk ve yan etkiler hakkında uygun danışmanlık sonrası, seçilen yaşlı kadınlarda testosteron replasman tedavisi de önerilebilir. Klinik deneyler, libidosunda azalma ve nedeni açıklanamayan inatçı yorgunluğu olan bazı kadınlar

için testosteron tedavisinin faydalı olduğunu göstermiştir. Genelde tedaviye yardımcı olarak androjenle birlikte östrojen de kullanılır (8).

Uyarılma ve orgazm bozukluğu olan yaşlı kadınlarda sildenafil kullanıldığında, vajina ve klitorise kan akımında artışı ile birlikte uyarılma ve orgazmın da arttığı görülmektedir (7).

Disparoni tedavisinde kullanılan diğer tedavi seçenekleri kayganlaştırıcıların kullanımı ve/veya ön sevişmenin uzatılmasını içerir (9). Üriner inkontinansı olan kadınlar için ise aralıklı kateterizasyon veya pelvik taban egzersiz-

leri önerilebilir (14).

Günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler, çocuk ve gençlerde olduğu gibi yaşlılarda da birçok sağlık sorununun erken tanı ve tedavisini kolaylaştırmaktadır. Bu durum cinsel sorunların tanı ve tedavisi için de söz konusudur. Cinsel sorunların tanı ve tedavisi için öncelikle yeterli bilgi donanımına sahip sağlık personelleri ile eğitim ve araştırma çalışmalarına ihtiyaç vardır. Cinsel sorunlar ele alınırken giderek sayısı artan yaşlı nüfus göz ardı edilmemeli ve cinsel yaşamın bireyin yaşam kalitesinin önemli bir parçası olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar:

1. Nass R, Thorner MO. Life extension versus improving quality of life. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 18(3): 381-391.
2. Teletar TG, Özcebe H. Yaşlı nüfus ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi. *Türk Geriatri Dergisi*, 2004; 7(3):162-165.
3. Aging and Health. A health promotion approach for developing countries. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, 2003.
4. http://www.nvi.gov.tr/11_Ana_Sayfa_Nufus_Kutugu_Istatistikleri.html, 2004.
5. Lesser J, Hughes S, Kumar S. Sexual dysfunction in the older women. Complex medical, psychiatric illnesses should be considered in evaluation and management. *Geriatrics* 2005; 60(8): 18-21.
6. Morley J. Sexuality and aging. *Principles and Practice of Geriatric Medicine*. 4 Ed. Ed: J Pathy, AJ Sinclair, JE Morley. John Wiley & Sons Ltd., 2006.
7. Nausbaum MRH, Lenehan P, Sadovsky R. Sexual health in aging men and women. Addressing the physiologic and psychological sexual changes that occur with age. *Geriatrics* 2005; 60 (9): 18-23.
8. Yee LA, Sundquist KJ. *MJA* 2003 Jun; 178: 640-642.
9. Hansen L, Mann J, McMahon S, Wong T. Sexual health. *BMC Women's Health* 2004; 4 (Suppl 1): 24-31.
10. Ginsberg TB, Pomerantz SC, Kramer-Feeley V. Sexuality in older adults: behaviours and preferences. *Age and Ageing* 2005; 34:475-480.
11. Gelfand MM. Sexuality among older women. *Journal of Women's Health/Gender-Based Medicine* 2000; 9(Suppl 1): 15-20.
12. Phanjo AL. Sexual dysfunction in old age. *Advances in Psychiatric Treatment* 2000; 6:270-277.
13. Age Page. Sexuality in Later Life. National Institute on Aging, 2005; 1-12.
14. Kessel B. Sexuality in the older person. *Age and Ageing* 2001; 30:121-124.
15. Turna B, Semerci B. Yaşlı kadınlar ve cinsellik. *Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı*. Ed: A Kadioğlu, M Başar, B Semerci, İ Orhan, R Aşçı, MÖ Yaman, S Çayan, MF Usta, M Kendirci. Acar Matbaacılık, İstanbul 2004; 671-678.
16. Wallace M. Sexuality and aging in long-term care. *Annals of Long Term Care: Clinical and Aging* 2003; 11(2):53-59.
17. Messinger-Rapport B, Sandhu SK, Hujer ME. Sex and sexuality: Is it over after 60? *Clinical Geriatrics* 2003; 11(10):45-53.
18. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T. Sexual problems among women and men aged 40-80y: prevalence and correlates identified in this Global study of Sexual Attitudes and behaviors. *International Journal of Impotence Research* 2005; 17: 39-57.
19. Levy A, Freyberg Z. Sexual dysfunction and aging: Building a bridge between genders. *Clinical Geriatrics* 2004; 12(11): 36-42.
20. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, Fugl-Meyer AR, Laumann EO, Lizza E, Martin-Morales A. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2004 Jul;1(1):35-9.
21. Gott M, Hinchliff S. Barriers to seeking treatment for sexual problems in primary care: a qualitative study with older people. *Family Practice* 2003; 20(6): 690-695.
22. Camacho ME, Reyes-Ortiz CA. Sexual dysfunction in the elderly: age or disease? *Int J Impot Res* 2005; 17:52-56.
23. Hartmann U, Philippsohn S, Heiser K, Rüffer-Hesse C. Low sexual desire in midlife and older women: personality factors, psychosocial development, present sexuality. *Menopause* 2004; 11(6):726-740.
24. Stulhofer A, Gregurovic M, Pikic A, Galic I. Sexual problems of urban women in Croatia: Prevalence and correlates in a community sample. *Croat Med J* 2005; 46 (1): 45-51.
25. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001; 76(3):456-460.