

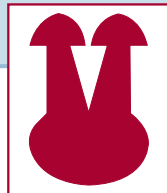
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Aralık 2012

Say› 51



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

ANDROLOJİ

BÜLTENİ

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

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

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ Prof. Dr. Selahittin Çayan

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU Prof. Dr. İrfan Orhan

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

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

YÖNETİM KURULU

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

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ VE GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Prof. Dr. Barış ALTAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

YÖNETMEN YARDIMCILARI

Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER

Doç. Dr. Memduh AYDIN

Özel Hekimler Cerrahi Tıp Merkezi, İstanbul

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Prof. Dr. Ramazan AŞCI

Prof. Dr. Ali ATAN

Doç. Dr. Önder CANGÜVEN

Doç. Dr. Murat ÇAKAN

Prof. Dr. Melih ÇULHA

Prof. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU

Doç. Dr. Fikret ERDEMİR

Prof. Dr. Haluk EROL

Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

Doç. Dr. Muammer KENDİRCİ

Prof. Dr. Hakan KILIÇARSLAN

Prof. Dr. Ahmet METİN

Doç. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ

Prof. Dr. Bülent SEMERCİ

Doç. Dr. Altuğ TUNCEL

Prof. Dr. Tahir TURAN

Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA

Prof. Dr. M. Önder YAMAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun

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

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

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

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmit

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kayseri

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

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

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Manisa

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

İstanbul Cerrahi Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa

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

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. Üroloji Kliniği, Ankara

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli

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

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

Prof. Dr. Barış ALTAY

Doç. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN

Prof. Dr. Kaan AYDOS

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Doç. Dr. Sadık GÖRÜR

Doç. Dr. Engin KANDIRALI

Prof. Dr. Ayhan KARABULUT

Doç. Dr. A. Kenan KARADEMİR

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Prof. Dr. İsa ÖZBEY

Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR

Prof. Dr. Sefa RESİM

Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR

Prof. Dr. Nihan Erginel-UNALTUNA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Adana

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

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Hatay

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

Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kırşehir

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

Atatürk Üniversitesi Azizeye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum

Zeynep Kamil Kadın - Çocuk Hastalıkları Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kahramanmaraş

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

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

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

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

Kadın – Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Yrd. Doç. Dr. Dilek AYGİN
Prof. Dr. Sevim BUZLU
Yrd. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN
Prof. Dr. Nezihe KIZILKAYA BEJİ
Prof. Dr. Nuran KÖMÜRCÜ
Yrd. Dr. Leyla KÜÇÜK
Prof. Dr. Rukiye PINAR BÖLÜKTAŞ
Yrd. Doç. Dr. Hicran YILDIZ

Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul
Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul
Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik ve Sağlık Hizmetleri, İstanbul
Uludağ Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Bursa

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

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

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

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Prof. Dr. M. Murad BAŞAR

Memorial Şişli Hastanesi Üroloji – Androloji Kliniği, İstanbul

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

Baskı
Ömür Matbaacılık A. Ş.
Beysan Sanayi Sitesi Birlik Cad. No: 20
Haramidere, Beylikdüzü 34524 İstanbul
Tel : (0212) 422 76 00 pbx
Faks : (0212) 422 46 00

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

Değerli Meslektaşlarım,

Bir meslek örgütü olarak 1992 yılında kurulmuş olan Türk Androloji Derneği'nin 20. kuruluş yıl dönümünü idrak etmiş bulunmaktayız.

Üyelerinin mesleki ve özlük haklarını korumak misyonu ile ulusal bir sivil toplum örgütü olarak kurulmuş olan Türk Androloji Derneği, geçen 20 yıllık süre içerisinde pek çok ilke imza atarak uluslararası boyutta geniş katılımlı bir yapıya kavuşmuştur. Bununla birlikte gerek bienal olarak düzenlenen kongre, sempozyum ve bölgesel toplantılar, gerekse verilen ulusal ve uluslararası burslar ile gün geçtikçe Türk Androloglarına daha fazla hizmet etme ilkesini sürdürmektedir.

Globalleşen dünya konjonktüründe, derneğin uluslararası arenada daha etkin olması için, 2005 yılında Prof. Dr. Ateş Kadioğlu öncülüğünde yeni bir yapılanmaya gidilmiştir. Bu amaçla 2005 yılında, Türkçe Konuşan Ülkeler Androloji İşbirliği platformu kurularak daha geniş bir coğrafyada derneğin etkinliği artırılmıştır. Yıllık kongrelerle Orta Asya'da faaliyet gösteren bu oluşum daha sonra Avrasya Androloji Zirvesi olarak Doğu Avrupa ülkelerini de kapsayan yeni bir yapılanmaya dönüştürülmüştür. Dolayısıyla Türk Androloji Derneği Macaristan'dan Kırgızistan'a kadar uzanan ülkeler arasında oluşturulmuş uluslararası bir teşkilatın öncüsü haline gelmiştir. Bununla birlikte derneğimiz, 2005 yılında ESSM'ye resmi afiliye olmuş ve o tarihten beri ESSM yönetim kurulunda bir üye ile de kesintisiz temsil edilmeye başlanmıştır. Bu doğrultuda yapılan gayretler sonucu 2014 ESSM kongresinin İstanbul'da yapılması sağlanmıştır.

Misyon ve vizyonunu kaybetmeden tüm faaliyetlerine devam etmekte olan derneğimizin 2012 yılındaki olağan genel kurulunda, yönetim kurulu yeniden şekillendirilmiştir. Yeni yönetim kurulunun siz değerli meslektaşlarımız ile birlikte artan bir azim ve heyecanla faaliyetlerine devam edeceğini bildirmek isterim.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Selahittin Çayan
Türk Androloji Derneği Başkanı

Bölüm Editörleri.....	II
Yazım Kuralları.....	IV
Sunuş	V
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
Derleme	
Tarihin derinliklerinden yukarı mezopotamya cinsel imgeleri Prof. Dr. Ayhan Verit	223
İskemik priapizmin cerrahi tedavisi Doç. Dr. Önder Cangüven	226
Konjenital penil kurvatur Uzm. Dr. Deniz Bolat, Prof. Dr. Tahir Turan	230
Fosfodiesteraz inhibitörleri alt üriner sistemde ne kadar etkili? Prof. Dr. M. Murad Başar	240
Güncel Makale Özeti	
Hafif orta dereceli erektil disfonksiyonda avanafilin etkisinin ve güvenilirliğinin seksüel görsel stimülasyon kullanılarak değerlendirildiği faz II, tek kör, randomize bir çalışma Çeviri: Dr. Özcan Arabacı, Yrd. Doç. Dr. Kaan Özdedeli	243
Tadalafil, tamsulosinin insan prostat dokusu ve mesane boynu nörojenik kasılmaları üzerine olan inhibitör etkilerini artırır Çeviri: Dr. Şahin Kılıç, Doç. Dr. Fikret Erdemir.....	245
ERKEK ÜREME SAĞLIĞI	
Derleme	
Azospermik olgunun değerlendirilmesi Prof. Dr. Bülent Semerci.....	247
Onko TESE Doç. Dr. Tahsin Turunç	251
Obezite ve infertilite Uzm. Dr. Berat Cem Özgür, Doç. Dr. Muzaffer Eroğlu.....	254
Çekirdek aile ve ötesi Prof. Dr. Kaan Aydos.....	258
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI	262
KONGRE TAKVİMİ	263
Güncel Makale Özeti	
Varikosel ve sperm DNA hasarı ve varikosel tedavisinin etkileri arasındaki ilişki: Bir meta-analiz Çeviri: Prof. Dr. M. Murad Başar.....	264
Antiretroviral ilaçların semen kalitesi üzerine etkileri Çeviri: Dr. Emir Akıncıoğlu, Prof. Dr. Barış Altay	266
İnfertil hastaların enfekte sperm örneklerinde human papilloma virüs ve antisperm antikorlarının ilişkisi prevalansı ve klirensi Çeviri: Doç. Dr. Sadık Görür, Dr. Hamit Harbelioğlu	267
Sigara ve infertilite: Bir komite görüşü Çeviri: Dr. Burak Beşir Bulut, Prof. Dr. Sefa Resim.....	268

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Derleme

Eretil disfonksiyon tedavisinde partner tatmininin önemi

Yrd. Doç. Dr. Hicran Yıldız 269

Vajinismus

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Gülüm 271

Güncel Makale Özeti

Vajinismus: Artmış zarardan kaçınma ve ağrıyı felaketleştirme bilişleri

Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Necmettin Penbegül 275

Metabolik sendromlu olan ve olmayan postmenopozal kadınlarda cinsel işlev bozukluğu prevalansı

Çeviri: Dr. Görkem Akça, Yrd. Doç. Dr. Orhan Ünal Zorba 276

Fertilite tedavisi gören kadınlarda dispareni ve cinsel fonksiyon bozukluğu

Çeviri: Dr. Burak Beşir Bulut, Prof. Dr. Sefa Resim 277

Tarihin derinliklerinden yukarı mezopotamya cinsel imgeleri

Prof. Dr. Ayhan Verit

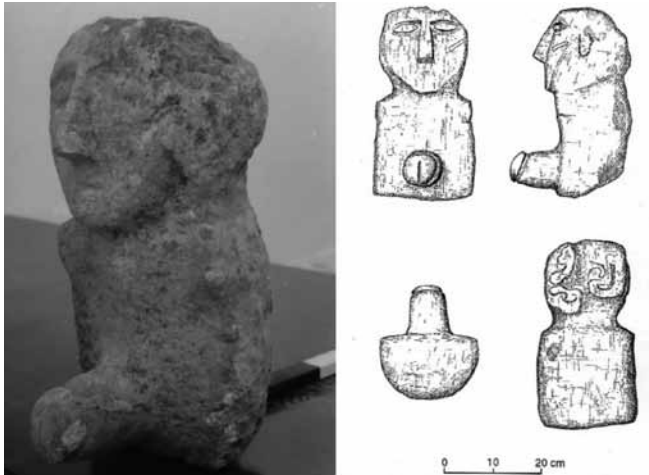
İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Tarih komitesi üyesi

Cinselliğin, uygarlığın başlangıcından beri, insanı sembolik ve fizyolojik olarak, evren ve tanrı ile bağlantı halinde tutan bir olgu olduğu öne sürülmektedir (1). İzleri bulunan insanlık tarihinden beri, cinselliğe olması gerekenden daha fazla bir anlam yüklene gelmiştir. Bu nedenle ilk sanat örneklerinde bile cinselliğe sıklıkla rastlanmaktadır (2). Doğal olarak "Fallus", cinsellik temalı tarihsel olgularda en fazla yer alan simgedir. JJ Mattelaer'e göre ilk bilinen fallus kaya çizim örnekleri 30-35.000 yıl öncesine kadar gitmekte, 15.000 yıllık fallusun kemikten modelleri bilinmektedir (2). Bu nedenle girişteki saptama ile ilintili olarak tapınak olarak kullanılan yerlerde cinsel temaların bulunması şaşırtıcı değildir.

Mezopotamya, iki nehir (Dicle –Fırat) arasında kalan bölge demektir. Dünya uygarlık tarihinin dönüm noktalarını oluşturduğu için "Altın Hilal" olarak adlandırılır. Asur ve Babil (M.Ö. 2000-500) gibi çok çalışılan uygarlıklar vardır. Ancak şu ana kadar bilinen en eski tarihi M.Ö. 6. Binin başlangıcına Hassuna-Samarra dönemlerine dayanır (3). Ancak bu çalışma konusu çok daha derin tarihle ilgilidir.

Yukarı Mezopotamya'nın bir bölgesi olan Şanlıurfa'nın Harran ovasına komşu 800 metre rakımlı bir tepelik böl-

gede, birkaç on yıl önce başlayıp yakın bir zamanda kazı çalışmaları tamamlanan Göbeklitepe'de, Arkeoloji dünyasında heyecana yol açan buluntular keşfedildi (4,5). Paleoandrolojik 30 cm'lik bir ittifallik (Erekte penisli) bir insan heykelciğinin bölgede tarım yapan bir köylü tarafından müzeye getirilmesi ile başlayan kazı çalışmaları, dünyanın bilinen en eski tapınak bölgesinin ortaya çıkarılması ile son buldu (Resim 1A-B). M.Ö. 12-10 bin yıl önce tamamlanan son buzul çağından sonra ısınan iklim, insan uygarlığının zenginleşmesi açısından da ılıman bir ortam yaratmıştır (6). Yaşı M.Ö. 9500'e dayanan Göbeklitepe, Arkeologlar tarafından kesin bir tapınak merkezi olarak yorumlanmaktadır (4-8). Etrafı taş duvarlarla çevrili yuvarlak yapıların iç bölgelerinde en büyükleri 7 metre boyunda üstü 3 metre eninde yaklaşık 11-20 ton ağırlığında (En büyük taş 50 ton) "T" şeklinde taş yapıtlar mevcuttur. Bu taş yapıtların üzerlerine sıklıkla hayvan kabartmaları vardır (Resim 2). Bu taş anıtlar yaklaşık 1-2 km uzaklıktaki bir yamaçtan yontularak tepeye çıkarılmış, yarım kalmış oyuntular da bulunmuştur (9). Benzer diğer bazı taş yapı-



Resim 1A ve 1B: Göbeklitepe'de bulunan 30 cm.'lik bir ittifallik (Erekte penisli) bir insan heykelciği. Şanlıurfa Arkeoloji Müzesi, M.Ö. 9500. (Kaynak 3)

Resim 2: Göbeklitepe'nin "T" şeklinde taş yapıtları. Domuz kabartmasındaki Fallus ayrıntısı unutulmamış. (Kaynak 3)

lardan örnek verecek olursak yapım tarihi M.Ö. 3000-2000 yılları olan Mısır piramitlerinin taşları 2,5-15 tonluk iken yapım tarihi M.Ö. 3000-2500 olan İngiltere'deki Stonhenge'in taşları 25 tondur, (10,11). Bu örneklerdeki yapıtların Göbeklitepe'ye göre çok yeni sayılabileceği bir gerçektir. Zaman derinliğinin daha iyi anlaşılabilmesi için Göbeklitepe'nin kullanıldığı dönemlerde henüz boğazların oluşmadığını ve İngiltere'nin henüz Avrupa'dan ayrılmadığını belirtmek gerekmektedir (6).

Bu yapıların oldukça iyi korunmuş olmasının nedeninin 1000-1500 yıl kullanıldıktan sonra bilinmeyen bir sebepten dolayı insan eli ile gömülmesi olduğu düşünülmektedir. Dikkat çeken diğer bir nokta ise bu yapıları oluşturan insanların Neolitik çağı yaşadıkları ve avcı toplayıcı bir yaşam tarzında oldukları bilinmektedir (4). Bu bulgulardan önce, insanların ancak yerleşik düzene geçtikten sonra tapınak benzeri yapılar yapmaya başladıkları arkeologlarca düşünülmekteydi. Kazı yapılmasını sağlayan itifallık heykelcikte penis vücuda oran ile çok büyük, meatus üretra ise penise oran ile daha büyük betimlenmiştir. Bu eserin ana fikrinin; penisi ve Meatus üretrayı, yaşam kaynağı olduğu düşünülen ejakülatın çıktığı yer olması nedeni ile yüceleştirmek olduğu görüşündeyim (12,13) (Resim 1). Bu bölgedeki cinsellik temalı diğer önemli buluntu ise T şekilli iki anıtın arasına tabandaki kayaya çizilmiş çıplak kadın figürüdür (Resim 3). Bu zayıf, narin ve litotomi (veya klasik cinsel ilişki) pozisyonundaki genital bölgesi belirgin,



Resim 3: T şekilli iki anıtın arasına tabandaki kayaya çizilmiş çıplak kadın figürü. Göbeklitepe. (Kaynak 3)



Resim 4: Sheela-na-gig örneği. Ortaçağ Kiliselerinde gözükten bu eserlerin daha çok fertilitte fetişleri olduğu düşünülmektedir. (Kaynak 13)

çıplak kadın figürünün cinsel temayı betimlendiği açıktır. Kadın cinsel çekicilik ölçütlerinin neolitik çağdan günümüze kadar olan erkek bakışı açısına göre pek de değişmediği söylenebilir. Çok daha yakın zamanlarda, orta çağda, genellikle İngiltere'deki kiliselerde, genital bölgesi abartılı kadın figürlerine (Sheela-na-gig) rastlanmaktadır (Resim 4). Sheela-na-gig'lerin cinsel temadan daha çok fertilitte fetişleri olduğu düşünülmektedir. Göbeklitepe'deki bu buluntunun bu akımın en eski örneği olduğunu ileri sürenler de vardır (14). Arkeolog Schmitt K, bu çizimleri teknik olarak Afrika'daki mağara çizimlerine eşleştirmektedir. Ancak daha önce bu çizim tarzının Anadolu ve Mezopotamya'da örneklerinin olmadığını belirtmektedir (4). Androlojik açıdan bakıldığında kadın figürünün başı glans penis izlenimi verdiği saptaması gerçekçidir. Benzer şekilde Atatürk baraj gölü altında kalan komşu tapınak yapılaşması Neval Çori'de (M.Ö. 8500) bulunan olası kel rahip kafası arkasındaki yılan kabartması başının da glans penise olan benzerliği şaşırtıcıdır (Resim 5). Yine altın hilal kuzey Mezopotamya'da Antakya bölgesinde bulunan sevimli Hitit (M.Ö. 1500 civarı) Kralı Suppiluliuma heykeli yenice sergilenmeye başlanmıştır (Resim 6). Bir elindeki başağın tarımsal verimliliği, diğer elindeki mızrağın ise cesareti simgelediği Arkeologlar tarafından rahatlıkla öne sürülebilmektedir (15). İlk defa böyle bir heykelin gözlerinin boya değil siyah beyaz taşlarla orijinal olarak renklen-



Resim 5: Nevalı Çori'de (M.Ö. 8500) olası kel rahip kafası arkasındaki yılan kabartması. Yılanın başının glans penis benzerliği dikkat çekici. Şanlıurfa Müzesi. (Kaynak 3)

dirildiği tespit edilmiştir. Lüle saçlı kafasını, koronası ve biçimiyle glans penise benzetmek çok mu abartılı olacaktır? Belki de o da iktidarı simgeliyordu.

Bu bulgular ışığında, cinsel ve penil temaların bilinen



Resim 6: Antakya bölgesinde bulunan sevimli Hitit (M.Ö. 1500 civarı) Kralı Suppiluliuma heykeli yeni bulunmuştur. Saç betimlemesi, koronası ve biçimiyle glans penise benzemektedir. Belki de o da iktidarı simgeliyordu. Antakya Müzesi. (Kaynak 14)

ilk tapınak kalıntılarında yakın geçmiş sayılabilecek orta-çağ tapınaklarına kadar tarihin her döneminde kullanılageldiğinin ifade edilmesi yanlış olmayacaktır. Adroloji biliminin bilinen en eski yapılarda bile izlerinin olması, bilimsel teorilere katılması heyecan vericidir.

Kaynaklar:

1. Mattelaer JJ. The phallus as a symbol. in Mattelaer JJ (Ed): *The phallus in Art & Culture. Historical Committee, European Association of Urology (EAU). Arnheim, EAU basımı, 2000; 8-9.*
2. Mattelaer JJ. The prehistoric period, in Mattelaer JJ (Ed): *The Phallus in Art & Culture. Historical Committee, European Association of Urology (EAU). Arnheim, EAU basımı, 2000; 12-15.*
3. www.istanbul.edu.tr/edebiyat/eskicag/eskimezo.html
4. Hauptmann H. The Urfa region, in M. Özdoğan, and N. Başgelen (Eds): *Neolithic in Turkey/The cradle of Civilizations, New Discoveries. Istanbul, Arkeoloji ve Sanat Yayınları Ofset Yapımevi, 1999; 65-86.*
5. Güneş AY. Başlangıçta Anadolu vardı. *TÜBİTAK Bilim ve Teknik* 2000; 394: 58-62.
6. Scott J. Cover story; *Wildlife worshippers. Cornucopia* 2002;26(5): 38-56.
7. Schmidt K. Frühneolithische Tempel. Ein Forschungsbericht zum prakeramischen Neolithikum Obermesopotamiens. *Mitteilungen der Deutschen Orient-Gesellschaft zu Berlin* 130, 1998; 17-49 [Almanca].
8. Schmidt K. Zuerst kam der Tempel, dann die Stadt/Vorläufiger Bericht zu den Grabungen am Göbekli Tepe und um Gürcütepe 1995-1999. *Istanbuler Mitteilungen* 50, 2000; 5-41 [Almanca].
9. www.hermetics.org/pdf/gobeklitepe.pdf
10. www.webhatti.com
11. www.2kr2.com/stonehenge.html
12. Verit A, Kurkcuoğlu C, Verit FF, Kafalı H, Yeni E. Paleoandrological genital and reproductive depictions in earliest religious architecture: Ninth to tenth millennium BC. *Urology* 2005;65:208-210.
13. Verit A, Kurkcuoğlu C, Verit FF, Kafalı H, Yeni E. Paleoandrological items of the earliest religious architecture: 9-10th millennium BC (genişletilmiş versiyon), de *Historia Urologiae Europaeae*, ed. D. Schultheiss, Vol.12, European Association of Urology, Historical Committee, Arnheim, 2005; 91-99.
14. <https://www.wordnik.com/words/Sheela-na-gig>
15. <http://www.heritagemanagement.org>

İskemik priapizmin cerrahi tedavisi

Doç. Dr. Önder Cangüven

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Priapizm, cinsel uyarı veya istek ile ilişkisiz olarak uzamış istenmeyen ereksiyon halidir (1). Priapizmin penil arter kan akımına bağlı olarak iskemik, iskemik olmayan ve tekrarlayan olmak üzere üç ayrı tipi vardır. İskemik (veno-oklüzif, düşük akımlı) priapizm en sık görülen tiptir.

Deneyisel ve klinik çalışmalara göre, iskemik priapizmin başlangıcından 4 saat sonra oluşan hipoksi ve asidoz kavernoza fibroze neden olmaktadır (2,3). Erken müdahale ile iskemik priapizmin tedavi edilmesi kavernoza fibrozisi önleyebilmektedir (4). İskemik priapizmin klinik tablosu rijid ve ağrılı ereksiyon ile karakterizedir. İskemik priapizmlı olguların kavernoza kan gazı analizlerinde ise sıklıkla hipoksi, hiperkapni ve asidoz ile karşılaşılır. İskemik priapizmde, kavernoza düz kasta ultrastrüktürel değişiklikler 12 saat sonra, fokal nekroz 24 saat sonra, son olarak geniş nekrotik alanlar ve fibroblast benzeri hücrelerin transformasyonu ise 48 saat sonra görülmektedir (3). İskemik priapizm tedavi edilmez veya tedavide geç kalınırsa (>24 saat) kavernoza düz kaslarda nekroz, geridönüşümsüz korporal fibrozis ve erektil disfonksiyon meydana gelir (5).

Tanı almamış veya müdahale edilmemiş priapizmlı hastaların değerlendirmesinde ilk ve en önemli amaç priapizm tipinin belirlenmesidir (6). Korporal aspirasyon ve kan gazı analizi bütün hastalara yapılmalıdır, çünkü bu işlem tanının temel dayanağıdır. İskemik priapizmde kan gazı değerleri hipoksik ve asidotiktir ($pO_2 < 30\text{mmHg}$, $pCO_2 > 60\text{mmHg}$, $pH < 7.25$) [6] ve aspire edilen kanın rengi hipoksi nedeniyle koyu kırmızıdır. İskemik priapizme yaklaşımda en az invaziv olandan (korporal kan aspirasyonu gereğinde irrigasyonu; Şekil 1) daha fazla invaziv olana doğru ilerlenmesi (şant uygulamaları) önerilmektedir (Tablo 1) (6,7).

İskemik priapizmin cerrahi tedavisi ile korpus kavernoza da birikmiş kanın drenajı için alternatif yol (lar) oluşturarak detümesansın sağlanması amaçlanmaktadır.

Tablo 1: Priapizm tedavi algoritması (7)



Şekil 1*: Aspirasyon-irrigasyon amacı ile korpus kavernoza lateral olarak ulaşılması

Distal şantlar (Tablo 2):

Distal şantlar arasında en kolay uygulanabilen korporaglandüler şant, Winter tekniğidir (Şekil 2) (4). Bu yöntemde, glans penis ve korpus kavernoza arasında fistül oluşturmak için Tru-cut biyopsi iğnesi kullanılmaktadır. İşlemin etkin olmaması ve açılan deliklerin hemen tıkaçlarla kapanması nedeni ile birçok merkezde artık kullanılmamaktadır (7). Şant işlemlerinden sonra açılan deliklerin

Tablo 2: İskemik priapizmin cerrahi tedavisinde kullanılan şant tipleri (7)

Distal (Korporaglandüler) şantlar	Proksimal şantlar
-Winter	-Grayhack
-Ebbehøj	-Quackels (veya Sacher)
-T-şant	
-Al-Ghorab	-Barry
-‘Snake’ Manevrası	
	-Safen Ven-grefti ile Penil Venokorporal Şant

**Şekil 2*:** Winter tekniği (Tru-cut ile)

kapanmadığına emin olunması, kapanıyor ise diğer kalıcı tekniklere doğru ilerlenmesi önerilmektedir (7).

Winter tekniğinin oluşturulan deliklerin yetersiz olması veya kısa sürede kapanması nedeni ile Ebbehøj tekniği (4) geliştirilmiştir. Ebbehøj korporaglandüler şant tekniğinin ‘11 numara bistüri’ ile sağlanması önerilmektedir (4). Ebbehøj tekniğinde, bistüri glans penisten korpus kavernozum içine sokularak şant oluşturulur. Böylelikle Ebbehøj tekniği ile Winter tekniğine göre daha geniş bir şant alanı oluşturularak distal şant deliklerinin kısa zaman içinde kapanmaması sağlanmaktadır. Korporadan hipoksik kanın drene olması ile detümesansın sağlanmasının ardından glans penis sütüre edilir.

Özellikle uzun süreli iskemik priapizmde, bistüri ile oluşturulan alanın eski kanın veya pıhtının çıkışı için yeterli olmadığı izlenmektedir. Bu nedenle Lue ve ark. korporaglandüler şantın başka bir varyantı olan T-şantı tanımlamışlardır (Şekil 3) (4). T-şant tekniğinde korpus kavernozumun distal kısmı ve glans arasında bistüri (10 numara) ile insizyon (Şekil 3b) yapıldıktan sonra bistüri laterale doğru 90 derece döndürülerek (Şekil 3c) daha geniş bir şant sahası oluşturulur. Birikmiş kanın kendiliğinden ve kavernoöz cisimlerin el ile basınç oluşturularak detüme-

sans oluşturması sağlanır. İskemi döneminin özellikle 24 saatten uzun sürdüğü olgularda eski kan ve pıhtı nedeni ile kavernoöz kanın gelmesi imkansız hale gelebilir. Bu aşamada T-şanta tünel açma işlemi de eklenebilir (4). Bu işlem mümkünse Hegar buji yoksa başka dilatatörler yar-

**Şekil 3**:** T-Şant: a) Kesi yerinin işaretlenmesi, b) 10 numara bistüri kullanılarak korpus kavernozumuna ulaşılması, c) bistürinin 90 derece çevrilmesi, d) gereğinde buji (ör. Hegar buji) ile korpus kavernozumun dilatasyonu.

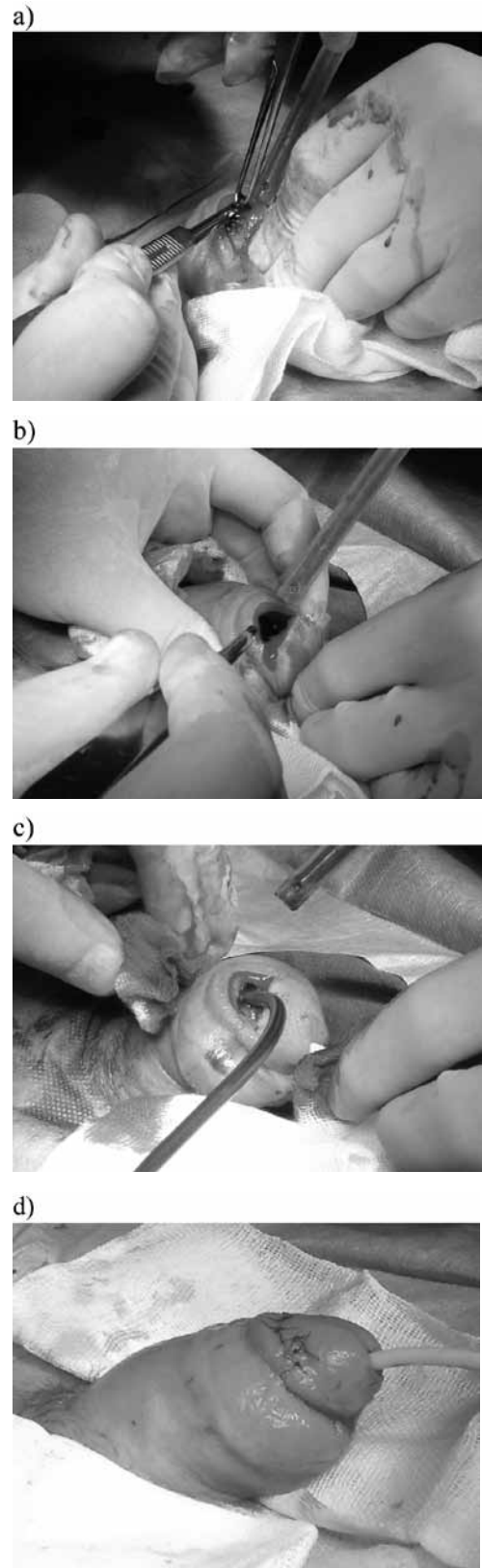
dımı ile yaklaşık 5-7 cm'lik kavernoza cisim içerisinde bujinin ilerletilmesi ile sağlanır (Şekil 3d).

Al-Ghorab (7) tekniğinde ise, koronal sulkusun distalinde, glans koronaya paralel insizyon ile geçilerek sonra tunika albugineaya ulaşılır. Her iki korporanın üstünde tunika albugineaya insizyon yapılarak (kavernoza yapının tutulması amacı ile Allis klempinin yardımcı olarak kullanılır) geniş bir şant oluşturulur (Şekil 4a). Winter, Ebbehøj, Al-Ghorab prosedürleri için başarı oranları sırasıyla %66, %73 ve %74 olarak rapor edilmiştir (6).

İskemi döneminin özellikle 24 saatten uzun sürdüğü olgularda eski kan ve pıhtı nedeni ile kavernoza kanın gelmesi bazen bu teknikte de imkansız hale gelebilir (Şekil 4b). Bu aşamada Al-Ghorab tekniğine tünel açma işlemi de eklenebilir. Literatürde ilk kez Burnett ve Pierorazio tarafından yayınlanan bu işlem Burnett'in 'Snake Manevrası' olarak bilinmektedir (8,9). Bu işlemde de yine T-şantta olduğu gibi dilatatörler yardımı ile yaklaşık 5-7 cm'lik kavernoza cisim içerisinde bujinin ilerletilmesi ile sağlanır (Şekil 4c). Literatürdeki başarı ortalaması %80'in üzerinde bildirilmektedir (9,10). Literatür verilerine göre, T-şant ve Burnett'in 'Snake Manevrası' tekniklerinin günlük pratiğimizde yer almasından sonra proksimal cerrahi tekniklere nerede ise gereksinim duyulmamaktadır (10).

Proksimal cerrahi tekniklerden Kavernoza-spongioz şant (Quackel) ve kavernoza-safen şant (Grayhack) en efektif iki şant türüdür. Quackel şantında kavernoza ve spongioz cisimlerde bir pencere oluşturulur ve birlikte sütüre edilir (7). İntrakavernoza basıncın düşürülmesi için tek taraflı şant yeterli olmazsa diğer tarafta da aynı prosedürün uygulanması önerilir. Grayhack prosedürü daha proksimal bir şanttır ve Safen venin 8-10 cm'lik bir kısmının distale fossa ovalise taşınıp burada penisin tabanında kavernoza cisimle anastomozunu içerir (11). Ayrıca, korpus kavernoza ve dorsal ven arasında başka şant tipleri (Barry) tanımlanmıştır (12). Fakat, dorsal venin çapının küçük olması nedeniyle büyük olasılıkla başarı sağlanamamaktadır (12). Başarı oranları Quackel şantları için %77 iken Grayhack için bu oran %76'dır (6).

Şant prosedürlerine rağmen 'uzun süreli priapizm' olgularının yaklaşık %20'si erektil disfonksiyon ile sonuçlanır ve olguların yarısından fazlasında ikinci bir prosedür gerekebilir (5,10). Burada detümesansın yetersizliğinin nedeni şantın kapanmış olması değil nekroza bağlı olarak düz kas kontraksiyon kayıplarıdır. Priapizm tanısının erken



Şekil 4:** Burnett'in 'Snake manevrası' tekniği; a)Allis klempinin yardımı ile korporal cismin kesilerek çıkarılması, b)korporal cisim içerisinde organize olmuş pıhtıların görülmesi, c) Dilatatör yardımı ile kavernoza cismin içinin boşaltılması, d)işlem sonunda glansın suture edilmesi, (penil ödem nedeni ile erekte görünüm dikkat çekmektedir).

konulması ve geçen zaman dilimine göre en az invaziv teknikten ileriye doğru gidilmesi önerilmektedir. Korporal doku içerisindeki organize hematoma nedeni ile drenajın

sağlanamadığı durumlarda ise gerek T-şant gerekse Snake manevrası tekniklerinde uygulanan 5-7 cm'lik dilatasyon ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir.

Şekillerin Kaynakları:

* Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği Arşivinden

** Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji ABD Arşivinden

Kaynaklar:

1. Kadioğlu A, Şanlı Ö, Ersay A, Çakan M, Taşkapu H, Akman T. Priapizmin pratik tedavisi. *Türk Üroloji Dergisi*. 2006; 32:182-92.
2. Ul-Hasan M, El-Sakka AI, Lee C, Yen TS, Dahiya R, Lue TF. Expression of TGF-beta-1 mRNA and ultrastructural alterations in pharmacologically induced prolonged penile erection in a canine model. *J Urol* 1998. 160: 2263-6.
3. Spycher MA, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *J Urol* 1986. 135: 142-7.
4. Lue TF, Pescatori ES. Distal cavernosum-glans shunts for ischemic priapism. *J Sex Med* 2006. 3: 749-52.
5. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebet T, Levine L, et al. Priapism. *J Sex Med* 2004. 1: 116-20.
6. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003. 170: 1318-24.
7. Broderick GA, Kadioğlu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: Pathogenesis, Epidemiology, and Management. *J Sex Med* 2010. 7: 476-500.
8. Burnett AL, Pierorazio PM. Corporal "Snake" Maneuver: Corporoglanular Shunt Surgical Modification for Ischemic Priapism. *J Sex Med* 2009. 6: 1171-6.
9. Segal RL, Readal N, Pierorazio PM, Burnett AL, Bivalacqua TJ. Corporal Burnett "Snake" Surgical Maneuver for the Treatment of Ischemic Priapism: Long-Term Follow-Up. *J Urol* 2012.
10. Shiraishi K, Matsuyama H. Salvage Management of Prolonged Ischemic Priapism: Al-Ghorab Shunt Plus Cavernous Tunneling with Blunt Cavernosotomy. *J Sex Med* 2012.
11. Grayhack JT, McCullough W, O'Connor VJ, Jr., Trippel O. Venous Bypass to Control Priapism. *Invest Urol* 1964. 1: 509-13.
12. Barry JM. Priapism: treatment with corpus cavernosum to dorsal vein of penis shunts. *J Urol* 1976. 116: 754-6.

Konjenital penil kurvatur

Uzm. Dr. Deniz Bolat¹, Prof. Dr. Tahir Turan²

¹Doğubayazıt Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, ²Pamukkale Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

Konjenital penil kurvatur (KPK), embriyogenez esnasında korporeal cisimlerin tunika albugineasının orantısız gelişiminden kaynaklanır ve genellikle üretral malformasyonlarla ilişkili değildir (1). Erişkinde görülen penil kurvaturün doğumsal olabileceği ise ilk kez 1965’de Nesbit tarafından tanımlanmıştır (2).

Epidemiyoloji

KPK geç adölesan ya da erken erişkin hayatta gözlenebilen ve rölatif olarak seyrek görülen bir durumdur. İnsidansı %0.6 olarak tahmin edilmekle birlikte, kurvatur derecesi ve seksüel disfonksiyon geniş ölçüde farklılık gösterdiğinden dolayı, klinik olarak anlamlı KPK insidansı daha düşüktür (3).

Tarihçe

Penil kurvatur ilk olarak Roma’lı gladyatörlerin doktoru olan Galen (M.S. 130-190) tarafından tanımlanmıştır (4). Ayrıca, 1547 yılına ait belgelerde, Fransa kralı II. Henri’nin penil kurvatur nedeni ile çocuk sahibi olamadığı ve kurvaturün Jean Fernel isimli bir cerrah tarafından düzeltiltiğinden bahsedilmektedir (5). KPK hakkındaki ilk medikal tanımlama 1842 yılında yapılmış (6), ancak bu tanımlama 1967 yılına kadar geniş bir kabul görmemiştir (7).

Patofizyoloji ve sınıflama

Günümüzde KPK’nın nedeni olarak üç temel teori ileri sürülmektedir. Bunlar; üretral plağın anormal gelişmesi, üretral meatustaki anormal fibrotik doku ve kavernöz cisimlerdeki uyumsuzluk ya da kavernöz cisimlerdeki büyümenin dorsalde normalken ventralde anormal farklılaşmasıdır (8,9). KPK, hipospadyas ya da epispadyas gibi anomalilerle birlikte bulunabilmektedir. Hipospadyasın

eşlik ettiği olgularda spongioz cisimde gelişme bozukluğu ve buna bağlı üretra anomalileri görülmektedir. Buna karşılık hipospadyasın olmadığı olgularda spongioz cisim normal yapıdadır (10,11).

KPK, ventral, dorsal ya da lateral olabilir. Dorsal kurvatur sıklıkla epispadyas ile ilişkilirken ventral kurvatur sıklıkla hipospadyas ile ilişkilidir. Tipik olarak, KPK’nin izole olguları ortotopik bir meatus ile birlikte ventral yönde olur (12).

Devine ve Horton 1973’de hipospadyassız KPK’yi, kurvaturü neden olan embriyolojik malformasyona göre beş farklı gruba sınıflandırmıştır (13):

Tip 1: En ağır defektin olduğu gruptur. Spongioz cisim, dartos ve Buck fasyasının üretrayı saran bölümlerinde eksiklik vardır. Distaldeki maksimal kurvatur bölgesinde korpus spongiozum yetersizliği ile beraber ince bir üretra bulunur. Buna ek olarak üretra cildin hemen altında lokalize olup korpus spongiozumun ventralinde kurvaturü neden olan yoğun bir skar dokusu mevcuttur.

Tip 2: Korpus spongiozum normaldir, Dartos ve Buck fasyalarından gelen mezenşimin oluşturduğu düşünülen ve üretranın lateral ve dorsainde yerleşim gösteren bir disgenetik bant mevcuttur.

Tip 3: Korpus spongiozum normaldir, sadece Dartos fasyasında yetersizlik söz konusudur ve penil torsiyonla ilişkili olabilir. Dartos fasyasından kaynaklanan bir elastik bant penisi keskin bir şekilde eğmektedir. Bu hastalarda büyük ve çıkıntılı bir mons pubis görülmesi nadir değildir.

Tip 1, 2 ve 3 defektler, ventral penil yapıların anormal gelişimine bağlıdır. Bu nedenle bu hastalarda ortotopik üretral meatusla birlikte ventral kurvatur mevcuttur.

Tip 4: Kramer ve arkadaşları tarafından kurvaturün korporeal orantısızlığa bağlı olduğu tanımlanmıştır (14). Bu kurvatur tipinde üretra, korpus spongiozum ve fasyal yapıların gelişimi normaldir, ama aynı zamanda tunika albugineada rölatif bir kısalık ya da elastik olmayan bir

bölge söz konusudur. Bu hastalardan elde edilen deneyimlere göre detümesans halindeyken penislerinin normal uzunlukta olduğunu, ancak ereksiyon gerçekleştiğinde beklenenden daha uzun bir hale geldiğini belirtirler ki; bu durumun tunika albugineadaki hiperkomplianstan kaynaklandığı düşünülmektedir. Tip 4 kurvatür genelde penisin konjenital kurvatürü olarak tanımlanır ve bu hastaların çoğu puberteden önce de kurvatürleri olduğunu, ama bu dönemden sonra daha belirgin olmaya başladığını ve adölesans döneminde penil büyümenin aşırı hızlı olduğunu belirtirler.

Tip 5: En az görülen tiptir. Konjenital kısa üretra ile karakterizedir. Üretradaki kısalık ve elastisite yetersizliği nedeniyle ereksiyon sırasında ventral kurvatür gelişir.

Tunika albuginea esas olarak kollajen ve elastik liflerden oluşur ve bunların simetrik dağılımları ereksiyonun simetrisinden sorumludur. Günümüzdeki teori kurvatürün, tunika albugineanın artmış elastisitesinden kaynaklandığını öne sürmektedir. Bu durum, histopatolojik yöntemlerle de desteklenmiş ve kurvatürün konveks tarafındaki kollajen liflerin disorganize olduğu gösterilmiştir (15). Catuogno ve Romano KPK tedavisinde androstano- lonun etkilerini çalışmış ve kurvatürün uzun ve kısa tarafları arasında androjen reseptör ekspresyonunda farklılık olduğunu bulmuşlardır (16). Hipospadyassız kordilerin sıklığına yönelik yapılan bir çalışmada 87 hasta değerlendirilmeye alınmış ve bunların %32'sinde cilt kordisi (tip 1), %33'ünde fibrotik fasya (tip 2,3), %28'inde korporeal uyumsuzluk (tip 4) ve %7'sinde konjenital kısa üretra (tip 5) rapor edilmiştir (17).

Hastanın değerlendirilmesi ve tanı

KPK doğumsal olmasına rağmen hastalar genellikle ikinci dekatta hekime başvururlar. Nadiren aileleri tarafından daha erken yaşta tespit edilip doktora getirilirler. Deformasyonun tespitindeki ilk basamak anamnezdır. Ebeveynler çocuğu bezlerken veya uyuturken erekte duruma geçen penisteki deviasyonu farkederek. Ayrıca, ebeveynler idrar akışının kurvatür yönünde sapmasından şikayetçi olabilirler (12).

Hastalara ereksiyonun kalitesi, kurvatürün yönü ve derecesi mutlaka sorulmalıdır (18). Kelami'nin KPK'li olgulardan oluşan serisinde, hastaların %48'inde ventral,

%24'ünde lateral, %5'inde dorsal ve %23'ünde ventral ve lateral deviasyonun kombinasyonu gözlenmiştir (19). Kurvatürün açılanması minimalden çok ciddiye kadar değişim gösterebilir. Yapılan çalışmalarda 30 derece ve üzerindeki kurvatürlerin onarım gerektirdiği gözlenmiştir (20).

Doğal ereksiyon halindeki penisin farklı yönlerde fotoğrafı çekilerek kurvatürün derecesi görülmelidir. Ebeveynlere çocuğu sabah uykudan uyandırırken penisin fotoğraflanması önerilebilir. Eğer bu mümkün olmazsa muayene esnasında kruslar ile perine arasına baskı yapılarak tümesans sağlanmaya çalışılır veya vakum cihazı kullanılır (12). Pediatrik hastalarda ereksiyon oluşturmak için küçük vakum cihazları geliştirilmiştir (6).

Anormal penil kurvatür ile gelen çocuklarda kurvatür ve/veya torsiyonun derecesinin ve yönünün tespit edilmesiyle birlikte, hipospadiyas, üretral hipoplazi ve kriptorşidizm gibi genital anomaliler de değerlendirilmelidir. Ayrıca, prepisyumun değerlendirilmesi de önemlidir; komplet ya da inkomplet bir prepisyum herhangi bir kurvatür için sorumlu olabilir (21).

Muayene esnasında, gençlerde nadir de olsa görülebilen subklinik fraktür ve Peyronie hastalığı olup olmadığına dikkat edilmelidir (22). KPK, ereksiyonların ağrısız olması ile Peyronie hastalığından ayrılır.

Tedavi

KPK'de temel tedavi cerrahi tedavidir. Penil kurvatür cerrahi olarak düzeltilebilen bir lezyondur. Cerrahiye alternatif ve kabul gören bir medikal tedavi seçeneği henüz yoktur. Pek çok kurvatür vakası sadece seksüel sorunlara neden olmaz aynı zamanda ağır psikolojik problemlere de sebep olur. Bu nedenle başarılı cerrahi sonuçlar için, psikolojik durumun düzeltilmesi tedavinin önemli bir parçasıdır (12).

Hastanın cinsel işlevini engelleyecek düzeyde kurvatürü olması durumunda cerrahi tedavi endikasyonu vardır. Eğer hasta zorlanmadan vajinal penetrasyon yapıyor ve partneriyle birlikte cinsel ilişkiden memnun kalıyorsa düzeltici prosedürlere ihtiyaç yoktur (23). Tedavinin amacı hasta memnuniyeti olup bunu gerçekleştirirken bazı istenmeyen sonuçların da doğabileceği unutulmamalıdır. Bunlar rezidüel kurvatür, ağrılı ereksiyon, erektil disfonksiyon, penis cildi altında sütürlerin palpe edilmesinin ver-

diği rahatsızlık hissi, peniste kılma ve duyuşal değışiklikler olarak sıralanabilir. Bununla birlikte, KPK olgularında penis uzunluğu çoğu kez ortalama değerlerin üzerinde olduğu için, plikasyon cerrahisi sonrası hasta memnuniyeti oranları oldukça yüksek olup, %70-100 arasındadır (18).

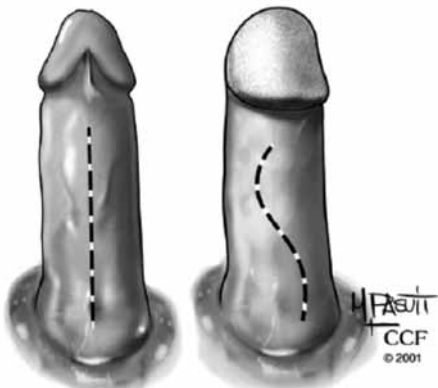
Cerrahi teknikler

Yalnızca glans penisin lateral veya dorsal eğimi söz konusu olduğunda, mevcut cilt köprüsü serbestleştirilerek veya ventral defleksiyondan sorumlu frenulum serbestleştirilerek eğrilik düzeltiler. Bazı durumlarda ise cilt köprüsü geniş ve kalın olabilir. Bu olgularda cilt köprüsünü eksizye etmeden önce cilt köprüsü ve koronal sulkus arasındaki planın korunması önemlidir. Cerrah, cilt köprüsünün kurvatürden sadece parsiyel olarak sorumlu olabileceğini akılda tutmalıdır (21).

KPK'nın tedavisine yönelik ilk plikasyon tekniği 1965 yılında Nesbit tarafından tarif edilmiş ve daha sonra bu teknik, tedavi başarısının iyileştirilmesi ve cerrahi risklerin azaltılmasına yönelik olarak modifiye edilmiştir. Ayrıca, penil uzunluğun korunmasına yönelik olarak çeşitli greftleme teknikleri de uygulanmış, ancak standart tedavi olarak kabul görmemiştir. Bununla birlikte penis uzunluğunun yeterli olmadığı olgularda greftleme halen alternatif bir yöntemdir.

a) Tunikal eksizyon

Nesbit tarafından tanımlanan bu teknik sirkümsizyon insizyonunu takiben penisin deglove edilmesiyle başlar (2). Eğer sünnetsiz bir hasta sirkümsizyon yapılmasını istemezse ventral orta hat insizyonu ile penisin ventru-



Şekil 1: Sünnetsiz hastalarda sünnet derisini korumak için yapılan ventral orta hat ve dorsal sigmoid insizyonlar

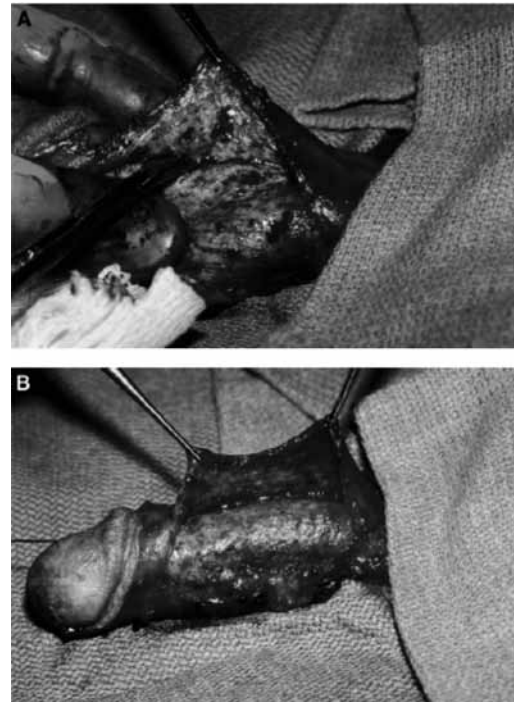
mun yaklaşılabılır. Dorsali ortaya koymak için, skar kontrakürünü en aza indirmek için bir sigmoid insizyon yapılır (Şekil 1).

Penis deglove edildikten sonra, kurvatürü değerlendirmek ve tunikal eksizyon yerlerini planlamak için artifişiyel ereksiyon uygulanır. Buck fasyası longitudinal olarak insize edilir ve maksimal kurvatür bölgesinin karşısındaki uygun bir yerden kaldırılır (Şekil 2).



Şekil 2: Tunika albugineayı ortaya koymak için Buck fasyası boyunca ventrolateral insizyon

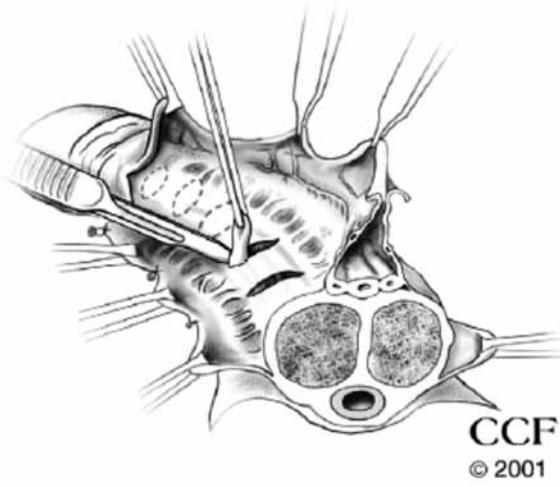
Lüzum halinde geniş sirkümfleks venler 4-0 vikrille bağlandıktan sonra aradan kesilebilir. Eğer lateral ya da dorsal kurvatür varsa prosedürün bu kısmı dorsal nörovasküler demetler içerilmediği için nispeten basittir. Ventral kurvatürler için, bu yapılar tunika albuginea ile Buck fasya-



Şekil 3: (A) Buck fasyası içindeki nörovasküler yapıların tunika albugineadan serbestlenmesi için keskin diseksiyon. (B) Buck fasyasının orta hattı geçmeden tamamlanmış tek taraflı elevasyonu.

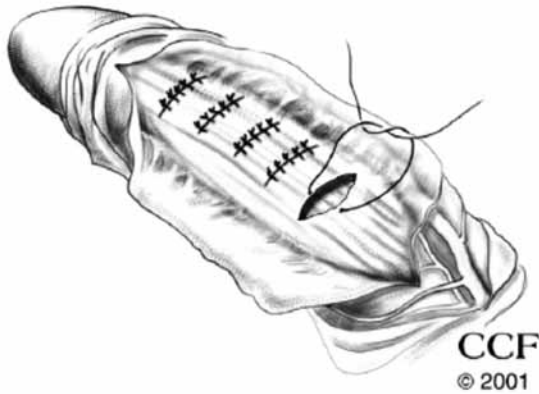
sı arasındaki planda ventrolateralinden başlanıp orta hatta doğru ilerlenerek diseke edilip eleve edilerek korpus kavernozumun dorsolateral kısmını ortaya koymak için yeterli görünüm sağlanır (Şekil 3A ve B).

İlgili alanındaki tunika albuginea ortaya konulduktan sonra altındaki erektil dokular dikkatle korunarak, tunikadan enine odaklı elips şeklinde eksizyonlar yapılır. Lateral kurvatür varlığında, bir elips sütunu genellikle yeterlidir. Dorsal ya da ventral kurvatürler için, orta hattın her iki tarafından eşleştirilmiş elipsler uygulanır (Şekil 4).



Şekil 4: Nesbit tarafından tanımlanan, ventral kurvatür için bilateral olarak tunika albugineanın dorsalinden multipl elipslerin eksizyonu

Eliptik defektler, penisin uzun kısmını etkili şekilde kısaltmak için, transvers olarak kapatılır (Şekil 5) (24).

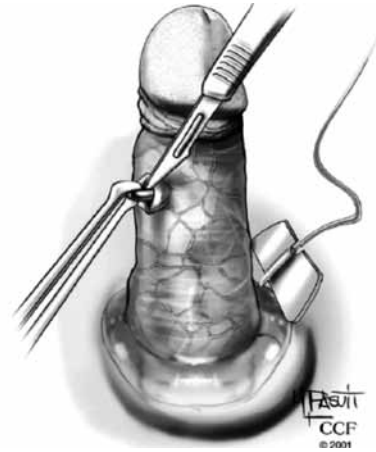


Şekil 5: Elipslerin transvers kapatılması sonucu penil düzleşme

Defektleri kapatmak için çok çeşitli sutureler kullanılmıştır. Tercihen 2-0 ya da 3-0 emilemeyen monofilaman, 3-0 polidioksanon sutureler (PDS) ya da bunların kombinasyonu kullanılır. Yazarların tercihi gömülü düğümlü

periyodik aralıklı 3-0 prolene suture ve en son kapama için de 3-0 PDS şeklindedir. Artifişiyel ereksiyon tekrarlanır ve yeterli düzelme elde edilene kadar ilave elipsler yapılabilir. Buck fasyası 5-0 aralıklı emilebilir suturelerle plikasyon yerlerinin üzerinden yaklaştırılır. Eğer gerekli ise küçük bir dren subdartos boşluğuna yerleştirilir. Dartos tabakası ve cilt standart yöntemle kapatılır (24).

Nesbit tekniği Kelami tarafından çok az modifiye edilmiştir. Nesbit-Kelami tekniğinde penil yapıların üzerinde elips etkisini taklit etmek için tunika albuginea üzerine Allis klempler yerleştirilir (Şekil 6) (19). Bu yaklaşım cerraha plikasyonun potansiyel etkisini görmeye izin verir. Böylelikle eksizyondan önce ayarlamalar yapılabilir.



Şekil 6: Kelami tarafından tanımlanan teknikte plikasyon etkisini taklit etmek için tunika albuginea Allis klemplerle tutulur. Klempe edilen tunika eksize edilir ve oluşturulan elmas şeklindeki defekt transvers olarak kapatılır.

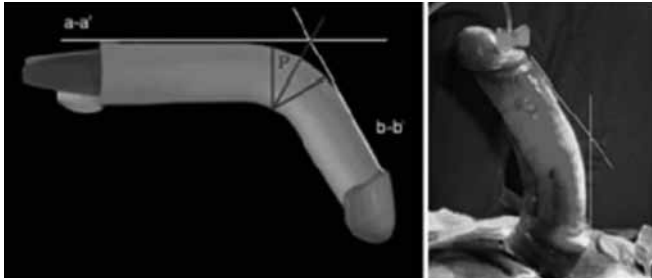
Penil düzleşme sağlandıktan sonra klemplerle tutulduktan sonra ortaya çıkan elmas şeklindeki alan bir bistüri vasıtasıyla kesilir. Tunika albugineanın uçları aralıklı emilebilir suturelerle (2-0 PDS) ile bir araya getirilir (24) (Şekil 7).



Şekil 7: Klemplerle tutulup eksize edildikten sonra ortaya çıkan elmas şeklindeki defekt transvers olarak kapatılır.

Nesbit tekniğinden sonra tatmin edici (genel hasta memnuniyeti ya da ileri girişim gerektirmeyen onarım olarak tanımlanmış) sonuç oranı %80-100 arasındadır (3,19,25-29). Yeniden onarım ya da kurvatürün tekrar etmesi hastaların %0-8'inde gözlenmektedir. Rolle ve ark. tarafından ortalama operasyon zamanı 62 ± 15 dakika olarak belirtilmiştir (29). Diğer bildirilen komplikasyonlar %2-75 oranında peniste parestezi, %0-50 oranında peniste kılma ve %0-100 oranında palpe edilebilen sütür ya da sütür granülomudur (3,25-27,29,30). Erken postoperatif komplikasyon olarak nadiren yara enfeksiyonu ve hematoma formasyonu da rapor edilmiştir (25,26,28). Postoperatif erektil disfonksiyon hastaların ancak %1'inde bildirilmiştir (28).

Kuehhas ve Egydio KPK'nin düzeltilmesi için geometrik prensipleri kullanarak yüzeysel tunika albuginea eksizyonu tekniğini tanımlamışlardır (31) (Şekil 8). A-a' ve b-b' çizgilerinin kesişimi ile maksimum kurvatürün olduğu noktadan (P) bu çizgilerin oluşturduğu açıyı ikiye bölen çepçevre bir çizgi çizilir.



Şekil 8: Geometrik prensip: a-a' ve b-b' çizgilerinin kesişimi ile maksimum kurvatürün olduğu noktadan (P) bu çizgilerin oluşturduğu açıyı ikiye bölen çepçevre bir çizgi çizilir. Bu çepçevre çizginin penisin dorsal konkav tarafının orta hattını çaprazladığı nokta tunika albugineanın dış tabakasının yüzeysel, eliptik eksizyonun lokalizasyonunu belirler.

Bu çepçevre çizginin penisin dorsal konkav tarafının orta hattını çaprazladığı bu nokta, ventral eğrilikler için interkavernöz septuma yakın ve ventrolateral eğrilikler için biraz daha lateral olmak üzere, tunika albugineanın dış tabakasından yapılacak olan eliptik eksizyonun lokalizasyonunu belirler. Tunika albugineanın dış tabakasından küçük, 3x2 mm elips eksize edilir. Tunikanın iç tabakası insize edilmez. Yeni oluşturulmuş doku defekti üç tane 3-0 emilebilir polidiaksonon sütürlerle kapatılır. Bu noktada artifisiyel ereksiyon tekrarlanır. Eğer eğrilik devam ediyorsa eğriliğin olduğu noktalarda tam düzelme sağlanana kadar bu prensipler tekrarlanır (Şekil 9).



Şekil 9: Düzeltile penisin başlangıç ve son görüntüleri.

Bu teknikte nörovasküler hasar, kanama ya da enfeksiyon gibi intraoperatif komplikasyonlar gözlenmemiştir. Operasyondan sonra penil kılma ya da hasta memnuniyetsizliği bildirilmemiştir. Hastaların hiçbirisinde genital duyu kaybı, ağırlı cinsel ilişki ve ventral kurvatürde rekürrens bildirilmemiştir. Operasyonun başarı oranı %91.9 olarak belirtilmiştir. Olguların %5'inde 20 dereceden az rezidü kurvatür gözlenmiştir, bunların hiçbirisine ikinci bir operasyon uygulanmamıştır. Hastaların %0.9'unda 30 dereceden fazla rezidü kurvatür gözlenmiş ve bu hastalar iyi bir aksiyel rijiditeye rağmen ikinci bir düzeltme operasyonunu tercih etmişlerdir (31).

b) Tunikal insizyon

1973'te Saafeld ve ark. Nesbit prosedürüne tunikada longitudinal insizyonu ve transvers kapatmayı içeren bir modifikasyon ileri sürdüler (32). Bu metod nörovasküler demet hasar riskini en aza indirmek ve daha yoğun lateral diseksiyon ihtiyacını azaltarak prosedürü kısaltmak için korpus kavernozum üzerine transvers insizyon yerine longitudinal insizyon yapma fikri üzerine kuruludur. Böylece doku eksizyonu yapılmaksızın, korpus kavernozumun uzun kısmının kısaltılması amaçlanmaktadır.

Yachia, bu yaklaşımı kurvatürün daha fazla olduğu kısım boyunca yapılan basit longitudinal tunikal insizyonların trasvers olarak kapatılmasını Allis klemplerin kullanımını kombine ederek daha ileri modifiye etmiştir (33). Bu teknikte penis deglove edilir ve artifisiyel ereksiyon sağlanır. Maksimal kurvatür bölgesi işaretlendikten sonra, Buck fasyasının kaldırılmasıyla birlikte korporotomi bölgesindeki tunika albuginea ortaya konulur. Bu aşama, planlanan her

bir insizyon bölgesine fokal olarak uygulanabilir, fakat yazarların önerisi Buck fasyasının longitüdinal insizyonu ve diseksiyonunun dorsal ve lateral kurvatür için yapılması ve ventral kurvatür için korporanın dorsolateralinin ortaya konulması amacıyla nörovasküler demetin orta hatta doğru parsiyel olarak mobilize edilmesi yönündedir.

Plikasyonu taklit etmek için, lateral kurvatürlerde tek bir kolonun, ventral ya da dorsal kurvatürler için orta hattın her iki tarafındaki karşılıklı kolonların tunika albuginea-sına Allis klempler yerleştirilir.

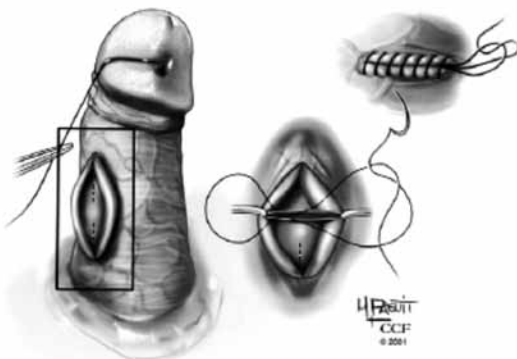
Artifisiyel ereksiyonla gösterilen yeterli düzleşme elde etmek için klempler ayarladıktan sonra, ilk klemp çıkarılır ve klemp izlerinin arası #11 bistüri ile longitüdinal olarak insize edilir (Şekil 10).



Şekil 10: Distaldeki Allis klempin çıkarılmasıyla birlikte klemp izlerinin arasına önerilen longitüdinal insizyonun yapılması.

Altta erektile dokuların insize edilmemesine özen gösterilmelidir. İnsizyonu enine açmak için tekli cilt kan-caları kullanılır (24).

Yachia 3-0 PDS ile devamlı kapamayı tanımlamışken, 3-0 prolene sütürlerin kullanıldığı da bildirilmiştir (34). Yazarların tercihi insizyonun orta noktasında gömülü düğümle birlikte aralıklı 3-0 prolene sütür ve son kapama-nın 3-0 devamlı PDS ile yapılması şeklindedir (Şekil 11).



Şekil 11: Transvers olarak kapatılan longitüdinal korporotomi alanları.

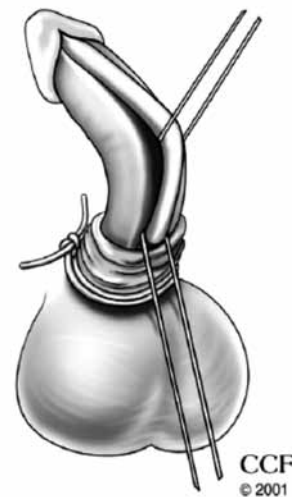
Bu aşama her bir korporotomi bölgesinde tekrarlanabilir ve sonuçları tekrarlayan artifisiyel ereksiyonlarla değerlendirilir.

Bu prosedürün başarı oranlarının %80-100 arasında olduğu bildirilmiştir (3,5,35-39). Düzleştirme operasyon-larında en sık bildirilen postoperatif şikayet Nesbit prose-düründeki %5-50'lik orana karşı %9-67'lik oranla penil kısılmadır (3,5,35,36,38). Hastaların hiçbirisinde kalıcı parestezi saptanmamakla birlikte penil duyuda geçici değişiklikler (%0-14) bildirilmiştir. Bu modifikasyonda nörovasküler demette daha az mobilizasyon yapıldığından duyu kaybı daha az olup hasta memnuniyeti oranları da %90'ın üzerindedir.

c) Plikasyon teknikleri

1985'de Essed ve Schroder, nörovasküler demet hasarı riskini an aza indirerek prosedürün karmaşıklığını ve süresi-ni azaltmak için, doku eksizyonu ya da insizyonu yapılmak-sızın tunikal plikasyon tekniğini ileri sürmüşlerdir (40). Bu teknikle gereksiz doku hasarı elimine edilmiş ve altta yatan erektile doku hasarından kaçınmak amaçlanmıştır.

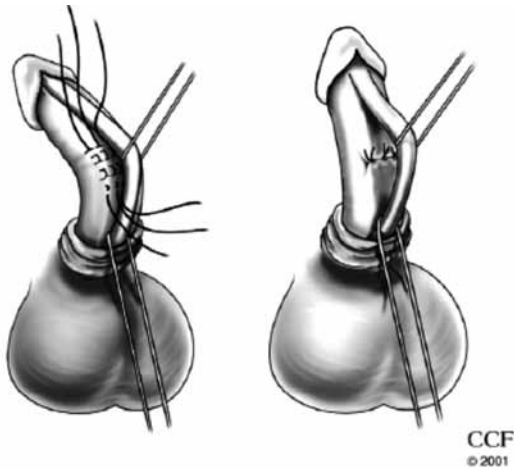
Prosedüre penisin deglove edilmesi ve maksimal kur-vatür bölgesini belirlemek için artifisiyel ereksiyon yapıl-masıyla başlanır. Dorsal kurvatür varlığında, ventral görü-nümü ortaya koymak için üretra, korpus kavernozumdan çepeçevre mobilize edilir (Şekil 12).



Şekil 12: Essed ve Schroeder tekniği kullanılarak dorsal erektile kurvatürün düzeltilmesinden önce üretranın kaldırılması.

Alternatif olarak, ventral kurvatürü tedavi etmek için Buck fasyası içindeki nörovasküler demet dorsal tunika

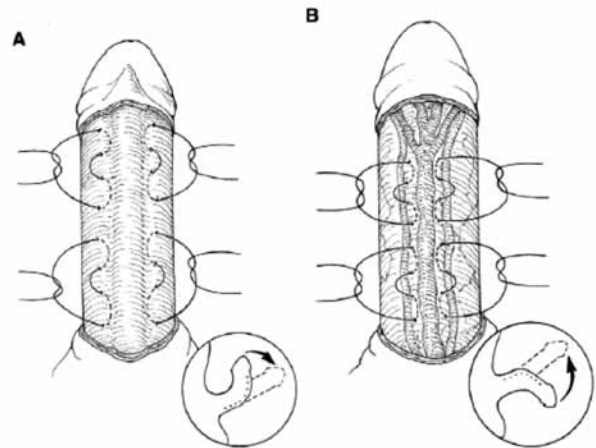
albugineadan diseke edilir. İki ya da dört tane tekli cilt kancası tunika içerisine takılır ve plikasyonu taklit etmek amacıyla karşılıklı olarak çekilir. Kancaların kullanılmasıyla düzleşme elde edildiğinde, kancaların takıldığı noktalar işaretlenir ve bağlanır. Emilemeyen 3-0 multifilaman sütürler işaretli tunika albugineayı yaklaştırmak ve elipsi transvers olarak kapamak için kullanılır (24) (Şekil 13).



Şekil 13: Maksimal kurvatür noktasında tunika boyunca birbirine geçirilmiş bir şekildeki çoklu aralıklı sütürlerin konulması. Sütürler bağlanır ve penisin konveks tarafında kısalmaya neden olur.

Bu işlem penisin konveks tarafında kısalma ve tamamen düzleşme ile sonuçlanır. Sekiz sütür sıklıkla gereklidir. Üretra korporal cisimler boyunca arka taraftan suture edilir ve kapatma işlemi standart bir şekilde başlar (24). Knispel ve ark. bu prosedürü, palpe edilebilir sütür insidansında azalmayla sonuçlanan, 2-0 prolene kullanıp aralıklı sütürlerle düğümleri invert etmek suretiyle çok az modifiye etmişlerdir (41).

Donatucci ve Lue 1992'de nörovasküler demet ya da korpus spongiosum mobilizasyonuna ihtiyacı ortadan kaldıran, sütür plikasyonu için daha az invaziv bir yöntemi tanımlamışlardır. Yazarlar daha sonra, hem kazanılmış hem de konjenital penil kurvatür için önceki teknikleri (42,43) çoklu paralel plikasyonlar uygulayarak 16 nokta ya da 24 nokta minimal-gerilim tekniklerle modifiye etmişlerdir (44). 16 nokta ya da 24 nokta minimal-gerilim plikasyon teknikleri genellikle lokal anestezi ile birlikte intravenöz sedasyon altında yapılır. 25 G iğne ile korpus kavernoza 2 ml (60 mg) papaverin enjekte edilir. Tam bir ereksiyon elde edilebilir. Kurvatürün derecesi ve pozisyonu değerlendirildikten sonra operasyon planlanır (Şekil 14) (45).



Şekil 14: (A) Cerrahiden önce yapılan artifisiyel ereksiyonla sola lateral kurvatürün gösterilmesi. (B) Sola 2 tane dermal greft yerleştirilmesinden ve midpenil şaftta sağa bir tunika albuginea plikasyonu yapılmasından sonraki artifisiyel ereksiyon.

Penisin ventral kurvatürü için, hastanın tercihinine bağlı olarak ya sirkümsizyon ya da bir dorsal longitidüal insizyon yapılır. Eğer sünnetsiz derinin korunması gerekiyorsa, bu durumda longitidüal insizyon kullanılmalıdır. Sirkümsizyon insizyonu sıklıkla daha geniş degloving diseksiyonu gerektirdiği için peniste daha fazla travmaya neden olabilir. Ayrıca daha fazla ödem ve ağrı da beklenebilir. Eğer bir dorsal penil skar hasta tarafından kabul edilirse longitidüal insizyon daha iyi tolere edilebilir. Daha sonra nörovasküler demetin üzerinden Buck fasyası longitidüal olarak insize edilir. Dorsal ve dorsal arter çiftleri arasında, ince bir hemostat kullanarak, dikkatli bir kün diseksiyonla intervasküler bir boşluk oluşturulur. Neredeyse bütün dorsal sinir fiberleri dorsal arterlerin lateralinde seyrettiği için, burası sütürlerin konulması için son derece güvenli bir alandır (45).

Maksimal kurvatür yeri belirlenir. Yaklaşık 0.5-0.8 cm aralıklar ölçülerek sütürlerin giriş ve çıkış noktaları işaretlenir. Her 4 nokta bir sütürü karşılar; düzelmenin olabilmesi için çoğu kurvatür dorsal venin bir tarafına 2-3 sütür (toplamda 16 ya da 24 nokta) gerektirir. Ciddi aç deformitesi ya da aşırı uzun fallusu olan nadir olgularda 4 çift sütür (32 nokta) kullanılır. 2-0 örgülü polyester sütürler (ör. Ticron, Sherwood-Davis&Geck, St. Louis, MO) tunika albugineanın tam katı boyunca yerleştirilir. Ereksiyon göreceli olarak tam iken, sütürler tek bir düğümlerle bağlanır ve her düğümün hemen üzerine lastik uçlu klemp konulur. Ardından penisin düzleşmesi tekrar değerlendirilir. Düzeltmeler sütürler gevşetilerek ya da sıkılarak yapılabilir (45).

İlk düğümün hemen altındaki sütürü kavramak için düz forsepsler kullanılır, klemp serbestleştirilir ve toplam 5 düğüm atılır. Sütürler penis erekteyken bağlandığından detümesans fazında minimal bir gerim olur. Böylelikle spontan rijit ereksiyon esnasında doku boğulması önlenir. Minimal gerim elde etmek için herhangi bir onarımda en azından 2 çift sütür (16 nokta) kullanılmalıdır. Eğer inter-vasküler alanın oluşturulması çok zor ise dorsal ven serbestleştirilebilir veya kesilebilir, böylelikle sütürler dorsal ven yatağına atılabilir (45).

Bazı çalışmalar KPK'nin onarımı için plikasyon metodlarının sonuçlarını gözden geçirmiştir (3,28,44,46-51). Memnuniyet sonuçları hasta memnuniyeti veya başarılı düzleştirme temelinde %71-100 arasında bildirilmiştir (3,4,27,28,44,46-49,51-53). Rekürrens veya tekrar operasyon oranları %1-48 arasındadır (3,4,27,46-49). Palpabl sütürler (%9-73) bazen geçici olabilen duyuşal değişiklikler (%0-37) ve memnuniyeti etkilemeyen minimal penil kısalma (%16-74) plikasyon onarımı ile ilişkili en sık bildirilen şikayetlerdir (3,4,27,28,44,46-49,51,53).

Non-absorbabl sütürler penisin düzleştirilmesi için gerekli gerimi sağlamak ve rekürrensi önlemek için klasik olarak penil kurvatür plikasyon onarım tekniklerinde kullanılmıştır. Penil kurvatür onarım cerrahisindeki esas şikayetlerden birisi hastanın sütürleri palpe edebilmesidir. Bu nedenle, Hsieh ve ark. absorbabl sütürlerin kullanımını önermişlerdir (51). Hiçbir hastada herhangi bir şikayet, palpabl sütür düğümleri veya sütür granülomları bildirilmemiştir ve hastaların %82'si memnun kalmıştır; %87'si 15 dereceden daha küçük rezidüel kurvatüre sahiptir (4). Bununla birlikte hastaların %28'inde sütür yetersizliği gelişmiştir. Basiri ve ark. 35 hastalık bir kohort grubunda 2-0 vikril ve naylon sütür kullanarak plikasyon tekniğinin sonuçlarını karşılaştırmıştır ve iki grup arasında benzer düzelme oranları (%88.2'ye karşın %88.9) fakat vikril ile karşılaştırıldığında naylon sütürlerde belirgin olarak düşük palpabl sütür oranları (%39'a karşın %6) göstermiştir (52).

Uzunluk koruyucu teknikler:

a) Dermal ve diğer greftler:

İzole penil kurvatürlü hastalar hipospadyasla ilişkili daha kompleks kurvatürü olan hastalarla karşılaştırıldığında ortalama penil uzunluğun üzerinde bir uzunluğa sahip

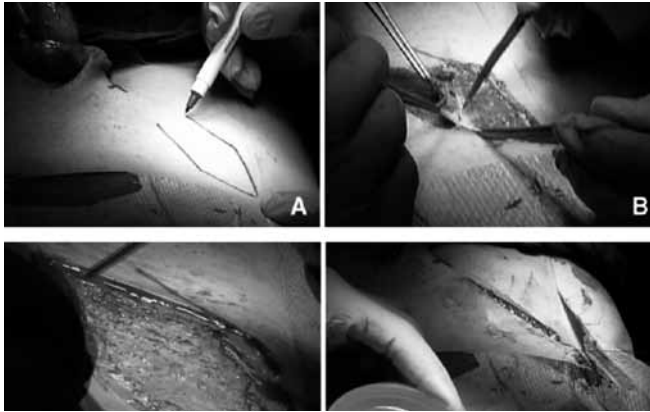
olma eğilimindedir (30) ve bu nedenle uzunluk kaybı sıklıkla fonksiyonel olarak belirgin bir rahatsızlık nedeni değildir. KPK onarım tekniklerinde uzunluk kaybını etkileyen faktörler arasında kurvatürün derecesi ve yönü, özellikle ventral veya ventro-lateral kurvatürler, sayılır (56). Bu nedenle ciddi kurvatürü olan hastalar veya penil kısalmanın sorun yaratabileceği hastalar alternatif onarım yöntemlerinden fayda görebilir. Bununla birlikte, bu sadece özel durumlarda yapılmalıdır, çünkü operasyonun uzunluğu, iyileşme süreci ve de novo erektil disfonksiyon gibi komplikasyonlar bu tür kompleks onarımlarda hasta memnuniyetini olumsuz etkileyebilir.



Şekil 15: Kalemle işaretlenmiş planlanmış sütür yerleri. Operasyon sırasında papaverinle ereksiyon sağlanır. (A) Ventral kurvatürün 16 nokta onarımı. Nörovasküler demet diseke edilmeksizin peridorsal ven sütürleri. (B) 2-0 Tikron periüretal sütürlerle dorsal kurvatürün 16 nokta onarımı. Prosedür orta hat rafte insizyonu ile yapılmıştır.

KPK'de kullanılan greftler arasında dorsal ven (43,56), tunika albuginea (57) ve dermis sayılabilir (58,59). Graftleme için tunika albuginea kullanıldığından Nesbit prosedürüne benzer şekilde kurvatürün büyük olduğu taraftan eksize edilir ve bir insizyonla kurvatürün daha küçük olduğu tarafa implante edilir (Şekil 15 ve 16). Yazarlar bu teknikte penil kısaltmada %50 azalma bildirmişler ve kazanılmış ve konjenital kurvatür hastalarının karışımından oluşan bir kohort grubunda %93'lük bir memnuniyet oranı bildirmişlerdir.

Simonato ve ark. dermal greftler kullanmış ve hastaların %27'sinde penil uzunlukta herhangi bir değişim saptamazken %73'ünde uzunlukta artış bildirmişlerdir (58). Ek olarak, yazarlar plikasyon tekniğindeki 45 dakikalık süre ile karşılaştırıldığında (44) dermal greftleme tekniğinde 130 dakikalık ortalama operasyon zamanı bildirmişlerdir (58). Graftleme tekniklerindeki bazı spesifik komplikas-



Şekil 16: Donörün sağda kılsız ingüinal cildinden alınacak olan dermal greft yeri. (B) Epidermis dermis "in situ" dan keskin diseksiyonla ayrılır. (C) Dermal greft insize edilir ve diseksiyon makasıyla subkutan dokudan izole edilir. (D) Subkutan dokunun uygun kapatılmasının bir sonucu olarak ingüinal kesinin sutureasyonu gerilimsiz olmalıdır.

yonlar arasında venöz kaçak veya rekürren kurvaturle sonuçlanan greft kontraksiyonuna bağlı azalmış ereksiyon rijiditesi ve glans parestezisi sayılabilir (58,59).

b) Korporal rotasyon ve penil disassembly tekniği

Daha kompleks kurvaturler için, Koff ve Eakins tarafından tanımlanan korporal rotasyon (58) veya Perovic ve Djordjevic tarafından yaygınlaştırılan penil disassembly teknikleri memnun edici cerrahi sonuçlar oluşturabilir (60). Korporal rotasyonun prensibinde, korpus kavernozumun üretral plak distal korpus spongiozumdan ayrılması yer alır. Bu diseksiyon işlemi glanstan başlar ve distale doğru ilerletilir. Orta hat septumu longitudinal olarak insi-

ze edilir. Muhtemel hasarlanmadan kaçınmak için, nörovasküler demetler de korporal cisimlerden ayrılır. Bu teknik, bir seri transvers dorsal plikasyon sütürü eklenerek daha da geliştirilmiştir. Penil kısalmayı önlemek için, korporal cisimlere insizyon yapılmaz (60,61). Yayınlanan seriler yalnızca küçük hasta gruplarına sahiptir ve uzun dönem takip verileri eksiktir.

Korporal rotasyonun genişletilmiş hali penil disassembly tekniğidir ve komplet primer epispadias olgularında kullanılır. Olguların %68'inde penis düzleştirilmiştir ve hastaların 1/3'ünde ek minör korporoplastiye ihtiyaç duyulmuştur. Yöntemin major dezavantajı, dorsal sinirlerin korpustan ayrılması esnasında yoğun diseksiyon gereksinimidir (62).

Postoperatif bakım

Bütün bu teknikler ayaktan tedavi bazlı yapılmasına rağmen bazı hastalar 24 saat gözlem altında tutulabilir. Tunika albugineayı açığa çıkarmak için yapılan diseksiyonun genişliğine bağlı olarak bir foley kateter konulup ertesi sabah çekilebilir. Subdartos boşluğuna küçük bir dren yerleştirilip kateterle aynı zamanda çekilebilir. Yazarlar hastalarını, cerrahiden 4-5 gün sonra duşta çıkarmaları konusunda bilgilendirdikleri, Biyoklüzif kaplama (Johnson and Johnson, New Brunswick, NJ) kullanmaktadır. Ağrılı ereksiyonlar yatarken alınan diazepam ve lüzum halinde ilk 7-10 gün amil nitrit kullanımıyla en aza indirilebilir. Cinsel ilişkiye, ağrı ve ödemin gerileyerek yeterli iyileşmenin olduğu, cerrahiden yaklaşık 6 ay sonra izin verilir (24).

Kaynaklar:

1. Catuogno C, Romano G. Androstanolone treatment for congenital penile curvature. *Eur Urol* 2001;39 Suppl 2: 28-32.
2. Nesbit RM. Congenital curvature of the phallus: report of three cases with discription of corrective operation. *J Urol* 1965;93: 230-232.
3. Nyirady P, Kelemen Z, Banfi G, et al. Management of congenital penile curvature. *J Urol* 2008;179: 1495-1498.
4. Galen (c.130-201 A.D.). In: Kuhn KC, editor. *Claudii Galeni Opera Omnia*, volume 10. New York: Cambridge University Pres: 2011, p 1001. First Published Leipzig, 1821-23.
5. Cassar P. A medico-legal report of the Sixteenth Century from Malta. *Med Hist* 1974; 18: 354-9.
6. Mettauet JP. Practical observation on those malformations on the male urethra and penis, termed hypospadias and epispadias with anaomalous case. *Am J Med Sci* 1842; 4: 43.
7. Smith DR. Repair of hypospadias in the preschool child: a report of 150 cases. *J Urol* 1967; 97: 723-30.
8. Kaplan GW, Lamm DL. Embroyogenesis of chordee. *J Urol* 1975;114: 769-772.
9. Baskin LS, Erol A, Li YW, et al. Anatomical studies of hypospadias. *J Urol* 1998;160: 1108-1115.
10. Hsu GL, Martinez BG, Pinerio L, et al. Anatomy and strength of the tunica albuginea: its relevance of penile prosthesis extrusion. *J Urol* 1994;151: 1205-1208.
11. Mouriquand P, Persad R, Sahama S. Hypospadias repair ; current principles and procedures. *Br J Urol* 1995;76: 9-12.
12. Güler H, Ordu S. Konjenital penil kurvatur (kordi) tanı ve tedavisi ile ilgili son gelişmeler. *Göztepe Tıp Dergisi* 2011;26: 160-165.
13. Devine Jr CJ, Horton CE. Chordee without hypospadias. *J Urol* 1973;110: 264-271.
14. Kramer SA, Aydin G, Kelalis PP. Chordee without hypospadias in children. *J Urol* 1982; 128: 559-561.
15. Darewicz B, Kudelski J, Szynaka B, et al. Ultrastructure of the tunica albuginea in congenital penile curvature. *J Urol* 2001;166: 1766-1768.
16. Catuogno C, Romano G. Androstanolone treatment for congenital penile curvature. *Eur Urol* 2001;39 Suppl 2: 28-32.
17. Donnhoo KK, Cain MP, Pope JC, et al. Etiology, management and surgical complications of congenital chordee without hypospadias. *J Urol* 1998;160: 1120-1122.
18. Makovey I, Higuchi TT, Montague DK, et al. Congenital penile curvature: update and management. *Curr Urol Rep* 2012;13: 290-297.

19. Kelami A. Congenital penile deviation and its treatment with the Nesbit-Kelami technique. *Br J Urol* 1987;60: 261-263.
20. Bracka A. A long-term view of hypospadias. *Br J Plast Surg* 1989;42: 251-255.
21. Montag S, Palmer LS. Abnormalities of penile curvature: chordee and penile torsion. *TSW Urology* 2011;11: 1470-1478.
22. Ateş F, Adayener C. Konjenital penil kurvatur. *Androloji Bülteni* 2008;33: 105-110.
23. Devine CJ Jr, Blackley SK, Horton CE, et al. The surgical treatment of chordee without hypospadias in men. *J Urol* 1991;146: 325-329.
24. Angermeier KW, Montague DK. Surgical treatment of penile curvature and Peyronie's disease using plication procedures. *Atlas Urol Clin* 2001;10: 217-230.
25. Andrews HO, al-Akrra M, Pryor JP, et al. The Nesbit operation for congenital curvature of the penis. *Int J Impot Res* 1999;11:119-122.
26. Cavallini G, Caracciolo S. Pilot study to determine improvements in subjective penile morphology and personal relationships following a Nesbit plication procedure for men with congenital penile curvature. *Asian J Androl* 2008;10: 512-519.
27. Leonardo C, De Nunzio C, Michetti P, et al. Plication corporoplasty versus Nesbit operation for the correction of congenital penile curvature. A long-term follow-up. *Int Urol Nephrol* 2012;44: 55-60.
28. Poulsen J, Kirkeby HJ. Treatment of penile curvature-a retrospective study of 175 patients operated with plication of the tunica albuginea or with the Nesbit procedure. *Br J Urol* 1995;75: 370-374.
29. Rolle T, Tamagnone A, Timpano M, et al. The Nesbit operation for penile curvature: an easy and effective technical modification. *J Urol* 2005;173: 171-173. discussion 173-174.
30. Adams MC, Chalian VS, Rink RC. Congenital dorsal penile curvature: a potential problem of the long phallus. *J Urol* 1999;161: 1304-1307.
31. Kuehhas FE, Egydio PH. Superficial tunica albuginea excision, using geometric principles, for the correction of congenital penile curvature. *BJU Int* 2012 Jul 12. doi:10.1111/j.1464-410x.2012.11350.x. [Epub ahead of print].
32. Saafeld J, Ehrlich RM, Gross JM, et al. Congenital curvature of the penis. Successful results with variations in corporoplasty. *J Urol* 1973;109: 64-65.
33. Yachia D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol* 1990;143: 80-82.
34. Licht MR, Lewis RW. Modified Nesbit procedure for the treatment of Peyronie's disease: a comparative outcome analysis. *J Urol* 1997;158: 460-463.
35. Giammusso B, Burrello M, Branchina A, et al. Modified corporoplasty for ventral penile curvature: description of the technique and initial results. *J Urol* 2004;171: 1209-1211.
36. Daitch JA, Angermeier KW, Montague DK. Modified corporoplasty for penile curvature: long-term results and patient satisfaction *J Urol* 1999;162: 2006-2009.
37. Ghanem H, Ghazy S, El-Meliogy A. Horizontal plication after vertical tunical incisions for the correction of penile curvature. *Int J Impot Res* 2000;12: 117-119.
38. Ghanem H, Shamloul RM. Incisional corporoplasty for the correction of congenital penile curvature: a review of two suturing techniques. *Int J Impot Res* 2008;20: 222-225.
39. Sassine AM, Wespes E, Schulman CC. Modified corporoplasty for penile curvature: 10 years' experience. *Urology* 1994;44: 419-421.
40. Essed E, Schroeder FH. New surgical treatment for Peyronie disease. *Urology* 1985;25: 582-587.
41. Knispel HH, Gonnermann D, Huland H. Modified surgical technique to correct congenital and acquired penile curvature. *Eur Urol* 1991;20: 107-112.
42. Donatucci CF, Lue TF. Correction of penile deformity assisted by intracavernous injection of papaverine. *J Urol* 1992;147: 1108-1110.
43. Baskin LS, Lue TF. The correction of congenital penile curvature in young men. *Br J Urol* 1998;81: 895-899.
44. Basiri A, Sarhangnejad R, Ghahestani SM, et al. Comparing absorbable and nonabsorbable sutures in corporeal plication for treatment of congenital penile curvature. *Urol J* 2011;8: 302-306.
45. Deng DY, Lue TF. The 16-dot procedure for penile plication. *Atlas Urol Clin* 2003;11: 65-72.
46. Chien GW, Aboseif SR. Corporeal plication for the treatment of congenital penile curvature. *J Urol* 2003;169: 599-602.
47. Hauck EW, Bscleipfer T, Diemer T, et al. Long-term results of Essed-Schroder plication by the use of non-absorbable Goretex sutures for correcting congenital penile curvature. *Int J Impot Res* 2002;14: 146-150.
48. Lee SS, Meng E, Chuang FP, et al. Congenital penile curvature: long-term results of operative treatment using the plication procedure. *Asian J Androl* 2004;6: 273-276.
49. Nooter RI, Bosch JL, Schroder FH. Peyronie's disease and congenital penile curvature: long-term results of operative treatment with the plication procedure. *Br J Urol* 1994;74: 497-500.
50. Schultheiss D, Meschi MR, Hagemann J, et al. Congenital and acquired penile deviation treated with the essed plication method. *Eur Urol* 2000;38: 167-171.
51. Hsieh JT, Liu SP, Chen Y, et al. Correction of congenital penile curvature using modified tunical plication with absorbable sutures: the long-term outcome and patient satisfaction. *Eur Urol* 2007;52: 261-267.
52. Paez A, Mejias J, Vallejo J, et al. Long-term patient satisfaction after surgical correction of penile curvature via tunical plication. *Int Braz J Urol* 2007;33:502-507. discussion 507-509.
53. Gholami SS, Lue TF. Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. *J Urol* 2002;167: 2066-2069.
54. Baskin LS, Duckett JW, Lue TF. Penile curvature. *Urology* 1996;48: 347-356.
55. Hsu GL. Hypothesis of human penile anatomy, erection hemodynamics and their clinical applications. *Asian J Androl* 2006;8: 225-234.
56. Greenfield JM, Lucas S, Lewine LA. Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea plication for correction of penile curvature. *J Urol* 2006;175: 238-241.
57. Moriel EZ, Grinwald A, Rajfer J. Vein grafting of tunical incisions combined with contralateral plication in the treatment of penile curvature. *Urology* 1994;43: 697-701.
58. Simonato A, Gregori A, Ambrosi C, et al. Congenital penile curvature: dermal grafting procedure to prevent penile shortening in adults. *Eur Urol* 2007;51: 1420-1427. discussion 1427-1428.
59. Badawy H, Morsi H. Long-term followup of dermal grafts for repair of severe penile curvature. *J Urol* 2008;180: 1842-1845.
60. Perovic SV, Djordjevic ML. A new approach in hypospadias repair. *World J Urol* 1998;16: 195-199.
61. Snow BW. Transverse corporal plication for persistent chordee. *Urology* 1989;34: 360-361.
62. Baskin LS, Erol A, Li YW, et al. Anatomy of the neurovascular bundle: is safe mobilization possible? *J Urol* 2000;164: 977-980.

Fosfodiesteraz inhibitörleri alt üriner sistemde ne kadar etkili?

Prof. Dr. M. Murad Başar

Memorial Şişli Hastanesi Üroloji-Androloji Bölümü

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) temel olarak iki gruba ayrılır:

1. Üretranın baskılanması ve bunun sonucunda oluşan azalmış idrar yapımı ile ortaya çıkan işeme semptomları
2. Artmış adrenerjik aktiviteye bağlı olarak gelişen üretral direnç nedeni ile mesane hipertrofisi ile karşılaşmaya çalışılan depolama semptomları

AÜSS insidansı yaşla artış gösterdiği yapılan pek çok epidemiyolojik çalışmada ortaya konulmuştur (1-3). Günümüzde AÜSS gelişiminde dört mekanizmanın rol oynadığı kabul edilmektedir (4,5):

1. Nitrik oksit sentaz (NOS)/Nitrik oksit (NO) düzeyinin alt üriner düz sistem düz kaslarında azalması ve buna bağlı olarak üretral dilatasyonun engellenmesi
2. Metabolik sendrom ve sonucunda gelişen otonom hiperaktivite ile adrenerjik aktivitenin artması
3. Pelvik iskemi ile düz kas kaybının gelişmesi ve sonucunda artan Transforming Growth Factor β 1 sonucu kollajen ve fibrozis ile mesane kompliansının bozulması
4. Rho-kinase/endotelin-1 aktivasyonunun artışı sonucu düz kas tonusunun artışı

AÜS moleküler fizyolojisi incelendiğinde mesane fonksiyonunun asetil kolin, cAMP ve fosfokinaz-A aracılığı ile düzenlenirken, üretra ve prostat düz kasları aktivitesinin NO, cGMP ve fosfokinaz-G ile kontrol edildiği gösterilmiştir (6). İmmunohistokimyasal çalışmalarda nNOS aktivitesinin sinirsel yapılar çevresinde bulunurken, eNOS'un vasküler yapılarda bulunduğu; ayrıca nNOS'un prostat glandüler epitelinin sekretuar tabakasında da yer aldığı belirtilmiştir (7,8). TUR-P materyallerinde ise NOS/NO düzeyinin azaldığı saptanmıştır (9). Bu bulgulardan elde

edilen veriler AUS işleyişinde NO'nin rolünün daha net ortaya konulmasını sağlamış ve mesane boynu düz kası ve prostat transisyonel zonunda yoğun olarak cGMP aktivasyonunun var olduğu; NO'nin prostat düz kas tonusu, glandüler sekresyon ve kan akımını kontrol ettiği; afferent sinirlerde ise miksiyonun kontrolünde rol oynadığı belirtilmiştir (10-13).

Fosfodiesteraz enzim (PDE) izoformları organizmada pek çok sistemde olduğu gibi AÜS'de de bulunmaktadır ve gerek mesanedeki cAMP, gerekse mesane boynu ve üretradaki cGMP üzerine etki göstermektedir. AÜS'de PDE1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10 ve 11 izoenzimleri yoğun olarak bulunmaktadır (6,14). Ancak, esas etkisi prostat fibromusküler stromasında PDE4, glandüler ve subglandüler alanda ise PDE5 ve PDE11 ile olmaktadır. Mesanede ise PDE1 daha yoğun olarak bulunmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda PDE1 inhibitörü (PDE1i) vinpocetin ile izole organ dokularında detrüsör kontraksiyonun engellendiği; klinik çalışmalarda ise işeme sıklığının azaldığı gösterilmiştir (15,16).

AÜSS/BPH yakınması olan olgularda PDE5i etkinliğini değerlendiren çalışmalar aslında PDE5i'lerinin erektil disfonksiyon için klinik kullanıma girmesinden hemen sonra ve AÜSS fizyopatolojisinde PDE5'lerin rolünün tanımlanması ile başlamıştır. AÜSS olan olgularda PDE5i ile ilk klinik çalışma 2002 yılında Sairam tarafından yapılmıştır (17). Bu çalışmada 3 aydan fazla süre sildenafil kullanan 112 erkek sorgulanmış ve prostat semptom skoru (IPSS) ve yaşam kalitesi endeksi (QoL) skorlarında anlamlı düzelme izlendiği belirtilmiştir. Daha sonra Mullhall ve ark. 48 erkekte, özellikle IPSS skoru 10 ve üzeri olan erkeklerde sildenafil 100 mg ile daha belirgin düzelme sağlandığı göstermişlerdir (18). Ancak, erken dönem bu çalışmalar sadece semptom skorlarının değerlendirilmesine dayanan ve plasebo kontrollü olmayan çalışmalardır.

Plasebo kontrollü ilk klinik çalışma ise Mc Vary ve ark.

tarafından yapılmıştır. Kırk beş yaş üzeri 369 erkeğin dahil edildiği bu çalışmada, 100 mg sildenafil kullanan 189 hastada IPSS ve QoL skorları plasebo grubuna göre anlamlı düzelme gösterirken, maksimum akım hızı (Q_{max}) değişimlerinde aynı etki ortaya konulamamıştır (19). Benzer sonuçlar daha sonra yapılan çalışmalarda da elde edilmiştir (20-22).

PDE5i'nin anlamlı klinik düzelme sağlamasına rağmen, bu etkinin idrar akım hızında ortaya konulamaması sonucu PD5i ilave olarak AÜSS'lerinin klasik tedavisinde kullanılan α -blokerler ile kombine kullanımdaki etkiler değerlendirilmiş ve beklenildiği üzere yapılan çalışmalarda maksimum akım hızında (Q_{max}) anlamlı değişim gösterilmiştir (23-25).

PDE5i'lerinin semptomatik değerlendirme de etkili olmasına rağmen tek başına kullanımda Q_{max} 'da anlamlı değişim sağlamaması detrüör kontraksiyonlarını baskılayıcı etkisi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (26). Araştırmacılar, PDE5 mRNA ekspresyonunun sırası ile mesane, üretra ve prostat şeklinde dağılım gösterdiğini; PDE5i'lerinin doza bağımlı olarak etki ettiğini ve prostatta stromal proliferasyonu engelleyerek üretral basıncı azaltırken, detrüör kontraksiyonlarını da baskıladığını belirtmişlerdir. Bu veriler ele alındığında PDE5i'lerinin prostat ve prostatik üretra düz kaslarındaki relaksasyon ile idrar akım hızında artış sağlandığı; diğer taraftan detrüör kontraksiyonundaki inhibisyon ile Q_{max} 'daki klinik düzelmenin baskılandığı ileri kabul edilmektedir. Ancak, Dmochowsky ve ark. PDE5i'lerinin ürodinamik parametrelere etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında detrüör basınçlarındaki değişim ve detrüör kontraksiyonlarındaki azalmanın anlamlı olmadığı göstermişlerdir (27). Dolayısı ile PDE5i detrüör kontraksiyonlarında bir miktar azalmaya neden olmakla birlikte bu durum klinik olarak anlam taşınmadığı kabul edilmektedir. Yine de tek başına kullanımda Q_{max} 'da artış olmaması bu etki ile açıklanabilir.

PDE5i'nin AÜSS'daki etkinliğini ile ilgili ilk meta-analiz 2011 yılında Lui ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, ereksiyon sorunu ile birlikte AÜSS yakınması olan olgularda PDE5i'lerinin ilk tedavi alternatifi olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (28). Daha sonra, benzer sonuç-

lar diğer meta-analiz değerlendirmelerinde de ortaya konulmuştur (29). Yapılan incelemelerde PDE5i'lerinin IPSS (3,8 vs 2,1) ve IIEF skorlarında (4,1 vs 6,9) anlamlı değişim sağlamakla birlikte, Q_{max} 'da bu etkinin izlenemediği (0,6 ml/s vs 0,6 ml/s) belirtilmektedir. Yine yapılan değerlendirmede IPSS skorundaki değişimin yaşlı ve obez bireylerde belirgin olarak daha az olduğu izlenmiştir. Ayrıca, yüksek IPSS skoru olan olgularda daha iyi düzelme elde edildiği gösterilmiştir. PDE5i ile α -blokerlerin kombine kullanımında ise IPSS ve IIEF skorlarındaki düzelmenin yanı sıra Q_{max} 'da da anlamlı değişim izlenmektedir. Benzer sonuçlar en son yapılan meta-analiz değerlendirmesinde de saptanmıştır (30). Bu meta-analizde PDE5i'lerinin etkinliğinin genç ve düşük vücut kitle indeksi olan olgularda daha belirgin olduğu da belirtilmektedir. Buradaki etki deneysel çalışmalarda mesanedeki PDE5 ekspresyonunun androjen düzeyi ile ilişkisine dayandırılmaktadır. Obez ve yaşlı bireylerde serum testosteron düzeyinin azalması ve testosteron reseptör duyarlılığındaki değişim PDE5i'lerin etkisinin de azalmasına neden olduğu ifade edilmektedir.

Son yıllarda PDE5i'lerin AÜS'de bilinen fizyopatolojik etkileri yanı sıra farklı mekanizmalar üzerinden de etkili olduğuna dair çalışmalar vardır. Yapılan bu çalışmalarda PDE5i tedavisi ile inflamatuvar mediatörlerin salınımını önlediği, fibrozisi önleyen L-sistein/hidrojen sülfid yolunun aktive edildiği ve oksijenizasyonun artması ile hipoksiy inducible factor 1 α düzeyinin baskılandığı şeklinde bulgular mevcuttur (31-33).

Sonuç olarak, PDE5i AÜSS tedavisinde tek başına ve/veya alfa-blokerlerle birlikte etkin olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalar semptomatik iyileşmenin yanı sıra idrar akım hızında da farklılık sağlandığı ortaya koymaktadır. PDE5i'nin AÜSS'daki etkisi genç ve düşük kilolu olgularda ve orta-ciddi semptomatik olgularda daha belirgindir.

Ek Bilgi

Bu derleme 2012 Urfa'da düzenlenen Güncel Androloji Sempozyumu'nda sunulmuştur.

Kaynaklar:

- Braun MH, Sommer F, Haupt G, Mathers MJ, Reifenrath B, Engelmann UH. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical "Aging Male" symptoms? Results of the "Cologne Male Survey". *Eur Urol* 2003; 44: 588-594.
- Chung WS, Nehra A, Jacobson DJ, Roberts RO, Rhodes T, Girman CJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction in community-dwelling men. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 745-759.
- Mondul AM, Rimm EB, Giovannucci E, Glasser DB, Platz EA. A prospective study of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *J Urol* 2008; 179: 2321-2326.
- Köhler TS, McVary KT. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms and the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Eur Urol* 2009; 55: 38-48.
- Wang C. Phosphodiesterase-5 inhibitors and benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2010; 20: 49-54.
- Andersson KE, Uckert S, Stief C, Hedlund P. Phosphodiesterases (PDEs) and PDE inhibitors for treatment of LUTS. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 928-933.
- Bloch W, Klotz T, Loch C, Schmidt G, Engelmann U, Addicks K. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *Prostate* 1997; 33: 1-8.
- Waldkirch ES, Uckert S, Langnase K, Richter K, Jonas U, Wolf G, Andersson KE, Stief CG, Hedlund P. Immunohistochemical distribution of cyclic GMP-dependent protein kinase-1 in human prostate tissue. *Eur Urol* 2007; 52: 495-501.
- Gradini R, Realacci M, Ginepri A, Naso G, Santangelo C, Cela O, Sale P, Berardi A, Petrangeli E, Gallucci M, Di Silverio F, Russo MA. Nitric oxide synthases in normal and benign hyperplastic human prostate: immunohistochemistry and molecular biology. *J Pathol* 1999; 189: 224-229.
- Uckert S, Kütte A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001; 166: 2484-2490.
- Gillespie JJ, Markerink-van Ittersum M, de Vente J. Expression of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) and nitric-oxide-induced changes in cGMP in the urothelial layer of the guinea pig bladder. *Cell Tissue Res* 2005; 321: 341-351.
- Werkström V, Andersson KE. ATP- and adenosine-induced relaxation of the smooth muscle of the pig urethra. *BJU Int* 2005; 96: 1386-1391.
- Waldkirch ES, Uckert S, Langnase K, Richter K, Jonas U, Wolf G, Andersson KE, Stief CG, Hedlund P. Immunohistochemical distribution of cyclic GMP-dependent protein kinase-1 in human prostate tissue. *Eur Urol* 2007; 52: 495-501.
- Loughney K, Taylor J, Florio VA. 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase 11A: localization in human tissues. *Int J Impot Res* 2005; 17: 320-325.
- Truss MC, Stief CG, Uckert S, Becker AJ, Schultheiss D, Machtens S, Jonas U. Initial clinical experience with the selective phosphodiesterase-1 isoenzyme inhibitor vinpocetine in the treatment of urge incontinence and low compliance bladder. *World J Urol* 2000; 18: 439-443.
- Truss MC, Stief CG, Uckert S, Becker AJ, Wefer J, Schultheiss D, Jonas U. Phosphodiesterase 1 inhibition in the treatment of lower urinary tract dysfunction: from bench to bedside. *World J Urol* 2001; 19: 344-350.
- Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002; 90: 836-839.
- Mulhall JP, Guhring P, Parker M, Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006; 3: 662-667.
- McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007; 177: 1071-1077.
- Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008; 53: 1236-1244.
- Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER, Pommerville PJ, Elion-Mboussa A, Kissel JD, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int* 2011; 107: 1110-1116.
- Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler AL, Wong DG, Secrest RJ. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med* 2012; 9: 271-281.
- Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007; 51: 1717-1723.
- Bechara A, Romano S, Casabé A, Haime S, Dedola P, Hernández C, Rey H. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med* 2008; 5: 2170-2178.
- Giovanni Liguori, Carlo Trombetta, Gioacchino De Giorgi, Giorgio Pomara, Giuseppe Maio, Daniele Vecchio, Giuseppe Ocella, Giangiacomo Ollandini, Stefano Bucci and Emanuele Belgrano Efficacy and Safety of Combined Oral Therapy with Tadalafil and Alfuzosin: An Integrated Approach to the Management of Patients with Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction. Preliminary Report. *J Sex Med* 2009; 6: 544-552.
- Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hütter J, Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2006; 98: 1259-1263.
- Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S, Xu L, Kaminsky J, Kraus S. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. *J Urol* 2010; 183: 1092-1097.
- Liu L, Zheng S, Han P, Wei Q. Phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Urology* 2011; 77: 123-129.
- Laydner HK, Oliveira P, Oliveira CR, Makarawo TP, Andrade WS, Tannus M, Araújo JL. Phosphodiesterase 5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int* 2011; 107: 1104-1109.
- Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, Roehrborn CG, Serni S, Mirone V, Carini M, Maggi M. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012; 61: 994-1003.
- Mazur DJ, Helfand BT, McVary KT. Influences of neuroregulatory factors on the development of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction in aging men. *Urol Clin North Am* 2012; 39: 77-88.
- Fusco F, d'Emmanuele di Villa Bianca R, Mitidieri E, Cirino G, Sorrentino R, Mirone V. Sildenafil Effect on the Human Bladder Involves the L-cysteine/Hydrogen Sulfide Pathway: A Novel Mechanism of Action of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *Eur Urol* 2012 Jul 20. [Epub ahead of print]
- Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Mancina R, Gacci M, Vignozzi L, Carini M, Vannelli GB, Maggi M. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med* 2011; 8: 2746-2760.

Hafif orta dereceli erektil disfonksiyonda avanafilin etkisinin ve güvenilirliğinin seksüel görsel stimülasyon kullanılarak değerlendirildiği faz II, tek kör, randomize bir çalışma

Hellstrom W.J.G., Freier M.T., Serefoglu E.C., Lewis R.W., DiDonato K., Peterson C.A.
BJU International Jul 12, 2012

Erektil disfonksiyon tedavisinde ilk aşamada PDE5 inhibitörleri kullanılmaktadır. Sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil sıklıkla erektil disfonksiyonda kullanılan preperatlar olmakla beraber değişken selektivite ve diğer PDE izozimlerini inhibe etmeleri nedeniyle doku yanıtı ve olası yan etkileri değişmekte, tedavinin sonlandırılması gerekmektedir.

Avanafil PDE5 selektivitesi yüksek potent bir inhibitördür. Avanafil 11 izozim arasında PDE5 dışındakilere anlamlı derecede bağlanmaz ve yan etki oluşturmamaktadır. Çok hızlı bir şekilde emilir 30-45 dakika arası maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır ve yarılanma ömrü 3-5 saattir.

Bu çalışmada avanafilin 50mg, 100mg, 200mg dozlarında güvenilirlik, etkinliği sildenafil 50mg ile karşılaştırılmıştır. Çalışma, faz II çalışması olarak, tek-kör, çok merkezli, randomize bir çalışma olarak planlanmıştır. 35-70 yaş erkek, 6 aydan fazla süren hafif ve hafif-orta şiddette erektil disfonksiyon şikayeti olan erkekler çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan erkeklere ilaç alındıktan sonra görsel uyarılar içeren vizüel seksüel stimülasyon uygulandı. Bu esnada 20dk video gösterildi $\geq 60\%$ penil sertliğe ≥ 1 dk < 4 dk ulaşanlar, $\geq 40\%$ penil sertliğe ≥ 1 dk ulaşanlar veya $\geq 20\%$ penil sertliğe ≥ 2 dk ulaşanlar çalışmaya devam etmek için uygun hasta olarak seçildi.

İlk uygulamadan 72 saat ve 1 hafta sonraki hastaların gelişlerinde jelatin içinde mannitol kaplı plasebo, avanafil 50mg, 100mg, 200mg, sildenafil 50mg tabletler verildi.

Doz arttırımı planlanan hastalara öncelikle 50mg ile başlandı. En az 72 saat sonra doz arttırımına gidildi. Sırası ile 100mg ve 200mg dozlarında uygulandı.

Hastalar konforlu dinlenme sandalyesine oturtuldu. Rigiscan cihazı bağlandı. İlaç uygulanmadan 30 dk önce ve uygulandıktan 150 dk sonrasına kadar sürekli kayıt

altında bulunuldu. Görsel seksüel video uyararı verildikten sonra hastalar kendi haline bırakıldı. Etkinlik Rigiscan dataları ve beş-nokta Ereksiyon Skalası yanıtları baz alınarak değerlendirildi. Rigiscan ölçümlerinde $\geq 60\%$ sertlik olana kadar geçen zaman, $\geq 60\%$ sertliğin kalma süresi, maksimum sertlik, tımesans aktivitesi değerleri, sertlik aktivite değerleri kullanıldı. Ereksiyon Skalasında hastanın kendi değerlendirmesine göre, reaksiyon yok, bir miktar büyüme, tam büyüme, ilişkiye girebilmek için yeterli ereksiyon ve rijit ereksiyon olup olmadığı değerlendirildi. Sekiz merkezden 83 hasta çalışmada sözü geçen ilaçları aldılar. Toplam 82 hasta sildenafil tedavisi aldı. 80 hastaya da sırası ile plasebo, sildenafil 50mg, avanafil 50mg, 100mg, 100mg tedavileri uygulandı.

Sildenafil uygulandıktan sonra maksimum etki 60-80 dakikada oluşurken ve 100-120 dakikaya kadar uzar iken bu süreç avanafilde 20-40 dakika idi. İlk 20-40 dakika $\geq 60\%$ tımesans oluşumu avanafil 100 ve 200 mg da sildenafille göre üstün bulundu. Maksimum penil rijidite arasında tüm gruplarda farklılıklar saptandı. Sildenafilin ise 100-120 dakika süre sonrası tımesansa etkisi avanafiliden üstün bulundu. Avanafil için tanımlanan tüm yan etkiler hafif-orta arası diğer PDE5 inhibitörleri ile aynı olarak bulundu. Ciddi bir yan etki saptanmadı.

Avanafil 50mg, 100mg ve 200mg uygulamaları erken dönemde (20-40dakika) anlamlı derecede daha yüksek etkiye sahip iken avanafil 50mg, 100mg uygulamalarında orta uygulama sonrası 60-80dakika süreçte anlamlı yüksek etki devam ederken sadece 200mg avanafil uygulaması sonrası geç süreçte (100-120 dakika) yüksek etkinlik devamı olduğu belirlendi. Sildenafil 50mg uygulaması geç süreçte (100-120mg) anlamlı olarak daha etkili bulundu. Avanafil $\geq 60\%$ sertliğe ulaşma süresi, $\geq 60\%$ sertliği engelleme süresi, maksimum rigidite alanlarında üstünlük

sağladı. Radikal prostatektomi sonrası, diyabet nedenli erektil disfonksiyonda günlük kullanım ilişkili çalışmalar devam etmektedir. Sildenafil 100mg'ın çalışmada kullanılmaması çalışmanın kısıtlamalarından birini oluşturmaktadır.

Çeviri:**Dr. Özcan Arabacı, Yrd. Doç. Dr. Kaan Özdedeli****Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı**

Tadalafil, tamsulosinin insan prostat dokusu ve mesane boynu nörojenik kasılmaları üzerine olan inhibitör etkilerini arttırır

Angulo J, Cuevas P, Fernández A, La Fuente JM, Allona A, Moncada I, Sáenz de Tejada I.
J Sex Med. 2012;9:2293–306.

Benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve erektil disfonksiyon (ED), özellikle yaşlanan erkeklerde sıklıkla birarada görülen yaygın problemlerdir. BPH ve AÜSS, tedavisinde alfa-blokerler, 5-alfa-redüktaz inhibitörleri ya da her ikisini içeren protokollerin olduğu kronik durumlardır. Devam eden çalışmalar ED tedavisinde etkinliğini kanıtlamış fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerinin günlük kullanımlarının BPH ve AÜSS üzerine etkilerini araştırmaktadır. Şu an için PDE5 inhibitörlerinden 17.5 saat yarılanma ömrü ile sadece tadalafille günde bir kez kullanım onayı verilmiştir. Yapılmış plasebo kontrollü klinik çalışmalar, BPH-AÜSS ve mesane çıkım obstrüksiyonu (pik akım 4-15 ml/sn) olan hastalarda günde bir kez tadalafil kullanımıyla maksimum idrar akımında önemli bir değişiklik olmadan semptom skorunda iyileşmenin olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla, tadalafilin AÜSS üzerindeki klinik etkilerinin mekanizması tartışmalıdır.

PDE5 inhibitörü, nitrik oksit (NO)/siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolu düzenlenmesinde önemli bir adım olan cGMP hidrolizasyonunda görevli ana enzimlerden biridir. Stromal düz kas hücreleri ve glandüler yapıların yakın ilişkisinde nitrerjik innervasyon gözlenmiştir. Glandüler epitel ve subepitelyal sinir ağının yanı sıra, transizyonel zona dağılmış ve fibromüsküler stromayı çaprazlayan sinir liflerinde de nitrerjik sinyal geçişi tespit edilmiştir. Prostatı besleyen küçük damarların endotel hücrelerinde, endotelyal NO sentaz (eNOS) için pozitif boyanma mevcuttur. İnsan mesane boynunun, yüksek yoğunlukta olmak üzere NOS için pozitif immünoreaktif nöronları içerdiği görülmüştür. Sunulan bu in vitro çalışmanın amacı, bir PDE5 inhibitörü olan tadalafilin tek başına veya bir α 1-adrenerjik reseptör antagonisti ile birlikte, insan prostat ve mesane boynu kontraktilesi üzerine etkisini ortaya koymaktır.

Çalışmadaki örnekler, transplantasyon için organ toplama

sırasında, ürolojik hastalığı olmayan 17 donörden ve BPH için suprapubik adenomektomi uygulanan 30 hastadan elde edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 61.7 ± 2.5 (21-80 yıl) yıl idi. Örneklerden yaklaşık 5-7 mm'lik dokular eksize edildi ve bu dokulardan bir ya da birçok periferik prostat dokusu (PPD) şeritleri alındı. Mesane boynu şeritleri (MB) wedge rezeksiyonla alınan dokulardan elde edildi. Örnekler yağ ve bağ dokusundan arındırıldı. Prostat kapsülü ve dış düz kas tabakalarını içeren dokular periferik, glandüler yapılar ve prostatın iç düz kas tabakalarını içeren dokular internal prostat dokusu olarak ayrıldı. Şeritlere istirahat halinde iken 1.5 gr gerilim kuvveti uygulandı. Sonrasında şeritler 125 mM K⁺'ya maruz bırakılarak kontraktıl cevap değerlendirilmiştir. Takiben norepinefrin ile kontraksiyon oluşturulmuş prostat şeritlerinde, NO'nun artan dozları, sodyum nitroprusid ve tadalafille indüklenen gevşeme değerlendirilmiştir. Elektriksel alan stimülasyonu (EFS), tüm dokulara düşük puls, frekans ve yoğunlukta başlanarak uygulanmış ve kasılma cevapları elde edilene kadar arttırılarak modifiye edilmiştir. Herhangi bir tedavi uygulanmadan EFS ile sağlanan kasılmalar bazal değer olarak alınmıştır. Tadalafil eklendikten 45 dk sonra kontraktıl yanıtlar değerlendirilmiş ve tamsulosin eklenerek 10 dk sonrasında tekrar kontraktıl yanıtlara bakılmıştır.

Tadalafilin 30 nM konsantrasyonunda anlamlı etkiler ($p < 0.01$) gözlenmesine rağmen, 60 nM gibi yüksek konsantrasyonlarda potansiyalizasyonun daha fazla olduğu gözlenmiştir ($p < 0.001$). Tadalafilin (30-60 nM), PPD ve İPD'de SNP bağlı gevşeme ve cGMP birikimini indüklediği görülmüştür. Ancak sadece PPD'deki değişiklik anlamlı kabul edilmiştir. Bu durum İPD'de tadalafil yokluğunda cGMP'nin daha yüksek bir seviyede olması ile ilgili olabilir. EFS ile indüklenen kasılmaların spesifik olmayan α -adrenoseptör antagonisti fentolamine (1 mM) duyarlı olduğu görülmüştür. Tek başına tadalafil tedavisi ile PPD'deki tetrodoksine duyarlı EFS kaynaklı kasılmalar inhibe

edilmiş ancak tamsulosin ile inhibe edilememiştir. Bu inhibisyonun tadalafil ve tamsulosinin kombine tedavisi ile daha da arttığı görülmüştür. Tadalafilin MB'ye anlamlı etkisi gösterilemese de tek başına tamsulosin tedavisi ile MB'deki EFS kaynaklı kasılmaların anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Kombine tedavi ile bu inhibisyonunda daha da güçlendiği gözlenmiştir.

Bu çalışma, tadalafilin, insan prostat dokusunda NO / cGMP aracılı gevşemeyi potansiyalize ettiğini göstermektedir. Ayrıca, sonuçlarında gösterdiği gibi, belirtilen konsantrasyonlarda, tadalafil tamsulosinin nörojenik kontraksiyonları inhibe edici etkinliğini arttırmaktadır. MB ve prostatik dokudan PDE5 ekspresyonu eski çalışmalarda gösterilmiştir. Yeni çalışmalar prostatik dokudan PDE5'in mRNA'dan eksprese edildiğini göstermektedir. Bu çalışmalar başlıca prostatik vasküler yapılarda lokalize PDE5'nin, prostatik kan akımında rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada, önceki çalışmalardan farklı olarak tadalafilin İPD ve PPD'da, NO / cGMP yolunun ekzojen uyarılmasındaki etkileri incelenmiş ve İPD'de tadalafille bağlı cGMP artışı olmasına rağmen istatistiksel anlamlı sonuç elde edilememiştir ($p=0.17$). Tadalafilin cGMP birikimini artırıp prostatik gevşemeyi potansiyelize ederken, tamsulosin ile kombine edildiğinde PPD ve MB'nin nörojenik kontraksiyonlarının inhibisyonunu artırdığı saptanmıştır.

Tavşan korpus kavernozum ve sıçan prostat dokusunda, PDE5' i de içeren NO / cGMP yolu unsurları, testosteron tarafından kontrol edilir. Buradan yola çıkarak, bu dokularda hormonal durum, PDE5 inhibitörlerinin etki

koşullarını oluşturabilir. Mevcut bulgular, insan prostat dokusunda PDE5'in düz kas tonusunun regülasyonundaki rolünü desteklemekte ve AÜSS olan hastalarda tadalafil tedavisi altında gözlemlenen klinik iyileşmenin biyokimyasını ve mekanizmasını anlamaya yardımcı olmaktadır. Literatürde BPH'ya bağlı LUTS'ta, PDE5 inhibitörü ve α -bloker kombinasyon tedavisinin iyileşmeye etkisini değerlendiren, plasebo kontrollü çift kör çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, küçük çalışmalardan herhangi bir additif etki veya yorumlanabilir veri tespit edilememiştir.

Sonuç olarak tadalafil, NO / cGMP yolu uyarımı ile insan prostat dokusu gevşeme yeteneğini artırmaktadır. Bu artış, tadalafil tedavisi sonrası prostat dokusunda, NO maruziyetine bağlı cGMP birikimi artışı ile paraleldir. Tadalafilin anlatılan etkileri gösterdiği 30-60 nM konsantrasyonları, tedavi aralığı olarak kabul edilebilir. Bu konsantrasyon aralığında tadalafil, MB ve PPD'da tamsulosinin nörojenik konsantrasyon inhibisyonu etkinliğini anlamlı olarak artırmaktadır. Mevcut sonuçlar, prostat ve mesane dokuları düzeyinde AÜSS olan hastaların tedavisinde, tadalafilin olumlu etkilerini ve α 1-adrenerjik reseptör antagonist ile PDE5 inhibitörlerinin kombinasyonunun olası terapötik avantajlarını sunmaktadır.

Çeviri:

Dr. Şahin Kılıç, Doç. Dr. Fikret Erdemir
Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Azospermik olgunun değerlendirilmesi

Prof. Dr. Bülent Semerci

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Azospermi kabaca semen örneğinde hiç spermatozoa saptanmaması olarak tanımlanabilir. Ağır oligospermiden ayırıcı tanı yapmak için azospermi tanısı iki kez olmak üzere santrifüje edilen semen örneğinin mikroskopik değerlendirilmesi neticesinde hiç spermatozoaya rastlanılması ile konulur. Dünya sağlık örgütü insan semen analizi laboratuvarı 3000xg veya daha fazla hızda 15 dakika santrifüje edilmesi gerektiğini önermektedir (1). Azospermi tüm erkeklerin yaklaşık %1'inde bulunurken infertil erkekler arasında ise bu oran %15'e çıkmaktadır (2). Azospermili erkeklerin değerlendirilmesinde tedavi planını yönlendirecek olan altta yatan etyolojinin saptanması büyük önem taşımaktadır. Bu sayede azosperminin nedeni olan patolojinin tedaviye cevap verip vermeyeceği, buna uygun tedavi seçenekleri ve bu patolojinin altında yatabilecek önemli bir tıbbi bozukluk saptanabilir.

Azospermi nedenleri pretestiküler, testiküler ve posttestiküler nedenler üç kategoride sınıflanabilir. Azosperminin pretestiküler nedenlerinde sorun hipotalamik-hipofizer-gonadal akstadır. Hipotalamus ve hipofiz, leydig hücrelerindeki testosteron sentezi ve semnifer tübüllerdeki spermatogenezi gibi testislerdeki gonadal fonksiyonları uyarır (3). Testiküler nedenlerde, hipotalamus ve hipofiz fonksiyonları normaldir ancak testislerde intrinsek olarak spermatogenezde problem vardır. Posttestiküler azospermide ise sorun, ejakulatuar disfonksiyon veya rete testis ile ejakulator kanal arasındaki herhangi bir seviyede obstrüksiyon bağlı sperm transportunda bozulmadır ve bu grup azospermik hastaların yaklaşık %40'ını oluşturur (4). Pre-post testiküler bozukluklar genellikle düzeltilinebilirken testiküler bozukluklar ise genellikle irreversibldir. Aynı zamanda pretestiküler ve testiküler nedenlere bağlı olanlar nonobstrüktif azospermi, posttestiküler nedenlere bağlı olanlar ise obstrüktif azospermi olarak alt grup şeklinde sınıflandırılabilir.

Tanıda bir başka yaklaşım iki önemli sperm parametre-

si olan volüm ve pH ölçümüne dayanır. Ejakulat sıvısına başlıca katkı veren 3 organ vardır. Testislerden vas deferens yoluyla ipsilateral ejakulatuar kanala ulaşan spermleri içeren sıvı semen volümünün %10'luk kısmını oluşturur (5). Seminal veziküller alkali içeriklerini ejakulatuar kanal yardımı ile prostatik üretraya boşaltır ki bu sıvı ejakulatın %70'lik kısmını oluşturur. Yani semen sıvısının hacminin büyük kısmı ve alkalinitesinin tamamı seminal veziküllerden kaynaklanır. Semen sıvısının geri kalan yaklaşık %20'lik kısmını prostattan kaynaklanan asidik sıvı oluşturur. Seminal vezikül sıvısının alkalinitesi prostat sıvısının asiditesini baskılar ve sonuç olarak normal ejakulat alkaline doğadadır. Düşük volüm ve düşük pH'a sahip semen spesmenleri sadece prostatik sıvıyı içerir. Bu durumda ya konjenital bilateral vas deferens agenezisinde (CBAVD) olduğu gibi ya seminal veziküller yoktur ya da seminal veziküller mevcuttur ancak onların alkali sıvısını aktaracak olan ejakulatuar kanallarda bilateral obstrüksiyon söz konusudur. Azospermik hastada semen volümü normal (>1ml) ve pH'nın alkali (>7.0) olması seminal veziküllerin mevcut olduğunu ve içeriklerini açık olan ejakulatuar kanallar yardımı ile boşaltıklarını göstermektedir o yüzden bu grup hastalarda CBAVD ve ejakulatuar kanal obstrüksiyonu olması tanılar arasında yer almaz. Bu grup hastalarda testise yakın bir yerde spermin akışına neden olan obstrüksiyon veya testiküler yetmezliğe bağlı sperm üretiminde sorun vardır.

Hangi algoritmik yaklaşım kullanılırsa kullanılsın öykü, fizik muayene, hormonal ve diğer testlerin büyük önemi vardır ve tanının belirlenmesi ve kesinleştirilmesinde yardım ederler. Azospermik hastaların başlangıç değerlendirmesinde hastanın medikal ve cerrahi öyküsünün bilinmesi önemlidir. Öyküde hastanın şimdiki ve geçmiş zamandaki fertilitesi, girdiği cinsel ilişkilerin sıklığı ve zamanlaması, infertilite süresi, çocukluk çağıda viral orşit ve kriptorşidizm öyküsü olup olmadığı, genital travma veya pelvik

cerrahi öyküsü olup olmadığı, testis torsiyonu geçirip geçirmediği, epididimit ve üretrit gibi enfeksiyonlar, gonadotoksik etkisi olan radyoterapi ve kemoterapi gibi tedaviler ve ailedeki infertilite öyküsü sorgulanmalıdır.

Azospermik hastalarda hastaların başvurusunda yapılacak başka bir değerlendirme fiziksel muayenedir. Fizik muayene hastanın dış görünümüne bakılmasıyla başlar. Klinefelter sendromu olan erkek hastalar dolaşımdaki testosterona bağlı olarak komple hipogonadaldan normal virilize tipe kadar birçok fenotiple karşımıza çıkabilirler. Bazı ağır Y kromozom anomalilerinde kısa boy izlenebileceği unutulmamalıdır. Dış görünüş ve fiziksel anomalilerin değerlendirilmesinden sonra testis muayenesine geçilir. Her iki testisin normal lokalizasyonda olup olmadığı, kıvrımları ve boyutlarına bakılır. Erişkinlerde ortalama testis boyutu 15-25 ml olup büyük çoğunluğu seminifer tübüllerden oluşur (6). Spermatogenez azaldığında seminifer tübüllerdeki kayıplara bağlı olarak testis boyutlarında azalma izlenir. Küçük ya da atrofik testisler azospermik hastalarda spermatogenezin bozuk olduğu hakkında fikir verebileceği gibi obstrüktif patolojilere bağlı azospermik hastalarda normal testis boyutu ve kıvrımı izlenebilir. Bilateral testiküler atrofi primer veya sekonder testiküler yetmezlik sonucu ortaya çıkabilir. Bu ayırımı yapmak için endokrin testlerden yararlanılır. Normal ya da düşük testosteron düzeylerine yüksek serum FSH düzeyleri eşlik ediyorsa primer testiküler yetmezlik vardır ve bu hastalara olası kromozomal anomalisi ve Y kromozom delesyonu açısından genetik testler yapılmalıdır. Düşük serum testosteron düzeylerine eşlik eden düşük FSH düzeyleri sekonder testiküler yetmezlik nedeni olan hipogonadotropik hipogonadizme işaret eder. Bu hastalarda genellikle serum LH düzeyleride düşüktür. Hipotalamik bozukluklar, edinilmiş hipofiz hastalıkları, fonksiyone veya non-fonksiyone hipofiz tümörleri ve Kallmann sendromu gibi konjenital hastalıklar hipogonadotropik hipogonadizm nedeni olabilirler. Bu nedenle bu hastaların serum prolaktin düzeylerine bakılmalı ve hipofiz bezinin görüntülenmesi için BT veya MR gibi radyolojik yöntemlerden faydalanılmalıdır.

Vasal-epididimal bileşke veya epididimal tübülde obstrüksiyona neden olabilecek geçirilmiş vazektomi, geçirilmiş herni onarımı ve enflamatuvar epididimit gibi durumlarda epididim de dolgun ve sıkı palpe edilir (7). Ayrıca spermatik kordlarda palpe edilen varikoselin non-obstrüktif

azospermi nedeni olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (8).

Normal şartlarda fizik muayenede vaz deferensler kolaylıkla palpe edilir. Unilateral ya da bilateral vaz deferens agenezisi tanısı fizik muayene ile rahatlıkla konulur. Ek radyolojik görüntüleme yöntemleri tanı için gereksizdir ancak eşlik edebilen seminal hipoplazi ve agenezi tanısı için bu yöntemler kullanılabilir. Unilateral vaz deferens agenezisi olan hastalarda karşı seminal vezikül ve vaz deferenste segmental atrezi eşlik edebileceği için transrektal ultrason ile görüntüleme yapılmalıdır (9). Embriyonel orijin nedeni ile unilateral vaz deferens agenezisi ile ipsilateral renal anomaliler arasında kuvvetli bir ilişki vardır. CBAVD 'si olup kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) geninde mutasyon olanlarda olmayanlara göre bu renal anomaliler oldukça nadiren rastlanmaktadır bu nedenle üst üriner sistemin bilgisayarlı tomografi veya ultrason ile görüntülenmesi unilateral agenezisi veya bilateral agenezisi olup CFTR geninde mutasyonu olmayan hastalarda önerilmektedir. İnfertil erkeklerin %1-3 'ünde CBAVD saptanır (10). CBAVD olan hastalarda tipik olarak vaz deferenslerin yokluğu, seminal vezikül hipoplazisi, epididimal anomaliler, düşük ejakulat volümü ve asidik pH saptanabilir ancak spermatogenez etkilenmemiştir. CBAVD 'nin en sık nedeni kistik fibrozis hastalığıdır. Kistik fibrozisi olan erkeklerin hemen hemen hepsinde CBAVD varken, CBAVD olan erkeklerin %70'inde kistik fibrozis kliniği olmasa da CFTR geninde anomali saptanmıştır (11).

Azospermik hastaların değerlendirilmesinde hormonal testler önemli rol oynamaktadır. Hormonal tetkikler primer veya sekonder testiküler yetmezlik ayırımında yardımcı olurlar. Hormonal tetkik açısından FSH, LH, Prolaktin ve testosteron düzeyleri ölçülmelidir. FSH düzeyleri sertoli hücreleri tarafından salgılanan inhibin B tarafından regüle edilir. Spermatogenez zarar gördüğünde, Sertoli cell-only (SCO) sendromu ve testiküler irradyasyon sonrası gibi, inhibin B düzeyi düşer ve FSH yükselir (12). FSH düzeyi açısından spermatogenezin normal ya da anormal olduğunu gösteren kesin bir değer yoktur. FSH'nın diyagnostik doğruluğu sınırlıdır ve ancak spermatogenez yokluğunun son aşamalarında FSH düzeyi etkilenir ve artar. Fokal SCO ve hipospermatogenez gibi durumlarda FSH normal düzeylerdedir (13). Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE)'ye aday olacak azospermik hastaların seçiminde FSH'nın bir değeri yoktur (14). Serum LH ve testosteron

düzeyleri de tanıya yardımcı olabilir. Örnek olarak yüksek LH düzeylerine eşlik eden düşük serum testosteron düzeyleri hipogonadotropik hipogonadizme işaret edebilir (15).

Nonobstrüktif azospermi tanısında kullanılan en yaygın iki genetik test Y kromozomun uzun kolundaki (Yq) mikrolelesyonların ve karyotipin analizidir. Fertilite problemi olan hastaların yaklaşık %5'inde karyotip anomalileri izlenir, bu oran azospermik erkeklerde yaklaşık %10-15 'lere kadar yükselir (16). Bu oranlar nedeniyle açıklanamayan nonobstrüktif azospermisi olan hastalarda karyotip analizi bakılması yapılmalıdır. Çoğu kromozomal anomaliler seks kromozomlardaki sorunlardan kaynaklanmakla beraber infertil erkeklerde en sık görülen karyotip anomalisi Klinefelter Sendromu(47, XXY) dur (17). Bu sendrom infertil erkek vakalarda sık rastlanmakta olup azospermik vakalarda %14, şiddetli oligozoospermiklerde ise %5 oranında bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan bir derlemede bu hastaların yaklaşık %44'ünde matür spermatozoa saptanabildiği belirtilmiştir (18). Birçok çalışmada da bu saptanan spermelerin normal haploid kromozomal içeriğe sahip oldukları gösterilmiştir (19). ICSI'den sonraki hamileliklerde kromozom anomalileri yüksek görülür. Bu nedenle ICSI işleminden önce hastalarda sayısal veya yapısal bir kromozomal anomali saptandığında, genetik danışma ve preimplantasyon genetik teşhis önerilmelidir.

Yq mikrolelesyonlarının erkek infertilitesi ile olan ilişkisini gösteren ilk olgular 1992 yılında bildirilmiştir (20). Toplam 13000 den fazla erkeği kapsayan bir derlemede infertil erkekler Y kromozomu mikrolelesyon sıklığı %7.4 olarak saptanmıştır. Azospermik popülasyonda ise bu oran biraz daha artıp %9.7 olarak hesaplanmıştır. Yq bölge delesyonları spermatogenetik bozuklukla bağlantılıdır. Yq AZFa, AZFb ve AZFc olmak üzere üç adet azospermi faktör (AZF) bölgesi içerir. Y mikrolelesyonu olgularının yaklaşık %60'ını AZFc delesyonları, %16'sını AZFb delesyonları, %8'ini AZFb+c delesyonları, %5'ini AZFa delesyonları, %4'ünü AZFa+b+c delesyonları, %6'sını ise AZF dışı delesyonlar oluşturur.

Erkek infertilitesinde AZF delesyon tayini ICSI tedavisi isteyen çiftler için prognostik öneme sahiptir. Y kromozomlarının komplet ve parsiyel (kısmi) delesyonlarına bağlı olarak erkekte hafif sperm bozukluğundan, azospermiye 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 azospermi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu durumda hiçbir spermatogonia gelişimi olmamaktadır. Bu hastalarda İntra cytoplasmic sperm injection (ICSI) için testiküler sperm eldesi mümkün olmamaktadır. Komplet AZFb delesyonlarında çoğunlukla histolojik SCO tablosu ve azospermi ile karakterize sperm maturasyon arresti görülmektedir (21). Komplet AZFb delesyonlarında 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 (22). Komplet AZFc delesyonlarında Tip II SCOS (bazı seminifer tübüllerde germ hücrelerinin olmaması durumu) azospermi'den şiddetli hipospermatogenez ve hatta şiddetli oligospermiye varabilen klinik bulgulara rastlanır (23). AZFc delesyonuna sahip yaklaşık %50 azospermik hastada olgun sperm bulunabilmektedir (24). TESE ile sperm eldesi ve ICSI uygulaması mümkün olabilmektedir. Parsiyel AZFc delesyonlarıyla spermatogenetik bozukluk arasında ilişki hala tartışma konusudur (23). Mikrolelesyonların saptanması hem tanı, hem de infertil çiftlere genetik danışmanlık verilmesi açısından önemlidir. Y mikrolelesyonunun yeri ve delesyonun tam ya da kısmi olması büyük önem taşımaktadır. Y kromozom mikrolelesyonlarının rutin olarak taranması ICSI tedavi öncesinde önemlidir.

Obstrüktif azosperminin nedenlerinden birisi olan CBAVD'ye sahip erkekler ve eşlerinde Kistik Fibrozis mutasyon analizi yapılmalıdır. Kistik fibrozis, kistik fibrozis CFTR genindeki mutasyonlara bağlı, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. CFTR geni iyon kanalı olarak fonksiyon gören bir membran proteinini kodlamakta ve ejakülatuar kanal, seminal vezikül, vaz deferens ve epididimin distal 2/3'ünün oluşumunu etkilemektedir. Bu nedenle CFTR genindeki mutasyonlar konjenital unilateral ve konjenital bilateral vaz deferens agenezisi ile sonuçlanmaktadır (25). Bu hastalarda sadece ejakülatın hacimce normalden az, asidik pH'da, fruktoz'dan yoksun ve azospermik olarak tanımlanması ile ortaya çıkmaktadır. CFTR gen mutasyonu için heterozigot anne adayı varlığında, çocukta CFTR gen mutasyonu olabileceği göz önünde bulundurularak üremeye yardımcı teknikler kullanılmadan önce mutasyon analizi önerilir (26).

Kaynaklar:

1. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. 1999. New York, Cambridge University Press.
2. ASRM Practice Committee. Evaluation of the azoospermic male. *Fertil Steril* 2008; 90: S74-7.
3. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 271-85.
4. Jarow JP, Espeland MA and Lipshultz LI: Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989; 142:62
5. Lewis J, Kaplan W. Anatomy and embryology of the male reproductive tract and gonadal development. In: Lipshultz L, Howards S, Niederberger C, editors. *Infertility in the Male*. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2009. pp1-13.
6. Chipkevitch E, Nishimura RT, Tu DG, Galea-Rojas M. Clinical measurement of testicular volume in adolescents: comparison of the reliability of 5 methods. *J Urol* 1996; 156: 2050-3
7. Tanrikut C, Goldstein M. Obstructive azoospermia: a microsurgical success story. *Sem Reprod Med* 2009; 27: 159-64.
8. Weedin JW, Khera M, Lipshultz LI. Varicocele repair in patients with nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *J Urol* 2010; 183: 2309-15.
9. Hall S and Oates RD: Unilateral absence of the scrotal vas deferens associated with contralateral mesonephric duct anomalies resulting in infertility: laboratory, physical and radiographic findings, and therapeutic alternatives. *J Urol* 1993; 150:1161.
10. Oates RD. Clinical evaluation of the infertile male with respect to genetic etiologies. *Syst Biol Reprod Med* 2011; 57: 72-7
11. Chillón M, Casals T, Mercier B et al: Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *New Engl J Med* 1995; 332: 1475.
12. Pierik FH, Vreeburg JTM, Stijnen T, Jong FHD, Weber RFA: Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin. Endoc. Metab.*, 83: 3110, 1998
13. Bergmann M, Behre HM, Nieschlag E: Serum FSH and testicular morphology in male infertility. *Clin Endocrinol (Oxf)* 40: 133-6, 1994.
14. Chen CS, Chu SH, Lai YM, Wang ML, Chan PR: Reconsideration of testicular biopsy and follicle-stimulating hormone measurement in the era of intracytoplasmic sperm injection for non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod* 11: 2176-9, 1996
15. Bonomi M, Libri DV, Guizzardi F, Guarducci E, Maiolo E et al. The Idiopathic Central Hypogonadism Study Group of the Italian Societies of Endocrinology and Pediatric Endocrinology and Diabetes. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. *Asian J Androl* 2012; 14: 49-56.
16. McLachlan RI, O'Bryan MK. Clinical review: state of the art for genetic testing of infertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1013-24.
17. Foresta C, Garolla A, Bartoloni L, Bettella A, Ferlin A. Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 152-66.
18. Fullerton G, Hamilton M, Maheshwari A. Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009? *Hum Reprod* 2010; 25: 588-97.
19. Levron J, Aviram-Goldring A, Madgar I, Raviv G, Barkai G et al. Sperm chromosome analysis and outcome of IVF in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2000; 74: 925-29.
20. Ma K, Sharkey A, Kirsch S, Vogt P, Keil R et al. Towards the molecular localisation of the AZF locus: mapping of microdeletions in azoospermic men within 14 subintervals of interval 6 of the human Y chromosome. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 29-33.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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
25. McCallum T, Milunsky J, Munariz R, Carson R, Sadeghi-Nejad H, Oates R. Unilateral renal agenesis associated with congenital bilateral absence of the vas deferens: phenotypic findings and genetic considerations. *Hum Reprod*. 2001; 16: 282-286.
26. Quinzii C, Castellani C. The cystic fibrosis transmembrane regulator gene and male infertility. *J Endocrinol invest*. 2000; 23: 684-690.

Onko TESE

Doç. Dr. Tahsin Turunç

Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Üroloji Kliniği

Onko TESE, kelime anlamı itibarıyla azospermik kanser hastalarında uygulanacak olan sitotoksik tedavi öncesi yapılan TESE (testiküler sperm ekstraksiyonu) operasyonu anlamına gelmektedir. Günümüzde sitotoksik tedavi planlanan hastalar eğer ileride çocuk sahibi olmayı düşünüyorlarsa tedaviden önce semen analizi yapılarak değerlendirilmeli ve eğer hastalarda azospermi ya da şiddetli oligoastenoteratospermi (OAT) yoksa ilk yapılması gereken işlem sperm kriyoprezervasyonu (dondurulması) olmalıdır. Hastaların işlem öncesi sperm kriyoprezervasyonu ile ilgili olarak ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Fakat, yapılan bir çalışmada genç olan ve kemoterapi alacak olan kanser hastalarının sadece %60'ının fertilitelerinin devamı için doktorlara başvurdukları ve bu hastaların sadece %51'inin spermlerini dondurdıkları gösterilmiştir (1).

Kanser hastalarında antineoplastik tedavi almadan önce de infertilite bulunabilmektedir. Antineoplastik tedavi öncesi birçok hasta semen analizi yaptırmadığı için infertilite sorunu gözden kaçabilmektedir. Buna rağmen birçok çalışma kanserin sperm üretimini olumsuz etkilediğini göstermiştir, semen analizindeki bozulma kanser türlerine göre de farklılık göstermektedir. Testis kaynaklı germ hücreli tümörlerin sadece %22 ile %63'ünün normal spermiyogram değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (2). Sınırlı sayıdaki çalışmaya göre üreme çağındaki kanser hastalarının %10-12'sinde azospermi görülmekte iken bu oran sağlıklı bireylerde %1 civarındadır. Tedavi öncesi azospermi kanser hastalıklarının türüne göre farklılık göstermektedir. Örneğin, bu oran testiküler kanserde %10-15 arasında iken hematolojik malignitelerde %9-13 ve diğer malignitelerde daha düşük orandadır. Kanser türünden bağımsız olarak tüm onkoloji hastalarında sitotoksik tedavi öncesi azospermi görülme olasılığı ise %13.8 olarak bulunmuştur (3,4).

Bazı malign tümörü olan hastalarda sitotoksik tedaviye

başlanmadan azospermi görülmesi şu nedenlere bağlıdır;

- Anormal testis gelişimi (inmemiş testis, vb)
- Testis ca hastalarında testiküler disgenezi (5)
- Kanserın sistemik etkisi (IL,TNF, vb.)
- Kanserın lokal destrüktif etkisi (testis tümörlerinde kan-testis bariyerinin bozulması, survivin)
- Tümör hücrelerinin salgıladığı hormonlar (testis tümörlerinde AFP, HCG)

Günümüzde sitotoksik tedavilerin sperm parametrelerine olan olumsuz etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Radyasyon maruziyetinden 60-70 gün sonra semen analizi parametreleri bozulmaktadır. Radyoterapi dozu 0.8 Gy'den az ise oligospermi, 0.8-2 Gy arası ise geçici azospermi görülmektedir, 2 Gy'den fazla dozlarda ise kalıcı azospermi görülmektedir (6). Radyoterapi sonrası semen analizinde düzelme radyoterapi 1 Gy altında ise 9-18 ay sonra, 2-3 Gy arası ise 30 ay sonra ve 4 Gy üzerinde ise 5 yıldan sonra gerçekleşebilir (7). Radyoterapi alanlarda spermlerin DNA bütünlüğü bozulmakta ve bu hastalarda DNA fragmentasyon indeksi daha yüksek bulunmaktadır (8). Kemoterapi ajanları arasında alkalize edici ajanlar DNA sentezi ve RNA transkripsiyonunu bozarak hücre ölümüne neden olurlar. Bu ajanlar spermatogonyumları bölerek bu hücrelerde hızlı bir mutasyona neden olurlar. Vinka alkaloidleri mikrotübül yapısını bozarak mitozu inhibe ederler. Antimetabolitler ise DNA sentezi ve transkripsiyonunu bozarak antineoplastik etki gösterirler. Testis tümörü tedavisinde kullanılan cisplatinin de dahil olduğu platin analogları DNA çaprazbağ formasyonunu bozarak spermatogenez olumsuz etkilerler, sertoli ve leydig hücreleri zarar görür ve belirgin DNA hasarı oluşabilir. Buna rağmen platinyum bazlı kemoterapi alan insanların %80'inde aktif tedaviden sonra 5 yıl içinde spermatogenezde çeşitli derecelerde düzelme olabilmektedir. Düşük doz sisp-
sadece spermatogonyumları etkilerken yüksek doz sisp-

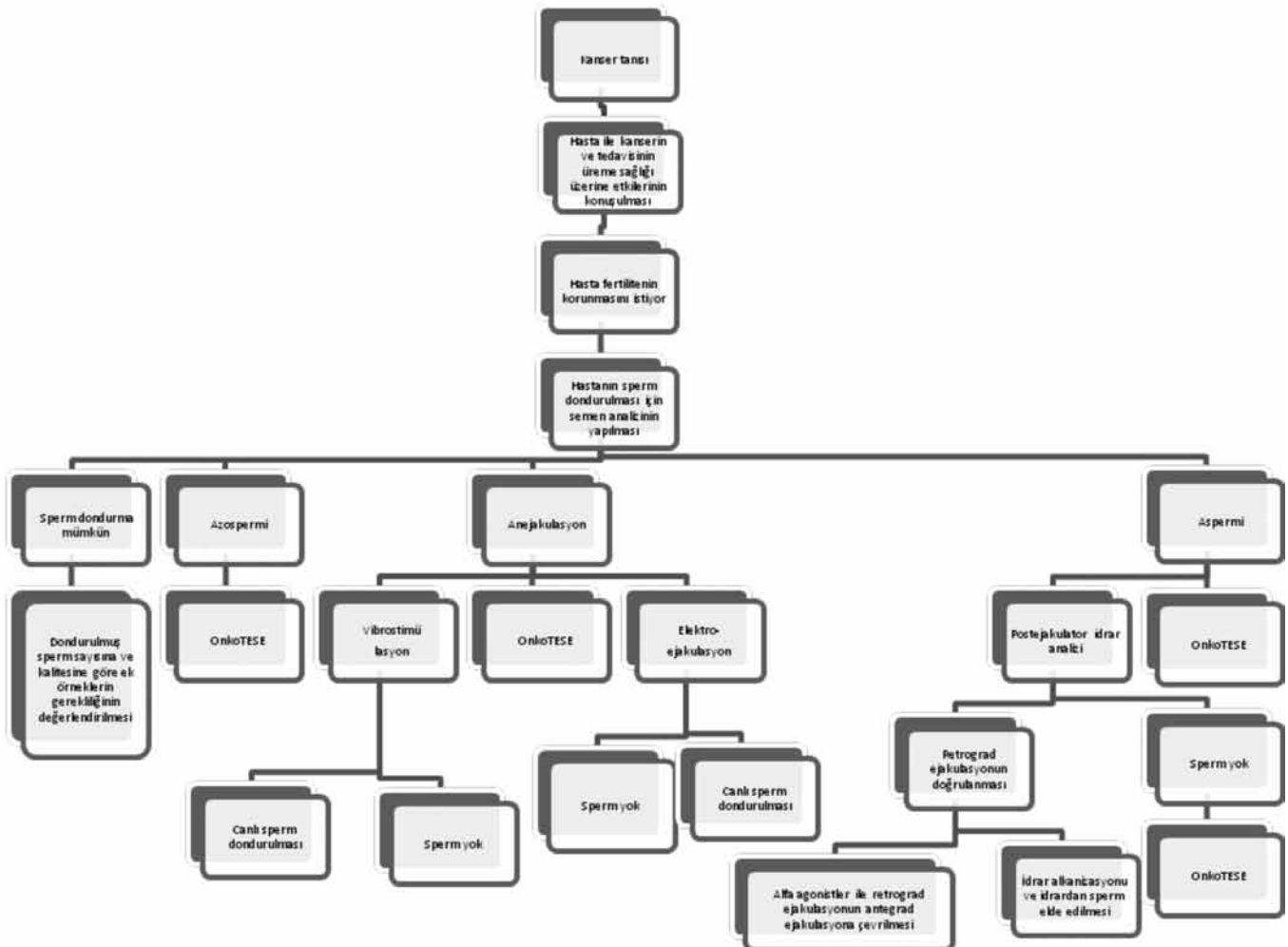
Tablo 1: Kemoterapi sonrası TESE-ICSI uygulanan Azoospermik hastaların sonuçları

Yazar	TESE'de sperm bulma oranı % (n)	Klinik gebelik oranı %
Chan (15)	45 (9/20)	33
Damani (16)	65 (15/23)	31
Meseguer (17)	42 (5/12)	20
Hsiao (18)	37 (27/73)	50

latin spermatogenezin tüm basamaklarını olumsuz yönde etkiler (9). Azoospermi, radyoterapi tedavisinde olduğu gibi kemoterapinin dozu ve süresine bağlı geçici ya da kalıcı olabilmektedir. Spermiogramda düzelme genellikle 12-36 ay arasında görülmektedir.

Günümüzde ciddi OAT veya azospermisi olan ve ileride çocuk sahibi olmak isteyen kanser hastalarına kemoradyoterapi gibi sitotoksik tedaviler öncesi onko-TESE operasyonu rutin olarak planlanmalıdır. OnkoTESE operasyonu ilk defa 2003 yılında Schrader ve arkadaşları

tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada semen analizinde azospermi saptanan ve daha önce herhangi bir sitotoksik tedavi almayan testis tümörü (14 hasta) ve testis dışı lenfoma tanılı (17 hasta) hastalar değerlendirilmiştir. Testis tümörü tanısı alan hastalara orşiektomi yapılırken aynı seansta karşı testise TESE operasyonu uygulanmıştır. Lenfoma tanılı hastalara ise önce bir testise, eğer sperm bulunamamışsa aynı seansta karşı testise TESE operasyonu uygulanmıştır. Testis tümürlü 14 hastanın 6'sında ve lenfoma tanılı 17 hastanın 8'inde sperm bulunmuş ve dondurulmuştur (10). Bu çalışmadan sonra 2 farklı vaka takdiminde testis tümörü küçük olan hastalarda orşiektomi ile beraber ipsilateral onkoTESE operasyonu uygulanmıştır (11,12). Bu konu ile ilgili yapılan son çalışmada testis tümörü tanısı alan 6 hastaya (3 tanesi metakron tümör) yüksek orşiektomi ile beraber eş zamanlı aynı testise onkoTESE operasyonu yapılmış ve 4 hastada spermatozoaya rastlanmıştır (13). Dolayısıyla günümüzde

Tablo 2: Erkek kanser hastalarında fertilitiyi koruyucu önlemler için geliştirilen algoritım

onkoTESE operasyonu testis tümörlü hastada sitotoksik tedavi öncesi aynı seansta kontralateral testise uygulanabileceği gibi, düşük tümör yükü olan hastalarda aynı tarafa da uygulanabilmektedir.

Eğer onkoloji hastası sitotoksik tedavi öncesi çocuk sahibi olmak istememesine rağmen tedavi tamamlandıktan sonra çocuk sahibi olmayı düşünüyorsa nasıl bir yol izlenmelidir? Böyle bir durumda şöyle bir sorun göze çarpmaktadır; Kemoterapi alan hastaların kemoterapi bittikten sonra ejakulatlarının ya da testiküler spermelerinin fertilitenin sağlanması için kullanılması, teorik olarak bu kişilerin doğacak bebeklerinde konjenital anomali olabileceği endişesini doğurmaktadır. Bu endişeye rağmen bu insanların doğacak olan bebeklerinde konjenital anomali riskinin arttığını gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat, kemoterapi ve radyoterapinin de spermelerde genetik defektlere yol açtığı da bilinen bir gerçektir. Bu risklerden dolayı sitotoksik tedaviden sonra çiftlere en az 3 ay kesinlikle hamile kalınmaması gerektiği söylenmelidir. Pratik uygulamada ise birçok doktor hastalarına

çocuk sahibi olmak için 6 ay ile 1 yıl arası beklemleri gerektiğini tavsiye etmektedirler (14).

Onkoloji hastalarına sitotoksik tedavi öncesi onkoTESE operasyonu yapıldığı zaman başarılı bir şekilde sperm elde edilmesi, sitotoksik tedavi alan ve daha önce sperm kriyoprezervasyonu ya da onkoTESE operasyonu yapılmayan azospermik hastalarda onkoTESE yapılırsa sperm bulma olasılığının çok düşük olacağı anlamına gelmemektedir. Kemoterapi sonrası TESE-ICSI uygulanan Azoospermik hastaların sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Tablodan da anlaşılabileceği gibi bu çalışmalarda sperm bulma başarısı azımsanmayacak kadar yüksektir. Dolayısıyla sitotoksik tedavi alan ve çocuk sahibi olmak isteyen hastalara da onkoTESE operasyonu mutlaka önerilmelidir.

Günümüzde onkoTESE operasyonu, mikroTESE operasyonunun uygulandığı ve sperm kriyoprezervasyonunun yapılabildiği tüm kliniklerde rahatlıkla uygulanabilir. Erkek kanser Hastalarında fertiliyi koruyucu önlemler için geliştirilen algoritmi gösteren ASCO Guidelines Tablo 2'de verilmiştir (19).

Kaynaklar:

- Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1880-1889.
- Zapzalka DM, Redmon JB, Pryor JL. A survey of oncologists regarding sperm cryopreservation and assisted reproductive techniques for male cancer patients. *Cancer* 1999 Nov 1; 86(9):1812-7.
- Lass A, Akagbosu F, Abusheikha N, Hassouneh M, Blayney M, Avery S, Brinsden P. A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: lessons from 8 years' experience. *Hum Reprod* 1998 Nov; 13(11): 3256-61.
- Ragni G, Somigliana E, Restelli L, Salvi R, Arnoldi M, Paffoni A. Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. *Cancer* 2003, 97(7): 1624-1629.
- Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar; 20(1): 77-90.
- Shalet SM. Effect of irradiation treatment on gonadal function in men treated for germ cell cancer. *Eur Urol* 1993; 23(1): 148-51; discussion 152.
- Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974 Sep; 59(3): 665-78.
- Ståhl O, Eberhard J, Jepson K, Spano M, Cwikiel M, Cavallin-Ståhl E, Giwercman A. The impact of testicular carcinoma and its treatment on sperm DNA integrity. *Cancer* 2004 Mar 15; 100(6): 1137-44.
- Boekelheide K. Mechanisms of toxic damage to spermatogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 6-8.
- Schrader M, Müller M, Sofikitis N, Straub B, Krause H, Miller K. "Onco-tese": testicular sperm extraction in azospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines? *Urology* 2003 Feb; 61(2): 421-5.
- Binsaleh S, Sircar K, Chan PT. Feasibility of simultaneous testicular microdissection for sperm retrieval and ipsilateral testicular tumor resection in azospermic men. *J Androl* 2004 Nov-Dec; 25(6): 867-71.
- Descombe L, Chauleur C, Gentil-Perret A, Aknin-Seifer I, Tostain J, Lévy R. Testicular sperm extraction in a single cancerous testicle in patients with azospermia: a case report. *Fertil Steril* 2008 Aug; 90(2): 443.e1-4.
- Furuhashi K, Ishikawa T, Hashimoto H, Yamada S, Ogata S, Mizusawa Y, Matsumoto Y, Okamoto E, Koikeguchi S, Shiotani M. Onco-testicular sperm extraction: testicular sperm extraction in azospermic and very severely oligozoospermic cancer patients. *Andrologia.* 2012 Jun 12 (Henüz yayımlanmadı).
- Wyrobek AJ, Schmid TE, Marchetti F. Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies. *JNCI Cancer Spectrum* 2005; 34: 31-35.
- Chan PT, Palermo GD, Veeck LL, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction combined with intracytoplasmic sperm injection in the treatment of men with persistent azospermia postchemotherapy. *Cancer* 2001 Sep 15; 92(6): 1632-7.
- Damani MN, Master V, Meng MV, Burgess C, Turek P, Oates RD. Postchemotherapy ejaculatory azospermia: fatherhood with sperm from testis tissue with intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Oncol* 2002 Feb 15; 20(4): 930-6.
- Meseguer M, Garrido N, Remohí J, Pellicer A, Simón C, Martínez-Jabaloyas JM, Gil-Salom M. Testicular sperm extraction (TESE) and ICSI in patients with permanent azospermia after chemotherapy. *Hum Reprod* 2003 Jun; 18(6): 1281-5.
- Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, Nejat E, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful treatment of postchemotherapy azospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience. *J Clin Oncol* 2011 Apr 20; 29(12): 1607-11.
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2917-2931.

Obezite ve infertilite

Uzm. Dr. Berat Cem Özgür, Doç. Dr. Muzaffer Eroğlu
Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Aşırı kilo infertilitenin ihmal edilmiş önemli bir nedenidir. Özellikle gelişmiş ülkelerde obezite prevalansı artarken buna paralel olarak semen parametrelerindeki bozukluk oranı artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü vücut kitle indeksi (VKİ) 25 kg/ m²'nin üzerindeki kimseleri aşırı kilolu, 30 kg/ m²'nin üzerindeki kimseleri obez olarak kabul etmektedir. İki bin altı yılı verilerine göre dünyada 1.6 milyar erişkinin aşırı kilolu, bunlardan 300 milyonunun da obez olduğu tahmin edilmektedir. Bu durum göz önüne alındığında ihmal edilmiş olan obezite ve infertilite ilişkisinin tekrar gözden geçirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Obezite için farklı tanımlamalar vardır. Ancak günümüzde en çok kabul edilen VKİ'ye göre yapılan değerlendirmedir. Fertilite parametreleri obez kişilerde VKİ ile her zaman korelasyon göstermemektedir. Ancak obez erkeklerde genel olarak semen parametreleri normal kilolu kimseler ile karşılaştırıldığında daha bozuktur. Kort ve ark. 2006'da VKİ ile sperm parametreleri arasında negatif ilişki olduğunu göstermişlerdir (1). Benzer şekilde Sallmen ve ark. VKİ ile infertilite arasındaki rölatif risk oranını araştırmışlar ve bu ilişkiyi VKİ 32-34 arasında olanlarda 2.13, 35'in üzerinde olanlarda ise 1.83 olarak bulmuşlardır (2). Her iki partnerin obez olması durumunda ise fertilite paterninin daha da fazla bozulacağı ortaya konmuştur (3). Obezite ile infertilite ilişkisini 3 ana başlık altında değerlendirmek gerekir.

- a) Genetik bozukluklara bağlı gelişen infertilite
- b) Hormonal bozukluklara bağlı gelişen infertilite
- c) Obezitede izlenen fiziksel bozukluklara bağlı gelişen infertilite

Genetik bozukluklara bağlı gelişen infertilite

Bazı genetik hastalıklarda şişmanlık ve infertilite birlikte bulunmaktadır. Bu hastalıklara örnek olarak Klinefelter, Prader-Willi ve Laurence-Moon-Bardet-Biedl sendrom-

larını örnek verebiliriz. Prader-Willi sendromu 15. kromozomda izlenen bozukluğa bağlı obezite ve infertilitenin birlikte görüldüğü hipogonadizm ve hafif zeka geriliği ile karakterize bir genetik durumdur. ALMS1 gen bozukluğu ile tanınan Alström sendromunda da çocukluk çağı obezitesi, infertilite ve metabolik sendrom birlikteliği vardır (4).

Hummond ve ark. geçtiğimiz yıllarda yaptıkları çalışmada insanlarda aromataz polimorfizmini net olarak göstermişlerdir. Bunun sonucunda neden obez erkeklerin bir kısmında östradiol seviyesinin yüksek olduğunu ve bunun hangi genetik mekanizma ile infertiliteye neden olduğuna açıklık getirmişlerdir (5).

Obezite temelinde genetik faktörlerin olduğu ancak genetik dışı birçok faktörün de etki ettiği bir hastalıktır. Obeziteye sekonder gelişen infertilitenin genetik temeli hakkında günümüzdeki görüşler henüz hipotez aşamasından öteye gidememektedir. Genetik temelli çalışmalar tıbbın her alanında olduğu gibi obezite infertilite ilişkisini açıklamada da faydalı olacaktır.

Hormonal bozukluklara bağlı gelişen infertilite

Erkeklerde serum östradiolünün çoğu normalde Leydig hücrelerinin sekrete ettiği testiküler androjenin periferik aromatazasyonu ile oluşur. Sitokrom P450 aromataz bu reaksiyonun katalizasyonundan sorumludur. Aromatazasyon cilt, karaciğer ve testiste meydana gelmektedir. Testiste aromataz aktivitesi primer olarak Leydig ve Sertoli hücrelerinde lokalizedir. Artmış östradiol hipofizdeki LH ve/veya FSH sekresyonunu azaltarak veya direkt testosteron sentezini inhibe ederek spermatogenez bozabilmektedir. Obezitede yağ dokusu fazlalığı hem aromatazasyon aktivitesinin artmasına hem de birçok yağ dokusu kaynaklı peptidlerin salınmasına neden olur. Bu

kimselerde sıklıkla yüksek östrojen, düşük testosteron düzeyleri izlenir. Ancak obezite ile birlikte izlenen infertilite sadece hormonal bozukluklarla açıklanacak kadar basit değildir. Birçok adipokininin bu kompleks olayda rol oynadığı tahmin edilmektedir.

Adipoz dokunun 30 civarında aktif peptid sentezlediği bilinmektedir. Birinci grup; adipoz doku bağımlı hormonlar; leptin, adiponektin ve rezistin ikinci grup ise adipokinler (immün düzenleyiciler) olarak ayrılır. Adipoz bağımlı hormonlar homeostazda önemli rol oynarlar. Enerji dengesi, insülin, lipid ve glukoz metabolizması, anjiyogenez, yeniden yapılanma, koagülasyon ve kan basıncının düzenlenmesi gibi önemli rolleri vardır (6). İnfertilitede önem arz eden peptidler birinci grupta yer alan peptid hormonlardır.

Bilindiği gibi leptin, yağ dokusunda adipozitlerden sentezlenen tokluk ve enerji harcamasını düzenleyen bir hormondur. Serum leptin düzeyleri vücuttaki yağ oranı ile direkt ilişkilidir. Hayvan çalışmalarında leptin fazlalığının 17OH-progesteronun testosterona dönüşümünü engelleyerek serum testosteron düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir (7). Leptinin bu hormonal etkisinin yanında germ hücrelerine direkt etkisi de bulunmaktadır. Aynı zamanda plazma leptin düzeylerinin semen leptin düzeyleri ile korele olduğu gösterilmiştir. Leptin testiste belli düzeyde bulunur. Bu miktarın arttığı durumlarda ise spermatogenezde bozulma ortaya çıkmaktadır (8).

Leptinin bu etkileri yanında GnRH'un nöronal fonksiyonunu etkilediği ve aynı zamanda infertiliteyi indükleyen önbeyin nöronlarına etki ettiği de bilinmektedir. Adipoz bağımlı hormonların en tanınanı olan leptin hipotalamus üzerine etki ederek besin alımı ve enerji harcanmasını düzenler. Normal düzeyleri üreme sağlığı için gerekli olsa da obez hastalarda izlenen fazla leptin androjenleri baskılar ve infertilite sebebi olabilir. Obezlerde izlenen yüksek leptin düzeyleriyle beraber yüksek infertilite prevalansı bunu destekler nitelikte görülmektedir (9,10).

Leptin reseptörlerinin sadece testiküler dokuda değil aynı zamanda sperm plazma membranında da olması hipotalamo pitiüter akstan bağımsız olarak leptinin direkt olarak spermi etkileyebileceğini gösterir. Obezite oluşturulmuş farelerde hormon bozukluğu olmaksızın sperm motilitesinde azalma izlenmesi bu bilgiyi doğrulamaktadır (11).

Adipozitler tarafından TNF, interlökin 6, plazminojen

aktivatör inhibitörü gibi birçok adipokin salgıladığı bunların da testis kanseri ve infertilite dahil bazı patolojilere yol açtığı iddia edilmektedir (12). Salgılanan medyatörler önce enflamasyona neden olurlar ve buna bağlı olarak da reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri oluşur. Ayrıca obeziteye sekonder insülin rezistansı ve dislipidemi olduğu bunun da oksidatif strese sebep olduğu gösterilmiştir. Aslında normal metabolizmanın süreci olan reaktif oksijen radikallerinin aşırı salınımı; nitroz oksit(NO)in aşırı üretilmesine ve sonuçta sperm motilite ve morfolojisinin bozulmasına yol açmaktadır.

Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Testesteron ve östrojenler gibi gonadal hormonlar SHBG tarafından bağlanarak dolaşımda taşınır. Kilo artışı ile plazma SHBG arasında negatif korelasyon olduğu bilinmektedir. Morbid obez kişiler kilo verdiğinde SHBG düzeyleri artmakta ve SHBG'in steroid bağlama kapasitesinde artış izlenmektedir. Bu durumun obez kişilerde izlenen insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu net olarak ortaya konmuştur. (13) Hiperinsülineminin obezitede karaciğer fonksiyonlarını bozarak SHBG düzeylerini azalttığı bilinmektedir. Birçok çalışmada obez kimselerde total ve serbest testosteron düzeylerinde azalma saptanmıştır. Bu azalma SHBG düzeyinde azalma ve buna sekonder testosteron yarılanma zamanındaki kısalma ile açıklanabilir (14).

Özetle obez hastalarda SHBG ve testosteron seviyeleri azalmaktadır. Bu azalma hastaların büyük kısmında FSH ve LH düzeylerinde azalma olmaksızın oluşur. Tedaviyi planlarken hipotalamohipofizer-testis aksını düşünerek hipogonadotropik hipogonadizm varlığına göre plan yapmak gereklidir. Serbest testosteron düzeyi de total testosteron kadar olmasa da azalmaktadır. Gonadotropin düzeylerinde ise bariz değişimler izlenmemektedir. Bunun yanı sıra birçok adipokininin çok farklı mekanizmalar ile infertilitede etkisi bulunmaktadır.

Obez hastalarda sperm parametrelerindeki bozukluklar konusunda net bir görüş birliği bulunmamakla birlikte motilite, morfoloji ve kromatin bozuklukları bildirilmiştir (15-16). Ayrıca ultrastrüktürel düzeyde kondensasyon kusurları, akrozomal anomaliler ve apoptotik değişimlerin dikkati çektiği birçok obez ve infertil hasta bulunmaktadır. Ancak bu hastaların sperm defektlerinin kesin olarak obeziteye bağlı olup olmadığını söylemek mümkün değildir.

Obezitede izlenen fiziksel bozukluklara bağlı gelişen infertilite

Obeziteye bağlı erektil disfonksiyon birçok araştırmacı tarafından gösterilmiş bir durumdur (17,18). Erektil disfonksiyon (ED) skrotal yağ artışı uyku apnesi gibi birçok sebep obez erkeklerde fertilitate bozukluğuna sebep olur. Metabolik sendromun bir komponenti olan obezitede oluşan ED'nin nedeni gelişen inflamatuvar cevaba sekonder endotelyal disfonksiyondur (19).

Aynı zamanda obezitede yukarıda kapsamlı olarak belirtilen mekanizmalara bağlı olarak testosteron seviyesinin düşmesi de ED sebebidir. Artmış skrotal ısının testis yapısını etkilemesi, artmış uyku apnesi ve bunun gece oluşan testosteron piklerini engellemesi de nedenler arasında sayılabilir.

Çevresel toksinlerin çoğunun adipoz dokuda biriktiği bilinmektedir. Bu toksinler testis ve skrotuma direkt etki ile infertilite yaratabildikleri gibi endokrin bozukluklara neden olarak da infertilite sebebi olabilmektedir. Günlük hayatta sıklıkla maruz kaldığımız insektisidler, çeşitli çevresel gazlar da infertiliteye neden olan toksinlerdendir. Organokloridler gibi lipofilik moleküllerin infertiliteye neden olup olmadıkları hakkındaki görüşler çelişkili olmakla beraber ağırlık infertiliteye neden oldukları yönündedir (20).

Tedavi Planlaması

Başlangıçta diet düzenlemesi, (öğün azaltılması, belli gıdaların azaltılması, kesilmesi vs.) egzersiz yapılması sağlanmalıdır. Birçok çalışmada bunlar sayesinde; androjen, inhibin, SHBG düzeylerinde artış, insülin ve leptin düzeylerinde azalma izlenmiştir. Bunlara sekonder semen parametrelerinde düzeltilmeler görülmüştür (21-23). Ek olarak TNF alfa, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin azaldığı da ispatlanmıştır (24).

Farmakolojik Tedaviler

Obeziteye karşı FDA onaylı bazı tedaviler mevcuttur. Orlistat pankreatik lipazı inhibe ederek bağırsaktan yağ emilimini azaltır. Sibutraminaz norepinefrin, serotonin ve dopamin deaktivasyonunu inhibe ederek santral sinir sistemi üzerinden açlığı baskılama şeklinde etki gösterir.

Aromataz inhibitörleri östrojen seviyesi artmış, testosteron düzeyi azalmış olan infertil erkeklerde tedavi alternatifi olabilir. Bu inhibitörlerin testosteronun östradiole ve androstenodionun östrona aromatisasyonunu inhibe ederek etkili oldukları birçok çalışmada gösterilmiştir (25,26). Tedavi ile testosteron/ östradiol seviyesindeki artışla sperm parametrelerindeki artış paralel göstermiştir. Testolakton steroidal aromataz inhibitörü olup idiyopatik infertilite tedavisinde de kullanılmakta olan bir ajandır. Bu ilaç aromataz enzimine ek olarak çok sayıda steroidojenik enzime de etki etmektedir. Günlük 1-2 g gibi yüksek dozlarda kullanıldığında semen parametrelerinde değişken sonuçlar alınmıştır. Testosteron östradiol imbalansı olan gruplarda 100 veya 200 mg gibi düşük doz tedavilerde semen parametrelerinde düzeltilmeler görülmüştür. Yeni kullanıma giren anastrozol nonsteroidal dördüncü kuşak aromataz inhibitörüdür. Oldukça potent ve spesifiktir ve düşük oranda steroidal antogonist özellik taşır. Son yıllarda adipoz doku bağımlı hormonlardan özellikle leptinin seviyesinin düzenlenmesine yönelik farmakolojik çalışmalar gündemdedir (27,28).

Cerrahi Tedaviler

Yardımcı üreme teknikleri fertilitate problemlerinde faydalı olurlar. Kadın faktörü için obezitenin yardımcı üreme tekniklerine direkt olumsuz etkisi bildirilse de erkek faktörü için çok kesin kanıtlar yoktur ve veriler çelişkilidir. Ancak herhangi bir sebeple yardımcı üreme tekniklerine yönlendirilen hastalarda işlem öncesi kiloyu azaltmak hedeflerden biri olmalıdır.

Skrotal yağa yönelik cerrahiler toksin akümülyasyonunu azaltmak ve skrotum ısısını düşürmek amaçlı yapılabilir. Gastrointestinal sisteme yönelik bypass tarzı girişimler de morbid obez erkeklerde planlanabilir. Ancak bu işlemin kilo kaybını sağlayabilecek daha kolay yöntemlerden sonra planlanması uygundur. Vertikal gastropласти yapılan ve kilo vermeleri sağlanan bir grup hastada östrojen seviyelerinde azalma ve testosteron seviyelerinde artış izlenmiştir. Daha yavaş ama fizyolojik kilo düşüşünün fertilitate katkısı olduğunu ancak cerrahi ile sağlanan ani kilo düşüşlerinin sekonder infertiliteye sebep olacağını savunan yazarlar da bulunmaktadır (29). Böyle radikal bir tedaviyi geniş serilerin sonuçları elimizde olmadan sadece infertilite için önermek çok uygun olmayacaktır.

Sonuç olarak; günümüzde sedanter yaşam biçimi ve diet alışkanlıklarının değişimi ile obezite artışı kaçınılmaz bir durumdur. Obeziteye bağlı infertilite birçok toplum bazlı çalışmada gösterilmiştir (1,2,22). Her konuda olduğu gibi bu konuda da çok geniş randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Genetik hormonal ve fiziksel birçok faktör neticesinde oluşabilecek bu durumun çözülmesi için başlangıçta diet ve egzersiz düzenlenmesi, takiben gerekirse medikal hatta cerrahi tedavileri uygulamak

gerekebilir. Ancak Jensen ve arkadaşlarının yayınladığı 1600'e yakın hastayı kapsayan geniş bir araştırmada yalnızca obez grubu değil düşük ağırlıktaki erkek popülasyonunda da sperm parametrelerinde bozulma tespit etmişler ve optimal spermatogenez için bir VKİ aralığının gerekliliğini ortaya koymuşlardır (30). Sonuç olarak obezitenin önemli nedenlerinden birisi olduğu bilinmeli ve kişiyi ve toplumu obeziteden koruyacak önlemler alınmalıdır, obezite gelişmiş kişiler mutlaka tedavi edilmelidir.

Kaynaklar:

1. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, Roueboush WE. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl.* 2006;27: 450-2.
2. Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology* 2006;17: 520-3.
3. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TIA, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod.* 2007;22: 1634-37.
4. Arsov T, Silva DG, O'Bryan MK, Sainsbury A, Lee NJ. Fat aussie—a new alstrom syndrome mouse showing a critical role for ALMS1 in obesity, diabetes, and spermatogenesis. *Mol Endocrinol.* 2006;20: 1610-22.
5. Hammoud AO, Meikle AW, Reis LO, Gibson M, Peterson CM, Carrell DT. *Semin Reprod Med.* 2012;30(6): 486-95.
6. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Anagnostis P, Mikhailidis DP. Should adipokines be considered in the choice of the treatment of obesity-related health problems? *Curr Drug Targets* 2010;11: 122-35.
7. Caprio M, Isidori AM, Carta AR, Moretti C, Dufau ML, Fabbri A. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology* 1999;140: 4939-47.
8. Ishikawa T, Fujioka H, Ishimura T, Takenaka A, Fujisawa M. Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients. *Andrologia* 2007;39: 22-27.
9. Wang P, Mariman E, Renes J, Keijer J. The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. *J Cell Physiol.* 2008;216: 3-13.
10. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci.* 2009;54: 1847-56.
11. Ghanayem BI, Bai R, Kissling GE, Travlos G, Hoffler U. Diet induced obesity in male mice is associated with reduced fertility and potentiation of acrylamide-induced reproductive toxicity. *Biol Reprod* 2010;82: 96-104.
12. KBialas M, Fiszler D, Rozwadowska N, Kosicki W, Jedrzejczak P. The role of IL-6, IL-10, TNF-alpha and its receptors TNFR1 and TNFR2 in the local regulatory system of normal and impaired human spermatogenesis. *Am J Reprod Immunol.* 2009;62: 51-9.
13. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, Fabbri A. Leptin and androgen in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84: 3673-80.
14. Foresta C, Di Mambro A, Pagan C, Garolla A, Vettor R, Ferlin A. Insulin-like factor 3 as a marker of testicular function in obese men. *Clin Endocrinol* 2009;7: 422-6.
15. Martini AC, Tissera A, Estofan D, Molina RI, Mangeaud A. Overweight and seminal quality: a study of 794 patients. *Fertil Steril.* 2010;94(5): 1739-43.
16. Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Weber RF, Dohle GR. Sperm chromatin structure is associated with the quality of spermatogenesis in infertile patients. *Fertil Steril.* 2010;94(5): 1748-52.
17. Traish AM, Feeley RJ, Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. *FEBS J.* 2009;276: 5755-67.
18. Corona G, Mannucci E, Schulman C, Petrone L, Mansani R. Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome. *Eur Urol.* 2006;50(3): 595-604.
19. Yudkin J, Stehouwer CD, Emeis J, Coppack SW C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1999;19: 972-978.
20. Bretveld R, Brouwers M, Ebisch I, Roeleveld N. Influence of pesticides on male fertility. *Scand J Work Environ Health.* 2007; 33:13-28.
21. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril.* 2010;93: 2222-31.
22. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes Res.* 2003;11(6): 689-94.
23. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2004;6: 208-15.
24. Sharman MJ, Volek JS. Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-low-carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men. *Clin Sci.* 2004;107: 365-9.
25. Roth MY, Amory JK, Page ST. Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4: 415-9.
26. Zumoff B, Miller LK, Strain GW. Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone. *Metabolism.* 2003;52: 1126-8.
27. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci.* 2009;54: 1847-56.
28. Hofny ER, Ali ME, Abdel-Hafez HZ, El-Dien Kamal E, Mohamed EE, et al. Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertil Steril.* 2010;94(2): 581-4.
29. Di Frega AS, Dale B, Di Matteo L, Wilding M. Secondary male factor infertility after roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case report. *Hum Reprod.* 2005;20: 997-8.
30. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril.* 2004;82: 863-70.

Çekirdek aile ve ötesi

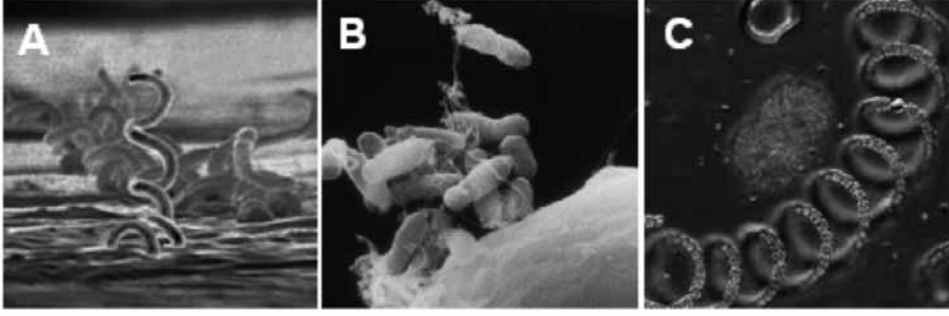
Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi



Ne kadar şikâyet edersek edelim, yaşam güzeldir. Çocukken tek kale maçta atılan golün heyecanı, pazar tatilini müjdeleyen son dersin bitiş ziline sesi, misket oynarken attığımız bilyenin “baş”ı vurması ya da sözlü sınavında tahtaya kalktığımızda öğretmenin “otur, beş!” diyen sesi. Biraz daha büyüdüğümüzde, sinema kaçamakları ve ehli-yetsiz araba kullanma deneyimleri. Arkasından dört gözle beklenen buluşmalar, verilen randevular, ilk pastane ısmarlamaları. Büyüdükçe heyecanın şekli de değişir; arkadaşça dolaşmalar ve ilk aşk heyecanı. Yaz tatiline çıkmak için geçmek bilmeyen saatler, anneler günü, bayram ziyaretleri, dededen gelecek harçlık... Nihayet arkadaşça ilişkilerin hayat arkadaşlığına uzanan yolu. Kendi başımıza sürdüreceğimiz mutlu yuva hayalleri, heyecandan terlemiş bir eli tutmak, nişan hazırlıkları, pembe bir gelecek için titreyerek çıkan “Evet, kabul ediyorum!” sesi. Sonrası herkes için farklı gelişebilir. Kimi için arabasının modelini yükseltmek, kimisi içinse maçta yenilen köfte-ekmek. En sonunda, ses çıkarmamak için parmaklarımızın ucunda odasını terk etmeden önce üzerini örtüp, sıcaklık, uyku kokan yanağını öperken yavrumuzun yüzünü seyretmek....

İşte, son noktayı koyan tabiat yasası bu sıcak koku-
dur: Kendimizden bir parça olan canımız yavrumuzun kokusu. Bu koku öyle bir enerji verir ki, onu nasıl büyüttüğümüzü, altını değiştirdiğimizi, kaç geceyi uykusuz geçirdiğimizi, saatlerce kucığımızda taşıdığımızı, ağlamalarıyla ağladığımızı, gülücükleriyle keyiflendiğimizi söz bile etmeyiz. Onunla birlikte yeniden konuşmayı, yürümeyi öğrenir, yeni baştan okula başlarız. Bildiğimizi de unutur, okuma-yazmaya yeniden başlarız. Sınavlara girer, onunla birlikte sınıf geçer ya da onunla birlikte gözyaşı dökeriz. Bu koku dışında hangi güç, sonunda belki de görüp görebileceği en şiddetli sancıyı çekeceğini bile bile, sıkıntılı bir 9 ay geçirmek için kızlara tatlı düşler kurdurabilir ki? Hele bir de onun yetişip, kendi ayakları üzerinde durabilmesine kadar yaşadığımız sıkıntıları düşünürsek, yavrumuz için yaptığımız fedakârlıkların boyutu tarif bile edilemez.

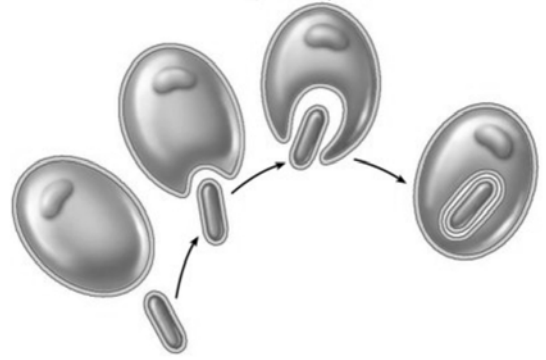
Çocuk sevgisi bir tabiat yasasıdır, çünkü yaşamın da başlangıcıdır. Yeni bir “canın” dünyaya gözlerini açması! Böylesine güçlü bir yasa olmasaydı, çocuk yetiştirme zahmetine kim katlanırdı ki? Büyükanemiz-büyükbabamız da katlanmazdı ve çocukları olmazdı. Onların çocukları olmazsa bizler hiç olmazdık. Olmazsak, yukarıda sıraladığımız çocukluk anılarımızın hiç birisi de olamazdı. Bu boş kubbeye ne zil sesinin sevinci, ne tatile çıkmanın keyfi ne de romantik kaçamakların heyecanı kalırdı. O halde yaşam güzeldir derken, bunu biricik yavrularımıza borçlu olduğumuzu unutmayalım. Eş seçiyorsak ve “Evet! Kabul ediyorum” diye birlikte bir ömür sürme sözü veriyorsak, bunu fiziksel zevkimiz için olmayıp, sadece ve sadece o sınımsız kokuyu duymak için yaptığımızı rahatlıkla söyleyebiliriz. Kadın ve erkek, o sınımsız kokunun etrafında toplanır. Yıllarca taşıdıkları egolarını bir kenara bırakıp, ortak bir yolda ilerlerler. Tek bir amaç için oluşturulan “ortakyaşam” yolu. Kadın, erkek ve çocuktan oluşan ortak bir yaşam. Buna büyükanne ve büyükbabaları da katabiliriz. Biz buna “AİLE” diyoruz...



A) Kamçıyı oluşturan spiroket bakterisi (*t. Pallidum*); B) Mitokondrinin atası alfa proteobakteri (*a. aumefaciens*); C) Kloroplastın geldiği siyanobakteri.

Ortakyaşam makro dünyada aile olarak kaşımıza çıkar. Sanki sonradan oluşturulmuş, yapay, sosyal bir olaymış gibi. Oysa hiç de görüldüğü gibi basit bir sosyal yapılanma değildir. Çok daha derinlere dayanır. Taa genlerimize. Ortakyaşam, genlerimize kazınmış biyolojik bir dürtüdür. İstesek de istemesek de yapacağımız bir doğa yasasıdır. Olayı biyolojik olarak yorumlarsak; aile dediğimiz ortakyaşam, kalıtsal miraslarını gelecek kuşaklara aktarmak için kadın ve erkeğin aralarında yaptıkları bir anlaşmadır. Çünkü doğada yaşamın devamlılığı, kalıtsal mirasın sağlıklı biçimde aktarılmasına dayanır. Doğa bu yasaının göz ardı edilmesine asla müsaade etmez. Bunu sağlama almak için de “cinsel dürtü”yü kullanır. Kaçınamayacağımız iki dürtüden açlık dışında kalanı işte bu cinsel dürtüdür; kadın ve erkeği çocuk yapmaya zorlayan itici güç. Ama iş sadece çocuk yapmakla bitmez. Çocuğun ayakta kalabileceği zamana kadar bakımı da gerekir. Yoksa hastalık ya da çevresel faktörlerden dolayı henüz üreme çağına gelmeden ölebilir.

Doğada her canlı, kendini idame ettirecek olgunluğa erişene kadar yavrusuna bakar, onu korur. Yavru bakımı çok zorlu bir süreçtir. Kuşların henüz uçuşmasını öğrenmemiş yavrularını gagalarıyla beslerken çektikleri sıkıntıları hepimiz biliriz. Filler, hareketlerini ne kadar engellerse engellesin yavrularını sürekli bacakları arasında saklar. Bizler de yemez yedirir, giymez giydirebilir, ama çocuklarımızı eşlerine teslim edeceğimiz güne kadar uçan kuştan bile sakınıyoruz. Bunların hepsi, anne ve babanın genetik miraslarını sürdürebilmek için bir çocuk yapma ve devamında da ona bakma dürtüsünden kaynaklanır. Daha derinlerinde ise sperm ve yumurtanın, genetik malzemelerin varlığını sürdürebilmek için bir embriyo yapma ve sonrasında da bu embriyoya bakması için bir beden inşa etmesi yatar. Ama



Ortakyaşam, yani endosimbioz hipotezi Lynn Margulis tarafından oluşturulmuş olup, ökaryot hücrelerin kökeninin birlikte yaşayan ilkel prokaryot canlı topluluklarına dayandığını savunmaktadır. Şemada serbest yaşayan bir bakterinin, daha büyük bir bakteri tarafından alınması görülmekte.

tablo değişmez: kadın-erkek-yavru ortakyaşamı ya da sperm-yumurta-embriyo ortakyaşamı. Kadın olmazsa erkek yalnız kalır ve çocuk olmaz; çocuk olmazsa ne kadın ne de erkek hayatta var olur. Sperm olmazsa da tek başına yumurta embriyosunu yapamaz. Embriyo yoksa, ileride ne sperm ne de yumurta bulamazsınız. Ters de geçerli. Yani bu üçlüer bir arada yaşamakla hayat bulurlar. İyi de, bu ortakyaşam keyfini nereden öğrenmiş olabiliriz?

Tarihin derinliklerinde bir yerlerde, diyelim 2 milyar yıl öncesine kadar, dünyamızın konukları, bir zarla çevrelenmiş genetik materyalden ibaret prokaryot hücrelerdi. Daha açığı, bildiğimiz bakterilerdi. Suda yaşar, kendilerini oluşturan molekülleri kullanarak büyürlerdi. Böylece bol bol da çoğaldılar. O kadar çoğaldılar ki, artık ortamdaki organik maddeler yetmemeye başladı. Oysa hayatta kalmaları için,

vücutlarını oluşturan molekülleri bir arada tutmaları gerekiyordu. Buda enerji ister. İyi de, enerji sağlayan organik maddeler bitiyor! Nereden yiyecek bulacaklar? Sudan da çıkamıyorlardı, çünkü ozon kalkanının bulunmadığı bir atmosferden gelen ultraviyole ışınları buna olanak tanımıyordu. Tükenme tehlikesiyle karşı karşıya kaldılar.

Tam bu sırada bazı prokaryot hücreler içlerine porfirin moleküllerini alır (mavi-yeşil su yosunları olarak da bilinen siyanobakteriler). Aslında bu porfirin maddesini atmosferde günümüzde de bulmak mümkün. Porfirinin özelliği atmosferden gelen ışık dalgaları içerisindeki enerjiyi bünyelerinde saklı tutabilmeleridir. İlginçtir, son zamanlarda çinko-porfirin sistemleri, ışık toplayan antenlerde ve fotokimya üretiminde fotosentezi taklit etmek için kullanılmaya başlandı. Porfirin bileşikler klorofil molekülünün yapısında da bulunurlar. Klorofil ise bildiğimiz fotosentezi yapar. Bitki hücresinde bulunan ve bitki özelliği veren organel olan kloroplastlar, işte bu klorofil moleküllerinden meydana gelmişlerdir.

Kloroplasta baktığımızda, içinde bulunduğu hücreden farklı olarak ayrı bir DNA taşıdığı görülür. Belki de, içine porfirin alan ilkel prokaryot bakteri bir kloroplasttı! Şimdi dünyanın ilk dönemlerine döndüğümüzde ortamda bulunanları bir kez daha tanıyalım: Porfirin içeren mavi-yeşil yosun benzeri (kloroplast öncülleri) hücreler ve porfirin içermeyen hücreler. Porfirsiz olanlar, belki de tesadüfen, porfirin taşıyan bu alg/yosun benzeri hücreleri yuttuklarında, parçalayamayarak içlerinde serbest kalmalarına neden oldu. Ama sonuçta gördüler ki, içlerine aldıkları porfirinli hücre fotosentez yaparak ek bir enerji sağlıyordu. İşte şimdi sorun çözülmeye başlanmıştı: Porfirinli hücreleri yutmak. Yutanlar dışarıda besin aramaya gerek duymuyor, diğerleri ise besin için dolaşıp duruyorlardı. Besin bulamayanlar zamanla ölüp, kayboldular. Yapısında porfirin bulunan hücreler ise yaşamlarını, dolayısıyla çoğalmalarını devam ettirebildiler. Bir kısım prokaryot ise porfirinli hücreleri yakalamak için avcılığa başladı, çünkü ancak bu şekilde enerji sağlayarak çoğalmaları mümkün olacaktı. Dolayısıyla, ortamda diğer hücreler açlıktan ölürlerken, porfirin içerenler yaşayabiliyordu. Tam bir yaşam mücadelesi! İşin özeti şu: Bu gün bitkilerde gördüğümüz ve ışıktan enerji yapan kloroplast organeli, bir zamanlar tek başına yaşayan bir bakteriydi. Kendi DNA'sı olan, kendi kendine çoğalan bir canlı. Ama hayatta kalmak için bir ev sahibi bulup, içine girdi. Yani ortak yaşamı keşfetti. Aynen erkek-

kadın-çocuk ya da sperm-yumurta-embriyo gibi.

Artık güneş enerjisi ile ayakta kalan bir canlı türü vardı. Vardı ama bunlar aynı zamanda ortama oksijen de çıkarmaya başlamışlardı. Bugün yaşamın vazgeçilmez ögesi olan oksijen, o zaman adeta zehir tesirindeydi. Çünkü bizim tek hücreliler milyonlarca yıldır oksijensiz ortama alıştı. Şimdi iş değişmiş, ortaya aşırı oksijen çıkmıştı. Bir önlem alınmazsa çoğu bakteri kavrulacaktı. Böyle ortamda bazı prokaryot hücreler, elektron taşıma sistemlerinde düzenlemeler geliştirerek oksijen kullanmayı öğrendi. Alfa-proteobakteriler dediğimiz bu yeni mikroorganizmalar, diğerleri için zehir olan oksijeni afiyetle kullanıyor ve gittikçe yayılıyordu. İşte tam bu sırada, can çekişen diğer prokaryotlar bu becerikli prokaryotları içlerine konuk ederek birlikte yaşamaya başladılar. Bu ortak yaşam işlerine yaradı ve artık oksijenden değil ölmek, onunla besleniyorlardı. Hem de anaerobik ortamda elde edebilecekleri enerjinin çok daha fazlasını biriktirerek. Bu bakteriler, günümüzde hücrelerimizde bulunan mitokondrilerimizin atalarıdır. Mitokondrilerimiz, son derece vefakâr olup, atalarının DNA'larına sahip çıkmışlardır. Hücrelerimiz bölünürken, onlar da kendi DNA'larını kullanarak bölünürler. Bu ortak yaşamın rahatına o kadar alışmışlardır ki, ev sahipliği yapan hücresinden ayırsak, tek başlarına hayatta kalamazlar. Tabii, ev sahibi de onsuz yaşayamaz.

Artık yaşam, ortak yaşama tam anlamıyla alışmaya başlamıştı. Hatta çevrede dolaşan kamçıli bakterileri de konuk edip, uzaklara erişme serbestisine de kavuştular. Kazandıkları kamçı sayesinde hem besine doğru hızla hareket edebiliyor hem de toksik maddelerden hızla kaçabiliyorlardı. Belki de sifilisin etkeni de olan spiroketler, bronşlarımızda, spermimizde ya da diğer organlarımızdaki siliyaların, kamçıların 9 + 2 mikrotübül yapısındaki atasıdır. Her ne kadar bunların kendilerine ait bir DNA'sı olup olmadığı tartışma konusu olsa da, biyoloji kitapları böyle bir ortak yaşamdan sıklıkla bahsetmektedir. Ortak yaşamın bize kazandırdığı konforu saymakla bitiremeyiz. Dahası, sonradan kazanılan mikrotübüllerin hücre bölünmesinde oynadıkları yaşamsal rol de var. Böylesine bir yapıyı bünyesine katan mikroorganizma mitoz da geliştirmiş olabilir, mayoz da. Yani gametlerin oluşumuna da öncülük etmiş olabilir. Bu ortak yaşamın içinden gelen sperm ve yumurta da iç içe yaşamak için milyonlarca yıldır birbirlerine koşup dururlar. Bizler de bunların peşine takılmış, var gücümüzle sevgilinin peşinden koşturuyoruz.

Nasıl ki kloroplastı, mitokondriyi, spiroketi içine konuk eden hücreler bölünüp, benzeri bir ürün yapıyorsa, sperm ve yumurta da ortak eserleri olan embriyoyu verir. Kadın ve erkeğin ortakyaşam rahatlığı içinde bir yavru yapıp, onu korumaları da bundan farklı değildir. Hepsi 2 milyar yıl

önce başladı ve cazibesini bu gün bile korumakta. Ortak-yaşamın en son eriştiği nokta ise; AİLE kurumu olmuştur. İleride bu nereye kadar gider, bilemeyiz. Ama bildiğimiz tek şey varsa o da canımız yavrumuzun sımsıcak kokusu. Bu koku her şeye değer....

Kaynaklar:

1. Şahin D. Yaşamın tarihi. Bilim ve Gelecek Kitaplığı, İstanbul, 2011.
2. Campbell NA, Reece JB. Biyoloji. Palme Yayıncılık, Ankara, 2006.
3. Punset E, Margulis L. Hayat Kitabı. NTV Yayınları, İstanbul, 2010.
4. http://tr.wikipedia.org/wiki/Endosimbiyoz_kuram%C4%B1
5. http://en.wikipedia.org/wiki/Treponema_pallidum
6. http://en.wikipedia.org/wiki/Agrobacterium_tumefaciens
7. <http://biyorss.com/2010/10/sarmal-ipliksi-siyanobakteri/>
8. <http://www.biyolojigunlugu.com/gecmisten-gelecege-mitokondrilerimiz-2>

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı", "Erkek İnfertilitesi", "Prostat hastalıkları" ve "Erkek Genital Sistemi Sorunları" ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 01.09.2012-15.11.2012 tarihleri arasında Pub-Med ve Ulakbim veri tabanı temel alınarak hazırlanmıştır. Bu listede yayını olmayan ve bu tarihten sonra uluslararası dergilerde yayını basılan araştırmacıların Türk Androloji Derneği sekreterliğine yayın künyelerini iletmeleri rica olunur.

1. Abbasoğlu L, Kalaz EB, Soluk-Tekkeşin M, Olçaç V, Doğru-Abbasoğlu S, Uysal M. Beneficial effects of taurine and carnosine in experimental ischemia/reperfusion injury in testis. *Pediatr Surg Int* 2012;28(11):125-31.
2. Akdemir R, Karakurt O, Orcan S, Karakoyunlu N, Balci MM, Sağnak L, Ersoy H, Vatan MB, Kilic H, Yeter E. Comparison between primary angioplasty and thrombolytic therapy on erectile dysfunction after acute ST elevation myocardial infarction. *Asian J Androl* 2012;14(5):784-7.
3. Alp H, Cirit U, Tas M, Rifaioğlu MM, Hatipoğlu NK, Aytekin I, Yucel M, Firat U, Ozmen MF, Seker U, Eren LB. Effects of sildenafil citrate, isoniazid, and streptomycin on testicular tissue and epididymal semen quality in rats. *Urology* 2012;80(4):953.e9-953.e14.
4. Arman G, Dogan F, Oksay T, Akman T, Darici H, Aylak F, Ergun O. The effect of micronized purified flavonoid fraction on the prevention of testicular pathologies in adolescent rats with experimentally induced varicocele. *J Urol* 2012;188(5):2007-13.
5. Aslan M, Kucukaslani I, Mulazimoğlu S, Soyer T, Senyücel M, Cakmak M, Scholbach J, Aslan S. Quantitative Software Analysis of Ultrasonographic Textures in Experimental Testicular Torsion. *Eur J Pediatr Surg* 2012 Oct 23. [Epub ahead of print]
6. Atar M, Söylemez H, Oguz F, Beytur A, Altunoluk B, Kahraman B, Islamoğlu Y, Soyulu A. Effects of acute exercise on the diameter of the spermatic vein, and duration of reflux in patients with varicocele. *Scand J Urol Nephrol* 2012 Oct 4. [Epub ahead of print]
7. Aycaan Z, Bas VN, Cetinkaya S, Agladıoğlu SY, Tiryaki T. Prevalence and Long-term Follow-up Outcomes of Testicular Adrenal Rest Tumors in Children and Adolescent Males with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Oct 12. doi: 10.1111/cen.12033. [Epub ahead of print]
8. Aydın S, Baçanlı M, Taner G, Sahin T, Basaran A, Basaran N. Protective effects of resveratrol on sepsis-induced DNA damage in the lymphocytes of rats. *Hum Exp Toxicol*. 2012 Nov 15. [Epub ahead of print]
9. Aydoğan Ahabab M, Barlas N. Developmental effects of prenatal di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate exposure on reproductive tract of male rats: Postnatal outcomes. *Food Chem Toxicol* 2012;51C:123-136.
10. Bakır S, Firat U, Gün R, Bozkurt Y, Yorgancılar E, Kınış Y, Penbegül N, Gökalep O, Topçu I. Histopathologic results of long-term sildenafil administration on rat inner ear. *Am J Otolaryngol* 2012;33(6):667-72.
11. Batmaz I, Sanyıldız MA, Dilek B, İnancır A, Demircan Z, Hatipoğlu N, Atar M, Cevik R. Sexuality of men with fibromyalgia: what are the factors that cause sexual dysfunction? *Rheumatol Int* 2012 Nov 4. [Epub ahead of print]
12. Berker B, Sükür YE, Kahraman K, Atabekoğlu CS, Sönmez M, Ozmen B, Ateş C. Absence of Rapid and Linear Progressive Motile Spermatozoa "Grade A" in Semen Specimens: Does It Change Intrauterine Insemination Outcomes? *Urology* 2012 Oct 3. doi:pii: S0090-4295(12)00770-4. 10.1016/j.urology.2012.07.004. [Epub ahead of print]
13. Beyan C, Re: Bozkurt et al: relationship between mean platelet volume and varicocele: a preliminary study (urology 2012;79:1048-1051). *Urology* 2012;80(4):962.
14. Canpolat U, Tokgözoğlu L, Aydın K, Dural M, Gürses KM, Yorgun H, Canpolat AG, Kaya EB, Kabakçı G. Comparison between primary angioplasty and thrombolytic therapy on erectile dysfunction after acute ST elevation myocardial infarction. *Asian J Androl* 2012;14(5):784-7.
15. Canpolat U, Tokgözoğlu L, Aydın K, Dural M, Gürses KM, Yorgun H, Canpolat AG, Kaya EB, Kabakçı G, Usman A, Oto A, Aytemir K. Impaired aortic elastic properties in patients with adult-onset hypogonadism. *Blood Press* 2012 Nov 6. [Epub ahead of print]
16. Celik DB, Poyraz EC, Bingöl A, İldimen E, Ozakbaş S, Kaya D. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: Gender differences. *J Neurol Sci* 2012 Oct 15. doi:pii: S0022-510X(12)00468-6. 10.1016/j.jns.2012.08.019. [Epub ahead of print]
17. Ceribaşı AO, Sakin F, Türk G, Sönmez M, Ateşşahin A. Impact of ellagic acid on adriamycin-induced testicular histopathological lesions, apoptosis, lipid peroxidation and sperm damages. *Exp Toxicol Pathol* 2012;64(7-8):717-24.
18. Dirican EK, Kalender Y. Dichlorvos-induced testicular toxicity in male rats and the protective role of vitamins C and E. *Exp Toxicol Pathol* 2012;64(7-8):821-30.
19. Dodurga Y, Avci CB, Süsluer SY, Satrioğlu Tufan NL, Gündüz C. The expression of URGCP gene in prostate cancer cell lines: correlation with rapamycin. *Mol Biol Rep* 2012;39(12):10173-7.
20. Ekici S, Doğan Ekici AI, Öztürk G, Benli Akşungar F, Sinanoğlu O, Turan G, Lülec N. Comparison of melatonin and ozone in the prevention of reperfusion injury following unilateral testicular torsion in rats. *Urology* 2012;80(4):899-906.
21. Erkan E, Toktas G, Unluer E, Ozyalvacı ME, Ozyalvacı G, Huq GE. Expression of NOS isoforms in internal spermatic veins of infertile men with varicocele. *Syst Biol Reprod Med* 2012;58(5):268-73.
22. Erturhan SM, Bayrak O, Pehlivan S, Özgül H, Seckiner I, Sever T, Karakök M. Can mycoplasma contribute to formation of prostate cancer? *Int Urol Nephrol* 2012 Sep 23. [Epub ahead of print]
23. Geçit I, Isik D, Pirincci N, Bilici S, Gunes M, Canbaz Y, Faruk Kocak O. Kutlay technique for hypospadias repair. *Int Urol Nephrol* 2012;44(5):1311-8.
24. Gonulalan U, Hayırlı A, Köksan M, Özkan O, Yılmaz H. Erectile dysfunction and depression in patients with chronic lead poisoning. *Andrologia* 2012 Nov 1. doi: 10.1111/and.12029. [Epub ahead of print]
25. Gül IG, Kartalci S, Cumurcu BE, Karıncaoğlu Y, Yoloğlu S, Karlıdağ R. Evaluation of sexual function in patients presenting with Behçet's disease with or without depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Sep 25. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04698.x. [Epub ahead of print]
26. Gül IG, Kartalci S, Cumurcu BE, Karıncaoğlu Y, Yoloğlu S, Karlıdağ R. Evaluation of sexual function in patients presenting with Behçet's disease with or without depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Sep 25. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04698.x. [Epub ahead of print]
27. Gürbüz F, Kotan LD, Mengen E, Şıklar Z, Berberoğlu M, Dökmetaş S, Kılıçlı MF, Güven A, Kirel B, Saka N, Poyrazoğlu S, Cesur Y, Doğan M, Özen S, Özbek MN, Demirebilek H, Kekil MB, Temiz F, Önenli Mungan N, Yüksel B, Topaloğlu AK. Distribution of gene mutations associated with familial normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(3):121-6.
28. Horuz R, Göktaş C, Cetinel CA, Akça O, Cangüven O, Sahin C, Kafkaslı A, Albayrak S. Simple preoperative parameters to assess technical difficulty during a radical perineal prostatectomy. *Int Urol Nephrol* 2012 Oct 7. [Epub ahead of print]
29. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Rao P, Niederberger C. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. *BJU Int* 2012 Sep 7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11485.x. [Epub ahead of print]
30. İlhan T, Erdost H. Effects of capsaicin on testis ghrelin expression in mice. *Biotech Histochem* 2012 Sep 27. [Epub ahead of print]
31. İskidemir F, Kurcer Z, Dengez GO, Sipahi EY, Banoglu ZN, Baba F, Acikgoz S, Kelek S. Effects of montelukast and zileuton on testicular torsion/detorsion injury in rats. *Andrologia* 2012 Nov 9. doi: 10.1111/and.12042. [Epub ahead of print]
32. İsmail FK, Kucukergin C, Daşdemir S, Cakmakoglu B, Sanli O, Seckin S. Association between SDF1-3'A or CXCR4 gene polymorphisms with predisposition to and clinicopathological characteristics of prostate cancer with or without metastases. *Mol Biol Rep* 2012;39(12):11073-9.
33. Kantarci F, Cebi Olgun D, Mihmanlı I. Shear-wave elastography of segmental infarction of the testis. *Korean J Radiol* 2012;13(6):820-2.
34. Karagözel E, Kutlu O, Yuluğ E, Mungan S, Kazaz İO, Tok DS, Özgür GK. Comparison of the protective effect of dipyrindamole and acetylsalicylic acid on long-term histologic damage in a rat model of testicular ischemia-reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 2012;47(9):1716-23.
35. Kayikci A, Cam K, Kacagan C, Tekin A, Ankaralı H. Free Prostate-specific Antigen Is a Better Tool Than Total Prostate-specific Antigen at Predicting Prostate Volume in Patients With Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology* 2012;80(5):1088-92.
36. Kobat MA, Firdolas F, Balin M, Celik A, Bentli R, Baydas A. Circulating Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Levels Are Associated With Erectile Dysfunction in Patients Without Known Coronary Artery Disease. *J Sex Med* 2012 Oct 22. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02964.x. [Epub ahead of print]
37. Koca TG, Koca N, Ersoy A. The Comparison of the Relationship Between Sociocultural-Economic Features and Sexual Dysfunction Frequency in Sexually Active Premenopausal Female Patients on Renal Replacement Therapy. *J Sex Med* 2012 Oct 22. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02952.x. [Epub ahead of print]
38. Koca TG, Koca N, Ersoy A. The Comparison of the Relationship Between Sociocultural-Economic Features and Sexual Dysfunction Frequency in Sexually Active Premenopausal Female Patients on Renal Replacement Therapy. *J Sex Med* 2012 Oct 22. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02952.x. [Epub ahead of print]
39. Koç ZP, Onur R, Balci TA. A novel false-positive cause in testis scintigraphy in the diagnosis of testis torsion. *BMJ Case Rep* 2012 Sep 17;2012. doi:pii: bcr2012006742. 10.1136/bcr-2012-006742.
40. Kozacıoğlu Z, Degirmenci T, Gunlusoy B, Kara C, Arslan M, Ceylan Y, Minareci S. Effect of Tunical Defect Size After Peyronie's Plaque Excision on Postoperative Erectile Function: Do Centimeters Matter? *Urology* 2012;80(5):1051-5.
41. Köse MG, Erdem SR, Peşkirioğlu CL, Caylak B. Effects of angiogenesis inhibition by spironolactone on isolated vas deferens contractility in an experimental varicocele model in rats. *Urology* 2012;80(4):816-21.
42. Mentese A, Turkmen S, Karaguzel E, Karaca Y, Tatlı O, Sumer AU, Yulug E, Turedi S. The predictive value of ischemia-modified albumin in long-term results of ischemia-reperfusion injury in an experimental testicular torsion model. *Urology* 2012;80(3):689-94.
43. Ocal G, Berberoğlu M, Sıklar Z, Ruhl H, Tükün A, Camtosun E, Erdevle SS, Hachamidoğlu B, Fitöz S. The clinical and genetic heterogeneity of mixed gonadal dysgenesis: does "disorders of sexual development (DSD)" classification based on new Chicago consensus cover all sex chromosome DSD? *Eur J Pediatr* 2012;171(10):1497-502.
44. Oguz G, Subaşı D, Kaya M, Güven O, Ünver S. Intravesical explosion: a rare complication of transurethral resection of prostate. *J Anesth* 2012 Sep 29. [Epub ahead of print] No abstract available.
45. Oksay T, Naziroğlu M, Doğan S, Güzel A, Gümrall N, Koşar PA. Protective effects of melatonin against oxidative injury in rat testis induced by wireless (2.45 GHz) devices. *Andrologia* 2012 Nov 12. doi: 10.1111/and.12044. [Epub ahead of print]
46. Ongün S, Aslan G, Avkan-Oguz V. The Effectiveness of Single-Dose Fosfomycin as Antimicrobial Prophylaxis for Patients Undergoing Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy of the Prostate. *Urol Int* 2012 Sep 22. [Epub ahead of print]
47. Özlem Nisbet H, Nisbet C, Akar A, Cevik M, Karayigit MO. Effects of exposure to electromagnetic field (1.8/0.9 GHz) on testicular function and structure in growing rats. *Res Vet Sci* 2012;93(2):1001-5.
48. Öztekin CV, Gökkyaya CS, Çiçekoğlu H, Uçar O, Cetin M, Öztürk E, Sahin M, Memiş A. Acute myocardial infarction without cardiogenic shock does not affect serum prostate specific antigen levels: A case control study. *Int J Cardiol* 2012 Oct 23. doi:pii: S0167-5273(12)01375-7. 10.1016/j.ijcard.2012.09.236. [Epub ahead of print] No abstract available.
49. Sağlam HS, Köse O, Kumars S, Budak S, Adsan O. Fasting Blood Glucose and Lipid Profile Alterations following Twelve-Month Androgen Deprivation Therapy in Men with Prostate Cancer. *Scientific World Journal* 2012;2012:696329. doi: 10.1100/2012/696329. Epub 2012 Oct 17.
50. Salvatici A, Istanbuluoglu O. Secondary infertility due to use of low-dose finasteride. *Int Urol Nephrol* 2012 Oct 16. [Epub ahead of print]
51. Silay MS, Sirin H, Tepele A, Karatag T, Arman A, Horasanlı K, Miroglu C. "Snodgrass" technique for the treatment of primary distal hypospadias: pushing the envelope. *J Urol* 2012;188(3):938-42.
52. Sonmez G, Sivrioğlu AK, Velioglu M, Incedayi M, Soydan H, Kara K, Ateş F, Sağlam M. Optimized imaging techniques for testicular masses: fast and with high accuracy. *Wien Klin Wochenschr* 2012 Sep 17. [Epub ahead of print]
53. Taşdemir U, Büyükleblebici S, Tuncer PB, Coşkun E, Özgürtaş T, Aydın FN, Büyükleblebici O, Gürkan IS. Effects of various cryoprotectants on bull sperm quality, DNA integrity and oxidative stress parameters. *Cryobiology* 2012 Nov 10. doi:pii: S0011-2240(12)00234-9. 10.1016/j.cryobiol.2012.10.006. [Epub ahead of print]
54. Turkmen S, Mentese A, Karaguzel E, Karaca Y, Kucuk A, Uzun A, Yulug E, Turedi S. A comparison of the effects of N-acetylcysteine and ethyl pyruvate on experimental testicular ischemia-reperfusion injury. *Fertil Steril* 2012;98(3):626-31.
55. Türkçü FM, Yüksel H, Sahin A, Murat M, Bozkurt Y, Çaça I. Central serous chorioretinopathy due to tadafafil use. *Int Ophthalmol* 2012 Oct 14. [Epub ahead of print]
56. Usman A, Oto A, Aytemir K. Impaired aortic elastic properties in patients with adult-onset hypogonadism. *Blood Press* 2012 Nov 6. [Epub ahead of print]
57. Uzun G, Özdemir Y, Eroglu M, Mutluoglu M. Electrocautery-induced gangrene of the glans penis in a child following circumcision. *BMJ Case Rep* 2012 Oct 29;2012. doi:pii: bcr-2012-007096. 10.1136/bcr-2012-007096. No abstract available.
58. Verit FF, Verit A. Klinefelter syndrome: an argument for early aggressive hormonal and fertility management. *Fertil Steril* 2012;98(5):e25.
59. Yakut S, Cetin Z, Clark OA, Usta MF, Berker S, Luleci G. Exceptional complex chromosomal rearrangement and microdeletions at the 4q22.3q23 and 14q31.1q31.3 regions in a patient with azoospermia. *Gene* 2013;512(1):157-60.
60. Yanaral F, Yildirim ME. Testicular Fusion in a Patient with Crossed Testicular Ectopia: A Rare Entity. *Urol Int* 2012 Nov 10. [Epub ahead of print]
61. Yazir Y, Gocmez SS, Utikan T, Komsuoglu-Celikyurt I, Gacar N, Sarioglu Y. Effects of chronic low- and high-dose ethanol intake on the nitrgic relaxations of corpus cavernosum and penile nitric oxide synthase in the rabbit. *Int J Impot Res* 2012;24(5):185-90.
62. Yilmaz E, Afşarlar CE, Karaman I, Özgüner İF, Karaman A, Hizli F. Congenital hemiscrotal agenesis: Report of a rare entity. *J Pediatr Urol* 2012 Oct 5. doi:pii: S1477-5131(12)00228-8. 10.1016/j.jp-ur.2012.09.005. [Epub ahead of print]
63. Yilmaz H, Polat HA, Yilmaz SD, Erkin G, Kucuksen S, Salli A, Ugurlu H. Evaluation of sexual dysfunction in women with rheumatoid arthritis: a controlled study. *J Sex Med* 2012;9(10):2664-70.

6-9 Aralık 2012, Amsterdam, Hollanda	15 th Congress of the European Society for Sexual Medicine (ESSM)	www.essm.org
7-8 Aralık 2012, Brüksel, Belçika	12 th Annual Congress of the Belgian Association of Urology (BAU)	www.esd2012.org
14-15 Aralık 2012, İstanbul, Türkiye	3 rd Meeting of the EAU Section of Genito-Urinary Surgeons (ESGURS)	esgurs.uroweb.org/
25-26 Ocak 2013, Kish Island, İran	Second EAU-IUA Educational Meeting: Uro-oncology / Infertility Updates	E-posta: info@2ndeau-luaem.com
23-26 Şubat 2013, Melbourne, Avustralya	10 th International Congress of Andrology	www.ica2013.com
15-19 Mart 2013, Milano, İtalya	28 th Annual EAU Congress	www.eaumilan2013.org
3-6 Nisan 2013, New Orleans, ABD	Annual meeting of the American Association of Genitourinary Surgeons (AAGUS)	www.aagus.org/AAGUS_Meeting.htm
13-16 Nisan 2013, San Antonio, ABD	38 th Annual Conference of the American Society of Andrology	http://andrologysociety.org/meetings/default.aspx
13-16 Nisan 2013, Melbourne, Avustralya	66 th Annual Scientific Meeting of the Urological Society of Australia and New Zealand (USANZ)	www.usanz2013.com
19-21 Nisan 2013, Budapeşte, Macaristan	8. Avrasya Androloji Zirvesi	www.androloji.org.tr
25-28 Nisan 2013, Sapporo, Japonya	101 st Annual Meeting of the Japanese Urological Association	http://www2.convention.co.jp/101jua/en/index.html
4-8 Mayıs 2013, San Diego, ABD	Annual AUA Meeting 2013	www.aua2013.org/
29 Mayıs-1 Haziran 2013, Bodrum, Türkiye	10. Ulusal Androloji Kongresi	www.androloji.org.tr

Varikosel ve sperm DNA hasarı ve varikosel tedavisinin etkileri arasındaki ilişki: Bir meta-analiz

YJ Wang, RQ Zhang, YJ lin, RG Zhang, WL Zhang
RBM Online 2012;25:307-314.

İnfertil erkeklerde %40'a kadar yükselen oranda izlenmesine rağmen yetişkin erkeklerin yaklaşık %15'inde klinik veya subklinik varikosel vardır. Bununla birlikte infertiliteye yol açan kesin patofizyolojik mekanizma henüz ortaya konulamamıştır. AUA ve ASRM'nin "İyi Klinik Uygulamalar Grupları" varikosel tedavisinin palpabl varikoseli olan ve bir veya daha fazla seminal parametresinde anormallik olan infertil olgularda uygulanması gerekliliği konusunda birleşmişlerdir. Ancak, sonuçlar oldukça tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar operasyondan sonra semen parametrelerinde düzelme tanımlarken, bazı çalışmalar operasyonun etkili olmadığını ileri sürmektedir.

Sperm DNA yapısı normal ve yardımcı üreme yöntemi sonrası fertilizasyon ve embriyo gelişimini etkileyen en önemli parametrelerden birisidir. Geçen yıllar içinde sperm DNA hasarının erkek infertilitesinde önemli rol oynadığını ileri süren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sperm DNA hasarı IVF ve ICSI siklusları sonrası yüksek gebelik kayıplarına, embriyo gelişim bozukluklarına ve embriyo genomik bozukluğuna da neden olmaktadır.

Son yıllarda, varikosel ve sperm DNA hasarını inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların hemen hepsinde varikoselin sperm DNA hasarına yol açtığı belirtilmektedir. Diğer taraftan palpabl varikoseli olan olgularda operasyon sonrası DNA hasarının azaldığı da belirtilmiştir. Bununla birlikte, değerlendirme kriteri olarak farklı yöntemlerin dikkate alınmasına bağlı olarak aksi görüşler de vardır. Bu görüş farklılıklarının nedenleri; çalışmalarda sperm DNA hasarlarının farklı mekanizmalar ile ortaya çıkması; DNA hasarını ortaya koymak amacı ile kullanılan yöntemlerin standart olmayışı ve değerlendirmeye alınan örnek sayılarının farklı olmasıdır.

Bu çalışmanın amacı literatürde varikoselli olgulardaki sperm DNA hasarının değerlendirmek ve varikoselektominin etkisini ortaya koymaktır.

1963 ile Ağustos 2011 arası İngilizce literatürde değer-

lendirme yapıldı ve tüm çalışmalar varikosel ve sperm DNA hasarı ve varikoselektominin etkisi açısından incelendi. Çalışmaların değerlendirmeye alınma kriteri olarak i) İnsanlarda yapılmış klinik çalışma olması ve ii) Sperm DNA hasarının SCSA, Tunel veya Comet testlerinden herhangi biri ile gösterilmiş olması kabul edildi. Çalışma iki aşamada yapıldı. İlk aşamada varikoselli olgularda DNA hasarı varlığı değerlendirildi. İkinci aşamada ise varikoselektominin sperm DNA hasarı üzerine olan etkisi ele alındı. Varikosel tedavisinin değerlendirilmesinde sadece cerrahi yöntemler dikkate alındı; embolizasyon veya selektif kate-terizasyon yöntemleri değerlendirmeye dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak hastaların tekrar değerlendirilmeleri dikkate alındı; tedavi uygulanmayan vakalardan oluşan ayrı bir kontrol grubu belirlenmedi.

Toplam 83 çalışma incelendi ve bunlardan 12 tanesi sperm DNA hasarının değerlendirilmesi için uygun bulundu ve 7 çalışmanın verileri değerlendirildi. Altı çalışmada ise varikosel tedavisinin sperm DNA hasarına etkisi incelendi. Değerlendirmeye alınan çalışmalarda 240 hasta ve 176 normal kontrol olgusu vardı. Yapılan değerlendirmede sperm DNA hasarı varikoselli olgularda kontrol grubuna oranla yüksek bulundu (ortalama fark %9,84). Varikoselektomi yapılan 177 olgunun sonraki değerlendirilmesinde ise DNA yapısı belirgin olarak düzelme gösterdi ve ortalama değişim -%3,37 olarak kaydedildi.

Yapılan çalışmalarda varikoselli olgularda sperm DNA hasarının farklı yöntemlerle yapılan değerlendirmede yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Bu DNA hasarına neden olan faktörler dikkate alındığında, İshikawa ve ark. varikoselli olgularda artmış oksidatif strese bağlı oksidatif DNA hasarının indüklendiğini belirtmişlerdir. Oksidatif strese bağlı olarak nitrik oksit sentetaz ve ksantin oksidaz aktivitesindeki artış ve nitrik oksit düzeyindeki yükselmenin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir. Bir diğer görüş ise varikosele bağlı artan skrotal ısıdır. Bu teori seminifer

tubüllerde yüksek ısının direkt termal hasar etkisi ile sperm DNA hasarına yol açtığı görüşüne dayanmaktadır.

Yeni yapılan bir çalışmada, varikoselektominin sperm parametrelerinde düzelme izlenmese bile gebelik ve canlı doğum oranlarını anlamlı oranda düzelttiği belirtilmektedir. Bu nedenle varikoselektomi sonrası gebelik oranlarındaki artış sperm DNA hasarının önlemesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Bu literatür değerlendirmesinde elde edilen sonuç varikoselli olgularda sperm DNA hasarının artmış olması ve varikoselektomi sonrası bu hasarın düzelebilir olması-

dır. Çalışmanın zayıf noktası ikinci bölümde, varikoselektominin etkisinin kendi kontrol grubu içinde değerlendirilmesidir. Gelecekte, varikozel tedavisinin katkısını belirlemek için uygun kontrol grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalarda, varikozelde DNA hasarının etiyolojik rolü de ortaya konulmalıdır.

Çeviri:

Prof. Dr. M. Murad Başar

Memorial Şişli Hastanesi, Üroloji-Androloji Bölümü

Antiretroviral ilaçların semen kalitesi üzerine etkileri

Lambert-Niclot S., Poirot C., Tubiana R., Houssaini A., Soulie C., Dominguez S. et al
Journal of Medical Virology 83:1391-1394(2011)

Etkin anti-retroviral ilaç kombinasyon tedavileri HIV-1 ile enfekte hastaların yaşam beklentileri ve hayat kalitelerini artırmaktadır. Günümüzde bazı çiftler HIV-1 bulaş riskini minimuma indirirken çocuk sahibi olabilmek için de tıbbi yardım talep etmektedirler. HIV-1 ile enfekte erkeklerin semen kalitesi üzerine az sayıda çalışma yapılmıştır. Ne var ki çoğu hasta antiretroviral ilaç (ARV) kullanırken, ARV kullanımı ile sperm değerlerinin ilişkisi belirlenmemiştir. Bu kesitsel kohort çalışmasının amacı hangi ARV'nin semen değerlerindeki değişimle ilgili olduğunun belirlenmesi ve erkek genital sistemine penetrasyonuna göre etkilerinin gösterilmesidir.

Çalışma HIV-1 ile enfekte 144 hastanın katılımı ile Pitrie-Salpetriere Hastanesi'nde multidisipliner şekilde Ocak 2002-Eylül 2007 arasında retrospektif olarak yürütüldü. Tüm semen örnekleri WHO'nun standardize ettiği metodlar ile test edildi. Semen örnekleri laboratuvarında 3 ila 5 günlük cinsel perhizler sonrası steril kaplara masturbasyon yolu ile toplandı. Her bir örnek alındıktan 30 dakika sonrasında 35C derecede incelendi. Seminal sıvının volümü, semen pH'ı ve viskozitesi çalışıldı. Spermatozoanın motilite yüzdesi T0 (semen toplanmasından 30-45 dakika sonra) ve T1 (semen toplanmasından 4-5 saat sonra) olarak belirlenen zamanlarda çalışıldı. ARV'lerin erkek genital sistemine penetrasyonunda ARV'ler hiyerarşik olarak 3 kategoriye ayrıldı (0= az geçiş, 0,5=orta düzey, 1=yüksek derecede penetrasyon). Elde edilen verilerin istatistiksel analizi Kruskal-Wallis testi ve Ki-Kare testi kullanılarak yapıldı.

Semen koleksiyonu yapılırken 124 erkek ARV kullanıyordu (ikili terapi 3 erkek, üçlü terapi 109 erkek, 4'ten fazla ilaç alan 12 erkek). Tüm katılımcılardan toplanan örneklerde seminal sıvı 0.13-8.50ml aralığında(ortalaması 3.5ml), pH 7.4-9.0 aralığında (ortalaması 8.0) ölçüldü. Ejekülat örneklerinin %83.9'u normal viskoziteye sahip bulundu. Spermatozoa konsantrasyonu 2.61 ile 676 milyon/ml (ortalaması 116) aralığında ölçüldü. Yuvarlak hücre konsantrasyonu 0 ile 36.106/ml (ortalaması 2.79) aralı-

ğında izlendi. Hızlı-ileri motiliteye sahip sperm yüzdesi ortalama %16.6(0-60), yavaş-ileri motiliteye sahip sperm yüzdesi ortalama 27.3(5-75) olarak izlendi. Ortalama sperm canlılığı %78.6 (35-98) olarak ölçüldü. Hastaların %24'ünün tüm parametrelerinin WHO standartlarına göre normal olduğu gözlemlendi.

Semen kalitesi ile ilgili farklı değişkenlerle yapılan çalışmalar sonucu semen kalitesi ve erkek genital sistemine penetrasyon skoru arasında ilişki bulunmamıştır. Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI), Non-Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI) veya Proteaz İnhibitörleri (PI) alan hastalar arasında sperm parametrelerinde anlamlı herhangi bir fark gözlenmemiştir. NRTI veya PI grubundan ilaç alan hastaların birbirleri arasında da bir farklılık gösterilememiştir. Ne var ki NNRTI perhizi alan hastalarda Nevirapine'in Efavirenz'e göre daha yüksek sperm motilitesi (hem T0 hem de T1'de) ve daha yüksek canlılık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nevirapine ile ortalama sperm motilitesinde T0 ve T1 zamanlarında Efavirenz'e göre daha yüksek değerler elde edilmiştir (Nevirapine 22.05 ve 15.24; Efavirenz 7.92 ve 3.81). Aynı şekilde Nevirapine kullanan hastalarda ortalama sperm canlılığı %85.3 bulunmuşken, Efavirenz için bu değer %72.2'dir. Nevirapine ve Efavirenz arasında gözlenen bu fark NRTI-ilişkili tedavi ile ilgili de gözükmemektedir.

Sonuç olarak bakıldığında NRTI ve PI grubu ilaçlar semen ile ilgili değerlerdeki değişikliklerle ilgili görülmemektedir. Fakat NNRTI grubu ilaç alan hastalarda Nevirapine, Efavirenz'e göre daha yüksek sperm kalitesi ile ilişkili gözükmemektedir. Bu çalışmayla HIV ile enfekte hastalarda sıklıkla sperm parametrelerinin farklılık gösterdiği ve bunun da ARV tedavileri ile ilişkili olabileceği onaylanmaktadır.

Çeviri:

Dr. Emir Akıncioğlu, Prof. Dr. Barış Altay

Ege Üniversitesine, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

İnfertil hastaların enfekte sperm örneklerinde human papilloma virüs ve antisperm antikorlarının ilişkisi prevalansı ve klirensi

Garolla A., Pizzol D., Bertoldo A., De Toni L., Barzon L., Foresta C.
Fertility and Sterility® Vol. 2012; Oct 6,

Seminal enfeksiyonlar erkek infertilitesinin önemli etiyolojik faktörleri arasındadır. Ürogenital sistemin kronik viral enfeksiyonları bozuk sperm parametreleri ve özellikle azalmış sperm motilitesi ile ilişkilidir. Semen viral enfeksiyonları spermin kromozomal anoplöidi ve DNA fragmentasyonlarıyla da ilişkilidir. Human Papilloma Virus (HPV) enfeksiyonu erkekte kolayca atlatıldığı ve rahatsız edici klinik etkiler oluşturmadığı için erkek infertilitesi üzerindeki etkileri yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle günümüzde HPV'nin sperm enfeksiyonu sonuçları, spermin HPV'den temizlenme zamanı ve sperm otoimmünitesi (spermin HPV ile enfeksiyonu sonucu oluşan antisperm antikorlar -ASA) ile olan ilişkileri hakkında çok az bilgi mevcuttur. Bu çalışmanın amacı HPV ve ASA arasındaki ilişkiyi ve infertil çiftlerdeki klirens zamanını araştırmaktır.

Araştırmaya PCR ile HPV-DNA (+) olan 61 infertil ve HPV DNA (-) olan 104 infertil olgu alındı. Son bir yıl içinde infertil olmadığı ispatlanan ve HPV (-) olan 92 olgu ise kontrol grubu olarak alındı. Bu infertil olguların seçiminde düşük sperm parametreleri olması, 2 yıllık korunmasız cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olunamaması ve normal sağlık durumu olan eşlerin olması (tubal, uterin veya overyen kusurunun olmaması) gibi kriterler arandı. Kriptorşidizmi olanlar, testis travması öyküsü olanlar veya kabakulak orşiti olanlar elendi. Varikoseli olanlar doppler usg ile tespit edilerek, seminal enfeksiyonu olanlar da mikrobiyolojik yöntemler kullanılarak tespit edilip elendi. Çalışmaya katılan olguların hepsinden standart semen analizi, sperm-MAR testi ve sperm anöploidisi (floresan in situ hybridizasyon-FISH yöntemi kullanılarak) için semen örnekleri alındı. HPV'li infertil olguların spermleri semen enfeksiyonu açısından FISH yöntemi ile analiz edildi. Sperm hücrelerine karşı oluşan ASA'ları belirlemek için sperm-MAR kit kullanıldı. HPV ve ASA (+) olan olguların spermleri HPV ve ASA için 12. ve 24. aylarda tekrar FISH yöntemi ile kontrol edildi. Sperm anöploidisi de yine multicolor FISH tekniği kullanılarak araştırıldı.

Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, HPV ile enfekte

olguların %24,7'sinin spermlerinde HPV-DNA (+) olarak bulundu. Seminal hacim, pH, sperm sayısı, normal morfoloji ve canlılık açısından HPV ile enfekte olan ve olmayan grup arasında bir farklılık saptanmadı. Bununla birlikte, progresif sperm motilitesine bakıldığında ise, HPV ile enfekte olgularda enfekte olmayan ve kontrol grubu olgularına göre önemli bir azalma gözlemlendi. Sperm anöploidisi yüzdelere bakıldığında ise her üç grup arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. İnfertil olgu grubunda ASA pozitifliği kontrol grubuna göre daha fazla idi. İlginç olarak, ASA pozitifliği enfekte infertil olgularda enfekte olmayanlara göre daha fazla gözlemlenmiştir. Enfekte olguların beşinde HPV tip 16 vardı ve bunların ikisinde sperm-MAR testi pozitifti. 61 enfekte olgu HPV ve ASA için 24 ay boyunca takip edilmiş ve 12 ay sonra olguların %63,9'unda HPV (+), %43,6'sında sperm-MAR testi (+) ve 24 ay sonra ise %14,7'sinde hala HPV (+), olguların hepsinde sperm-MAR testi (-) olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada günümüzde önemli bir sosyal sorun olan infertilitenin sebeplerinden birinin HPV olabileceğini ve yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerin bilinmeyen sebeple olan abortusların bir nedeninin akla zor gelen bir virüs olan HPV olabileceğini ve bunun iki yıl içinde semen sıvısından temizlendiğini göstermesi açısından oldukça anlamlı bir çalışmadır. Bununla birlikte, enfeksiyonlar ASA oluşmasına sebep olup spermatozoaya direkt zarar vermenin yanında anormal seminal sıvının oluşmasına ve anormal mitokondrial fonksiyonlara sebep olabilmektedir. Her ne kadar ASA'nın infertilitedeki mekanizması tartışmalı olsa da; sperm aglütinasyonu ve servikal mukus penetrasyonunun bozulması, kompleman aracılı sperm hasarı ve gamet oluşumunu bozma gibi değişik mekanizmalarla infertiliteye sebep olduğu ileri sürülmektedir.

Çeviri:

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

Sigara ve infertilite: Bir komite görüşü

*The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine
Fertil Steril, 2012 Sep 5. Epub ahead of print*

Sigara ile fertilité sonuçları arasındaki ilişkiyi belirlemek için Amerikan üreme ile ilgili tıp derneğinin çalışma komitesi, Ocak 2010 tarihine kadar olan MEDLINE arşivini taramış. Taramada 'sigara içmek', 'tütün', 'oosit', 'sperm', 'fertilité', 'gebelik', 'komplikasyonlar' ve 'gebe kalmak' tıbbi konu başlıklarının değişik kombinasyonları kullanılmış. ABD'de üreme çağındaki bulunan kadınların yaklaşık olarak %30'unun, üreme çağındaki bulunan erkeklerin ise yaklaşık %35'inin sigara içtiği belirtilmiştir. Sigara içmenin, doğurganlık ve üreme üzerine mevcut birçok zararlı etkisi olduğu bilinse de bu durumun genel olarak tamamı ile ortaya konulmadığı bildirilmiştir. Bu yayında hem kadın hem de erkek üreme değişiklikleri ile sigara arasındaki kanıta dayalı ilişki gözden geçirilmiştir.

Neden ve mevcut bilgi ile ilgili durum kısaca şu şekilde tanımlanmıştır:

Güç: sigara içmek ile artmış infertilite riski arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır ancak birçok çalışmada bu ilişki kuvvetli değildir.

Tutarlılık: sigara içmek ile azalmış fertilité arasındaki ilişki birçok çalışmada tam olarak tutarlı bir şekilde ortaya konulmuştur.

Dozun Etkisi: bir takım çalışmalarda sigara içme ile fertilité arasında doz bağımlı bir yan etki olduğu gösterilmiştir. Sigara bırakıldığı zaman etkilerinin geri dönüşümlü olduğu izlenmiştir.

Özgüllük: diğer değişkenlerin etkilerinden dolayı sigara içme ile infertilite arasındaki ilişkinin özgüllüğü güçlü değildir.

Zamansal Dizi: sigara içme ve infertilite arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma retrospektiftir. Bu nedenle, herhangi bir maruz kalma ile etki sekelini değerlendirmek olanaksızdır.

Biyolojik olasılık: birçok kanıt düzeyi, sigara içmenin over, oosit ve üreme sistemi üzerindeki yan etkileri için biyolojik olasılığı göstermektedir.

Sigara içenlerin over ve/veya foliküler sıvılarında tanımlanmış birçok toksinin varlığı gösterilmiştir. Sigara içme ve kadın infertilitesi arasında nedensel bir ilişkinin olduğu kabul edilirse, meta-analizlere göre (olasılık oranı (OR)= 1.6 ve

doğurganlık çağındaki kadınlarda sigara içme oranının %25 olduğu var sayılma esasına göre) kadın infertilitesinin %13'ünde neden olarak sigara içimi suçlu bulunmuştur. Sigara içenlerde gebe kalmada 12 ay gecikme, içmeyenlere göre %54 oranında daha fazla saptanmıştır. Sigara içmenin, üreme fonksiyonunu kaybetmeyi hızlandırdığı ve menopoza giriş zamanını 1 yıldan 4 yıla kadar öne aldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Sigara içenler ile içmeyenler karşılaştırıldığı zaman, semen parametrelerinin ve sperm fonksiyon testlerinin sigara içenlerde %22 daha kötü olduğu ve etkinin doz bağımlı olduğuna dair güçlü kanıtların mevcut olduğu bildirilmiştir. Ancak sigara içmenin erkek fertilitésini azalttığı henüz kesin olarak gösterilememiştir. Sigara içmenin, artmış spontan abortus ve ektopik gebelik riski ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtların olduğu bildirilmiştir. Yine sigara içmenin, doğurganlığı ve üreme performansını etkilemesindeki muhtemel mekanizmalarından biri olarak üreme hücrelerinde meydana gelen mutasyonlar olabileceği ifade edilmiş, içenlerde içmeyenlere göre gebelik oluşturmak için yaklaşık iki kat sayıda IVF uygulaması gerektiğini gösteren yayınların varlığına da dikkat çekilmiştir. Çevreye yayılan sigara dumanının ve pasif içiciliğin yan etkileri değerlendirilmiş ve sigara dumanına aşırı derecede maruz kalan içici olmayan kişilerde üreme sonuçlarına olan etkinin, sigara içenlerde gözlemlendiği kadar ciddi olduğunu gösteren kaliteli yayınların mevcudiyeti dile getirilmiştir. Klinisyenlerin eğitimlerinin artırılarak, takiplerin iyi yapılması ve sürekli bireysel destek verilmesiyle sigaranın bırakılmasının kolaylaştırılabileceği vurgulanmıştır.

Elde edilen kanıtların, hem erkeklerde hem de kadınlarda sigarayı bırakarak ve sigara dumanına maruz kalmayı engelleyerek koruyucu yaklaşımın değerli olduğunu desteklediği belirtilmiştir.

Çeviri:

**Dr. Burak Beşir Bulut, Prof. Dr. Sefa Resim
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı**

Erektile disfonksiyon tedavisinde partner tatmininin önemi

Yrd. Doç. Dr. Hicran Yıldız
Uludağ Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu

Erektile disfonksiyon cinsel aktivite doyumunu için yeterli ereksiyonu sağlama ve sürdürme yetersizliğidir. Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışmasında (Massachusetts Male Aging Study-MMAS) erektile disfonksiyon prevalansının 40-70 yaş arası erkeklerde %52 olduğu saptanmıştır (1). Ülkemizde Akkuş ve arkadaşları tarafından yapılan erektile disfonksiyon prevalans çalışmasında erektile disfonksiyon prevalansı %69.2 olarak bulunmuştur (2). Dünya çapında 100 milyon, Amerika Birleşik devletlerinde 30 milyon, Avustralya'da 1 milyon dolayında erkeğin değişik derecelerde erektile disfonksiyona sahip olduğu tahmin edilmektedir (3). Şu anda dünyada 152 milyon erkeğin ED deneyimlediği ve 2025 yılında dünya çapında toplam 322 milyona erkeğin cinsel disfonksiyon yaşayacağı tahmin edilmektedir (4).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar daha çok erektile disfonksiyon prevalansının ve ED'yi etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmalarda ileri yaş, sigara kullanımının, hipertansiyon ve obezite varlığının, total kolesterol yüksekliğinin, HDL düşüklüğünün, diyabet ve koroner arter hastalığı gibi kronik hastalıkların varlığının, cerrahi operasyonların, hastanın kullandığı ilaçların, depresyon gibi psikolojik durumların erektile disfonksiyonu etkilediği saptanmıştır (1,3,4,5,6,7,8,9). Son dönemlerde ise bu çalışmalara tedavi etkinliğinin belirlenmesi ve hasta izlemine ilişkin çalışmalar da eklenmiştir.

Günümüzde ED tedavisinin başarısı; ereksiyon sertliğinde artma, benlik saygısında ve kişinin cinsel açıdan kendine güvenmesinde artma, partner tatmininde artma olmak üzere üç parametre ile değerlendirilmektedir (11). Hasta açısından bu parametrelerden partner tatminin önemi daha fazladır. Çünkü, ED'li hasta için tedavinin temel amacı; partnerin cinsel yakınlık için motivasyonunun sağlanması, partnerinin cinsel birleşmeden tatmin ve memnuniyetinin algılanmasıdır (11).

Kadınların eş/partnerlerinde görülen ED'nun doğasını

ve nedenlerini algılayışı erkeğin tedavi arayışını ve tedaviye devamını etkilemektedir (12). ED'li erkeklerin tedaviye cesaretlendirilmesi ve ikna edilmesinde partnerin önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (11). Yapılan çalışmalarda cinsel sorunlarını eşleriyle konuşan erkeklerin oranının %58.1-%97 arasında değiştiği saptanmıştır (13,14). Auld ve Brock'un çalışmasında erkeklerin %97'si; Moreira ve ark.'nın çalışmasında erkeklerin %58.1'i; Barkin ve ark.'nın çalışmasında ED'li erkeklerin %71'i cinsel sorununu eş/partneriyle açıkça konuşabildiğini ifade etmiştir (13,14,15) Cinsel sorununu eşi ile tartışan ED'li erkeklerin %97'si eşinin kendisine cinsel sorunu konusunda anlayışlı davrandığını hissetmektedir (14).

ED'nin başarılı tedavisi kadın partnerin cinsel yaşam kalitesinde, cinsel fonksiyonlarında iyileşmeye (özellikle cinsel tatmin ve cinsel istekte artış) de neden olmaktadır (16,17,18,19,20). Goldstein ve arkadaşlarının çalışmasında vardenafil kullanan ED'li hastaların eşlerinde de kendileri tedavi görmemelerine rağmen eşlerinin vardenafil tedavisi sonrası cinsel istek, uyarılma, orgazm ve cinsel tatminde artış olduğu saptanmıştır (19). Morales ve ark tarafından yapılan bir çalışmada vardenafil ile tedavi edilen ED'li hastaların eşlerinin tedavi sonrası cinsel yaşam kalitesinde artış olduğu saptanmıştır (17). Ichikawa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sildenafille tedavi edilen ED'li hastaların tedavi sonrasında çalışmaya katılan eş/partnerlerin %66.7'sinde cinsel tatmininde artış olduğu saptanmıştır (16). Ancak, diğer taraftan Klotz ve arkadaşlarının çalışmasında ED tedavisini bırakan erkeklerin %23'ü PDE5 tedavisi almaya başladığı 6 aydan beri partnerlerinin kendilerine hiç cinsel ilgi göstermediğini bildirmişlerdir (21). Yapılan çalışmalarda kadın partnerlerin sildenafille tedavi edilmesinin yan etkileri konusunda duydukları anksiyete bu durumun nedeni olarak gösterilmektedir (16,21).

Yapılan yayınlarda ED tedavisinin başarısı ve devamı

nın sağlanması açısından eş/partnerin de tedaviye dahil edilmesi ve ED tedavisinin seçiminde eşin de tedavi tercihinin öğrenilmesi gerektiği belirtilmektedir (22,23). Conaglen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kadınların %15.6'sının eşlerinin sildenafil kullanmasını ve %79.2'sinin tadalafil kullanmasını tercih ettikleri belirtilmiştir. Aynı çalışmada tadalafil kullanımını tercih eden kadınların rahat, tatmin edici, daha uzun ömürlü cinsel deneyim nedeniyle, sildenafil kullanımını tercih edenlerin ise eşlerinin tatminindeki artış ve ilacın etkinliğine inanma

nedeniyle bu ilaçları tercih ettikleri saptanmıştır (23). Yine, bu ilaçlar konusunda olumsuz düşünceye sahip olan kadınların ilaçların güvenliği ve etkinliği konusundaki bilgi eksikliğinin giderilmesinin bu ilaçların kullanımını olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir (24).

Sonuç olarak; ED tedavisinin sürdürülmesi ve başarılı olması için ED'li hasta eşi ile birlikte değerlendirilmeli ve hastanın kendisiyle birlikte kadın partner de ED'de kullanılan tedavi seçenekleri, tedavi süreci, tedavinin yan etkileri ve izlemi konusunda bilgilendirilmelidir.

Kaynaklar:

- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. (1994). Impotence and its medical psychosocial correlates; results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 151:54-61.
- Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, Hattat H. (2002). Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *Eur Urol*, 41(3):298-304.
- Lowy MP. Erectile dysfunction in the Australian community, *MJA* 1999; 171:342-343
- Fisher WA, Meryn S, Sand M, Brandenburg U, Buvat J, Mendive J, Scott S, Taylor A, Torres LO. Communication about erectile dysfunction among men with erectile dysfunction, partners of men with erectile dysfunction, and physicians: The strike up a conversation study (Part 1). *JMHG* 2005; 2(1):64-78.
- Mannino DM, Kleven RM, Flanders WD. Cigarette smoking: an independent risk factor for impotence? *Am J Epidemiol* 1994; 140:1003-1008.
- Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2000; 163(2):460-463.
- Kantor J, Bilker WB, Glasser DB, Margolis DJ. Prevalence of erectile dysfunction and active depression: An analytic cross-sectional study of general medical patients. *Am J Epidemiol* 2002; 156:1035-1042.
- Goldstein I. The mutually reinforcing triad of depressive symptoms, cardiovascular disease, and erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 2000; 86(suppl):41-45.
- Turkistani IYA. Sexual dysfunction in Saudi depressed male patients. *Int J Psych Clin Pract* 2004; 8:101-107.
- Gülsün M, Naharcı I, Murat Pınar M, Ercan S, Bozkurt A. (2007). İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizmlı erkek olgular ile psikojen sertleşme bozukluğu olgularında beden algısı. *Türkiye'de Psikiyatri*, 9(3): 150-153.
- Dean J, De Boer BJ, Graziottin A, Hatzichristou D, Heaton J, Taylor A. Partner Satisfaction and Successful Treatment Outcomes for Men with Erectile Dysfunction (ED). *European Urology* 2006; 5: 779-785
- Fisher WA, Eardley I, McCabe M, Sand M. Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples II: association of female partner characteristics with male partner ED treatment seeking and phosphodiesterase type 5 inhibitor utilization. *J Sex Med*. 2009;6(11):3111-24.
- Auld RB, Brock GB. Sexuality and erectile dysfunction: Results of a national survey. *J Sex Reprod Med* 2002; 2 (2):50-54.
- Barkin J, Carrier S, Gajewski JB, Brock GB. Erectile function and male sexual satisfaction: A national survey. *Can J Sex Reprod Med* 2003; 3 (Suppl B): 10-14.
- Moreira ED, Hartmann U, Glasser DB, Gingell C. (2005). A population survey of sexual activity, sexual dysfunction and associated help-seeking behavior in middle-aged and older adults in Germany. *Eur J Med Res*, 10(10):434-443.
- Ichikawa T, Takao A, Manabe D, Saegusa M, Tanimoto R. The female partner's satisfaction with sildenafil citrate treatment of erectile dysfunction. *Int J Urol*. 2004;11(9):755-62
- Morales AM, Graziottin A, Jaoudé GB, Debruyne F, Buvat J, Beneke M, Neuser D. Improvement in sexual quality of life of the female partner following vardenafil treatment of men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med*. 2011;8(10):2831-40.
- McCabe MP, O'Connor EJ, Conaglen JV, Conaglen HM. The impact of oral ED medication on female partners' relationship satisfaction. *J Sex Med*. 2011;8(2):479-83.
- Goldstein I, Fisher WA, Sand M, Rosen RC, Mollen M, Brock G, Karlin G, Pommerville P, Bangerter K, Bandel TJ, Derogatis LR. Women's sexual function improves when partners are administered vardenafil for erectile dysfunction: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2005;2:819-32.
- Heiman JR, Talley DR, Bailen JL, Oskin TA, Rosenberg SJ, Pace CR, Creanga DL, Bavendam T. Sexual function and satisfaction in heterosexual couples when men are administered sildenafil citrate (Viagra) for erectile dysfunction: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 2007;114:437-47.
- Klotz T, Mathers M, Klotz R, Sommer F. Why do patients with erectile dysfunction abandon effective therapy with sildenafil (Viagra)? *Int J Impot Res* 2005;17:2-4.
- Dean J, Rubio-Aurioles E, McCabe M, Eardley I, Speakman M, Buvat J, de Tejada IS, Fisher W. Integrating partners into erectile dysfunction treatment: improving the sexual experience for the couple. *Int J Clin Pract*. 2008;62(1):127-33.
- Conaglen HM, Conaglen JV. Investigating women's preference for sildenafil or tadalafil use by their partners with erectile dysfunction: the partners' preference study. *J Sex Med*. 2008;5(5):1198-207.
- Mita K, Kakehashi M, Hasegawa Y, Inoue Y, Shigeta M, Matsubara A, Usui T. Lack of information underlies women's perceptions of erectile dysfunction (ED) drugs in Japan. *J Sex Med*. 2008;5(12):2808-15.

Vajinismus

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Gülüm

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Tarihçe ve Tanım

“Bin sekiz yüz elli yedi’nin Mayıs ayında 20 yıllık evli 45 yaşında bir kadını muayene etmek için çağırıldım. Kadının anamnezindeki kayda değer tek şey, çeyrek asırdır evli olmasına karşın bakire kalmasıydı. Benden önceki hekimler dilatatörlerle dilate etmeye çalışmışlar ancak yoğun acı duymasından dolayı başaramamışlar. Vajinal muayene yapmaya çalıştım fakat tamamlayamadım”. Bu ifadeler 1861 yılında doktor Sims (1) tarafından yayınlanan bir makalede geçmektedir. Vajinismus, kadının karşı koyma isteği olmamasına rağmen penis, parmak veya herhangi bir objenin vajinal girişinde yaşanan sürekli veya tekrarlayan zorlukları ifade etmekte kullanılır (2). Vajinismus aittir bir tanı kriteri olan “vajinal kas spazmı”nın santral rolünün uzun bir hikâyesi vardır. Vajinal kas spazmına ilk vurgu 1547 yılında yapılan “Kadınların hastalıkları” başlıklı çalışmada yapılmıştır (3). Bu çalışmada “daha önceden cinsel deneyimi olan bir kadın uyarılmış bile olsa vulvasını kasarak bakire algısına yol açabilir” cümlesi ile vajinal kas spazmına vurgu yapılmıştır. Huguier (1834) sendromu ilk tarifleyen araştırmacıdır (4) ve daha sonradan Sims (1861) bu sendroma “vajinismus” ismini vermiş ve vajinismus “cinsel ilişkiyi tamamen engelleyecek şekilde vajina ağzının istemsiz, spazmotik kapatılması” olarak tariflemiştir (1). Aslında Sims’in bu tarifi şimdiye kadar da fazla ilave bir katkı olmamıştır.

Vajinismuslu hastaların anamnezlerinde ciddi benzerlikler vardır. İlk, vajinal tampon kullanma sırasında duyulan ağrı ve zorluklardan bazı şeylerin ters gittiğini anlarlar. Jinekolojik muayene olmaktan korktuklarını fark ederler. Evliliklerinin ilk gecesinde zorluklar yaşarlar ve istemsiz pelvik kasılmalarından ve ağrı deneyimlerinden dolayı sıklıkla cinsel ilişkilerden kaçınırlar ve böylelikle normal bir evlilik sürecini sürdüremezler. Evlilik sonrası ilk haftalarda tedavi arayışları başlar, ancak aylar geçtikçe yinelenen faydasız farmakolojik, psikiyatrik ve cerrahi tedaviler sonrası umut-

ları azalır kendilerini ‘yetersiz’ veya ‘hilkat garibesi’ gibi hissetmeye başlarlar. Artık vajinismuslu birçok kadın için ‘normal’ olabilmek uzak bir hayal olmaya başlamıştır bile. Karı-koca birlikteliği bu dönemden sonra hastaların ‘bacı-kardeş’ veya ‘oda arkadaşı’ diye tanımladıkları birlikteliklere geçiş gösterecek ve boşanma artık ciddi bir şekilde korkulan ‘kaçınılmaz gelecek’ olarak durmaya başlayacaktır.

Farklı vajinismus türleri tariflenmiştir. Total vajinismuslu kadınlar herhangi bir objenin vajinal penetrasyonu tolere edemezken, parsiyel vajinismuslu kadınlar zorlanma ve ağrı ile de olsa penetrasyonu tolere edebilirler. Tablo yaşam boyu sürebilir (primer) veya cinsel yaşamın belli bir döneminden sonra (sekonder) ortaya çıkabilir (2). Olay belirli partnerlerle veya belirli durum ve ortamlarda ortaya çıkabileceği gibi (durumsal); partnerlerden ve ortamlardan bağımsızda (yaygın) olabilir. Vajinismus, hipertonic pelvik taban kaslarını, ağrıyı, anksiyeteyi ve penetrasyon güçlüğü kapsayan bir klinik sendromdur. Yani izole bir hastalık değildir ve bundan dolayı da tanı oldukça zordur (2). DSM-IV’de vajinismus, dispareni ile beraber cinsel ağrı bozukluğu olarak kategorize edildi ve vajinismus “vajinanın üçte birlik dış kısmında tekrarlayan veya kalıcı istemsiz spazmlar” olarak tanımlandı (5). Bu tanıma göre teşhis için ağrı şart değildir. Vajinismuslu kadınlar genellikle servikal tarama gibi sağlık taramalarından kaçınırlar. Vaka kontrollü çalışmalarda kontrasepsiyonların bazı çeşitlerini ve tamponları zorlukla kullandıkları rapor edilmiştir. Bu hastalar çoğunlukla ağrılı ve zor penetrasyondan dolayı cinsel ilişkiye girememe veya jinekolojik muayenelerde zorlandıkları için evlilik şartlarını yerine getirememeye şikâyeti ile aile hekimlerine başvururlar (2).

İnsidans Ve Etiyoloji

Vajinismus seksüel aktif çağdaki kadınlarda yaklaşık %1-7 oranında rapor edilmektedir (2). İsveç’te toplum

bazı bir çalışmada %9.3 ve Fas'ta ise %6.2 olarak rapor edildi (6,7). Bazı vajinismuslu kadınlar sorunlarını doktorları da dahil kimseyle paylaşmama eğiliminde oldukları için insidans daha da yüksek olabilir (8).

i- Vajinismusu tetikleyen psikolojik ve sosyal faktörler

Literatür tarandığında vajinismusun etiyolojisi ile ilgili definitif verilere çok fazla rastlanmamaktadır. Veriler daha çok anekdotal yapıdadır. Dindarlıkla vajinismus arasında ilişki görülmemekle birlikte vajinismuslu kadınlar genellikle vajinal penetrasyonun ağrıya, yaralanmaya ve kanamaya neden olacağına dair yanlış inançları ve düşünceleri olan ailelerden veya kültürlerden gelmektedir (9). Bazı kadınlarda vajinaların küçük olduğu ile ilgili korkular bazılarında ise gebe kalmak, çocuk doğurmak ve AIDS ile ilgili korkular vardır (9,10). Cinsellikten tikslenme vajinismusun gelişimi için önemli kabul edilmektedir. Bazı kadınlar sevimsiz ve kaba davranışlı sağlık çalışanları tarafından yapılan jinekolojik muayeneleri travmatik olarak değerlendirmişlerdir (2). Bazıları da cinsel ilişki veya çocuk doğurma sırasında acı verici deneyimlerle ilgili ürkütücü hikâyeler duymadan veya ailelerin yeterli cinsel eğitim vermemeleri nedeniyle etkilendiklerini ifade etmişlerdir (11). Birçok kadın cinsel istismar rapor etmiş olmalarına rağmen, istismarın rolü vajinismusta açık değildir. Vajinismus tanısı almış 89 kadın hastaya posta yoluyla gönderilen anket ile yapılan bir çalışmada vajinismusun ortaya çıkmasında cinsel ilişki ile ilgili yanlış ve negatif mesajların cinsel istismardan daha önemli olduğu rapor edildi (11). Vaka takdimlerinde anne-kız ilişkileri üzerine boşanmaların etkisi irdelendi ve bunun vajinismusla birlikteliklerine dikkat çekildi (2). Vajinismuslu kadınlarda cinsellikle ilgili negatif düşüncelere ve tiksinti duygusuna dispareni kadınlardan daha fazla rastlandığı bildirilmiştir (8). Cinsellikten tiksinti duygusu herhangi bir objeye vajinal temas veya penil penetrasyon ile istemsiz pelvik kas aktivitesiyle ortaya çıkan bir savunma refleksini tetikleyebilir.

ii- Vajinismusu tetikleyen organik faktörler:

Vajinanın giriş bölümünde ağrılı, hassas alanlar ile karakterize bir tablo olan vestibulodini, postmenapozal östrojen eksikliği, genital cerrahilere sekonder travma, himen anomalileri, genital sistem enfeksiyonları ve pelvik

Tablo 1: Ağrılı cinsel ilişki sebepleri

A- Yüzeysel ağrı
a) Cinsel uyarılma bozuklukları
b) Trikomoniyazis, herpes simpleks, kandidiyazisin neden olduğu vulvovajinitler
c) Atrofik vajinit
d) Liken sklerozus, liken planus veya simpleks kronikus gibi vulvar dermatozlar
e) İlaçlar veya radyoterapi
B- Derin ağrı
a) Endometriozis
b) Pelvik inflamatuvar hastalıklar

radyoterapi vajinal penetresyon toleransını zorlaştırabilir (Tablo 1). Cinsel uyarılma bozukluğu diyabetes mellitus, multiple skleroz veya spinal kord hasarlı kadınlarda sıklıkla görülen bir durumdur. Bu da yetersiz lubrikasyona, yetersiz vajinal kompliansa ve bunların sonucunda da ağrılı cinsel ilişkiye neden olabilir. Pelvik taban kasları indirekt olarak limbik sistem tarafından uyarılır. Bunun sonucunda da emosyonel olaylar potansiyel tetikleyicilerdir (12). Küçük popülasyonlu vaka-kontrollü bir çalışmada pelvik taban kasları elektromiyografi kullanılarak pudental sinir aktiviteleri değerlendirildi ve vajinismuslu kadınlarda nörofizyolojik anormal aktiviteler kaydedildi. Yazarlar buradan hareketle vajinismuslu kadınlarda santral sinir sistem değişiklikleri olabileceğini rapor ettiler (13).

Tanı

Süperfisyal dispareni ile vajinismusun klinik görünümü benzer olabileceğinden bu durum vajinismusun teşhisini zora sokabilir. İnsanlar arası ilişkileri ve travmatik cinsel deneyimleri de içeren detaylı medikal, psikososyal anamnez alınmalıdır. Psikososyal değerlendirme olarak hastanın cinsel bilgi düzeyi ve cinsel davranışlara karşı ortaya konulan aile tutumları sorgulanmalıdır. Ağrının, korkuların ve kaçınma tepkilerinin net bir tarifi yapılmalıdır. Vajinismuslu hastaların tamponla, parmakla, spektrumla, dilatatörle veya penisle penetrasyonu kesinlikle ağrısız olmadığı için kişinin vajinal penetrasyona isteksiz olması dispareniden ayırıcı tanısında önemlidir. Dispareni, Yunanca bir kelime olup "zor çiftleşme" anlamındadır. Orta dereceden ağır derecelere kadar değişik formlarda görülebilir. Ağrısı olmadan cinsel ilişkiye giremeyen kadın vajinismuslu olarak değerlendirilmelidir. Yanma duygusu ve ağrı günlerce sürebilir. Bazı vajinismuslu kadınlarda ise ilişki genellikle

imkânsızdır. Konforlu hiç bir cinsel ilişki olmama anamnezi primer vajinismusu disparoniden ayıran bir özelliktir. Sekonder vajinismuslu kadınlarda ise normal cinsel ilişki ve çocuk doğurma öyküsü vardır. Fakat enfeksiyon gibi herhangi bir tetikleyici hadise sonrası penetrasyon güçlükleri başlar. Vajinal penetrasyon problemi sadece vajinimusa has olmadığından dolayı bazı araştırmacılar vajinismusla disparoni ayırımını yapmanın mümkün olmadığını ifade etmişlerdir (14-17).

Vulvodini, vulvanın herhangi bir kısmının ağrılı olmasıdır. Bu durum vajinismusla ilişkili veya ilişkisiz olabilir. Vestibulodini (vulvar vestibülit), vestibülün ağrılı olmasıdır. Vajinismuslu kadının kendi kendine veya bir başkası tarafından genital muayene yapmaya hazır olup olmadığı belirlenmelidir. Bu, bazı durumlarda organik patolojiyi ekarte etmek için gereklidir. Genital muayene ile anksiyetenin derecesi belirlenebilir. İntroitus içerisine parmak insersiyonu ile pelvik taban kaslarının palpasyonu ağrı ve hassasiyetin derecesini ortaya çıkarabilir. Pelvik taban kasları levator ani ve koksigeustur. Ancak vajinimusta spazm yapan kasın hangisi olduğu ile ilgili bir fikir birliği yoktur. Yüzeysel elektromiyografi, vajinismus tanısında etkili olmadığından rutin kullanımda yeri yoktur. Vaka-kontrollü bir çalışmada vajinimusu olan veya olmayan kadınların pelvik taban kaslarının elektromiyografilerinde kasılma ve gevşeme yetenekleri açısından bir farklılık bulunmamıştır (15). Hastanın genital muayene veya cinsel ilişki sırasında ağrı derecesinin ve anksiyetesinin tespiti vajinimus tanısı açısından kas spazmının fizyolojik bulgularından daha önemli olarak görülmektedir.

Derecelendirme

Lamont, 1978'de hastanın anamnezi, tutumu ve jinekolojik muayenesine göre vajinismusu derecelendirmiştir. En hafif formu olarak derece 1, en ağır formu olarak ta derece 4 kabul edilmiştir (18).

Derece 1: Sıkı vajinal kaslar, ancak ikna ile jinekolojik muayeneye izin verecek vajinal relaksasyon mümkün.

Derece 2: Sıkı vajinal kaslar, vajinal relaksasyon yok ancak yine de jinekolojik muayene mümkün.

Derece 3: Hasta jinekolojik muayeneyi kalçalarını kaldırarak engelliyor.

Derece 4: Hasta jinekolojik muayeneyi kalçalarını kaldırarak, kasarak ve bacaklarını kapatarak engelliyor.

Bazı yazarlar (8,19,20) Lamont'un bu sınıflamasına derece 5'i de ilave etmektedir.

Derece 5: Ağlama, titreme, hiperventilasyon, çarpıntı, bulantı-kusmalarla masadan atlamak istemesi veya doktora saldırması.

Vaka kontrol çalışmaları göstermiştir ki vajinismus, vestibulodini ve disparoni aslında örtüşen klinik tablolardır ve bunları cinsel ağrı sendromu başlığı altında ele almakta fayda vardır (12).

Tedavi

Tedavi; eğitim, danışmanlık ve davranışsal egzersizlerden oluşur. Tedavi, kadının ve eşinin ihtiyaçlarına uygun olmalıdır. Kadının amacı penetratif ağrısız cinsel ilişki, tampon kullanımı veya ağrısız vajinal muayene olabilir. Doktor tedavi seçenekleri hakkında bilgi vermelidir. Aşamalı dilatatör kullanımını ilk tarifleyen 1861'de Sims'tir. Ağır olmayan formlarda pelvik taban kaslarının relaksasyonu ile yapılan Kegel ekzersizleri, psikoterapi, cinsel danışmanlık, davranış terapisi, hipnozterapi, grup tedavileri, vajinal kasları gevşetmek için fizik tedavi, pelvik taban gerginliğini azaltmak için biyofidbek, genellikle topikal anestezikler içeren kayganlaştırıcılar, anti-anksiyete ilaçları ve antidepresanlar kullanılabilir. Bu tedavilerin amacı hastayı dilatatör kullanacak aşamaya getirmektir. Derece 3-5 hastalar için dilatatörlerin kullanımı için ciddi zaman ve efor gerekmekte ve alınan mesafe neredeyse çoğu zaman minimal boyutlarda olmaktadır. Sıklıkla da dilatatör kutusunun kapağı bile açılmamaktadır. Vajinal penetrasyondan herhangi bir şekilde bu derece şiddetli kaçınmalar vajinismusu ileri düzeyde yaşayan hastaların aslında karakteristik özelliğidir. Bazı hastalar kendi kendilerine aşırı antidepresan kullanıp baygınlık derecesine gelerek cinsel ilişkiyi başarmaktadırlar. Eğer bu ilişki hamilelikle sonuçlanırsa da genellikle talepleri sezeryanla doğurmak olmaktadır. İntakt himene bağlı vajinismus nadir olmakla beraber tedavisinde himenektomi yapılabilir. Vestibüloktomi bazen son çare olarak yapılabilir. Vajinismus'ta botoks uygulamaları son yıllarda kullanılan tedavilerdendir (8,21).

Vajinismus, dünya seksüel aktif kadın nüfusunun %1-7'sini etkileyen bir sağlık sorunudur ve "tamamlanmamış evliliklerin" de en sık sebebidir. Bu kadar sık görülmesine rağmen birçok sağlık çalışanı da vajinismusun tanısı

ve tedavisine ne yazık ki yabancıdır. Tedavi ile ilgili bilgilerimize her geçen gün yenileri ilave olmaktadır. Ancak günümüzde hiçbir tedavi tek başına kür olma şansına

sahip değildir. Hastalığın derecesine göre uygun tedavi seçeneklerinden oluşan kombinasyonları sabır ve incelikle uygulamak yerinde olacaktır.

Kaynaklar:

1. Sims JS. On vaginismus. *Trans Obstet Soc Lond.* 1861; 3:356-367.
2. Crowley T, Goldmeier D, Hiller J. Diagnosing and managing vaginismus. *BMJ.* 2009; 338:225-229.
3. Trotula of Salerno. *The diseases of women* (W. Mason-Hohl, Trans.). Los Angeles: The Ward Ritchie Press.1940. (Original work published 1547)
4. Huguier, P. C. *Dissertation sur quelques points d'anatomie, de physiologie et de pathologie.* Medical thesis, 1834. Paris.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* Washington DC: APA, 2000.
6. Danielsson I, Sjöberg I, Stenlund H, Wikman M. Prevalence and incidence of prolonged and severe dyspareunia in women: results from a population study. *Scand J Public Health* 2003;31:113-8.
7. Kadri N, Mchichi Alami KH, Mchakra Tahiri S. Sexual dysfunction in women: population based epidemiological study. *Arch Women's Ment Health* 2002;5:59-63.
8. Pacik PT. Vaginismus: review of current concepts and treatment using botox injections, bupivacaine injections, and progressive dilation with the patient under anesthesia. *Aesthetic Plast Surg.* 2011;35(6):1160-4.
9. Reissing ED, Binik YM, Khalife S, Cohen D, Amsel R Etiological correlates of vaginismus: sexual and physical abuse, sexual knowledge, sexual self-schema, and relationship adjustment. *J Sex Marital Ther* 2003; 29:47-59.
10. Goldstein A, Pukall C, Goldstein I (eds). *Female sexual pain disorders*, 1st edn. Blackwell, 2009, New York.
11. Ward E, Ogden J. Experiencing vaginismus: sufferers' beliefs about causes and effects. *Sex Marital Ther* 1994;9:33-45.
12. Schultz W, Basson R, Binik Y, Eschenbach D, Wesselmann U, Van Lankveld J. Women's sexual pain and its management. *J Sex Med* 2005;2:301-16.
13. Frasson E, Graziottin A, Priori A, Dall'ora E, Didonè G, Garbin EL, et al. Central nervous system abnormalities in vaginismus. *Clin Neurophysiol* 2009;120:117-22.
14. de Kruiff ME, ter Kuile PTM, Weijnenborg PTM, van Lankveld J. Vaginismus and dyspareunia: is there a difference in clinical presentation? *J Psychosom Obstet Gynecol* 2000;21:149-155.
15. Engman M, Lindehammar H, Wijma B Surface electro- myography diagnostics in women with partial vaginismus with or without vulvar vestibulitis and in asymptomatic women. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2004; 25:281-294.
16. Binik YM. The DSM diagnostic criteria for vaginismus. *Arch Sex Behav.* 2010; 39(2):278-291.
17. Reissing Ed, Binik YM, Khalife S. Vaginal spasm, pain, and behavior: an empirical investigation of the diagnosis of vaginismus. *Arch Sex Behav* 2004; 33:5-17.
18. Lamont JA Vaginismus. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 633-636.
19. Pacik PT. Vaginismus: the Lamont classification revisited. Poster presentation at the ISSWSH Annual Meeting, 2011, Scottsdale.
20. Brin MF, Vapnek JM. Treatment of vaginismus with botulinum toxin injections. *Lancet.* 1997; 349:252-253.
21. Ferreira JR, Souza RP. Botulinum toxin for vaginismus treatment. *Pharmacology.* 2012;89(5-6):256-9.

Vajinismus: Artmış zarardan kaçınma ve ağrıyı felaketleştirme bilişleri

Borg C, Peters ML, Schultz WW, de Jong PJ.
The Journal of Sexual Medicine. 2012; 9(2): 558-67.

Amerika Psikiyatri Birliği'nin yayınladığı Mental Hastalıklar için Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı IV'de (DSM-IV) vajinismus seksüel ağrı bozuklukları başlığı altında tanımlanmıştır. Bu çalışmada ise vajinismus "kadının istemesine rağmen vajina içerisine penis/parmak/obje girmesinde sürekli olan bir zorluk durumu" tanım olarak benimsenmiştir. Doğum çağındaki kadınların % 0.5 – 1'inde vajinismus görüldüğü bildirilmiştir. Tanı için ağrı olmasının gerekli olmadığı halde; hastaların bir çoğu tipik olarak ağrıdan şikayet ederler ve jinekolojik muayene sırasında ağrı hissettiklerini bildirirler.

Son dönemlerdeki yayınlarda kronik kas-iskelet ağrılarında kullanılan korku-kaçınma prensibi modelinin aynı etki nedeni ile vajinismus tedavisinde de kullanılabileceği tartışılmaya başlamıştır. Kas iskelet sistemi ağrıları ile ilgili yapılmış çalışmalarda ağrıyı felaketleştirme (pain catastrophizing) ve korku-kaçınma (fear-avoidance) inançlarının ağrı semptomunun gelişmesine ve/veya devam etmesine neden olduğu bildirilmiştir.

Ağrıyı felaketleştirme ve vajinal penetrasyon sırasında ağrı meydana gelmesi; bireylerin ağrı uyaranlarına karşı hassas olmaları ile ilişkili olabilir ve bu durum zarardan kaçınma (harm avoidance) olarak ifade edilebilir. Zarardan kaçınma; daha önceden öğrenilmiş uyaranlara karşı ağrıyı veya meydana gelecek sonucu engellemek için ortaya koyulan yoğun bir cevap verme eğilimidir. Böylesi zarardan kaçınan bireylerin kişisel özellikleri tereddüt, karamsarlık, korkulu olmak, şüpheli kişilik, kararsızlıkla ilişkilidir. Mantıksal olarak ağrıdan kaçınma veya davranışsal kaçınma; felaketleştirilen ağrının rahatsızlığından koruyucu olabilir. Dolayısıyla zarardan kaçınma ve ağrıyı felaketleştirme düzeyi yüksek olan kadınlar vajinismus geliştirmeye daha eğilimli olabilir.

Araştırmacılar zarardan kaçınma ve ağrıyı felaketleştirmenin vajinismus hastalarına özgü olup olmadığını test etmek için çalışmalarına kontrol grubu olarak; hiçbir cinsel problem bildirmeyen hastalarla birlikte disparoni tanısı olan hastaları da almışlardır. Disparoni hastaları ile ilgili

daha önceden yapılan çalışmalarda ilişkiye özgü "ağrıyı felaketleştirme" bildirilmişken; ilişki haricindeki ağrılı durumlara karşı "ağrıyı felaketleştirme" ile ilgili anlamlı bulgulara rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı; vajinismuslu kadınlarda gerçekten yüksek "ağrıyı felaketleştirme" ve "zarardan kaçınma" özelliğinin bulunup bulunmadığını incelemek ve bu özelliklerin yaşam boyu vajinismusla mı sınırlı veya daha geniş anlamda cinsel ağrı bozuklukları ile mi ilişkili olduğunu araştırmaktır.

Bu çalışmada üç grup hasta incelenmiştir: Yaşam boyu vajinismus grubu (N=35, Ort. Yaş=28,4), Disparoni grubu (N=33, Ort. Yaş=26,7), Seksüel şikâyeti olmayan grup (N=54, Ort. Yaş=26,5). Bu üç gruptaki hastaların demografik verilerinin birbirine benzer olduğu saptanmıştır. Bu hastalara; zarardan kaçınma ölçeği olarak Cloninger'in üç boyutlu kişilik anketi ve ağrı felaketleştirme ölçeği uygulanmıştır.

Çalışma sonuçlarında vajinismuslu kadınların "ağrı felaketleştirme" ile ilgili düşünceleri diğer iki gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Vajinismuslu hastalarda "zarardan kaçınma" düzeyleri ise seksüel şikâyeti olmayan kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuşken; disparoni grubuna kıyaslandığında anlamlı olmayan bir yükseklik saptanmıştır. Her iki özelliğin (Zarardan Kaçınma, Ağrıyı Felaketleştirme) birlikte bulunmasının vajinismus varlığını öngörmeye geçerli olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak; bu çalışma yaşam boyu vajinismuslu olan kadınların "ağrıyı felaketleştirme" bilişleri ile iç içe geçmiş "zarardan kaçınma" eğilimleri olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar güncel vajinismus anlayışının sadeleşmesine yol açarak; mevcut tedavi seçeneklerine ışık tutabilir. Bununla birlikte; güncel vajinismus tedavisinde kullanılan cinsel yanlış bilişleri yeniden yapılandırma ve alıştırma tekniklerinin yerinde yaklaşımlar olduğunu düşündürmektedir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Necmettin Penbegül

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Metabolik sendromlu olan ve olmayan postmenopozal kadınlarda cinsel işlev bozukluğu prevalansı

Martelli V., Valisella S., Moscatiello S., Matteucci C., Lantadilla C., Costantino A. Et al
J Sex Med 2012;9:434-441

Menopoz hormonal, fiziksel, psikolojik ve sosyal faktörler ile ilişkili kompleks bir geçiş dönemidir. Yaşlanma ile birlikte, bu dönemde cinsel işlev modifikasyonları sonucunda cinsel işlev bozukluğu olabilir. Menopoz ve ilerleyen yaş ile birlikte, kan basıncı artışı, santral obezite, kilo alımı, aterojenik lipid değişiklikleri ve diyabet oluşumu kadın sağlığını etkiler. Bu değişikliklerin bir sonucu olarak, postmenopozal süreç metabolik sendrom riskindeki artışı beraberinde getirir.

Metabolik sendrom bozulmuş glukoz toleransı / diyabet, santral obezite, trigliserid yüksekliği, hipertansiyon, yüksek LDL ve düşük HDL düzeyleri ile karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. Prevalansı menopozal kadınlarda daha yüksektir.

Bu çalışmada, sağlıklı kontrol grubuna göre metabolik sendromlu kadınlarda cinsel işlev bozukluğu prevalansının ve kadın cinsel fonksiyon üzerine metabolik sendrom komponentlerinin etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya FSH> 50 IU/L, östradiol <20 pg/mL ve en az 1 yıl boyunca amenore olan kadınlar katılmıştır. Elli - 65 yaş arasındaki 208 gönüllü postmenopozal kadından anketleri doldurmaları istenmiştir. Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (FSFI) anketi, Kadın Cinsel Etkilenme Skalası (FSDS) ve Middlesex Hastanesi anketi 103 metabolik sendromlu ve 105 kontrol grubu postmenopozal hastaya uygulanmıştır. FSFI skoru<23 ve FSDS>15 olan hastalar cinsel işlev açısından disfonksiyonel olarak tanımlanmıştır. Her iki grupta da premenopozal, hormon replasman tedavisi alan, tedavi edilmemiş hipotirodizmi ve önemli komorbiditesi olan kadınlar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Hastalarda metabolik sendrom tanısında 2009 NCEP-ATP III

kriterleri (göbek çevresi > 88cm, kan basıncı > 130/85mmHg, glisemi > 100 mg/dL, trigliserid >150 mg/dL, HDL < 50 mg/dL) kullanılmıştır.

Çalışmada cinsel işlev bozukluğu olan kadınların prevalansı (FSFI < 23 ve FSDS skoru > 15 olan), metabolik sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (39/103 [37.9%] vs. 20/105 [19%], P= 0.003). Patolojik skor prevalansı metabolik sendromlu kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (71/103 [68.9%] vs. 43/105 [41%], P= 0.0005). Çalışma metabolik sendromlu kadınlarda cinsel istek (46/103 [44.7%] vs. 25/105 [34.1%], P= 0.0002), uyarılma (36/103 [37%] vs. 18/105 [17.1%], P= 0.0003), orgazm (41/103 [39.8%] vs. 20/105 [19%], P= 0.001), memnuniyet (38/103 [36.9%] vs. 16/105 [15.2%], P= 0.000009) ve ağrı (42/103 [40.8%] vs. 17/105 [16.2%], P < 0.0005) oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca çalışmada yüksek trigliserid düzeyinin metabolik sendromun diğer komponentlerine göre cinsel işlev bozukluğu ile daha ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada, metabolik sendromlu olan ve olmayan postmenopozal kadınlarda cinsel işlev bozukluğu ile ilgili kombine anketler ilk kez kullanılmıştır. Çalışma NCEP-ATP III kriterlerine göre tanımlanan metabolik sendrom ile kadın cinsel işlev bozukluğu arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. Çalışma verilerine göre yüksek trigliserid düzeyleri ile cinsel işlev bozukluğu riski arasında daha güçlü bir ilişki vardır.

Çeviri:

Dr. Görkem Akça, Yrd. Doç. Dr. Orhan Ünal Zorba
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Fertilite tedavisi gören kadınlarda dispareni ve cinsel fonksiyon bozukluğu

Frukawa A.P., Patton P.E., Amato P., Li H., Leclair C.M.
Fertility and sterility 2012 sep 5. [epub ahead of print]

Hakkında son yıllarda çok sayıda çalışma yapılan kadın cinsel fonksiyon bozukluğu 2000 yılında dört kategoriye ayrılmış: cinsel istek, uyarılma, orgazm ve cinsel ağrı. Dispareni; penil-vajinal birleşme veya penisin vajinaya girişi ile oluşan tekrarlayan veya kalıcı olan cinsel ağrıdır. Dispareni'nin medikal, duygusal ve davranışsal birçok nedeni vardır. Fertilite tedavisi gören kadınlar, bu dönemi hayatlarının en stresli zamanı olarak belirtmektedir. Bu kadınlarda depresyon, anksiyete, cinsel fonksiyon bozukluğu, kötü evlilik ilişkisi ve düşük yaşam kalitesi, kontrol grubundakilere göre daha sık görülmektedir. Bu çalışmanın amacının infertillerde dispareni prevalansını ve etkisini kontrol grubu ile karşılaştırmak ve cinsel fonksiyon bozukluğu ve depresyon için standardize edilmiş araçlar kullanarak infertilite ve kadın cinsel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi tespit etmek olduğu belirtilmiştir.

Ocak 2010 ile Mayıs 2011 arasında pre-menapozal, gebe olmayan 18-45 yaş arası yıllık muayene (kontrol grubu) ve infertilite tedavisi (çalışma grubu) için başvuran kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. İnfertilite; 35 yaşından büyüklerde ve şiddetli erkek faktörü, tubal faktör veya tanımlanmış yumurtlama fonksiyon bozukluğu gibi bilinen risk faktörü olanlarda 6 ay, diğerlerinde 12 ay gebe kalamamak olarak tanımlanmıştır. Kadın cinsel fonksiyon sorgulama indeksi (fsfi) ve hasta sağlığı anket formu (phq-9) kullanılmış. FSFI için, 26.55 ve daha düşük skorlar cinsel fonksiyon bozukluğu için risk altında olarak kabul edilmiştir. Phq-9 için, 10'un üzerindeki skorların orta veya ciddi depresyon için risk altında olduğu kabul edilmiş idi. Dispareni, hastanın en az 6 aylık ağrılı ilişki olduğunu belirtmesi olarak tanımlanmıştır.

Yetmişbeş infertil, 210 kontrol olmak üzere toplam 285 hasta incelenmiş. Yaş, ırk, eğitim düzeyi, gelir, mevcut partnerle birlikte olunan zaman ve phq-9 skoruna göre depresyon durumu her iki grupta benzer bulunmuştur. Kontrol grubuna göre, infertilite grubunda daha fazla kadı-

nın evli olduğu bulunmuş (%58.6, %86.7). Phq-9 skorlarının orta veya ciddi depresyon açısından anlamlı farklılık göstermediği; hem dispareni (%30.7 - %37.6) hem de cinsel fonksiyon bozukluğunun (%37.3 - %31.9), infertilite ve kontrol grubunda benzer olduğu saptanmıştır. FSFI skoru toplam ve özgün sınıflamaya göre hesaplanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark tespit edilememiş, infertilite grubunda cinsel tatmin düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayacak düzeyde hafif yüksek bulunmuştur. Dispareni veya cinsel fonksiyon bozukluğu ile infertilite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Tüm hastalardan cinsel ilişki sıklığını belirtmeleri istenildiğinde, haftada birden daha fazla ilişkiye giren kadınların oranı infertilite grubundaki kadınlarda %73 iken, kontrol grubunda %51.4 olarak saptanmıştır. Ağrının cinsellik üzerine etkisini belirlemek için değerlendirilen parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilememiştir.

Elde edilen bulguların, infertil grupta dispareni sıklığının daha fazla olduğu hipotezlerini desteklemediği gözlenmiştir. FSFI'nin dispareni ile ilgili sadece 3 soru içerdiği ve infertillerde dispareni hakkında sınırlı bilginin mevcut olmasından dolayı, FSFI ile tespit edilen cinsel fonksiyon bozukluğu ile dispareniyi birbirinden ayrı tuttukları belirtilmiş. Her ne kadar eksiklikleri olsa da daha önceki birçok çalışmada cinsel fonksiyon bozukluğu ve depresyon oranlarının infertillerde daha sık bulunduğu vurgu yapılmış ve bu açıdan kendi sonuçlarının şaşırtıcı olduğu belirtilmiştir. İlişkiye girme sıklığının infertil grupta daha sık olmasının sürpriz olmadığı, çünkü bu eylemin üreme amacıyla yapılmasına bağlı olduğu bildirilmiştir. Çiftlerin ortak olan gebelik amaçlarının, güçlü bir duygusal birliktelik oluşturmakta olduğu ve ilişkideki tatmin düzeyini arttırdığı ileri sürülmüş. Hem infertil hem de kontrol grubunda dispareni sık olarak bulunmuştur. Bunun nedeninin demografik özellikler nedeniyle olabileceği belirtilmiş. İnfertilite ve kontrol grubunun eğitim düzeyinin yüksek olduğu ve eko-

nomik olarak varlıklı olmasının bir etken olabileceğine işaret edilerek, bu yüksek oranların nedeninin bu çalışmada kültürel, dini, sosyal ve psikolojik faktörlerin göz önünde bulundurulmamasıyla açıklanabileceği bildirilmiştir.

Çeviri:

Dr. Burak Beşir Bulut, Prof. Dr. Sefa Resim
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı