

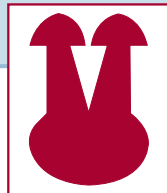
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Eylül 2005

Sayı 22



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 80280 Gayrettepe, İstanbul
Tel: 0212 288 50 99
Faks: 0212 288 50 98
E-posta: androloji@androloji.org.tr
Web: www.androloji.org.tr

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Doç. Dr. Selahattin Çayan

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Uz. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR

Uz. Dr. Ertan Sakallı

YÖNETİM KURULU

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



Doç. Dr. Selahattin Çayan



Uz. Dr. Memduh Aydın



Uz. Dr. Ertan Sakallı

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Ejakülasyon Prekoks



Prof. Dr. Ahmet Metin



Doç. Dr. Haluk Erol

Rekonstrüktif Cerrahi



Prof. Dr. Erdal Apaydın

ED ve Farmakoterapisi



Uz. Dr. Ertan Sakallı



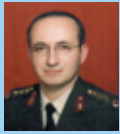
Uz. Dr. Melih Beysel

Psikolojik ED



Doç. Dr. Doğan Şahin

Yaşlılık ve Cinsellik



Prof. Dr. Yaşar Özgök



Doç. Dr. Ali Atan



Uz. Dr. Önder Cangüven

Temel Araştırma



Doç. Dr. Emin Özbek



Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan



Doç. Dr. Mustafa Faruk Usta

INFERTİLİTE

Varikozel



Doç. Dr. Selahittin Çayan



Uz. Dr. Necati Gürbüz

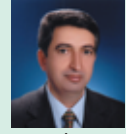


Doç. Dr. Turhan Çaşkurlu



Uz. Dr. Ayhan Karabulut

Endokrinoloji



Doç. Dr. İsa Özbe

Yardımla Üreme Teknikleri



Prof. Dr. Kaan Aydos



Doç. Dr. Barış Altay



Uz. Dr. Lütfi Tunç



Uz. Dr. A. Arman Özdemir



Yard. Doç. Dr. Mehmet Turgut

Genetik



Doç. Dr. Murat Şamlı

Obstrüktif İnfertilite

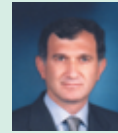


Doç. Dr. Hamdi Özkara



Doç. Dr. İrfan Orhan

Kadın İnfertilitesi



Prof. Dr. Cihat Ünlü

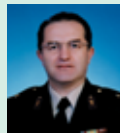


Doç. Dr. Erkut Attar

Pediatrik Androloji



Doç. Dr. Tarkan Soygur



Yard. Doç. Dr. Kenan Karademir

Androloji Laboratuvarı



Yard. Doç. Dr. Engin Kandıralı



Kim. Gülşen Aktan

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI



Yard. Doç. Dr. Sezgin Güvel



Doç. Dr. Ercan Yeni



Doç. Dr. Bülent Alıcı



Yard. Doç. Dr. Abdullah Armağan

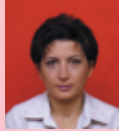
Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Cerrahi Hastalıklar



MSc. Dilek Aygin

Kardiyolojik Hastalıklar



MSc. Hicran Yıldız

Psikiyatri



Doç. Dr. Sevim Buzlu



MSc. Leyla Küçük

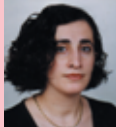
Kadın Hastalıkları ve Doğum



Prof. Dr. Hediye Aslan



Prof. Dr. Nuran Kömürcü



Doç. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji

Diyabet



Prof. Dr. Rukiye Pınar



Yard. Doç. Dr. Şeyda Özcan

Nöroloji



MSc. Zeynep Kurtuluş

Onkolojik Hastalıklar



Yard. Doç. Dr. Gülbeyaz Can



MSc. Birsan Küçük Dikencik

Ergen Cinselliği ve Cinsel Eğitim



MSc. Tülay Yılmaz

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ



Doç. Dr. Murad Başar

BİR PORTRE



Uz. Dr. Memduh Aydın

Yayıncı
Yerküre Tanıtım ve
Yayıncılık Hizmetleri A.Ş.

Sıracevizler Cad. 43/3
Şişli 34381 İstanbul

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

Baskı
Lebib Yalkın Yayınları ve
Basım İşleri A.Ş.

Oto Sanayii Barbaros Cad. No: 78
4. Levent 34396 İstanbul
Tel : (0212) 282 39 00
Faks : (0212) 280 99 34

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

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

MALPRAKTİS YASASI NEDENİYLE TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ’NİN UYGULAMALARI:

Dünya Tıp Birliği, (WMA) Helsinki bildirgesi, yürürlükte olan T.C Sağlık Bakanlığı Hasta Hakları Yönetmeliği (RG 1.8.1998, 234208), Türk Tabipler Birliği “Meslek Etiği Kuralları” ve ayrıca TBMM’de yeni kabul edilen “Malpraktis yasası”na göre; uygulanacak herhangi bir tıbbi girişimin etik ve hukuksal açıdan savunulabilir olması için, hastadan mutlaka “onam” (rıza) alınması gerekmektedir. Onamın hastanın aydınlatılması sonrasında alınmış ve belgelenmiş olması, hekimin daha sonra önemli etik ve hukuksal sorunlarla karşılaşmasını engelleyecek en önemli desteği olacaktır. Hastanın hayatını riske sokacak tıbbi yöntem ve girişimler için alınacak izin yazılı olması şarttır.

Türk Androloji Derneği, androloji ile uğraşan hekimlerin ve üyelerinin etik ve hukuksal haklarının korunması için hekimlere dağıtılmak üzere androloji ile ilgili hastalıkların herbirinin tedavisi hakkında hastalar için hazırlanan “Aydınlatılmış Onam Belgesi” çalışmalarını başlatmıştır. Aydınlatılmış Onam Belgesi;

Sirkumsizyon (sünnet),varikosel, hidrosel,spermatosel, kriptorşidizm (orşiopeksi, orşiektomi, testis torsiyonu (detorsiyon, fiksasyon, orşiektomi), hipospadias, epispadias, mesane boynu rekonstrüksiyonu, vazektomi, testis biyopsisi, obstrüktif infertilite cerrahi tedavisi (mikrocerrahi vazovazostomi, epididimo-vazostomi vs, üreme yolundan IC-SI için sperm elde etme (testis, epididim, vaz deferens, seminal vezikül, tüm teknikler), anejakülasyon tedavisi (penil vibratör, elektroejakülasyon), doğumsal penil kurvatür cerrahileri (nesbit, plikasyon, intrakavernozal injeksiyon (+ penil renkli doppler US, kavernoziyografi, kavernoziyometri), kromotubasyon, vazografi, seminal vazografi, TUR-ED, peyronie hastalığı tedavisi (injeksiyon, cerrahi vs.), penil protez implantasyonu, priapizm tedavisi (drenaj, şant cerrahileri),penil vasküler cerrahiler (arteriyel, venöz yetmezlik), testis protez implantasyonu, üretra hastalıkları, BPH-endoskopik tedavileri, BPH’nın açık cerrahi tedavisi ve cinsellik, interseks, penis rekonstrüksiyonu, penis uzatma, prostat kanseri tedavisi ve cinsellik (tüm medikal ve cerrahi tedavileri içeren) konularında hazırlanacaktır. Meslektaşlarımızın androloji uygulamalarında yasal haklarını korumak için başlatılan bu çalışma, otuza yakın üroloğun katkısıyla oluşturulacaktır. Ayrıca 5271 sayılı Ceza Muhakemesi Kanunu uyarınca, Türk Tabipleri Birliği’ne yargı adalet komisyonlarında görev yapacak dört kişilik bir isim listesi bildirilmiştir.

Türk Androloji Derneği, yukarıdaki katkılarının dışında ülke çapında androloji alanında “mediko-legal” tıbbi hukuksal sorunlarla karşılaşan meslektaşlarına her açıdan desteğe hazırdır...

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

Bölüm Editörleri	..II
Yazım Kuralları	..IV
Başkandan Mesaj	..V
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e	
Androjenlerin penis üzerindeki etkileri Doç. Dr. M. Murad Başar	..185
Erkek ve kadında cinsel siklus döngüsü Dr. Kadir Önem, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu	..188
Nitrik oksit ve penil erektil fonksiyon Yrd. Doç. Dr. Bekir Süha Parlaktaş	..192
2005 yılında penil protezler ve pratik bilgiler Prof. Dr. Ahmet Metin, Doç. Dr. Önder Kayıgil	..194
Nanotıp ve biomateryaller: Androlojide olası kullanım alanları Op. Dr. Fehmi Narter	..197
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i	
Peyronie hastalarında penil anomali tipi ve penil vasküler durum arasındaki ilişki Çeviri: Op. Dr. Metin Öztürk, Doç. Dr. M. İhsan Karaman	..201
ED ve Testosteron Çeviri: Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan	..202
Hipogonadal erkeklerde prostat kanseri için küratif radikal prostatektomi sonrası androjen replasmanı Çeviri: Doç. Dr. Ali Atan, Dr. Altuğ Tuncel	..203
Erektil disfonksiyonlu hastalarda plazma transforming growth factor-β1 düzeyi Çeviri: Arş. Gör. Dr. Devrim Tuğlu, Doç. Dr. M. Murad Başar	..205
Sildenafille cevapsız olgular: Hemodinamik ve morfolometrik çalışmalar Çeviri: Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Yard. Doç. Dr. İlker Akyol	..207
Radikal retropubik prostatektomi sonrası sildenafil intrakorporeal düz kası korur Çeviri: Op. Dr. Murat Çakan	..208
Tadalafil ile tedavi gören hastalarda cinsel aktivitenin değerlendirilmesi: Randomize prospektif plasebo kontrollü bir çalışma Çeviri: Dr. Ege Can Şerefoğlu, Dr. Efe Önen	..209
Erken boşalmanın farmakolojik tedavisi için kılavuzlar Çeviri: Araş. Gör. Dr. Abdülkadir Pektaş, Doç. Dr. Haluk Erol	..211
Asyalı kentli popülasyonda 40-80 yaşları arasında seksüel davranış, disfonksiyon ve yardım arama paternleri Çeviri: Dr. İlter Yenidede, Dr. Derya Sarıkaya	..212
İNFERTİLİTE	
D e r l e m e	
Her hücre gibi spermatozoanın da bir metabolizması vardır! Prof. Dr. Kaan Aydos	..213
Akrozom reaksiyonu Doç. Dr. Barış Altay	..217
Leydig hücre hipoplazisi/aplazisi: Bir olgu nedeniyle literatürün gözden geçirilmesi Doç. Dr. İsa Özbey	..220
Çocuklarda akut skrotum Ar. Gör. Dr. Evren Süer	..223
K o n g r e İ z l e n i m l e r i	
AUA izlenimleri: İnfertilite & seksüel fonksiyon/ disfonksiyon Op. Dr. Kaan Özdedeli	..226
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i	
Obstrüktif azoospermili hastalarda rastlanan intravazal "diş macunu" benzeri madde spermden değil vazal epitelden kaynaklanır Çeviri: Dr. Volkan İzol, Yard. Doç. Dr. İ. Atilla Ardoğan	..229

Vazektomi reversal cerrahisinde farklı uygulamalar: Uygulayan ürologlar arasında yapılan bir anketin sonuçları Çeviri: Prof. Dr. Hayrettin Şahin	231
Vazektominin, spermatogenez ve ICSI ile kombine edilmiş testiküler sperm ekstraksiyonu sonrası fertilite kazancına olan etkisi Çeviri: Dr. İyimser Üre	233
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI	234
KONGRE TAKVİMİ	235
İNFERTİLİTE'NİN DEVAMI	
Konjenital bilateral vaz deferens eksikliği (CBAVD) bulunan türk hastalarda CFTR gen mutasyon analizleri Çeviri: Araş. Gör. Dr. Didem Dayangaç	236
Azoospermi tanısı santrifüj gücüne bağlıdır Çeviri: Uz. Dr. İlker Özdemir	240
Nonobstruktif azospermide flow sitometri ile seminal haploid hücre taraması: TESE için bir iyi belirleyici Çeviri: Doç. Dr. Bilal Gümüş	241
Ebeveynlerin sigara içme alışkanlıkları: Spermatozoa ve preimplantasyon embriyolarında erkek/kadın oranı Çeviri: Op. Dr. Ali Ayyıldız	242
Üniversitelere bağlı erkek infertilite merkezlerindeki, erkek hipogonadotropik hipogonadizminde gonadotropin tedavisinin sonuçları: 30 yıllık retrospektif bir çalışma Çeviri: Doç. Dr. Ali Atan, Dr. Altuğ Tuncel, Dr. Kemal Ener	244
Çevresel etkenlere bağlı endokrin hasarın klinik görüntüsü Çeviri: Op. Dr. A. Arman Özdemir	246
Mikrocerrahi varikosektominin insan sperm DNA bütünlüğüne yararlı etkisi Çeviri: Dr. Aydın Erkul, Yard. Doç. Dr. Mehmet Turgut	248
Retrograd ejakülasyonun a1-adrenerjik agonist metoksamin ile başarılı tedavisi: Olgu çalışması Çeviri: Yard. Doç. Dr. Cavit Can	250
Diz üstü bilgisayar kullanıcılarında skrotum ısısında artış Çeviri: Doç. Dr. M. Murad Başar	251
BİR PORTRİ	252
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu Dr. İbrahim Oğuzülgen, Doç. Dr. Levent Peşkirioğlu	253
Kronik vulvar ağrı Doç. Dr. Ercan Yeni	258
Kadınlarda orgazmın kültürel ve psikososyal boyutu Yard. Doç. Dr. Ümran Yeşiltepe Oskay	261
Cinsel işlev bozukluklarında ne yapıyoruz? Ne yapmalıyız? Öğr. Gör. Dilek Aygün, Doç. Dr. Fatma Eti Aslan	264
Y a y ı n Sistemik tedavi alan meme kanserli kadınlarda cinsel fonksiyonların değerlendirilmesi Gülbeyaz Can, Zehra Durna, Adnan Aydiner, Pınar Saip, Ateş Kadioğlu	268
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Seksüel disfonksiyonlu kadınlarda seksüel stimülasyon öncesi ve sonrası genital dupleks Doppler ultrasonografi: Gri skala, volümetrik ve hemodinamik bulgular Çeviri: Yard. Doç. Dr. Sezgin Güvel	272
Pudental sinir bütünlüğünün kadın cinsel fonksiyonundaki rolünün noninvaziv teknikler ile değerlendirilmesi Çeviri: Dr. Reşit Gören	273
Metabolik sendrom: Kadında seksüel disfonksiyonun bir nedeni Çeviri: Uz. Dr. Halil Çiftçi	275
Libido kaybı olan sağlıklı premenopozal kadınlarda androjenlerin durumu Çeviri: Dr. Alper Özorak, Yard. Doç. Dr. Abdullah Armağan	276

Androjenlerin penis üzerindeki etkileri

Doç. Dr. M. Murad Başar

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Hipotalamustan gelen uyarılar ile anterior hipofizden salınan Luteinize edici hormon (LH) testiste Leydig hücrelerinden steriod yapıda bir hormon olan testosteronun sentez ve sekresyonunu sağlar (1). Testosteron karaciğerde konjugasyon ve oksidasyon ile inaktive olurken, hedef dokularda aktif metabolitleri olan Dihidrotestosteron (DHT) ve Östradiol (E2) çevrilir (1,2). Steroid yapıdaki bu hormonlar vücuttaki pek çok dokunun gerek embriyonel hayatta gerekse daha sonraki dönemlerde farklılaşması ve gelişiminde önemli rol oynarlar (3–5). Hormonların bu etkileri Tablo-1’de gösterilmiştir.

Testosteron kendisi seksüel farklılaşma, maskülinizasyon,

oluşmaya başlar. Eğer, embriyonal genetik yapıda Y kromozomu var ve bu nedenle gonadal farklılaşma testis yönünde ise 8. haftada Sertoli ve Leydig hücreleri oluşur. Sertoli hücrelerinden salınan Müllerien Kanal İnhibe Edici Faktör (MİF) aracılığı ile parametonefrik kanallar farklılaşırken, Leydig hücrelerinden salınan testosteron aracılığı ile mezonefrik kanal uyarılır ve erkek genital yapı gelişmeye başlar. Testosteronun DHT’a dönüşümü ile dış genital organlar uyarılır (1,9).

Androjenler hücre içine girdikten sonra reseptörleri ile birleşerek Androjen-Reseptör (AR) kompleksi oluştururlar ve hücre içinde etkilerini gösterirler (8). Yapılan çalışma-

Tablo 1. Steroid yapıdaki hormonların hedef dokular üzerindeki etkileri ve bu etkiyi ortaya çıkaran steriod hormon türü.

Hedef Doku	Etki	Steroid
Wolf kanalı	Büyüme ve farklılaşmanın uyarılması	Testosteron
Eksternal genitalya	Maskülenizasyon ve büyüme	DHT
Urogenital sinus	Maskülenizasyon ve büyüme	DHT
Kemik	Epifizlerin kapanması ve anabolik etki	Östradiol ve testosteron
Larinks	Vokal kordların uzunlamasına büyümesi	Testosteron ve DHT
Deri	Sebum üretimi, kıl foliküllerinin büyümesi, androjenik alopesi	DHT
Böbrekler	Eritropoetin üretimi	Testosteron/DHT
Karaciğer	Enzim üretimi ve protein sentezi	Testosteron ve DHT
Kas	Anabolik etki	Testosteron
Kemik iliği	Eritropoezis	Testosteron/DHT
Testis	Spermatogenezis	DHT ve östradiol
Prostat	Büyüme ve fonksiyon	DHT ve östradiol
Göğüs	Büyümenin inhibisyonu	Testosteron ve DHT
Hipofiz	GnRH sekresyonunda negatif geri kontrol	Testosteron/DHT
Hipotalamus	GnRH sekresyonunda negatif geri kontrol	DHT
Beyin	Psikotropik etkiler	Testosteron/DHT/Östradiol

kemik yapı ve kemik iliği gelişimi, eritropoetin salınımı, psikotrofik fonksiyon ve potens-libido üzerine etki gösterirken; DHT seksüel farklılaşma, saç uzaması, sebum üretimi ve prostat dokusunun gelişimi üzerine etki etmektedir (3,6,7).

Androjenlerin fetal ve prepubertal dönemde erkek seksüel organlarının gelişimi ve farklılaşması üzerine olan etkileri net olarak bilinmemektedir. Bu dönemde penil dokuda yüksek oranda androjen reseptörü bulunmaktadır (1,8). İntrauterin 6. haftada proliferen olan çöлом epiteli içine göç eden primordiyal germ hücreleri ile gonadal doku

larda AR’lerin fetal peniste cilt, prepsiyum, üretra, korpus kavernozum ve korpus spongiozum stromal hücreleri ve glansda bulunduğu gösterilmiştir (10, 11). AR’lerin peniste özellikle dorsal uretral tabana karşılık, ventral bölgede daha yoğundur. Yine 5 α reduktaz-II aktivitesi de bu bölgede daha fazladır. AR’lerinin bu farklı lokalizasyonu üretra ve penil şaftın oluşumunda ve üretranın ventral füzyonunda önemli rol oynar (11,12).

Ratlarda yapılan bir çalışmada immatür fallusda fazla miktarda bulunan AR sayısının yaşla birlikte azaldığı orta-

ya konulmuştur (13). Bu bulgunun insanlardaki yansıması puberte sonrası penil büyümenin durması şeklinde kendini göstermektedir. AR'de izlenen bu azalma penisin reseptörü yoğun içeren tüm yapılarında (korpus kaverno- zum ve spongiozum, penis cildi, üretra ve glans penis) olmaktadır (14,15).

AR düzeyleri çeşitli hasta gruplarında da değerlendirilmiştir. Godec ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada erektil disfonksiyon nedeni ile penil cerrahi uygulanan hastalar- dan alınan kavernoza dokü örneklerinde AR oranını düşük olarak bulmuşlardır (16). Schultheiss ve arkadaşları ise, pe- nil deviasyon nedeni ile cerrahi uygulanan potent erkekler ile transeksüalite ameliyatı nedeni ile penektomi yapılan hastalarda kavernoza doküda AR ve östrojen reseptör (ER) oranlarını karşılaştırmış ve penil deviasyon ameliyatı uygu- lanan erkek hastalarda AR oranını % 74,9, ER oranını %11 olarak saptamışlardır (17). Bu reseptör oranları diğer grup- ta sırası ile % 63,5 ve % 21,2 olarak tespit edilmiştir.

Androjenlerin kavernoza dokü üzerindeki etkilerini değerlendiren pek çok çalışma vardır. Bu çalışmalar ge- nelde kastre edilmiş hayvanlarda kavernoza doküda orta- ya çıkan değişikliklerin değerlendirilmesi ve androjen rep- lasman tedavisi ile ortaya çıkan değişikliklerin izlenmesi şeklinde düzenlenmiştir (13,14,18).

Ereksiyon üzerine androjenlerin etkisi uzun yıllar tartış- ma konusu olmuştur. Bazı hipogonadal erkeklerde normal ereksiyonların izlenmesi, ereksiyon için androjenlerin ge- rekli olmadığı düşüncesine neden olmakla birlikte hipogo- nadal erkelerde NPT kaydı ile gece ereksiyonlarında azal- ma olduğu ve androjen replasman tedavisi ile bunların normale döndüğü gösteren aksi yönde çalışmalarda vardır (19-21). Becker ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, ereksiyon sırasında plazma ve kavernoza doküda testos- teron düzeyi değişikliklerini incelenmişlerdir (22). Bu çalış- mada ereksiyonun farklı evrelerinde kavernoza doküdan alınan kan örneklerindeki testosteron düzeyi eş zamanlı olarak brakial venden alınan kan örneğinde ölçülen plazma testosteron düzeyini karşılaştırılmıştır. Flak evrede plazma testosteron düzeyi penil kandan daha yüksek olarak ölçül- müş; tümesans dönemi ile plazma ve penil testosteron düzeyi eşitlenmiştir. Rijid ereksiyon safhasında ise penil testosteron düzeyi plazma düzeyinden daha fazla bulun- muş ve bu yükseklik detümesans sonrasında da devam et- miştir. Aynı araştırmacılar benzer çalışmayı erektil disfonk- siyonu olan erkek hastalar üzerinde de yapmışlar ve tüme- sans sırasında izlenen penil testosteron düzeyi artışının plazma testosteron düzeyine kadar yükselmediği ve son-

raki dönemde de penil testosteron düzeyinin plazma tes- tosteron düzeyinden düşük olduğunu saptamışlardır (23).

Ereksiyonun moleküler fizyolojisinin net olarak ortaya konulması androjenlerin bu mekanizma üzerindeki önem- li etkilerini de ortaya koymuştur. Bu konuda yapılmış ça-lışmalarda, kavernoza ve dorsal sinirlerde Nitrik Oksit Sentaz (NOS) içeren lif sayısı kastreasyon yapılmış ratlarda kontrol grubu ve androjen replasman tedavisi alanlara oranla daha az olarak bulunmuştur (24). Bu bulgular sonu- cunda, testosteronun NO yolağının düzenlemesinde rol oynadığı ve testosteron yokluğunda NO üretimi ve aktivi- tesinin azaldığını ileri sürülmüştür. Benzer şekilde Reilly ve arkadaşları da kavernoza doküda NOS gen ekspresyo- nu kastre ratlarda daha düşük düzeyde saptamışlardır (25). Bununla birlikte, bu konuda aksi görüş belirten çalış- malar da vardır ve bu araştırmalarda androjenlerin NOS aktivitesi üzerine etkisi olmadığı ileri sürülmüştür (26-28). Ancak, bu konuda son olarak yapılan bir çalışmada, kastre edilmiş deneklerde korpus kavernoza doküda nNOS ve eNOS aktivitesinin azaldığı, androjen replasman tedavisi sonrasında ise artış gösterdiği gösterilmiştir (29) Park ve arkadaşları ise bu değişikliklere etkinin DHT'da testoste- rondon daha fazla olduğunu göstermiştir (30).

Androjenler sadece NO sistemi üzerine değil, adre- nerjik sistem üzerine de etkilidirler ve kastre deneklerde α -adrenerjik uyarıma olan duyarlılık artmış olarak bulun- muştur (31).

Androjenlerin bu etkileri kavernoza düz kas aktivitesi ve ereksiyon işlevli üzerinde rol oynamaktadır. Özellikle artmış sempatik tonus nedeni ile kastre edilmiş ratlarda veno-oklüzif mekanizmanın oluşmamakta ve kavernoza doküda kan dolaşımı devam etmektedir. Bu olay and- rojen replasman tedavisi önlenmekte ve veno-oklüzif me- kanizma normal işlevine dönmektedir (32). Bu bulgular göstermektedir ki, androjenler kavernoza düz kas aktivite- si ve NO mekanizması üzerinde önemli etkiye sahiptirler.

Yapılan çalışmalarda androjenlerin vasküler yatak ve penil damarlar üzerine olan etkileri de incelenmiştir. Tes- tosteron ve DHT vasküler düz kaslarda hücre proliferasyo- nunu artırdığı ve testosteronun rat aortasında NOS ve po- tasyum kanalları aktivasyonu ile vazodilatasyon sağladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (17,33,34)

Son yıllarda erektil disfonksiyon tedavisinde fosfodies- teraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerinin kullanılmaya başlanması sonucunda androjenlerin bu enzim üzerine olan etkileri de araştırılmıştır (35). PDE5 mRNA'sı erkek genital sistemin- de kadın genital sisteminden daha fazladır. Yine, PDE5

gen ekspresyonu korpus kavernozumda diğer genital dokulardan 10 kat; non-genital dokulardan ise 10-100 kat daha fazla oranda bulunmaktadır. Yapılan bu çalışmada kavernoza dokudaki PDE5 mRNA aktivitesi orşiektomi sonrası azalmış, testosteron replasmanı ile artış göstermektedir. Bu bulgu, hipogonadal bireylerde yanıt alınamayan PDE5 inhibitörleri tedavisine androjen replasmanı ilave edildiğinde etkinliğin arttığı gösteren çalışmaların mekanizmasını açıklamaktadır.

Sonuç olarak, androjenik hormonlardan olan testosteron ve DHT penisin normal gelişimi için gerekli ve önem-

lidirler. Hayvan çalışmaları androjenlerin kavernoza dokuda innervasyon ve nörotransmitter sistemi üzerine etkili olduğunu göstermektedir. Androjenler NOS gen ekspresyonu ve aktivitesini artırır, korpus kavernoza düz kas hücresi proliferasyonu sağlarlar, vazodilatatör etkileri ile kan akımını artırır ve kavernoza dokuda PDE5 mRNA düzenlenmesinde rol oynarlar.

Ek Bilgi:

8-11 Haziran 2005 tarihlerinde İzmir'de yapılan 6. Ulusal Androloji Kongresi'nde "Yaşlanan Erkek" Kursu'nda sunulmuştur.

Kaynaklar:

- Jockenhövel F. Male hypogonadism. Bremen, Uni-Med, 2004, pp 12-28.
- Schanzer W. Metabolism of androgenic steroids. Clin Chem 1996 42: 1001-1020.
- Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. Endocr Rev 1987 8: 1-27.
- Orwoll ES. Androgens as anabolic agents for bone. Trends Endocrinol Metab 1995 7: 77-84.
- Bhasin S, Storer T, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, Bunnell TJ, Tricker R, Shirazi A, Casaburi R. The effects of supraphysiological doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. N Engl J Med 1996 335: 1-7.
- Levine AC. Pathogenesis and medical treatment management of benign prostate hyperplasia. Trends Endocrinol Metab 1995 14: 128-132.
- Liang T. Androgens and skin: 5 α -reductase activity in skin and androgen dependent skin disorders. In: Bhasin S, Gabelnick HL, Spieler RS, Wang C, Kelly C, eds. Paormacology, biology and clinical applications of androgens. New York, John Wiley, 1996, pp 247-256.
- Brinkmann AO, Blok LJ de Ruiter PE, Doesburg P, Steketee K, Berrevoets CA, Trapman J. Mechanism of androgen receptor activation and function. J Steroid Biochem Mol Biol 1999 69: 307-313.
- Başaklar C. Urogenital sistem. In: Başaklar C, ed. Medikal Embriyoloji. Ankara, Palme Yayıncılık, 1993, pp 246-281.
- Allera A, Herbst MA, Griffin JE, Wilson JD, Schweikert HU, McPhaul MJ. Mutation of the androgen receptor coding sequence are infrequent in patients with isolated hypospadias. J Clin Endocrinol Metab 1995 80: 2697-2699.
- Baskin LS, Erol A, Jegatheesan P, Li Y, Liu W, Cunha GR. Urethral seam formation and hypospadias. Cell Tissue Res 2001 305: 379-387.
- Kim SK, Liu W, Cunha GR, Russell DW, Huang H, Shapiro E, Baslin LS. Expression of the androgen receptor and 5 α -reductase type 2 in the developing fetal penis and urethra. Cell Tissue Res 2002 307: 145-153.
- Rajfer J, Namkung PC, Petra PH. Identification, partial characterization and age-related changes of a cytoplasmic androgen receptor in the rat penis. J Steroid Biochem 1980 13: 1489-1492.
- Takane KK, Husmann DA, McPhaul MJ, Wilson JD. Androgen receptor levels in the rat penis are controlled differently in distinctive cell types. Endocrinology 1991 128: 2234-2238.
- Takane KK, Wilson JD, McPhaul MJ. Decreased levels of the androgen receptor in the mature rat phallus are associated with decreased levels of androgen receptor messenger ribonucleic acid. Endocrinology 1991 129: 1093-1100.
- Godec CJ, Bates H, Labrosse K. Testosterone receptors in corpora cavernosa of penis. Urology 1985 26: 237-239.
- Schultheiss D, Badalyan R, Pitlatz A, Gabuev AI, CScholte N, Wefer J, von Wassielewski R, Mertsching H, Sohn M, Stief CG, Jonas U. Androgen and estrogen receptors in the human corpus cavernosum penis: immunohistochemical and cell culture results. World J Urol 2003 21: 320-324.
- Shabsigh R. The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function. World J Urol 1997, 15: 21-26.
- Greenstein A, Plymate SR, Katz PG. Visually stimulated erection in castrated men. J Urol 1995 153: 650-652.
- Carani C, Granata AR, Bancroft J, Marrama P. The effects of testosterone replacement on nocturnal penile tumescence and rigidity and erectile response to visual erotic stimuli in hypogonadal men. Psychoneuroendocrinology 1995 20: 743-753.
- Rosen RC. Male erectile disorder: a public health perspective. Trends Health Care Law Ethics 1995 10: 34-36.
- Becker AJ, Ückert S, Stief CG, Truss MC, Machtens S, Scheller F, Knapp WH, Hartmann U, Jonas U. Cavernous and systemic testosterone levels in different phases of human penile erection. Urology 2000 56: 125-129.
- Becker AJ, Ückert S, Stief CG, Scheller F, Knapp WH, Hartman U, Jonas U. Cavernous and systemic testosterone plasma levels during different penile conditions in healthy males and patients with erectile dysfunction. Urology 2001 58: 435-440.
- Baba K, Yajima M, Carrier S, Akkus E, Reman J, Nunes L, Lue TF, Iwamoto T. Effect of testosterone on the number of NADPH diaphorase-stained nerve fibers in the rat corpus cavernosum and dorsal nerve. Urology 2000 56: 533-538.
- Reilly CM, Zamorano P, Stoper VS, Mills TM. Androgenic regulation of NO availability in rat penile erection. J Androl 1997 18: 110-115.
- Penson DF, Ng C, Cai L, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat. Biol Reprod 1996 55: 567-574.
- Lugg J, Ng C, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid N. Cavernosal nerve stimulation in the rat reverses castration-induced decrease in penile NOS activity. Am J Physiol 1996 271: E354-361.
- Penson DF, Ng C, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Adrenal control of erectile function and nitric oxide synthase in the rat penis. Endocrinology 1997 138: 3925-3932.
- Marin R, Ecsrig A, Abreu P, Mas M. Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. Biol Reprod 1999 61: 1012-1016.
- Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. BJU Int 1999 83: 327-333.
- Reilly CM, Stoper VS, Mills TM. Androgens modulate the α -adrenergic responsiveness of vascular smooth muscle in the corpus cavernosum. J Androl 1997 18: 26-31.
- Mills TM, Lewis RW, Stoper VS. Androgenic maintenance of inflow and veno-occlusion during erection in the rat. Biol Reprod 1998 59: 1413-1418.
- Crescioli C, Maggi M, Vannelli GB, Ferruzzi P, Granchi S, Mancina R, Muratori M, Forti G, Serio M, Luconi M. Expression of functional estrogen receptors in human fetal male external genitalia. J Clin Endocrinol Metab 2003 88: 1815-18124.
- Ding AQ, Stallone JN. Testosterone-induced relaxation of rat aorta is androgen structure specific and involves K $^{+}$ channel activation. J Appl Physiol 2001 91: 2742-2750.
- Morelli A, Filipi S, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Marini M, Orlando C, Vannelli GB, Aversa A, Natali A, Forti G, Giorgi M, Jannini E, Ledda F, Maggi M. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. Endocrinology 2004 145: 2253-2263.

Erkek ve kadında cinsel siklus döngüsü

Dr. Kadir Önem¹, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu²

İÜ, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji AD¹, Androloji Bilim Dalı²

Kadın ve erkekte cinsel siklus birbirine oldukça benzerdir. Erkeklerdeki ereksiyon mekanizmasının aydınlatılması ve bu konudaki patofizyolojinin derinlemesine incelenmesi kadın cinsel siklusunun anlaşılması için yapılan çalışmalara bir önyak olmuştur.

Her iki cinsten de cinsel siklus merkezi sinir sisteminden hedef organlar arasında bir döngüden ve bu cevaptan etkilenen vücuttaki birtakım değişikliklerden oluşmaktadır. Kadın ve erkeklerde anatomik olarak hedef organlarda farklılık olduğu gibi bu hedef organları kontrol eden merkezi sinir sisteminin kontrolünde de birtakım farklılıklar mevcuttur (1,2). Sexual Dimorphic nucleus (SDN) bunun en iyi örneğidir. Erkek sıçanlarda SDN beş kat daha fazla büyüktür. İnsanlarda buna benzer INAH (Interstitial Nucleus of Anterior Hypothalamus) adı altında dört çekirdek tanımlanmıştır. Kızlarda INAH nöron sayısı 4 yaşından sonra azalırken erkeklerde sabit kalır (3,4).

Cinsel siklus her iki cinsten de cinsel istek, uyarılma, orgazm ve çözülme şeklinde döngüsel olarak işlev görmektedir. Daha önceden tanımlanan plato safhası kullanılmaktadır. Kadınlarda erkeklerden farklı olarak uyarının sürmesi halinde orgazm birden fazla olabilmektedir. Erkeklerde ise orgazmın tekrar olabilmesi için çözülmenin olması ve tekrar siklusa girmesi gerekmektedir.

Hipotalamus cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi en fazla bilinen bölgedir. Hipotalamus cinslerin birbirleriyle olan davranışını, seks hormonlarının salınımını gerçekleştiren limbik sistemin bir parçasıdır (5). Dopaminerjik uyarının bu sistemi aktive ettiği serotonerjik uyarının ise bu sistemi inhibe ettiği bilinmektedir (6). Hipotalamusa iç ve dış uyarılar direkt yada indirekt yolla ulaşabilirler. Uyarılmayı görsel, işitsel, taktik öğeler ve düşünme tetiklemektedir. Hipotalamustaki paraventriküler nükleus vazopresin ve oksitosin salgılayarak diğer sistemlerle bağlantı kurar ve limbik sistemi etkiler. Medial Preoptik Alan (MPOA) erkeklerde ereksiyondan sorumlu hipotalamustaki en önemli yapılardan biridir. Kadınlarda ise Ventromedial

Nükleusun (VMN) daha etkin olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Sıçanlarda MPOA'nın uyarılması ile ereksiyon meydana gelmektedir. MPOA beyinde en yoğun androjen reseptörünün bulunduğu alandır (7). Ventromedial Nükleusta ise zengin östrojen ve progesteron reseptörleri mevcuttur (8,9).

Gelen cinsel uyarılara cevap olarak MSS'de uyarılar Median ön beyin demeti, Mezensefalon, Pons medulla, spinal kord, Pelvik plexus aracılığı ile genital organlara ulaşmaktadır. Erkeklerde Pons gece meydana gelen nokturnal penil tümensanslardan sorumludur.

Erkek Genital Sistem Fizyolojisi:

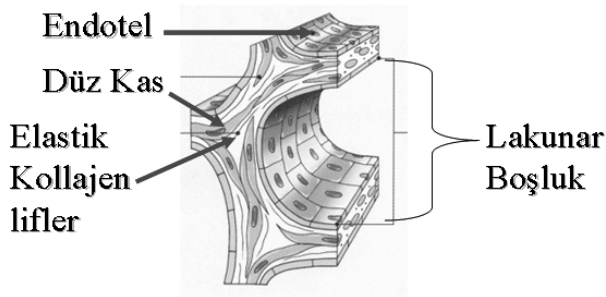
İnnervasyonu:

Penis innervasyonu sakral parasempatik, torakolomber sempatik ve somatik (pudendal) sistemlerin koordine çalışmasıyla olur. Penisin asıl uyarıcı sistemi parasempatik sistemdir. Spinal korda intermediolateral kısımdan gelen preganglionik sinir lifleri S₂ ve S₄ segmentinden spinal kordan ayrılarak pelvik plexusa gider ve kavernoza siniri verirler. Sempatik preganglionik sinir lifleri ise T₁₁-L₂ arasından intermediolateral kolumdan çıkarak sempatik zincire giderler. Burdan da kavernoza ve pudendal sinire iştirak ederler. Sempatik sistem ereksiyonun inhibisyonunda etkilidir. Bu otonomik sisteme ek olarak penisin somatik innervasyonu bulunmaktadır ve pudendal sinirin dorsal penil sinir dalıyla somatik afferentler alır. Efferentler ise S₂-S₃-S₄ segmentinden gelir ve bulbo-kavernoz, iskiyokavernoz kasların innervasyonunu sağlar.

Ereksiyonun Fizyolojisi: Flask peniste düz kas tonusu yükselmiştir. Ereksiyon için ise penil düz kas tonusunun azalması gerekmektedir. Genital ve ekstragenital cinsel uyarıların motor yanıtı olarak oluşan ereksiyonun oluşumunda ilk olay penil arterlerin (kavernozal ve heliksin arter) dilatasyonudur. Penis flask durumdayken laküner boşlukta düşük kan akımı ve düşük bir basınç mevcuttur. Ereksiyonda ise subtunikal venüllerde elengasyonu, çap-

larında azalma ve resistansta artışı sağlayan laküner boşlukların dilatasyonu ile sonlanan kavernoza ve arterial düz kas relaksasyonu gerçekleşmektedir. Bunun sonucunda laküner alan içine olan kan akımı artar ve kavernoza içi basınç yükselir. Arteriyal dilatasyonu takiben, trabeküler düz kas gevşer ve böylece laküner alan kompliyansı artarak kanın burada yoğunlaşması sağlanır. Düz kas kontraktil aktivitesinin düzenlenmesinde nörotransmitterler, hormonlar, gap-junction'lar, kalsiyum homeostazisi gibi birçok faktör rol almaktadır.

Kavernoza Cisim



Şekil 1. Kavernoza Cisim ve Lakunar Boşluk

Düz kas tonusu relaksan ve kontraktil faktörler ve bu maddelerin etkileri tarafından belirlenir. PGE_1 ve prostasiklin, noradrenalin (NA), vazoaftif intestinal polipeptit (VIP) ve diğerk faktörler hücre membranındaki reseptörünü aktive ederler. NA, VIP, ve prostanoidler reseptörlerinin aktivasyonu ile intrasellüler cAMP konsantrasyonunda artışa neden olan Adenilat Siklaz (AC) aktivasyonuna neden olurlar. Nitrik oksit NO düz kas relaksasyonunun en önemli mediyatördür ve intrasellüler cGMP konsantrasyonunda artmaya neden olan intrasellüler soluble guanilat siklazı (sGC) aktive eder. Siklik nükleotid konsantrasyonundaki artış düz kas relaksasyonu ile sonuçlanır.

Nitrik oksit (NO) nonadrenerjik-non kolinerjik sinir uçlarından ve endotelden salınan ve penil ereksiyondaki en önemli nöromediyatördür. Peniste NO sinir sonlarından ve endotel hücrelerinden salınıp, düz kas hücrelerine difüzyon ile geçerek guanil siklaz enziminin aktivasyonu ile cGMP oluşumuna neden olmaktadır. cGMP'ye özgün protein kinazın aktivasyonu fosforilasyon ve miyozin hafif zincir kinazın inaktivasyonuna yol açar, bu da miyozin ve aktinin çözülmesi ile düz kas gevşemesine neden olur. VIP'in ereksiyonda önemli bir nöromediyatör olduğu bi-

linmektedir. Asetilkolin, VIP ve nNOS parasempatik nöronlarda birlikte lokalizedir. Asetilkolinin penil ereksiyondaki rolü direkt olmayıp presinaptik adrenerjik nöronların inhibisyonu ve endotelial hücrelerden NO salınımını uyarması aracılığıyla indirektir.

Düz kas kontraksyonu: Düz kas tonusu, hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonu ve hücrenin kalsiyum kontraktil etkisine olan duyarlılığı ile kontrol edilir. Kontraktil ve relaksan faktörlere etkin olan kalsiyum duyarlılığı ve kalsiyumu arttıran mekanizmalara verilen net yanıtlar düz kas tonusunu düzenler (10,11).

Emisyon ve Ejakülasyon: Emisyon: vaz deferens ve ampullası, distal epididim, vezikula seminalis ve prostatik sekresyonun posterior uretraya aktarılması demektir. Ejakülasyon ise semenin meadan dışarı atılması olayıdır. Ejakülasyon bir refleks mekanizmadır ve dorsal penil sinir bu refleksin afferentidir. Ejakülasyon için genital ciltten çıkan uyarılar ve uretranın uyarılması afferenti uyarır. Uretranın uyarılması uretral duvarın gerilmesiyle meydana gelir. Ejakülasyonun refleks merkezini hipotalamustaki paraventriküler nükleusun magnosellüler nöronları oluşturmaktadır. Medial preoptik alanın (MPOA) ejakülasyona yardımcı etkisi bulunmaktadır. MPOA dopaminerjik sistemin etkin olduğu bir merkezdir ve ejakülasyon sırasında dopaminerjik deşarj meydana gelir. Ejakülasyon dinamiğini anlamak için yapılan çalışmalarda L_{1-3} (sempatik sistem) uyarısıyla vezikula seminalislerde, mesane boynunda ve prostatik kapsülde kasılmalar gözlenmiştir. Verumontanum kraniale doğru gider ve prostatik uretra kapanır. Afferent uyarının geldiği spinal merkez olan S_{2-4} segmentinde aynı zamanda pelvik taban kasları için motor nöron nükleus da bulunmaktadır. Onuf nükleusu olarak bilinen merkezden, ilgili organlara efferent yanıt pudendal sinir yolu ile olmaktadır. Bu spinal sistem üst merkezlerin kontrolü altındadır. Fakat üst merkezlerle bağlantısı kesilmiş bir sistemde dahi ejakülasyon olabilmektedir. Bu merkezden bulbokavernöz, iskiokavernöz ve perineal kaslar innerve olur ve ejakülasyon meydana gelir.

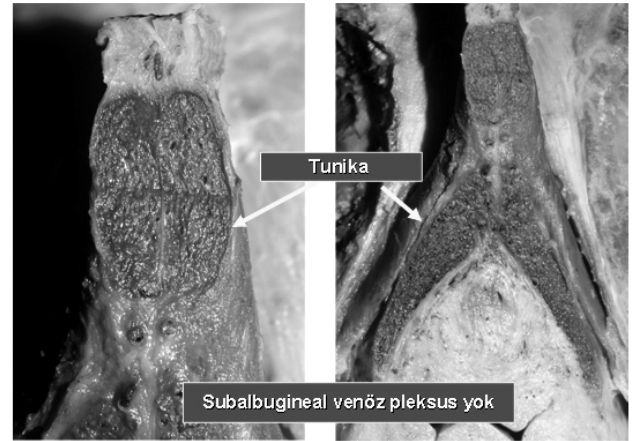
Bu mekanizmalar sayesinde cinsel uyarı sonrası yeterli bir penil tımesansla koitus sağlanmaktadır. Cinsel uyarı ortadan kalktığında ise detımesansla penil ereksiyon sonlanır. Görüldüğü gibi ereksiyonun sağlanmasında sağlam bir sinir sistemi, vasküler sistem ve nörotransmitterlerin regülasyonunu sağlayan endokrin çevreye ihtiyaç duyulmaktadır.

Kadın Genital Sistem Fizyolojisi:

İnnervasyon: Hipogastrik (sempatik) ve pelvik (para-sempatik) sinirlerden lifler alan pelvik ganglion, mesane uretra, vajina, uterus ve klitorise dallar verir. Pelvik ganglionun en büyük dalı olan kavernoöz dalı klitorisi innerve eder (12,13,14,15). Kavernoöz sinirin uyarılmasıyla her iki cinsten de penis veya klitoriste vazodilatasyon gerçekleşir (16). Kavernoöz sinir innerve olduğunda klitoriste NO duyarlı vazodilatasyon gerçekleşmektedir. Bununla birlikte non adrenerejik non kolinerjik sinir liflerinin de vajende sonlandığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda pudendal, pelvik ve hipogastrik sinir liflerinin kadın genital duyusunu aldığını göstermiştir. Pudendal sinir, perine, klitoris ve uretranın duysal innervasyonunu sağlar. Östrojenin bu sinirin duyarlılığını artırıcı etkisi bulunmaktadır. Pelvik ve hipogastrik sinir ise iç genital organların duyusunu alırlar (17,18,19).

Vajinal Fizyoloji: Cinsel uyarı esnasında sinirsel uyarılar ile vajen epitelindeki kanlanma artarken, aynı zamanda venöz drenaj da azalarak vazokonjesyona ve engorjmana neden olmaktadır. Pelvik motor sinirin uyarıldığı hayvan modellerinde vajinal kan akımında artış, duvar basıncında, vajen boyunda artış, luminal basınçta azalma olmaktadır (20). Cinsel uyarı epitelden filtre olan kısıtlı bir nörojenik transüda oluşumunu sağlar. Cinsel uyarı sonrası oluşan lubrikan tabaka vaginal pH'yı arttırmaktadır. Bu kayganlık muhtemelen servikal sekresyonun vajen epitelindeki sialoproteinleri bünyesine katmasıyla oluşmaktadır. Kanlanmanın artışı VIP, transüstasyon ise calcitonin gene related peptide (CGRP) ile artan kapiller geçirgenlik ile olmaktadır (21). Nöropeptit-Y ise vazokonstriksiyon yaparak venöz dönüşü azaltmaktadır (22). Vajinal dokuda Nitrik Oksit Sentaz'ın (NOS) az miktarlarda bulunduğu gösterilmiştir. Bu bulgu NO'nun vajinal kan akımından majör bir rolü olmadığını göstermektedir.

Klitoral fizyoloji: Cinsel uyarıyla klitoral ve labial arterlerde kan akımı artışı olmaktadır. Artan kan akımıyla intrakavernoöz basınçta artış, klitoral ve labial engorjman oluşur. Penisten farklı olarak klitoriste tunika albuginea ile erektil doku arasında subalbugineal tabaka yoktur. Dolayısıyla bu tabakada yer alan venöz pleksus yoktur ve erkekteki gibi bir rijidite oluşmaz. Klitoristeki düz kas gevşemesindeki sorumlu nörotransmitterin NO olduğu gösterilmiştir (23,24).



Şekil 2. Klitoral Anatomi ve Tunika

Normalde vajen ve uterusu kasılmalar perimenstürel dönemde oluşmaktadır. Uyarılma fazında olan uterusun kontraksiyonları, orgazm sırasında hipogastrik sinir aracılığı ile sempatik sistem tarafından uyarılan bir dizi kontraksiyonlar haline gelir. Yeterli bir cinsel uyarılma sonucu cinsel siklus orgazm aşamasına geçmektedir. Uyarılma ve orgazm süresince artan vajinal luminal basınçlar kaydedilmiştir (12). Orgazmda 0.8 sn aralıklarla pelvik çizgili kas kontraksiyonu olur. Bu kontraksiyonlar 5-60 sn sürer (22).

Bununla birlikte uyarılma ve orgazm sırasında yalnızca genital sistemde değil diğer sistemlerde de değişiklikler meydana gelmektedir. Taşikardi, tansiyonda yükselme, vücutta kızarıklıklar, kas tonusu artışı, hiperventilasyon, meme başı ereksiyonu ve göğüslerde büyüme meydana gelen diğer değişikliklerdir.

Orgazm sırasında hormonal birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Krüger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 9 erkek ve kadından sürekli kan örnekleme alınarak prolaktin hormonunun cinsel siklusla nasıl davrandığına bakılmış. Deneklerden normal film, pornografi ve orgazm sırasında kan örnekleri alınmış ve prolaktin seviyesi belirlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında uyarılma ile prolaktin seviyesi anlamlı artmazken orgazm ile prolaktin seviyesinin arttığı gösterilmiştir (25). Ek olarak kadınlar uyarı sürdükçe erkeklerden farklı olarak bir siklus içinde birden fazla sayıda orgazm olabilmektedirler.

Görüldüğü gibi her iki cins arasındaki farklılıklar olmasına rağmen kadın ve erkek genital sistem fizyolojisinin oldukça benzer ve ortak yollarla çalışmaktadır. Bu sistemlerin benzer olması erkekteki daha iyi aydınlatılan fizyolojiden ve bu konudaki çalışmalardan yararlanılarak kadın genital sistem fizyolojisi daha iyi aydınlatılmaktadır.

Kaynaklar:

1. Gorski RA: Sexual dimorphism of the brain. *J Amin Sci* 1985;61(3):38-61
2. Gorski RA: Sexual differentiation of the nervous system. In Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM(eds): *Principals of Neural Science*. Mc Graw-Hill, New York 2000:1131-1148
3. Swaab .DF, Gooren LJ, Hofman MA: Brain research, gender and sexual orientation. *J homosexuality* 1995;28:283-301
4. Friedman RC, Downey J: Neurobiology and sexual orientation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:147-148
5. Waxman SG, De Groot J: *The Limbic System*. In *Correlative Neuroanatomy*, 22nd edn, Prentice-Hall Int, New Jersey, 1995:240-251
6. Sakakibara R, Fowler CJ: Cerebral control of bladder. In Fowler (CJ (ed): *Neurology of bladder, bowel and sexual dysfunction*, Butterworth-Heinemann, Maryland, 1999:229-243
7. Marson L, McKenna KE: Stimulation of the Hypothalamus initiates the Uretrogenital Reflex in Male Rats
8. Faus JG, Kleopoulos SP, Mobbs CV, Gibbs RB, Pfaff DW: Sexual stimulation activates c-fos within estrogen-concentrating regions of the female rat forebrain. *Brain Res* 1993;624:253-267
9. Pfaff DW, Schwartz-Giblin S, McCarthy MM, Kow LM: Cellular mechanism of female reproductive behavior. In Knobil E, Neill J(eds): *Physiology of Reproduction*, 2nd edn. Raven Press, New York, 1994:107-220
10. Berridge MJ: Inositol triphosphate and calcium signaling. *Nature* 1993;361:315-325
11. Himpen B, Missian L, Casteels R: Ca homeostasis in vascular smooth muscle. *J Vasc Res* 1995;32:207-219
12. Levin RJ: The mechanism of human female sexual arousal. *Annu Rev Sex Res* 1992;3:1-48
13. Levin RJ, Segraves RT: *The biology of sexual function*. *Psychiatr Clin North Am* 1995;18:7-23
14. Wagner G: Aspect of genital physiology and pathology. *Semin Neurol* 1992;12:87-97
15. Levin RJ: Physiology of sexual function in women. *Clin Obstet Gynecol* 1980;7:213-252
16. Langworthy OR: Innervation of the pelvic organs of the rat. *Invest Urol* 1965;2:491-511
17. Weber AM, Walters MD, Schover LR, Mitchinson A: Vaginal anatomy and sexual function. *Obstet Gynecol* 1995;86:946-949
18. Burgos MH, Roig de Vargas-Linares CE: Ultrastructure of the vaginal mucosa. In Hafez ESE, Evans ET (edn): *The Human Vagina*. Elsevier Amsterdam, 1978
19. Sjoberg I: The vagina: morphological, functional and ecological aspect. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71: 84-85
20. Park K, Goldstein I, Andry C, Sirokym B, Krane Rj, Azadaoi KM: Vasculogenic female sexual dysfunction: The hemodynamic basis for vaginal engorgement insufficiency and clitoral erectile insufficiency. *Int J Impot Res* 1997;9:27-37
21. Hayle CH, Stones RW, Robson T, Whitely K, Burnstock G: Innervation of vasculature and microvasculature of the human vagina by NOS and neuropeptide-containing nerves. *J Anatomy* 1996;188:633-644
22. Levin RJ: Sex and the human female reproductive tract- what really happens during and after coitus. *Int J Impot Res* 1998;10(supp1):S14-S21
23. Celtek S, Moncada S: Nitrogenic neurotransmission mediates the non-adrenergic non-cholinergic responses in the clitoral corpus cavernosum of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1998;125:1627-1629
24. Burnett AL, Calvin DC, Silver RI, Peppas DS, Docimo SG: Immunohistochemical description of nitric oxide synthase isoforms in human clitoris. *J Urol* 1997;158:75-78
25. Kruger, T.H., Haake, P., Hartmann, U., Schedlowski, M., Exton, M.S.: Orgasm-induced prolactin secretion: feedback control of sexual drive? *Neurosci Biobehav Rev*, 2002;26:31-44

Nitrik oksit ve penil erektil fonksiyon

Yard. Doç. Dr. Bekir Süha Parlaktaş
Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Üroloji AD

Bir hücre içi mesajcı ve nörotransmitter olan nitrik oksit (NO) in bulunması, otonomik sinir sistemi ile uyarılan organ ve dokulardaki fizyolojik ve patofizyolojik olayların mekanizmasının anlaşılmasında çığır açmıştır. Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkan bilgiler, NO in neden olduğu hücre içi ve hücrelerarası etkileşim mekanizmalarının anlaşılmasını sağlamış ve erektil disfonksiyon (ED) konusunda yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkarılmasında rol oynamıştır.

Aslında gaz moleküler yapısında olan NO vasküler tonusun modülasyonu, düz kas proliferasyonu, platelet agregasyonu ve adezyonunda etken olan bir maddedir. Daha sonra non-adrenerjik, non-kolinerjik bir nörotransmitter olduğu ve postganglionik parasempatik sinir uçlarından salgılandığı belirlenen NO, içinde penil korpus kavernozum düz kaslarının da bulunduğu bir çok düz kas grubunda gevşeme fonksiyonuna etki etmektedir (1,2). NO L-arginini substrat olarak kullanan nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi tarafından sentez edilir. Ereksiyon sırasında oluşan intrakavernöz basınç artışının sağlanmasında sinir uçlarından ve endotelden kaynaklanan NO önemli rol oynar (3,4). Düz kas hücrelerinde NO in etkisiyle guanilat siklaz enziminin aktive edilmesi neticesinde ortaya çıkan siklik GMP kavernöz düz kas gevşemesine ve bu da penisde ereksiyona neden olur. Özellikle NO sentezini engelleyen veya NO fonksiyonlarını bozan herhangi bir patoloji ED gelişimine yol açar (3,5,6).

Bir fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörü olan sildenafil kavernöz dokuda düz kas relaksasyonu sağlayan hücre içi mesajcı olan siklik GMP yıkımını engelleyerek ED tedavisinde etkin bir teröpatik modalite olarak öne çıkmıştır (7). Daha önce yapılan hayvan ve insan çalışmalarında testosteron seviyesi ve parsiyel oksijen basıncı artışının NOS aktivitesinde artışa neden olduğu, dolayısıyla erektil fonksiyon üzerinde olumlu etkisi olduğu rapor edilmiştir. Kavernöz ve pudendal sinirler yoluyla penise gelen sempatik uyarı ise detümesansa neden olmaktadır (8,9). Öte

yandan penil parasempatik postganglionik nöronların NO in yanısıra asetilkolin ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) içerdiği de çalışmalarda gösterilmiştir (10).

NOS enziminin nöronal (nNOS), endotelial (eNOS) ve indüklenebilir (iNOS) olmak üzere üç izoformu vardır ve bunlardan nöronal ve endotelial kaynaklı izoformlar ereksiyonda önemli rol oynarlar. Diyabetik erkeklerde yapılan çalışmalarda endotelial disfonksiyon neticesinde sinozoidal ve vasküler endoteliumda eNOS ve nNOS üretiminin azaldığı gösterilmiştir (6,11,12). Endotelial disfonksiyon dolaşım bozuklukları, metabolik hastalıklar, hipertansiyon ve hiperkolesterolemide de görülmekte ve ED için risk faktörü oluşturmaktadır. Sonuçta, bu hastalıklarda görülen endotelial bozulma ve nitreerjik sinir disfonksiyonuna bağlı olarak azalmış NO üretimi ve artmış NO yıkımı ED gelişimine neden olduğu ileri sürülmektedir (11-13).

NO VERİCİLERİ:

Tavşan ve insan korpus kavernozumlarından hazırlanan doku örneklerinde linsidomin klorhidrat (SIN-1) in etkin bir düz kas gevşemesine neden olduğu ve ED tedavisinde intrakavernöz enjeksiyonlarının kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bazı çalışmalarda da tek başına SIN-1 in prostaglandin E1 kadar etkin olmadığı fakat sodyum nitroprusid (SNP) veya VIP ile birlikte kullanılırsa etkin olduğu gösterilmiştir (14,15). Diğer bazı çalışmalarda intrakavernozal SNP, asetil kolin ve S-nitrosistein enjeksiyonlarının ereksiyonu indükledikleri gösterilmesine rağmen, daha sonra SNP in ED tanısı ve tedavisinde yeni bir teröpatik modalite olmadığı gösterilmiş ve klinik kullanım alanı bulamamıştır (16,17).

Christ ve De May, topikal nitrogliserin uygulamasının ED tedavisinde kullanılabileceğini öne sürerlerken, sonraki çalışmalarda alloksanla DM oluşturulmuş ve kontrol tavşanlarda nitrogliserinin düz kas gevşetici etkisinin olmadığı gösterilmiştir (18-20). İntrakavernöz adrenome-

düllin enjeksiyonunun NO-siklik GMP yoluyla intrakavernöz basıncı arttırdığı ve ED tedavisinde faydalı olabileceği de rapor edilmiştir (21).

Champion ve ark., anestezi altındaki kediler üzerinde NO vericilerinin intraüretral ve intrakavernöz uygulamalarının sistemik kan basıncını etkilemeden intrakavernözal basınç artışına neden olduğunu göstermiştir (22). Angulo ise S-nitroso-glutasyon ve prostaglandin E1 in izole insan penil düz kaslarında gevşemeyi sağladığı ve bu ajanların kombine kullanımlarının da düz kas gevşemesine sinerjistik etki ettiği belirtilmiştir. Aynı araştırmacı sonraki bir çalışmasında fentolaminle sağlanan alfa-adrenoreseptör blo-

kajı ile beraber L-arginine veya sildenafil ile aktive edilecek NO-siklik GMP yolunun, tavşanlarda trabeküler düz kas gevşemesine sinerjistik etki yaptığını göstermiştir (23,24).

Sonuç olarak, penil ereksiyonun moleküler fizyolojisi ile ilgili bilgilerimiz artıkça elimizdeki tedavi modalitelerinin geliştirilmesi ve etkin kombinasyon seçeneklerinin bulunması kaçınılmazdır. Erektile fonksiyonda önemli yeri olan NO salınımını ve NOS aktivitesini artıran etkin, kolay uygulanabilen ve minimum yan etki gösteren farmakolojik preparatlar geliştirilmesi için çalışmalara devam edilmektedir.

Kaynaklar:

1. Lundberg JM. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amine, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol Rev* 1996; 48:113-178.
2. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fukuto JM, Rajfer J. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 843-850.
3. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003; 26: 777-783.
4. Fisher AB, Chien S, Barakat AI, Nerem RM. Endothelial cellular response to altered shear stress. *Am J Physiol* 2001; 281: 529-533.
5. Simonsen U, Prieto D, Hernandez M, Saenz de Tejada I, Garcia-Sacristan A. Prejunctional alpha 2-adrenoceptors inhibit nitrenergic neurotransmission in horse penile resistance arteries. *J Urol* 1997; 157: 2356-2360.
6. Okamura T, Ayajiki K, Fujioka H, Toda M, Fujiyama M, Toda N. Effects of endothelial impairment by saponin on the responses to vasodilators and nitrenergic nerve stimulation in isolated canine corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 802-808.
7. Ballard SA, Gingell CJ, Tang G, Turner LA, Price ME, Naylor AM. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotides phosphodiesterase isozymes. *J Urol* 1998; 159: 2164-2171.
8. Shabgish R. The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function. *World J Urol*. 1997; 15: 21-26.
9. Giuliano FA, Rampin O, Benoit G, Jardin A. Neural control of penile erection. *Urol Clin North Am*. 1995; 22: 747-766.
10. Dail WG. The pelvic plexus: innervation of pelvic and extrapelvic visceral tissues. *Microsc Res Tech* 1996; 35: 95-106.
11. De Angelis L, Marfella MA, Siniscalchi M, Marino L, Nappo F, Giugliano F. Erectile and endothelial dysfunction in type II diabetes: a possible link. *Diabetologia* 2001; 44: 1155-1160.
12. Bivalacqua TJ, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ, Champion HC. Increased expression of arginase II in human diabetic corpus cavernosum: in diabetic-associated erectile dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283: 923-927.
13. Azadzoi KM, Goldstein I, Siroky MB, Traish AM, Krane RJ, Saenz de Tejada I. Mechanism of ischemia-induced cavernosal smooth muscle relaxation impairment in a rabbit model of vasculogenic erectile dysfunction. *J Urol* 1998; 160: 2216-2222.
14. Sazova O, Kadioğlu A, Gurkan L, Kayaarasi Z, Bross S, Manning M. Intracavernous administration of SIN-1+VIP in an in vivo rabbit model for erectile function. *Int J Impot Res* 2002; 14:44-49.
15. Wegner HE, Knispel HH, Klan R, Miller R. Efficacy of linsidomine chlorhydrate, a direct nitric oxide donor, in the treatment of human erectile dysfunction: results of a double-blind crossover trial. *Int J Impot Res* 1995; 7: 233-237.
16. Hellstrom WJ, Monga M, Wang R, Domer FR, Kadowitz PJ, Roberts JA. Penile erection in the primate: induction with nitric oxide donors. *J Urol* 1994; 151: 1723-1727.
17. Martinez-Pineiro L, Lopez-Tello J, Alonso Dorrego JM, Cisneros J, Cuervo E, Martinez-Pineiro JA. Preliminary results of a comparative study with intracavernous sodium nitroprusside and prostaglandin E1 in patients with erectile dysfunction. *J Urol* 1995; 153: 1487-1490.
18. Christ GJ, Kim DC, Taub HC, Gondre CM, Melman A. Characterization of nitroglycerin-induced relaxation in human corpus cavernosum smooth muscle: implications to erectile physiology and dysfunction. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73: 1714-1726.
19. De May C. Opportunities for the treatment of erectile dysfunction by modulation of the NO axis-alternatives to sildenafil citrate. *Curr Med Res Opin* 1998; 14: 187-202.
20. Yildirim S, Ayan S, Sarioğlu Y, Gultekin Y, Butuner C. The effects of long-term oral administration of L-arginine on the erectile response of rabbit with alloxan-induced diabetes. *BJU Int* 1999; 83: 679-685.
21. Nishimatsu H, Hirata Y, Hayakawa H, Nagata D, Satonaka H, Suzuki E. Effects of intracavernous administration of adrenomedullin on erectile function in rats. *Peptides* 2001; 22: 1913-1918.
22. Champion HC, Bivalacqua TJ, Wang R, Kadowitz PJ, Keefer LK, Saavedra JE. Induction of penile erection by intracavernosal and transurethral administration of novel nitric oxide donors in the cat. *J Urol* 1999; 161: 2013-2019.
23. Angulo J, Cuevas P, Moncada I, Martin-Morales A, Allona A, Fernandez A. Rationale for the combination of PGE1 and S-nitroso-glutathione to induce relaxation of human penile smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 586-593.
24. Angulo J, Cuevas P, Fernandez A, Gabancho S, Saenz de Tejada I. Combination of phentolamine and L-arginine or sildenafil synergistically improves neurogenic relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *Urology* 2001; 57: 585-589.

2005 yılında penil protezler ve pratik bilgiler

Prof. Dr. Ahmet Metin¹, Doç. Dr. Önder Kayıgil²

¹AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Üroloji AD, ²SB Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Fosfodiesteraz V inhibitörlerinin markete girmesiyle erektil disfonksiyon tedavisinde yeni bir dönem başlamış olup, bu inhibitörlerin en az sekiz kullanımı sonrasında cevap alınamayan veya bir diğer fosfodiesteraz V inhibitörüne geçilmesine rağmen cevap alınamayan olgularda veya spesifik kontrendikasyonlardan dolayı bu ilaçları kullanamayan olgularda ikinci aşama tedavi olarak intrakavernöz veya intrauretral vazoaktif ajan kullanımı veya penil vakum cihazı önerilmektedir. Cerrahi dışı tedavilerden yanıt alınamayan olgulara ise üçüncü aşama tedavi olarak penil protez implantasyonu önerilmektedir (1).

Penil protez implantasyonu yapılması planlanan vakaların organik ve düzelmesi mümkün olmayan erektil disfonksiyonu olmalıdır. Hastalar cerrahi dışı diğer seçenekler ve komplikasyonlar konusunda bilgilendirilmeli, cerrahi işlem detaylı olarak anlatılmalı, işlemin geri dönüşümsüz olduğu konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Bazı hastalar kendilerine enjeksiyon yapma konusunda isteksiz olabilmekte veya bu tedaviyi reddedebilmektedir. Ciddi diyabetik hastalarda, sinir korunmadan yapılan radikal prostatektomilerden sonra uygulanacak protez harici tedavilerden genellikle sonuç alınmamaktadır. Penil protez için ideal hasta; organik sebebe bağlı erektil disfonksiyonu olan genç kabul edilebilecek yaştaki ve cerrahi dışı tedavilerden sonuç alınamayan ve cinsel yaşamını sürdürmek isteyen hastadır.

Günümüzde penil protezleri 3 gruba ayırmak suretiyle incelemekteyiz.

- a) Bükülebilir olanlar→AMS 600-650
Acuform(Mentor)
- b) Mekanik olanlar →Dura II(AMS)
- c) Şişirilebilir olanlar→2 parçalı olanlar→Ambicor(AMS)
→3 parçalı olanlar→AMS 700 CX
AMS 700 Ultrex
Alpha 1(Mentor)

Semirijid protezler şişirilebilir olanlara göre daha ucuzdur ve implantasyonu daha kolaydır. İnsizyon olarak subkoronal, infrapubik veya skrotal yol kullanılır. Korpus kavernosumlar fibrotik değilse ve korporal dilatasyon esnasında zorluk beklenmiyorsa lokal anestezi altında da yapılabilmektedir.

Şişirilebilir olanlardan iki protez öne çıkmaktadır.

a) AMS 700 CX→ Üç parçalıdır. Yüksek basınçlı protezdir ve enine genişleme özelliği vardır. En iç tabakası elastik silikondan yapılmıştır, içi sıvı doludur ve bu özelliğiyle penisin rijiditesini sağlamaktadır. Orta tabakası polypropylen ile kaplıdır ve enine ve kontrollü genişlemeden sorumludur. Dış tabakası ise silikondan yapılmış olup kapsül oluşumunu sağlamaktadır. Birinci sıklıkla Peyronie hastalığı vakaları, ikinci sıklıkla korporal fibrozisli vakalar için uygundur.

b) AMS 700 Ultrex→ Üç parçalıdır. 700 CX'den farklı olarak orta tabakası hem enine hem de boyuna genişlemektedir. Aktive edildiğinde boyu % 15 oranında artmaktadır. İlk implantasyon protezidir ve fibrozis olmayan vakalar, diyabetik vakalar ve eski protez çıkarıldıktan sonra hemen reimplantasyon yapılan vakalar için uygun bir protezdir (2).

Penil protez implantasyonu yapılacak vakalarda priapizm sonrası skatris varsa, Peyronie hastalığında veya enfeksiyon sonrası reimplantasyon yapılacaksa inflatable dar silindirler tercih edilmelidir. Bu amaçla korpus kavernosumların sadece 10 mm dilate edilebildiği vakalar için uygun olan AMS CXR protezi vardır. Bunun Mentor'daki karşılığı Titan Narrow Base olup bu protezde kendi kendine şişmeye mani olan bir kilit sistemi mevcuttur (3).

Penil protezin en korkulan komplikasyonu enfeksiyon olduğu için enfeksiyon korumalı protezler de geliştirilmiştir. Bu amaçla geliştirilmiş 2 protez mevcuttur; İnhibizone (AMS) ve Rezist (Mentor). Bu protezlerin yüzeyinde bak-

teri kolonizasyonunu engellemek amacıyla rifampisin+minosiklin mevcuttur. Rifampisin 1 gün, minosiklin ise 7 gün süreyle etkilidir. Bu antibiyotikler staphylococcus epidermidis ve aureusa etkilidir. Bu protezlerin AMS 700'lü protezlerden dış görünüş olarak farkı renginin sarı olmasıdır. İmplantasyon esnasında bu protezler serum fizyolojik ile temas ettirilmemelidir (4,5).

İmplantasyon öncesi hastane enfeksiyonlarından korunmak amacıyla hastaneye geliş, ameliyat sabahı veya en erken ameliyattan bir gece önce olmalıdır. Genital bölgenin traşı operasyondan hemen önce yapılmalıdır. Genital bölge ameliyattan 3 gün önce başlanmak üzere iodo-povidone ile yıkanmalıdır. Antibiyotik profilaksisi operasyondan bir saat önce yapılmalı ve ameliyathane trafiği azaltılmalıdır. Protez implantasyonundan 1 saat önce gentamisin + 3.kuşak sefalosporin yapılmalı ve bu kombinasyona ameliyat sonrası 48 saat devam edilmeli ve bundan sonraki dönemde de 7-10 gün süreyle kinolon grubu antibiyotik verilmelidir (1). Diyabetik olgularda Hba1c düzeyi % 9 mg'ın üzerinde ise endokrinoloji konsültasyonu istenmelidir (1,6). Glikolize Hb düzeyinin % 11,5 mg'ın üzerinde olmasının protez implantasyonu için bir kontrendikasyon teşkil edip etmeyeceği hususunda bir görüş birliği yoktur (7).

Kullanılacak insizyon protezin tipine, cerrahın tercihine ve daha önce benzer cerrahi geçirip geçirmediğine göre değişiklik göstermektedir. Semirijid protezlerde subkoronal, infrapubik ve skrotal insizyon, inflatable olanlarda ise infrapubik veya skrotal insizyon kullanılmaktadır. Skrotal insizyonla korpuslar tuberositas iskiadicuma kadar açılabilir ve böylece korpusların skatris nedeniyle boylu boyunca açıldığı vakalar opere edilebilir. Bir insizyonun diğerine üstün olduğunu gösterir yayın mevcut değildir (8). Sonda operasyonun başında konulmalıdır.

Protez öncesi korpuslar dilate edilirken korpusların distali en fazla 13 Hegara kadar, proksimali ise 16 Hegara kadar dilate edilmelidir. Fibrotik korpuslarda Rossello dilatörleri kullanılarak dilatasyon yapılmalıdır. Ciddi fibrotik korpuslarda, tespit sutürleri konularak korpus longitudinal olarak açıldıktan sonra protez yerleştirilmeli ve defekt sentetik patch ile kapatılmalıdır. Bir diğer seçenek ise fibrotik korpuslarda 10 Hegar'a kadar dilatasyon ve ince protez (AMS CXR veya Titan Narrow Base) implantasyonudur. Böylece sentetik patch ve dolayısıyla enfeksiyon ihtimali azalmaktadır(9).

Penil protezde ölçü alırken şüphe olursa kısa boy tercih edilmelidir. Örneğin korpus kavemosum boyu 18,5 cm ölçülürse, 18 cm tercih edilmelidir (10). Ciddi krural fibrozis varsa orta silindirik kısa tutulmalı, uzatıcılar yardımıyla boyu uzatılmalıdır çünkü uzatıcılar dar fibrotik sahaya daha kolay girmektedir. Hastalar evine ertesi gün, üç parçalı şişirilebilir protez kullanılan vakalarda silindirler yarı şişirilmiş olarak gönderilir. Hasta 10-20 gün oral antibiyotik kullanmalı ve lokal ağrısı geçer geçmez silindirleri aktive etmesi söylenmelidir.

Penil protez implantasyonlarının en korkulan komplikasyonu protez enfeksiyonudur. İyileşme safhasında protez etrafında organizma tarafından kapsül oluşturulmakta, oluşan kapsülün altında kan dolanımı olmadığı için bu kapalı sahadaki mikroorganizmalar ile antibiyotiğin teması olmamaktadır. Kan akımı olmadığı için bu ortamda hem bakteri üremekte, hem de antibiyotik bu kılıfı geçemediği için bakteri üzerine etkili olamamaktadır. Enfeksiyon geliştiğinde de süratli bir şekilde ilerlemektedir.

Peniste veya protezin pompasının üzerinde ağrı olduğunda, peniste eritem veya hiperemi mevcudiyetinde, yaradan pürulan akıntı olması veya protezin herhangi bir bölümünün dışarıdan görülmesi durumunda protez enfekte kabul edilmelidir. Protez enfeksiyonu geliştiğinde enfekte protezin tamamı çıkarılmalıdır. Bundan sonra iki seçenek mevcuttur. Bunlardan biri; protez çıkarıldıktan sonra en az üç ay beklenip yenisinin takılmasıdır. Bu işlem penisin boyunu kısaltmakta olup ikinci dilatasyon daha zordur. Diğer seçenek ise protez çıkartıldıktan sonra yara temizliğinin yapılması, bütün kapalı alanların yıkanması ve kurtarıcı işlem olarak hemen yeni protez konulmasıdır (11).

Kurtarma protokolünde; tüm protez ve yabancı cisimler çıkarılmalı, yara 7 antiseptik solusyonla yıkanmalı, eldivenler, gömlekler, dreypler, cerrahi aletler değiştirilmelidir. 7 antiseptik solusyonla irrigasyonda, bu solusyonlar sırasıyla 1)Antibiyotikli solusyon(Kanamisin-Basitrasin) 2) % 50 lik hidrojen peroksit irrigasyonu 3) % 50 sulandırılmış povidone iodine ile irrigasyon 4) 1 gm vankomisin+80 mg gentamisin içeren solusyonla basınçlı irrigasyon 5) % 50 sulandırılmış povidone iodine 6) % 50 lik hidrojen peroksit irrigasyonu 7) Antibiyotikli solusyon (Kanamisin-Basitrasin) ile irrigasyondur (12). Yeni protez implante edildikten sonra insizyon; dren veya katetersiz olarak kapatılmalı ve 1 ay oral antibiyotik verilmelidir. Bu ir-

rigasyon sıvıları beslenme tübüyle verilmektedir, bundan amaç tüm sahaların bu solusyonlarla temasını sağlamaktır. Bu kurtarıcı işlemde % 85 oranında başarılı sonuç alındığını bildirir yayınlar vardır (12). Hemen reimplantasyon işlemi ciddi diyabetik ketoasidozda, sepsiste, doku nekrozu veya üretra lezyonu varsa uygun bir yöntem değildir. Penil protez enfeksiyonu en sık olarak diyabetik hasta grubunda görülmektedir (13). Cihazla ilgili mekanik bir problem çıktığında ise yine tüm protez yenilenmelidir.

Penil protez hastanın erektile disfonksiyonuna iyi bir çözüm getirmesine rağmen bazı hastalar protezden memnun kalmamakta, penisin ince görünümünden (kalem

şeklinde ve inceliğinde ereksiyon), glansın büyümediğinden ve penis hassasiyetinin azalmasından yakınmaktadır. Böyle hastalarda konu hastayla tekrar konuşulmalı, protezin ne şekilde etkili olduğu, protezin artıları ve eksileri ameliyat öncesinde anlatıldığı gibi bir kez daha anlatılmalıdır. Penil protezden memnun olmayanlarda sildenafil kullanımının implant yardımcı cinsel ilişkiyi düzelttiği, glansın büyümesini sağladığı ve hassasiyet kaybını (cool penis) giderdiğini bildirir yayınlar vardır (14). Bu tür vakalarda proteze ek olarak verilen uretral alprostadil ilişki memnuniyeti arttırdığına gösterir çalışmalar da mevcuttur (15).

Kaynaklar:

1. Montorsi F, Deho F, Salonia A ve ark. Penile implants in the era of oral drug treatment for erectile dysfunction. *BJU Int* 94:745-751, 2004
2. Milbank AJ, Montague DK, Angermeier KW ve ark. Mechanical failure of American Medical Systems Ultrex inflatable penile prosthesis: before and after 1993 structural modification. *J Urol* 167:2502-2506, 2002
3. Wilson SK, Henry GD, Delk JR ve ark. The Mentor Alpha 1 penile prosthesis with reservoir lock-out valve, effective prevention of auto-inflation with improved capability for ectopic reservoir placement. *J Urol* 168:1475-1478, 2002
4. Carson CC. Diagnosis, prevention and treatment of penile prosthesis infection. *Int J Impotence Res* 15:139-146, 2003
5. Carson CC. Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prosthesis in decreasing infection in original implants. *J Urol* 171:1611-1614, 2004
6. Carson CC. Penile prosthesis implantation and infection for Sexual Medicine Society of North America. *Int J Impotence Res* 13:35-38, 2001
7. Wilson SK, Carson CC, Cleves MA ve ark. Quantifying risk of penile prosthesis infection with elevated glycosylated hemoglobin. *J Urol* 159:1537-1539, 1998
8. Montague DK, Angermeier KW. Surgical approaches for penile prosthesis implantation; penoscrotal vs infrapubic. *Int J Impotence Res* 15:134-135, 2003
9. Wilson SK. Reimplantation of inflatable penile prosthesis into scarred corporeal bodies. *Int J Impotence Res* 15:125-128, 2003
10. Montague DK, Angermeier KW. Cylinder sizing; less is more. *Int J Impotence Res* 15:132-133, 2003
11. Mulcahy JJ. Treatment alternatives for the infected penile implant. *Int J Impotence Res*, 15:147-149, 2003
12. Mulcahy JJ. Long-term experience with salvage of infected penile implants. *J Urol*, 163:481-482, 2000
13. Lewis RG. Long-term results of penile prosthetic implants. *Impotence. Urol Clin North Am.* 22:847-856, 1995
14. Mulhall JP, Jahoda A, Aviv N ve ark. The impact of sildenafil citrate on sexual satisfaction profiles in men with a penile prosthesis in situ. *BJU Int* 93:97-99, 2004
15. Chew KK, Stuckey BBA. Use of transurethral alprostadil (MUSE) (prostaglandin E1) for glans tumescence in a patient with penile prosthesis. *Int J Impotence Res* 12:195-196, 2000

Nanotıp ve biomateriyaller: Androlojide olası kullanım alanları

Op. Dr. Fehmi Narter

Üsküdar Devlet Hastanesi Üroloji Servisi, İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp AD

Nanoteknolojik gelişmeler son yıllarda büyük ivme kazanmış olup, endüstrideki bu gelişmeler tıp alanında da kullanım alanı bulmuş ve nanotıp denilen yeni bir tıp dalı ortaya çıkmıştır. Nanometre boyutunda mikro evrende yaşam bulan bu teknolojiler tıp alanında da hastalıklar ve fonksiyonel bozuklukların önlenmesi, tedavisinde uygulanmaya başlamıştır.

Henüz tüm dünyada çok yeni olan bu teknolojilerin tanımlanmasını, halen uğraşı alanlarını ve konuyla ilgili mevcut biomateriyaller ile nanoteknolojinin geliştirdiği yeni biomateriyalleri ve bunların androlojideki olası kullanım alanlarına değineceğiz. Bu konuda henüz çok nadir literatür bulunmaktadır. Nanotıp nanometre boyutunda uğraşılacak tıp dalıdır. A.B.D.'de bütçeden 2005 yılı için nanoteknoloji araştırmalarına ayrılan bütçe 1 milyar dolar iken, Avrupa Birliği'nde bu miktar 2003-6 yılları için 1,3 milyar Euro kadardır (1). Biyomedikal nano ölçekli cihazlara ayrılan bütçe % 35 oranında her yıl artmaktadır. 2002 yılında NIH (National Institute of Health) tıptaki nanoteknolojik 4 yıllık programını ilan etmiştir(1). Konu olarak nanotıp; tanı (2), tedavi, hastalık ve travmatik yaralanmaların önlenmesi, ağrının giderilmesi ve insan sağlığının korunup geliştirilmesi amaçlı vücudun moleküler bilgileri ile moleküler araçların kullanılmasını içerir. Biyologların, fizikçilerin, matematikçilerin, tıp mensuplarının ve bilgisayar mühendisleri ile diğer mühendisler gibi multidisipliner birçok bilim adamının ortak çalışması gereken bir alan olup, ilk defa nanobioteknoloji laboratuvarı 2000 yılında Cornell üniversitesinde kurulmuştur.

Hücre sel onarım için nanorobotlar ve ilgili makinelerin gelişimi Drexler'in 1980-90'da ki popüler yazılarında karşımıza çıkmaktadır (3). Freitas ilk teknik yazıları yazmıştır (4). Nobel ödüllü Feynman daha ufak makineleri yapan makineler sayesinde atomik seviyeye inilebileceğini bildirmiştir. Bu nanomakineler, nanoaletler, nanorobotlar nanoteknolojiyi oluşturmaktadır. 5-10 yıl içinde birçok medikal problem nanoölçütlerdeki yapılan materyaller ve bu-

gün ticari olarak piyasaya sürülmüş olan basit nano aletler ile çözüm bulabilecektir.

İmmünizasyon için kullanılan mikrokapsüller en basit araçlardır. Bunlardaki porlar glukoz, oksijen, insülin gibi moleküllerin geçişine izin verir iken, immün sistem molekülleri ve virüs geçişine izin vermez. Bu enkapsüle hücreler enzim veya hormon eksikliklerinde tedavide kullanılabilir. Enkapsüle nöronların Alzheimer veya Parkinson gibi hastalıklarda beyine implantı ümit vaat etmektedir. İMEDD biomedikal firması immünizasyon, ilaç salınımı, ve hücre temelli uyarı modellerinde çalışmaktadır.

Nanofiltreler elektriksel olarak yüklenebilir. Bunların porları 1,6 nm'dir. Martin ve Kohli biyolojik nanosensörler sayesinde immobilize ettiği biyokimyasal molekülleri enzim, antikor, protein, DNA gibi ayırabilmişlerdir (5), ilaç ayırımına ve seçilmiş biokatalize izin verir.

Aşırı hızlı DNA dizileme nanopor temelli DNA dizilemedir ve Branton (6) tarafından tanımlanmış olup DNA dizilemede hızlanmayı sağlamıştır.

Fulleren temelli farmasötikler (Örn: C 60 futbol topu gibi dizilmiş 60 C atomu var) antiviral, antibakteriyel ajanlar, fotodinamik antitümör ve antikanser tedavilerinde, antioksidan ve antiapoptotik olarak kullanılırlar. Bu konuda C-sixty adlı bir firma çalışmaktadır.

Nanoshell-dielektrik metal (altın) nanosferler Halas ve West tarafından tanımlanmıştır (7). Bu nanoshell'ler tümör hedefli hidrojel polimerler içeren ilaç yüklü yapılardır. Enjekte edilince tümörlü dokuda birikir. Bu optik rezonanslı maddeler infrared lazer ile ısıtılınca bu nanoshell eğilir ve ilaç bölgeye salınır. Bu nanoshell-polimer yapı aylarca vücutta kalır. Nanospectra Biosciences firması diabet ve kanser için bu tedaviyi uygulamaya başlamak üzeredir.

Tek virüs detektörleri: Lieber grubu tarafından tanımlanmıştır ve nanowire alan etkili transistörler aralığı ile tek virüs partiküllerin elektriksel tanınması esasına dayanır. Önümüzdeki yıllarda klinik diagnostik aletlerde patlama yaşanacağı kesindir.

Tektodendrimerler: Starbust dendrimerler birkaç nanometre boyutlarında 3 şekilli sentetik moleküllerdir. Baker ve arkadaşları ürettikleri multikomponentli nanoaletlere tektodendrimer adını vermişlerdir. Bu komponentler hastalıklı dokuyu tanıma, hastalığın derecesini saptama, ilaç salımı, yer raporlaması, tedavinin sonucunu raporlama görevleri yürütür. Bu tedavi araçları deneysel olarak kanser vakalarında kullanılmıştır ve viral, paraziter enfeksiyonlarda ümit vaat etmektedir.

Radyo kontrollü biomoleküller: Jacobson (8) ve arkadaşları ince radyofrekans antenli altın nanokristal yapılar sayesinde DNA'yı ısıtarak ayırabilmişler belli genleri bu elektromanyetik etki ile açıp, kapatabilmişlerdir. Aynı etki ile proteinleri etkilemek ve enzimatik aktiviteyi düzenlemekte mümkündür.

Biyolojik robotlar: Minimal 300 gen (150 bin nükleotid çifti) fonksiyonel mikrop için şarttır. Bu sentetik mikropolar yararlı vitamin, hormon, enzim, sitokinleri üretebilir. Toksin, zehir ve sindirilemeyen hücre atıkları absorbe edebilirler. Egea Biosciences firması bu konuda ilk patenti almıştır. Gen yazılımı ve protein programlanması ile uğraşmaktadır. Biological Energy Alternatives Enstitüsü mikoplasma genitalium mikroorganizmaları üzerinde çalışmaktadır ve bu alternatif biyolojik enerji üretimine 3 milyon dolar ayırmıştır.

10-20 yıl içinde bu medikal nanorobotların tıbbın aktif hizmetinde olacağı öngörülmektedir. Organik inşaat materyalleri (proteinler, polinükleotidler) sentetik olarak üretilenlerdir. Medikal nanorobotlar bu konuda önemli bir

harekete geçebilecek ve daha uzun ömürlü olacaklardır. Görevlerini bitirince vücuttan alınacaklardır.

Kromozom replasman tedavisi: Medikal nanorobotlar invivo sitocerrahi yapabileceklerdir. Bu sitocerrahiye örnek olarak kromozom replasman tedavisi verilebilir. Bu kromozomu hasta hücreden alıp bir diğerine vereceklerdir (11). Bu birçok genetik hastalığın tedavisini beraberinde getirecektir.

Nanoteknolojiler sayesinde çok daha özgün moleküler yapıda üstün biomateriyallerin yapılacağı kesindir. Bunlar çok daha biyolojik uyumlu yapısal materyaller olacaktır. Halen ürolojide kullanılan biomateriyallere bakacak olursak Biomateriyal ile medikal aygıt kavramları sık sık karışmaktadır. Biomateriyal tek başına kullanılan (Örn: pelvicol graft) nesnelerdir oysa medikal aygıt komponenttir (Örn: kalp valvi). NIH biomateriyalleri sentetik veya doğal orijinli sistemin tamamı veya bir kısmında herhangi bir zamanda kullanılabilecek, doku, organ veya vücudun fonksiyonunu tedavi eden, birleştirebilen, veya yerine geçebilen ilaç harici madde veya maddeler kombinasyonudur (12). Bugün 5 tip biomateriyal kullanılmaktadır. 1)polimerler (kateterler) 2)Kompozitler 3)Metaller 4)Seramikler 5)Biyolojik materyaller (12).

Biomateriyallerin implantasyonundaki başarı dokunun fiziksel özelliklerine bağlıdır. Her biomateriyal yapısına, içeriğine ve biodegradabilitesine göre sınıflanır.

İçerik olarak emilebilen alginat meshler sentetik meshlerden oldukça farklıdır. Sentetik meshler de monofilaman (polipropilen) ve multifilaman diye ayrılır.

Tablo 1. Biomateriyaller

	Kullanım	Avantaj
Polimer	Kateter, lens, sütür	Ucuz, dikiş özellikleri
Kompozitler	Dental, ortopedik	Ağırlık ve gerginlik
Metal	Eklemler	Gerginlik
Seramik	Yapısal implantlar	Aşınmaya direnç
Biyolojik Materyaller	Yumuşak doku augment. Vasküler graft Kollagen replasmanı	Kompleks fonksiyon

kilometre taşı olacaktır.

Respirositler: Artifişyal mekanik eritrositlerdir. Oksijen ve karbondioksit taşıyabilirler ve birçok hastalıkta kullanılabileceklerdir (9).

Mikrobivorlar: Artifişyal mekanik lökositlerdir (10). Mikrobiyolojik patojenleri imha ederler. Makrofajlardan 80 kat daha fazla fagositoz yeteneği olacaktır. Daha seri

Yapısal olarak poliglaktin (vicryl) mesh düzenli porlar içerirken, pelvichol türü implantlar dermis gibi düzensizdir. Porların büyüklüğü immün cevabı fibrokollajen dokunun gelişimini etkiler.

Biodegradabilite, vücutta ayrışan, çürüyen bazı parçalarını bırakan ve vücuttan tam olarak alınması gerekmeyen materyaller için kullanılır. Tam aksine bazı materyaller

ise kalıcı olarak vücuda katılır. Erimesi gereken materyalin erimemesi veya tam tersi kalıcı materyallerin aşınması ciddi hukuksal girişimlere sebep olmaktadır. Bu yüzden biomateryallere CE standardı getirilmiştir.

Ürolojide biomateryaller birçok alanda kullanılmaktadır. Androlojide de testiküler ve penil protezler, Peyronie hastalığında kullanılan yapıyı ve fonksiyonu düzenleyen greftler yaygın kullanım alanı bulmuştur (12).

İdeal bir biomateryal ucuz olmalı, vücuda uyumlu ol-

malı, kolay kullanımlı ve elde edilebilir olmalıdır. Yabancı doku reaksiyonu yapmamalı, gerekliliğine göre kalıcı veya kolay eriyebilir olmalı, doku rejenerasyonuna olumlu etki yapmalı, infeksiyon kaynağı olmamalı ve gerekirse komplikasyon halinde kolay çıkarılabilmelidir. Doğal greftler yeni doku oluşumunu uyarır. Doğal olanların infeksiyonda kalma ihtimali yüksektir. Sentetikleri ise infeksiyonda almak gerekir. Hücre ve damarlar matrisle doğru gelişir. Asellüler olanlarda infeksiyon ve immün reaksiyon oluşturmaz.

Tablo 2. Mesh çeşitleri

Sentetik Meshler	Doğal Meshler
Nonabsorbabl Polipropilen (Marlex,prolen) Polietilen terephthalate (Mersilen) Politetrafloroetilen (Teflon,Gore-tex) Absorbabl Poliglolikolik asit (Dexon) Poliglaktin (Vicryl)	Otograft (Rectus fascia) Kadavra fasiası Kollagen (Pelvicol) Kollagen (SIS) asellüler

Tablo 3. Nanotıpta kullanılan taksonomi (13)

Ham nanomateriyaller Nanopartikül örtü Nanokristalin materyaller Nanoyapılı materyaller Siklik peptidler Dendrimerler Detoksifikasyon ajanları Fullerenler Fonksiyonel ilaç taşıyıcılar MRI scanning (nanopartiküller) Nanobarkodlar Nanoemülsiyonlar Nanofiberler Nanopartiküller Nanoshell ler Karbon nanotüpler Nonkarbon nanotüpler Kuantum noktaları Artifisyal bağlanma alanları Artifisyal antikorlar Artifisial enzimler Artifisial reseptörler Moleküler etkili polimerler Yüzeylerin kontrolü Adeziv, noanadeziv, düzenlenmiş artifisial yüzeyler Biouyumlu yüzeyler İnşa edilen yüzeyler Patern yüzeyler(temas işaretleri) Biofilm supresyon İnce film örtü	Nanoporlar İmmünizasyon Moleküler kalbur ve kanallar Nanoporlar Ayrıcılar Nanofiltrasyon membranları Hücre uyarımı ve hücre tanısı Hücre çipleri Hücre simülörleri DNA manipulasyonu, dizimi, tanı Genetik testler DNA mikroarrayler Ultra hızlı DNA dizimi DNA manipulasyonu ve kontrolü Aletler ve tanı Bakteriyal tanı sistemleri Bioçipler Biomoleküller görüntüleme Biosensörler ve biodektörler Tanı ve savunma uygulamaları Endoskopik robotlar ve mikroskoplar Fullerene temelli sensörler Hücresel görüntüleme Nanosensörler İzleme Çipte laboratuvar Protein mikroarrayler Prob mikroskop taraması Bakım diagnostik nokta
--	---

Hücre içi aletler

İntrasellüler assay
İntrasellüler biocomputerler
İntrasellüler sensor ve raportörler
Hücre içi implantlar

BioMEMS

İmplantbl materyal ve aletler
İmplant bioMEMS, çipler, elektrodlar
MEMS/Nanomateriyal esaslı protezler
Sensorial yardım (artifisyal retina)
Mikroarraylar
Mikrodirekli sensörler
Mikroiğneler
Mikrosivalar
Tıbbi MEMS
MEMS cerrahi aletler

Biyolojik araştırmalar

Nanobiyoloji
Nanobilim

Artifisyal enzimler ve enzim kontrolü

Enzim manipulasyon ve kontrolü

Nanorobotlar

DNA temelli aletler ve nanorobotlar
Diamond temelli nanorobotlar
Hücre onarım cihazları

İlaç Salınımı

İlaç keşfi
Biofarmasötikler
İlaç salınımı
İlaç enkapsülasyonu
Kabiliyetli ilaçlar

Moleküler Tıp

Genetik tedavi
Farmakogenomik

Nanoterapötikler

Antibakterial ve antiviral nanopartiküller
Fotodinamik tedavi
Radyofarmasötikler
Fullerene temelli farmasötikler

Sentetik biyoloji ve erken nanoaletler

Dinamik nanoplatform (nanozom)
Tekto-dendrimerler
Artifisyal hücreler ve lipozomlar
Polimerik miçeller ve polimerozomlar

Bioteknoloji ve biorobotikler

Biyolojik viral tedavi
Virüs temelli hibridler
Kök hücre ve klonlama
Doku mühendisliği
Artifisyal organlar
Nanobioteknolojiler
Biorobotlar ve biobotlar

Biomateriyaller ürolojide gittikçe yaygın olarak kullanılmaktadır. Yukarıda kısaca tartıştığımız ideal biomateriyallerin özellikleri doku mühendisliği ve nanoteknolojilerin gelişimi sayesinde ideal moleküler yapıda üretilecek biomateriyallerde bulunacaktır.

Her ne kadar ürolojide ve androlojide nanoteknolojilere dayanan nanotıp uygulamaları henüz yok denecek kadar azsa da, tıbbın tümünde çok kısıtlı sayıdaki bu bilim kurgu öyküleri gibi uygulamalar önümüzdeki dekadlar içinde muhakkak ki androlojide de uygulamaya geçecek-

tir. Erektile disfonksiyonda ve infertilitede hasarları düzelten, mekanik olarak obstrüksiyonları açan cihazların kullanılabileceği, genetik düzeltmelerin yapılabildiği, ilaçların dokuya özel verilebildiği, respiratör ve mikrobivorlar gibi spermin genetik materyallerini taşıyan kapatizasyonunu mekanik olarak sağlayabilen sperm fonksiyonlu nanorobotların kullanılabileceği bir çağa giriyoruz. Bu çağda çok başında olduğumuz nanoteknolojiler konusunda andrologları bilgilendirip, onların önünde yeni ufuklar açmaya çalıştık.

Kaynaklar:

1. Nanomedicine: grounds for optimism, and a call for papers; Lancet. 2003; 362:673.
2. Jain KK. Nanodiagnostic: application of nanotechnology in molecular diagnostic; Expert Rev Mol Diagn 2003;3:153-161.
3. Drexler KE. Engines of creation: the coming era of nanotechnology. New York: Anchor Press/ Doubleday; 1986.
4. Freitas RA Jr. Nanomedicine.: Basic capabilities. Landes Biosciences. Vol 1., 1999. www.nanomedicine.com
5. Bayley H, Martin CR. Resistive pulse sensing from microbes to molecules. Chem. Rev. 2000; 100: 2575-94.
6. Meller A, Nivon L, Branton D. Voltage Driven DNA translocations through a nanopore. Phys Rev Lett 2001; 86: 3435-8.
7. West JL, Halas NJ. Applications of nanotechnology to biotechnology. Curr Opin Biotechnol 2000; 11: 215-7.
8. Hamad-Schifferli K, Schwartz JJ, Santos AT, Zhang S, Jacobson JM. Remote electronic control of DNA hybridization through inductive coupling to an attached metal nanocrystal antenna. Nature 2002; 415: 152-6.
9. Freitas RA Jr. Exploratory design in medical nanotechnology: a mechanical artificial red cell. Artif Cells Blood Substitutes Immobilization Biotechnology 1998; 26: 411-30. www. Foresight .org.
10. Freitas RA Jr. Microbivores: Artificial mechanical phagocytes using digest and discharge protocol. ZyveX preprint, 2001 (3): www.rfreitas.com.
11. Freitas RA Jr. Say ah! Sciences 2000; 40: 26-31.
12. Lloyd SN, Cross W. The current use of biomaterials in urology. Eur Uro. 2002, December suppl. 1(10): 2-6.
13. Freitas RA Jr. What is nanomedicine? Nanomedicine, 2005 March, 1(1): 2-9.

Peyronie hastalarında penil anomali tipi ve penil vasküler durum arasındaki ilişki

Kendirci M, Nowfar S, Gur S, Jabren GW, Sikka SC, Hellstrom WJ.
J Urol. 2005 Aug;174(2):632-5

Peyronie hastalığı penis tunika albugineasında, inelastik fibröz skar ile karakterize bağ dokusu hastalığıdır. Fibröz plak, penil anatomi ve seksüel fonksiyonu bozabilir. Peyronie hastalarında penil kurvatür, ağırlı ereksiyon, plak hassasiyeti ve anksiyete erektile disfonksiyona (ED) katkıda bulunabileceği gibi birçok yazar asıl nedenin vasküler bozukluklar olduğunu öne sürmektedir. Günümüzde penil vasküler sistemi göstermek için tercih edilen yöntem, ilk kez Lue ve arkadaşları tarafından popülerize edilen penil duplex doppler ultrasonografidir (PDDU).

Penil anomaliler, penil vasküler sistemi etkileyebilir ve bildiğimiz kadarıyla bu ilişkiyi irdeleyen çalışma yoktur. Bu çalışmada 1992-2003 arasında başvuran Peyronie hastalarının dosyalarından bu ilişki incelenmiştir.

Bütün hastalara intrakavernozal 10-15mg prostaglandin E1 enjeksiyonu ve vizüel seksüel stimülasyonu takiben PDDU yapılmış ve araştırmacı tarafından penil vasküler sistem, kollateral arteriel akım, penil anomali tipi ve derecesi kaydedilmiştir. Vasküler durum şu şekilde sınıflandırılmıştır. Pik sistolik velosite (PSV) < 25 cm/sn ise pür arteriel yetmezlik, PSV=25-30 cm/sn ise sınırda arteriel yetmezlik, PSV'nin 30cm/sn'den yüksek olması durumunda end diastolik velosite (EDV) >5 cm/sn ve rezidiv index'in (RI) <0.8 ise pür veno-oklüziv disfonksiyon (VOD), PSV<25 cm/sn ve EDV>5cm/sn ise mik vasküler bozukluk, PSV>30cm/sn ve EDV≤5cm/sn ve RI>0.8 ise non-vasküler etiyoloji olarak değerlendirilmiştir. Penil kurvatürün objektif değerlendirilmesi maksimum ereksiyon sırasında açölçer ile yapılmış. Penil anomali tipi, dorsal, ventral, lateral, dorsolateral, ventrolateral, kum saati ve pür indentasyon olarak; plak boyutu ise küçük, orta, büyük olarak sınıflanmıştır.

Toplam 523 hasta değerlendirilmiş ve ortalama yaş 54.2±1.5 yıldır. Ortalama hastalık süresi 23.6±4.2 aydır. Hastalık süresi gruplar arasında fark yaratmıyordu. En sık

penil anomali tipleri % 43.5 dorsal, % 24.8 lateral ve % 11 oranında ventral idi.

Yüksek tansiyon, diyabet ve sigara en sık eşlik eden faktör olarak saptanmış. Penil travma hikayesi en sık ventral grupta (% 26), en az kum saati grubunda (% 7) iken alt üriner sistem semptomları en sık ventral grupta gözlenmiş (% 9).

Ortalama penil kurvatür 38±2 derece idi. Ventral deformite grubu diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek angulasyona sahipti. Gruplar arasında ağrı açısından fark saptanmamış iken kum saati deformitesi olan grup en yüksek plak hacmine sahip olduğu gözlenmiş.

Ortalama PSV değerleri ventrolateral grupta en yüksek, kum saati grubunda en düşüktü (p<0.05). EDV ve RI açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Bu sonuçlar Peyronie hastalarında penil anomali tipi ve penil vasküler hemodinami arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Literatürde Peyronie hastalarında penil travma anamnezi % 8.5-40 arasında bildirilmektedir. Bu çalışmada oran % 16.6 olarak bulunmuştur. Ventral kurvatürü olanlarda bu oran en yüksek (% 26), kum saati deformitesi olanlarda ise en düşük (% 7) olarak saptanmıştır.

Yaşlara göre dağılıma bakıldığında ise pür indentasyon ve kum saati deformitesi olan grup diğer gruplara göre anlamlı olarak daha gençti. Kum saati deformitesi olanlar arteriel akım açısından en zayıf gruptu. Bu durum en yüksek plak hacmi nedeniyle arteriel sistemin baskı altında kalmasına bağlı olabilir. Peyronie'de görülen VOD, tunika albugineadaki fibroelastik komponentlerdeki yapısal değişikliklerle bağlı olabilir.

Çeviri:

Op. Dr. Metin Öztürk, Doç. Dr. M. İhsan Karaman
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Üroloji Kliniği

ED ve Testosteron

Glina S.

The Journal of Men's Health & Gender, 2004 Dec; 1(4): 407-412

Androjenler genel olarak erkek gelişimini, cinsel fonksiyonları ve belirgin olarak erektil fizyolojiyi etkilerler. Sağlıklı erkeklerde ED prevalansı ve şiddeti yaşla birlikte progresif olarak artmaktadır. Testosteron ED ile ilişkili olmakla beraber, tüm yaşlardaki cinsel fonksiyonların sürdürülmesindeki etkisi tam olarak açık değildir.

ED'da testosteronun fizyolojik rolü

Testosteronun cinsel istek, ilgi ve motivasyondaki etkileri açık olarak tanımlanmış fakat erektil fonksiyondaki rolü halen tartışmalıdır. Androjen seviyelerindeki azalma ve azalmış cinsel ilgi ve aktivite erkeklerdeki doğal yaşlanma süreci ile ilişkili olabilmesine rağmen, androjen seviyeleri ve erektil fonksiyon arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda kanıt vardır. Cerrahi veya medikal kastrasyon ile androjenlerin azaltılması intrakavernozal basıncı belirgin olarak azaltmakta, testosteron replasmanı ise intrakavernozal basıncı düzeltmektedir. Androjen replasmanı erektil fonksiyonu düzeltmekte ve PDE-5 aktivitesini artırmaktadır. Kastrasyon korpus kavernozumda trabeküler düz kas içeriğini % 20-23 gibi oranlarda belirgin olarak azaltmakta ve konnektif doku matriksini artırmaktadır.

Venojenik ED olan rat modelinde sistemik testosteron replasmanı veya intrakavernöz VEGF'nin düz kas konnektif doku dengesini, endotelial hücre hipertrofisi ve hiperplazisini düzelttiği, dorsal sinir liflerinin çapını normalize ederek veno-oklüzif disfonksiyonu engellediği gösterilmiştir.

PDE-5 inhibitörlerine cevapsızlarda testosteron ile klinik deneyimler

ED'ü olan 220 diyabetik erkeğin retrospektif incelenmesinde sildenafille cevap vermeyen 120 vakada hipogo-

nadal testosteron seviyeleri bulunurken, sildenafille cevap verenlerin testosteron seviyeleri normal sınırlarda bulunmuştur. Testosteron ile tedaviyi takiben IIEF'de belirgin iyileşme gözlenmiştir. Erektil fonksiyonun IIEF ile değerlendirildiği ilk kontrollü çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında 4 haftalık testosteron tedavisi sonrasında IIEF'de belirgin düzelme saptanmıştır. Benzer bulgular orgazmik fonksiyonların düzelmesi için genel toplam memnuniyet ve toplam IIEF skorlarında da saptanmıştır. ED'ü olan sadece sildenafille tedavisine yanıt vermeyen hipogonadal erkekler PDE-5 inhibitörü ile birlikte testosteron replasman tedavisinden fayda görebilirler.

ED'nu olan yaşlanan erkekte hipogonadizm

Çalışmalar ED olan yaşlanan erkekte, testosteron seviyeleri ile ED arasında belirgin bir ilişkinin olduğunu göstermede yetersiz kalmaktadır. Hipogonadizmli erkeklerde testosteron replasman tedavisi ile erektil fonksiyon sadece % 36'sında düzelmiştir. Hipogonadizmli erkeklerde serum testosteronunun normale getirilmesi ve ED, erektil fonksiyonda sadece kısa süreli düzelme ve cinsel memnuniyet sağlamıştır. Birçok çalışmada, düşük bazal testosteron seviyeleri olan erkeklerde testosteron tedavisi ile cinsel fonksiyonda düzelme tespit edilmiştir. Normal bazal testosteron seviyeleri olan erkeklerde testosteron tedavisi ile yapılan çalışmaların bulguları ise karışıktır.

Bu klinik çalışmaların sonucunda, 2nd International Consultation on Sexual Dysfunction tarafından ED olan tüm erkeklerde testosteron seviyelerinin ölçümü önerilmiştir.

Çeviri:

Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp. Fak., Üroloji AD

Hipogonadal erkeklerde prostat kanseri için küratif radikal prostatektomi sonrası androjen replasmanı

Kaufman JM, Graydon RJ.
J Urol. 2004 Sep;172(3):920-2.

Prostat spesifik antiken (PSA), parmakla rektal muayene ve transrektal ultrason kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisinin yaygın kullanımı ile lokalize prostat kanseri tanısında artış olmuştur. Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens olmadan yaşam düşük PSA, düşük Gleason skoru ve nonpalpable (evre T1c) tümörü olan kişilerde 3, 5 ve 7. yıllarda % 98, % 96 ve % 95'tir. Düşük evreli prostat kanseri sonrası küratif amaçlı yapılmış cerrahi yapılmış hastalarda hipogonadizm yakınmalarının tedavisi yaklaşımı tartışmalıdır. Primer ve sekonder hipogonadizmi erkeklerde testosteron desteğinin cinsel fonksiyonları ve diğer yakınmaları düzelteceğine ait önemli kanıtlar vardır. Geleneksel düşünce prostat kanseri öyküsü olan erkeklerde testosteron kullanımına taraftar değildir. 2002 yılındaki 3. Uluslararası Prostat Kanseri Konsensus Konsültasyonu prostat kanseri olan hastaların hiçbir şekilde testosteron tedavisi almamalarını önerdi. Bu çalışmada prostat kanseri nedeniyle küratif cerrahi tedavi sonrası hipogonadal erkeklerde testosteron kullanımı tartışılmaktadır.

Bu çalışmada radikal prostatektomi sonrası farklı zamanlarda hipogonadizm semptomları ve testosteron düzeyi düşük olan 7 erkek incelenmiştir. Bu hastaların 4'ünde testosteron düzeyi 100 ng/ml'den az olduğu saptanmıştır. Bu 7 hastanın 4 tanesi prostat kanseri tanısından önce tes-

tosteron tedavisi almış. Tüm erkeklerde serum testosteron düzeyleri prostat kanseri tanısından önce ögonadal sınırdanmış. Cerrahi sınırlar 6 olguda negatif ve 1 olguda apikal sınır pozitif. Bu olgu 1991 yılında radikal prostatektomi yapılmış ve postoperatif PSA saptanamaz düzeydeymiş. Gleason skorları 6 veya 7 idi. Beş erkek transdermal, iki erkek intramusküler depo testosteron ile tedavi edilmişler. Tüm hastalara prostat kanserinin küratif tedavisi sonrasında bile testosteron tedavisinin potansiyel riskleri ile ilgili bilgilendirilmişler. Testosteron tedavisi sonrası periyodik olarak klinik seyir ve PSA düzeyi takip edilmiş. Serum PSA düzeyi tüm hastalarda tedavi esnasında saptanamayan düzeyde devam etmiş.(Tablo1)

Radikal prostatektomi yapılmış hipogonadizm yakınması olan erkeklerde testosteron tedavisi ile ilgili literatürde yeterli bilgi yoktur. Bu 7 hastalık retrospektif çalışmada hipogonadizm yakınmaları olan radikal prostatektomili erkeklerde testosteron replasmanının faydalı ve güvenli olduğu saptanmıştır. Hastaların 1-12 yıllık takiplerinde lokal ve uzak yayılım gözlenmemiş. Aktif prostat kanseri olan erkeklerde testosteron tedavisinin ciddi morbidite ve mortaliteye yol açtığı 1982 yılında Fowler ve Whitmore'un çalışmasıyla açıkça ortaya konmuştur. Radikal prostatektomi sonrası testosteron tedavisi ile ilgili en önemli endişe kanser rekürrensidir. Önceki çalışmalarda serum

Tablo 1. Radikal prostatektomi sonrası testosteron tedavisi almış erkeklerin özellikleri

Hastalar	Prostatektomi yılı	Prostatektomi yaşı	Gleason skoru /Cerrahi sınır	Prostatektomi öncesi PSA (ng/ml)	Tedavi öncesi Testosteron düzeyi (ng/ml)	Testosterona başlama (yıl)	Testosteron preparatı	Tedavi sonrası Testosteron düzeyi (ng/ml)
1	1993	70	6/Negatif	6.6	269	2002	Yama	214-264
2	1991	50	6/Pozitif	5.2	Yok	1991	Depo	Yok
3	2001	66	7/Negatif	4.4	51	2002	Jel	214
4	2002	64	6/Negatif	5.3	50	2002	Jel	307
5	1995	67	6/Negatif	Yok	Yok	2000	Depo	740
6	2002	55	6/Negatif	4.7	Yok	2002	Yama	563
7	1994	64	6/Negatif	Yok	19	1998	Yama	545

testosteron düzeyi ile prostat kanseri gelişimi arasındaki ilişki açık değildir. Hipogonadal erkeklerde testosteron verilmesi ile serum PSA düzeyinin çok az bir artış gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca androjen replasman tedavisi alan erkeklerde gizli prostat kanserinin açık hale gelmesi de nadir bir durum gibi görülmektedir. Hipogonadizm nedeniyle testosteron replasmanı için aday olan kişiler T1-2, Gleason skoru 7'nin altında ve PSA düzeyi 10 ng/ml'den az olan prostat kanserli kişilerdir. Testosteron replasman tedavisi öncesi erkekler mutlaka androjen kullanımı ile ilgili potansiyel riskler hakkında bilgilendirilemeli ve bu kişiler mutlaka serum PSA ve testosteron düzeyi açısından çok yakın takip edilmelidirler. Hastalar ögonadal testosteron düzeyini başarmak ve hipogonadizm semptomlarını

gidermek için en düşük dozu almalıdırlar. Testosteron tedavisi ile testosteron düzeyi normal sınırlar içinde kalmalıdır.

İdeal testosteron replasman tedavisi anlamlı yan etki olmaksızın fizyolojik testosteron düzeyini sağlamalı ve devam ettirmelidir. Farklı testosteron replasman formları vardır. Bu çalışma nisbeten kısa bir takip süresinde küçük bir hasta grubunu içermektedir. Dikkatli seçilmiş hasta gruplarında daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Çeviri:

Doç. Dr. Ali Atan, Dr. Altuğ Tuncel

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

3. Üroloji Kliniği

Eretil disfonksiyonlu hastalarda plazma transforming growth faktör-β1 düzeyi

Ryu JK, Song SU, Choi HK, Seong DH, Yoon SM, Kim SJ, Suh JK.
Asian J Androl. 2004 Dec;6(4):349-53.

Eretil disfonksiyon (ED) pek çok nedene bağılı olmaktadır ve vasküler risk faktörleri çok yaygındır. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara ve diyabet sıklıkla ateroskleroza ve sonrasında ED'ye neden olmaktadır.

Fonksiyonel düz kas-bağ doku dengesinin değişimi vaskülojenik ED tedavisi için tedavi edici ajanların gelişmesinde önemlidir. Vaskülojenik ED'de korpus kavernozum yapısal elemanlarında değişiklikler ortaya çıkar ve sonuçta veno-oklüzif mekanizma bozulur.

Son yıllarda fibrojenik bir sitokin olarak Transforming Growth Factor-β1 (TGF-β1) dikkat çekilmektedir. Bu protein insan korpus kavernozum düz kas hücrelerinde kollajen sentezini 2.5-4.5 kat artırmaktadır. Dahası hayvan deneylerinde, TGF-β1'in intrakorporeal olarak uygulandığında korporeal düz kas yüzdesinde doza bağımlı azalmaya neden olmaktadır. TGF-β1 düzeyindeki artışın erken dönemde tespit edilmesi TGF-β1 sinyalinin blokajı ile yeni tedavi alternatifleri sağlayabilecektir. Kavernöz TGF-β1 düzeyi perkutan biyopsi ile belirlenebilmesine rağmen, bu işlem invazif bir girişimdir.

Son zamanlarda, plazma TGF-β1 düzeyinin sigara içen, DM, karaciğer fibrozisi ve prostat, kolorektal veya göğüs kanseri olanlarda yükseldiği belirtilmiştir. Bununla birlikte ED'li hastalarda TGF-β1 düzeyi araştırılmamıştır. Bu çalışmada, değişik nedenlere bağlı ED'si olan hastalarda plazma TGF-β1 düzeyindeki değişiklikler ve vasküler risk faktörü olan hastalardaki plazma TGF-β1 düzeyi değerlendirilmiştir.

Çalışmaya 30 ile 72 yaşları arasında toplam 62 hasta dahil edilmiştir. Yaşları 28 ile 72 arasında değişen 26 potent erkek kontrol grubu olarak alınmıştır. Detaylı öykü ve fizik muayeneden sonra tam kan, AKŞ, HbA1C, lipit profili ve testosteron ölçümü yapılmıştır. Nörolojik değerlendirme penil biyoteziyometri, bulbokavernöz refleks latensi ve somatosensoryel evoked potansiyel ölçümü ile yapılmıştır. Vasküler değerlendirme PG-E1 enjeksiyonu ile yapılan penil Doppler ultrasonografi ile yapıldı. Vasküler

risk faktörleri açısından sigara içimi, hipertansiyon, dislipidemi, DM ve aterosklerozis açısından sorgulanmış. Ateroskleroz tanısı için koroner ve femoral anjiyografi yapılmış. Plazma TGF-β1 düzeyi venöz kandan alınan 5 ml kan da kantitatif enzim immuno assay yöntemi ile çalışılmış.

Değerlendirme sonunda 15 hasta psikojenik, 16 hasta nörojenik ve 31 hasta vaskülojenik ED olarak değerlendirilmiş. Plazma TGF-β1 düzeyi ED grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek; (6.7±4.9 g/ml-4.0±2.1 g/ml, p<0.01) ayrıca, plazma TGF-β1 düzeyi vasküler ED grubunda psikojenik ve nörojenik ED'li vakalardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptanmış. Risk gruplarındaki durum değerlendirildiğinde TGF-β1 düzeyi sigara içenlerde ve dislipidemisi olanlarda risk faktörü olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksek olarak gözlenmiş. Aterosklerozlu bireylerde ise yine TGF-β1 düzeyi yüksek olmasına rağmen bu artış anlamlı değilken HbA1C düzeyi TGF-β1 ile anlamlı korelasyon göstermediği saptanmış.

TGF-β1 birçok hücre tarafından üretilir. Plateletlerin alfa granüllerinde çok miktarda depolanırlar. Çalışmada önceki sağlıklı deneklerdeki seviyeler ile kontroller arasındaki plazma seviyeleri benzer iken, vaskülojenik ED'de plazma TGF-β1 düzeyleri anlamlı artış göstermiş. Vaskülojenik ED nedenli hastaların kavernöz dokusu, diğer nedenli ED hastalarının kavernöz dokusuna göre kavernöz fibrozis büyüklüğü ve TGF-β1 düzeyi daha fazlaymış. Aterosklerozisli hastalarda, herhangi bir risk faktörü olmayan hastalara göre plazma TGF-β1 düzeyleri daha yüksek fakat bu fark istatistik olarak anlamlı değilmiş. Çalışmacılar aterosklerozisin patogenezisinde TGF-β1'in koruyucu role sahip olabileceğini önermişlerdir. Bununla birlikte çalışmadaki aterosklerozisli ve ED'li hastalardaki TGF-β1 seviyeleri, ED olmaksızın aterosklerozisi olan hastalardan çok az farklıymış. Dislipidemili hastalarda, herhangi bir risk faktörü olmayan hastalara göre plazma TGF-β1 düzeyleri anlamlı artış göstermiş. Hiperlipidemi ile ED arasındaki ilişki hipogastrik-kavernozal arter yatağındaki aterosklerozis başlan-

gıcı ile penil arter kan akımı yetersizliğine bağlanabilir. Sigara içen hastalarda, herhangi bir risk faktörü olmayan hastalara göre plazma TGF-β1 düzeyleri daha yüksekmiş. Aşırı sigara içiminin hücre adezyon moleküllerini protein kinaz C yoluyla artırdığı (İntrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1), endotelyal lökosit adezyon molekülü 1 (ELAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1)) ki bu yol TGF-β1 sentezi için ortak yoldur.

Diyabetes mellituslu olan veya olmayan hastalarda TGF-β1 plazma seviyeleri arasında fark saptanmamış. Buna rağmen Hemogloblin A1C seviyeleri plazma TGF-β1 seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiş. Her ne kadar epidemiyolojik çalışmalarda hipertansiyonla ED arasında önemli korelasyon gözlense de hipertansiyon varlığı ya da yokluğunda plazma TGF-β1 seviyeleri arasında fark gözlenmemiş. Her ne kadar çalışmada DM ve hipertansi-

yonlu hastalarda plazma TGF-β1 düzeyleri anlamlı derecede artmamış olmasına rağmen aterosklerozis için major risk faktörüdürler ve ayrıca kavernoza fibrozisde de önemli bir role sahiptirler.

Sonuç olarak, plazma TGF-β1 seviyeleri özellikle vasküler nedenli ED'li hastalarda artmıştır. Vasküler risk faktörleri arasında sigara içimi ve dislipidemi gruplarında TGF-β1 plazma seviyeleri yükselmiştir. Bununla birlikte, artmış TGF-β1 düzeylerinin ED ve kavernoza fibrozisi etkilediğini veya neden olup olmadığının kesin olarak tanımlanması için daha geniş hasta kitlelerini içeren klinik çalışmalar gerekmektedir.

Çeviri:

Arş. Gör. Dr. Devrim Tuğlu, Doç. Dr. M. Murad Başar
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sildenafille cevapsız olgular: Hemodinamik ve morfometrik çalışmalar

Wespes E, Rammal A, Garbar C.
Eur Urol. 2005 Jul;48(1):136-9

Normal bir erektil işlev fizyolojik, nörolojik, endokrin ve vasküler faktörlerin koordinasyonunu gerektirir. Birçok tedavi yöntemi arasında, ağır işlev bozukluğu olan olgular dahil noninvazif olması nedeniyle oral ilaçlar tercih edilmektedir. Oral ilaçlar içerisinde sildenafil, uzun klinik deneyimi ile güvenli ve etkili bir ajandır. Ancak oral tedavi seçimi ve sonuçlarının değerlendirilmesi için spesifik bulgular yerine sorgulama formları kullanılmaktadır. Yazarlar, sildenafille cevapsızlığın nedenlerini ortaya koyabilmek ve sonucunda hasta seçiminin daha uygun yapılabilmesi için cevapsız olgularda intrakavernöz düz kasının organik ve morfometrik değerlendirmesini yapmışlardır.

Bu amaçla yaşları 28-74 arasında değişen ve toplam 8 tabletlik 100 mg sildenafille cevapsız olan 30 olgunun biyokimyasal ve hormonal durumları, 20 µg PGE1'in intrakavernozal enjeksiyona (ICI) cevapları, Doppler USG ve kavernozeometri sonuçları değerlendirilmiş ve lokal anestezi altında balanoprepusyal oluk seviyesinden ve dorso-lateralden olmak üzere sol korpus kavernozeumdan penil biyopsi alınmıştır. Uygun boyama sonrası kavernozeal düz kasların sayısal değerlendirmesi ise bir görüntü analiz sistemi ile yapılmıştır.

Beş hasta diyabetik ve 2 olgu düşük T seviyesine sahipmiş. Yirmi sekiz hastanın ICI'ya cevapları son derece zayıf bulunmuş, 8 hastada arteriyel lezyon saptanırken 15 hastada venöz kaçak ve 5 hastada hem arteriyel hem de venöz patoloji mevcutmuş. Bu 28 olgunun kavernozeal düz kas oranları % 35'in altında bulunmuş (ort. % 25, % 18-% 30). Tüm bulguları normal olan iki olgunun düz kas oranları ise % 38 ve % 42 olarak saptanmış. Hiçbir olguda penil biyopsi sonrasında komplikasyon oluşmamış.

Yazarlar, her ne kadar 65 yaş üstü ve diyabetli olgularda sildenafille cevapsızlık oranlarının arttığını ifade etseler de özellikle diyabetli olguların sildenafille plasebodan daha fazla yanıt verdiklerini belirtmektedir. Çalışmada hipo-

gonadizm sadece iki olguda mevcut olmasına rağmen, başta ölçülmedi ise sildenafille cevapsızlık durumunda serum T seviyesinin araştırılması gerekliliği ifade edilmektedir. Bu çalışmada da diğer bir çok çalışmada olduğu gibi olguların bir çoğunda ağır arteriyel yetmezlik ve venöz kaçak bulguları mevcuttur.

Araştırmacılar, sildenafille cevapsız olguların, potent olup her hangi bir nedenle ameliyathanede biyopsi aldıkları normal olgulardan (normal olgularda düz kas oranı % 35-50 arasında değişmektedir) daha düşük oranda kavernoze düz kas oranlarına sahip olduklarını belirtmektedirler. Ancak sildenafille verilecek cevabın belirlenebilmesi ve uygun hasta seçiminin yapılabilmesi için penil biyopsi gibi invazif bir işlemin yapılma zorluğundan bahsetmektedirler.

Kavernovenöz kaçığın mevcut olduğu olguların diğer vaskülojenik patolojileri olanlara göre tedaviye daha dirençli oldukları bilinmektedir. Yazarlar da sildenafille cevapsız olguların % 80'inde venöz kaçak tespit etmişlerdir. Düz kas oranı azalmasının, arteriyel yetmezliği olan olgularda daha fazla olduğunu rapor eden daha önceki bir çalışmanın aksine bu çalışmada olguların sadece %13'ünde arteriyel yetmezlik saptanmıştır.

Sonuç olarak, intrakavernöz PGE1'e cevapsız olguların sildenafille tedavisine cevabı yetersizdir. Ağır vasküler lezyonları olan ve azalmış intrakavernöz düz kas oranlarına sahip olgular, sildenafille tedavisi için kötü birer adaydır. Ancak editör yorumunda ve yazarların öz eleştirisinde de belirtildiği gibi daha bilimsel bir yorum için sildenafille cevap veren olguların da kavernoze düz kas oranları belirlenmelidir.

Çeviri:

Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener

Yard. Doç. Dr. İlker Akyol

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği

Radikal retropubik prostatektomi sonrası sildenafil intrakorporeal düz kası korur

Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ
J Urol, 2004; 171: 771-774

Radikal prostatektomi (RP) tekniğinde sağlanan tüm gelişmelere karşın erektil disfonksiyon (ED) sıklığı serilerde belirtilen % 58 - % 68 oranlarından daha yüksektir. RP sonrası ED nörojenik, arteriyojenik veya venojenik nedenlerle oluşabilir. Kavernoöz sinirlerin hasarlanması ile nörojenik, aksesuar pudental arterlerin cerrahi kaybı ile arteriyojenik, korporokavernozal veno-oklüziv disfonksiyon (VOD) nedeniyle veno-oklüziv ED gelişebilir. RP sonrası görülen ED'de VOD görülme ihtimali % 50'ye ulaşabilmektedir. Uzamış hipoksi veya kullanılmama atrofisine bağlı gelişen fibrozis ve düz kas disfonksiyonu bu duruma sebep olabilir. Postoperatif dönemde zaman geçtikçe VOD görülme ihtimali artar.

Ereksiyonun başlaması ve devamı için normal düz kas içeriği ve fonksiyonunun gerekli olduğu bilinmektedir. Normalde kavernoözal düz kas oranı ortalama % 40-50'dir. VOD olanlarda ise bu oran % 10-36'dır. Korpora kavernoza'daki düz kas içeriği yaşam boyunca sabit değildir ve birçok olay etki eder. Artmış oksijen basıncı, testosteron, insülin benzeri büyüme faktörü düz kas miktarını korur ve artırır iken kronik iskemi, yaşlanma, nörojenik hasar ve TGF- β fibrozisi uyandır.

RP sonrası uzun süreli hipoksi intrakorporeal fibrozisin nedenidir. Kavernoöz nörovasküler yapıya cerrahi travma veya aksesuar pudental arter kaybına bağlı olarak arteriel akımdaki ani düşme oksijenize kan eksikliğine neden olabilir. Bu durum kronik iskemiye ve dolayısıyla profibrotik elemanların düzeylerinin yükselmesine neden olur. Nörolojik açıdan kavernoöz sinirler postoperatif refraktör periyoda sahiptir ve bu dönemde penil dokuya sadece minimal uyarı iletilmektedir. Bu periyotta korporeal düz kas için koruyucu olduğu düşünülen nokturnal ereksiyonlar görülmez. Sinir dokusu iyileşip, penis yeniden oksijenize olduğunda kavernoözal düz kaslar geri dönülmez şekilde hasarlanmış olabilir. Birlikte bulunan intrakorporeal fibrozis, anormal düz kas fonksiyonu, artmış venöz kaçak sonucunda ED gelişir. VOD'u engellemek için proerektel tedaviye erkenden başlama önemlidir. Bu amaçla negatif basınçlı vakum cihazları ve intrakorporeal enjeksiyonlar kullanılmışlardır. Yapılan bir çalışmada alprostadil'in intrakaver-

noz al enjeksiyonuyla VOD'un azaldığını ve potanste daha çok düzelme olduğu bildirilmiştir. Sildenafilin tedaviye girdikten sonra ED'de kullanılması bir devrim olmuştur. Ancak, bu hastalardaki başarı oranı % 45'dir.

Bu çalışma sildenafilin erken kullanımının intrakorporeal fibrozisi veya düz kas disfonksiyonunu azaltarak erektil fonksiyonun yeniden kazanılmasında etkili olduğu hipotezini araştırmak için yapılmıştır ve sildenafilin alprostadile benzer bir koruyucu etkisi olup olmadığını araştıran ilk çalışmadır. RRP geçiren prostat kanserli 40 potent gönüllü 2 tedavi grubuna ayrılmış. 1. gruba kateterin çekildiği günden sonra 6 ay boyunca gün aşırı 50 mg, 2.gruba 100 mg sildenafil verilmiş. Preoperatif dönemde ve postoperatif 6. aydan sonra kavernoözal biyopsi yapılmış. 1. grupta düz kas içeriğinin preoperatif ve postoperatif değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamış (sırasıyla % 51.52 ve % 52.67). 1. gruptaki 9/11 hastada düz kas içeriğinde artış, 2/9'unda azalma gözlenmiştir. 2. grupta postop 6. ayda düz kas içeriğinde anlamlı artış saptanmış (sırasıyla % 42.82 ve % 56.85) (p<0.05). Bu hastaların 9'unda düz kas içeriğinde artış, birinde azalma mevcuttu.

Sildenafil koruyucu etkisini korporal hipoksiyi azaltarak ve koruyucu bir ortam sağlayarak gösterir. Kavernoöz sinirlerin iyileşme periyodu esnasında korporeal düz kasların korunması VOD'un başlamasını önler ve gelecekte ereksiyonların oluşmasına yardımcı olur. NO üreten çok az miktarda sinir dokusunun varlığı sildenafilin yeterli miktarda fonksiyon yaparak koruyucu çevre oluşturmasını ve olasılıkla cGMP'nin hafifçe yükselmesini sağlar. Bir başka teoriye göre sildenafilin potansiyel olarak düz kas fibrozisini ortadan kaldırma etkisinin yanı sıra sinir koruyucu etkisi de olabilir. Sonuç olarak RP sonrası erken dönemden itibaren ve sık olarak sildenafil kullanılması intrakorporeal düz kas içeriğini ve muhtemelen nöral dokuyu kısa süreli koruyucu etkisi var olarak gözükmektedir.

Çeviri:

Op. Dr. Murat Çakan

SB Ankara Dışkapı Eğitim Hastanesi,

2. Üroloji Kliniği

Tadalafil ile tedavi gören hastalarda cinsel aktivitenin değerlendirilmesi: Randomize prospektif plasebo kontrollü bir çalışma

De Rose AF, Gallo F, Carmignani G.

Int J Impot Res. 2005 Jan-Feb;17(1):76-9.

Hekimlerin ve farmasötik sanayinin yeni hedef enzimler ve iyon kanallarına odaklanarak yaptıkları çalışmalar, erektil disfonksiyonun (ED) biyolojik ve biyokimyasal mekanizmaları hakkındaki bilgilerimizi arttırmaktadır. Bu bağlamda yeni ilaçların geliştirilmesinde nitrik oksit-guanilil-siklaz-siklik guanozin monoosfat (cGMP)-fosfodiesteraz yolu, üzerinde en çok durulan biyokimyasal yoldur. Bu durum, ED tedavisinde kullanılan ilk oral fosfodiesteraz 5 (PDE-5) inhibitörü olan sildenafilin başarısından kaynaklanmaktadır. Tadalafil ise sildenafille kıyasla PDE-5 enzimi-ne daha yüksek potens gösterdiği kanıtlanmış yeni bir PDE-5 inhibitörüdür.

Beş ayrı faz III çalışma verilerinin entegre analizleri, 5-20 mg tadalafilin erektil fonksiyonu plaseboya göre önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermektedir. Tadalafilin bir diğer önemli özelliği de uzun etki süresidir (alımdan sonra en az 24 saat). Ayrıca bu ilacın abzorbsiyon oranı ve süresi yiyecek alımından etkilenmemektedir. Yaklaşık 3 ay süren bu çalışmada, tadalafil ile tedavi edilen hastaların cinsel ilişkilerinin kronolojik dağılımı plaseboyla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

En az 3 ay süreli erektil disfonksiyon şikayetiyle polikliniğe başvuran 134 hasta seçilmiş ve çalışma süresince 3 vizitle değerlendirilmiştir: Vizit 0'da hastalara erektil disfonksiyon teşhisi konulmuştur; vizit 1 hastaların randomizasyonundan 1 ay sonra yapılmıştır; vizit 2, vizit 1'den 3 ay sonra yapılarak bütün veriler toplanmıştır.

Bu hastalardan nitratlarla tedavi edilen 9 tanesi ve hepatik yetmezliği olan 5 tanesi çalışma dışı bırakılmıştır. Kalan 120 hastaya, çalışma boyunca bütün cinsel girişimlerini kaydettikleri cinsel ilişki profil (SEP = sexual encounter profile) günlüğü verilmiştir ve hastaların tedaviye başlamadan önce 4 hafta süreyle bu günlüğü doldurmaları istenmiştir.

Vizit 1'de hastalar uluslararası erektil disfonksiyon indeksi (IIEF=International index of erektil dysfunction) doldurmuş ve 60 kişilik 2 gruba ayrılmıştır. İlk gruptaki has-

talara 20 mg tadalafil verilirken diğer grupta plasebo kullanılmıştır. Tüm hastaların 3 ay süreyle salı ve cuma günleri birer tablet tadalafil/plasebo almaları ve kendilerini hazır hissettiklerinde, yiyecek veya alkol kısıtlaması olmaksızın, ilaç alımından sonraki 30. dakikadan başlayarak diğer tabletin alındığı zamana kadar cinsel aktivitede bulunmaları istenmiştir. Ayrıca ayda en az 4 teşebbüste bulunulması talep edilmiştir. Tedavinin üçüncü ayından sonra hastalar SEP günlüklerinin kontrol edilmesi ve bir kez daha IIEF doldurmak üzere vizit 2'ye alınmıştır. Başlangıçtaki ve son noktadaki IIEF'in erektil fonksiyon kısmındaki (özellikle IIEF 1-5 ve 15) değişim ve SEP günlüğündeki 5 soruya olumlu yanıtlar primer etkinlik ölçümlerini oluşturmuştur.

Toplam 134 hasta ile çalışmaya başlanmış, nitrat tedavisi, karaciğer yetmezliği ve çalışma protokolünün ihlali gibi sebeplerle 117 hasta ile çalışma sonuçlandırılmıştır. Üç aylık tedaviden sonra vizit 2'de IIEF'in erektil fonksiyon kısmı plasebo grubunda belirgin bir artış sergilemezken (2,9 puan), tadalafil grubunda 12 puanlık bir artış kaydedilmiştir. Bununla birlikte ereksiyonun olduğu cinsel ilişki (SEP-soru1), başarılı penetrasyon (SEP-soru2), ilişkiyi tamamlama (SEP-soru3), ereksiyonun sertliğinden tatmin olma (SEP-soru4) ve cinsel deneyim (SEP-soru5) oranlarında plasebo grubunda anlamlı değişim saptanmazken, tadalafil grubunda artış gözlenmiştir.

Tadalafil grubundaki 8 hasta (% 14) ilaç alımından 30-60 dakika sonra, 22 hasta (% 41) 1-6 saat sonra, 13 hasta (% 24) 6-12 saat sonra ilk başarılı ilişkilerini bildirmişlerdir. Bu gruptaki 16 hasta ise (% 21) başarılı bir ilişki kaydetmemiştir. Plasebo grubunda 2 hasta (% 3) 30-60 dakika sonra, 4 hasta (% 7) 1-6 saat sonra ilk başarılı ilişkilerini rapor etmiştir. Bu gruptaki 52 hasta ise (% 90) başarılı bir ilişki kaydetmemiştir. Ayrıca, tadalafil grubundaki 46 hasta (% 78) geceleri, uyanırken ve gündüzleri basit okşama ve öpüşmelerden sonra oluşan ereksiyonların tekrar belirdiğini iletmışlerdir. Plasebo grubundaki 9 hasta da bunlara

benzer olaylar bildirmiştir.

Hastalarda tadalafil iyi tolere edilmiştir ve hastaların hiçbiri yan etkilerden dolayı çalışmayı bırakmamıştır.

Plaseboyla karşılaştırıldığında, tadalafil ile tedavi edilen grupta gözlenen IIEF'deki anlamlı yükseliş ve SEP günlük-ğündeki başarı ile tadalafilin etkinliği kanıtlanmıştır. Tadalafil grubunda ereksiyon (SEP-soru1), başarılı penetrasyon (SEP-soru2), ilişkiyi tamamlama (SEP-soru3), ereksiyonun sertliğinden tatmin olma (SEP-soru4) ve cinsel deneyim (SEP-soru5) konularında belirgin iyileşme kaydedilmiştir. Özellikle SEP günlükğünün 5. sorusu dikkate alındığında, tadalafil ile tedavi edilen hastaların % 81'i cinsel deneyimlerinden tatmin olmaktadır. Bu oranın plasebo grubunda %10 olduğu saptanmıştır.

Tadalafil grubunda başarılı ilişki bildiren 43 hastanın kronolojik dağılımı incelendiğinde, bu hastaların büyük bir kısmının (% 41) 1-6 saat arasında ilk başarılı ilişkilerini bildirdikleri ancak en başarılı ilişkilerini 6-12 (% 35) ve 12-24 saat (% 28) arasında kaydettikleri saptanmıştır. Plasebo grubunda başarılı ilişki kaydeden 6 hastada ise cinsel ilişkiler temel olarak 6-12 saat arasında gözlenmiştir.

Her iki grupta cinsel ilişkilerde rastlanan bu kronolojik dağılım göstermiştir ki, ilacın etkinliğini doğrulamak istedikleri ilk dönemi takiben hastalar ilaç alımından uzun zaman sonra cinsel ilişkiye girmeyi tercih etmektedir ve böylece ilaç alımı ile cinsel aktiviteyi ilişkilendirmemektedir.

Bir diğer önemli nokta ise tadalafil ile tedavi edilen grupta geceleri, uyanma sırasında ve gündüzleri basit okşama veya öpüşme sırasında kaydedilen spontan ereksiyonların oranıdır (% 78). Tadalafilin uzun yarılanma ömrü ve alımından sonra gözlenen bu spontan ereksiyonlar insanların cinsel ilişkilerinin kalitesini arttırmaktadır.

Sonuç olarak etkinliği, uzun yarı ömrü ve spontan ereksiyonlara yol açması sebebiyle tadalafil hastaların özgüvenini yeniden sağlamaktadır. Böylece hastalar ilaç alımından uzun saatler sonra cinsel ilişkiye girebilmekte ve spontan cinselliğini tekrar kazanmaktadır.

Çeviri:

Dr. Ege Can Şerefoglu, Dr. Efe Önen

**Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2 Üroloji Kliniği**

Erken boşalmanın farmakolojik tedavisi için kılavuzlar

Assalian P

World J Urol. 2005 Jun;23(2):127-9

Her ne kadar erken boşalma (EB) en sık görülen erkek cinsel işlev bozukluğu olarak kabul edilse de yaygın kabul gören bir tanım ve etyoloji söz konusu değildir. Tedavi edici girişimler, hekimin etyolojiyi organik ya da psikojenik olarak kabul etmesine göre değişmektedir. Ancak bu makalede etyoloji detaylı ele alınmamaktadır. Bu makaledeki kılavuzlar, ancak açık endikasyonların varlığında medikasyon kullanımı sağlamak üzere geliştirilmiştir.

EB sebepleri ile ilgili en sık önerilen teori, şartlı refleks teorisi. Buna göre erken boşalma bir alışkanlıktır ve mastürbasyon ya da cinsel ilişki, yakalanma korkusu, anksiyete ya da suçluluk duygusu içinde, tekrarlar biçimde aceleyle yaşanır. Hızlı bir cevap ortaya çıkmaktadır.

Bu görüş tabanlı tedavi ise geleneksel seks terapisi. Bu görüşle ilgili kontrollü çalışmalarla desteklenmiş kanıt eksiktir ve birçok erkekte benzer deneyime rağmen neden EB görüldüğü açıklanamamaktadır. Birçok seks terapisti squeeze tekniği ile çiftleri etkin tedavi etmedeki güçlüğü kabul etmekte ve uzun dönem yeterliliği sorgulamaktadır.

Diğer teori, organik-fiziksel teoridir. Yapısal olarak sempatik sinir sisteminin aşırı hassasiyeti önerilmektedir. 5HT_{2C} reseptörlerinin hiposensitivitesi ve 5HT_{1A} reseptörlerinin hipersensitivitesi ile EB oluştuğu ileri sürülmüştür. Ancak bu teori, hekim olmayan seksologlar tarafından erkek cinselliğinin medikalizasyonuna yol açtığı ve çiftlerin cinselliğinin insani yönünü azalttığı gerekçesi ile sorgulanmaktadır.

Bu kuşklara cevaben 15 yıllık klinik pratiğe dayanan aşağıdaki kılavuzlar önerilmektedir:

1. **Etyoloji, biyolojik orijini işaret etmektedir:** Klomipramin ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bir seride ilk cinsel deneyim acele ve korku zemininde değil aksine son derece rahat şartlar altında yaşanmıştır. Bu olgularda klasik davranış tedavisi çok az fayda göstermiştir. Ayrıca aile öyküsü durumunda da klinisyenler farmakolojik tedavi düşünmelidirler.
2. **Hasta tercihi:** EB olgusu değerlendirildikten sonra seks terapisi ve medikal tedavi seçenekleri kendisine sunulmalı ve tartışılmalıdır. Klasik seks terapisinin uzunluğu ve partner işbirliği gereksinimi ya da ilaçların uzun dönem kullanım gereği ve yan etkileri konusunda bilgilendirme yapılmalıdır.

3. **Geleneksel seks terapisinin yararlı etkisinin kaybolması:** Kontrollü çalışmalar, geleneksel yöntemlerin uzun dönem etkinliğinin vasat olduğunu göstermektedir. Tedavi sonrası kazanımların hemen tamamı 3 yıl içinde kaybolmaktadır.
4. **Yaşam kurtaran önlemler:** Genel olarak masum bir işlev bozukluğu olarak kabul edilse de öz güven ve çiftler arası yakınlık üzerine karmaşık ve zararlı etkisi gösterilmiştir. Geleneksel yöntemle tedavisi başarısız olmuş bir grup erkekte depresif ruh hali ve kimi olguda intihar eğilimi gözlenmiştir. Tüm bu olgular medikal tedaviye hızla cevap vermiş, depresyon dramatik olarak düzelmiş ve intihar eğilimi ortadan kalkmıştır.
5. **Erken boşalmanın önemli bir faktör olduğu başarısız ilişkilerde:** Çiftler arasındaki problemlerin EB sebebi olduğu gösterilmemiştir. Oysa eşinde EB olan kadınların kızgınlık ve evliliklerinde tatminsizlik yaşadıkları gösterilmiştir. Çiftler arası iletişimin incelenmesinde, önce tatminsizliğin önemli bir faktörünün (yani EB) eliminasyonu bir gerekliliktir.
6. **Partner psikolojik terapiye katılmayı ret ederse:** Başlangıçta sorunu erkeğe ait bir sorun olarak algılayan ve destek olmayan partner; erkek medikal tedavi ile bu sorunun kontrolünü sağladığında sürece katılabilmektedir.
7. **Belli kültür ve dinlerde:** Kimi kültür ve inanca göre mastürbasyon günah ya da kabul edilmeyen bir uygulamadır. Dolayısı ile mastürbasyon gerektiren bir tedavi mümkün olmayacaktır.
8. **"Tahrik edici vajina":** Bu terim, manüel uyarma ile (kendisi veya eşi tarafından) stop-start tekniğinin kullanılması sonucu ejakülasyon süresinin 15-20 dakikaya uzadığı durumlarda, ikinci aşama olan penisin vajine penetrasyonu sırasında, tekrarlayan denemelerle erken boşalmanın gözlenmesini ifade etmektedir.

Erken boşalma için psikoterapi, belirgin depresyon, sosyal izolasyon veya EB'e bağlı cinsellikten sakınma söz konusu ise endikedir.

Çeviri:

Araş. Gör. Dr. Abdülkadir Pektaş, Doç. Dr. Haluk Erol Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Asyalı kentli popülasyonda 40-80 yaşları arasında seksüel davranış, disfonksiyon ve yardım arama paternleri

Nicolosi A, Glasser DB, Kim SC, Marumo K, Laumann EO; GSSAB Investigators' Group.
BJU Int. 2005 Mar;95(4):609-14

Bu yazıda araştırmacılar orta ve ileri yaşlı Asya ülkelerinde yaşayan insanlarda seksüel aktiviteyi, seksüel işlev bozukluğu sıklığını ve buna bağlı yardım arama davranışlarının sıklığını araştırmışlardır. Gerek beklenen yaşam sürelerinin uzaması gerekse erektil işlev bozukluğunun daha efektif ve güvenilir olarak tedavi edilebilmesi orta ve ileri yaşlarda erkeklerde cinsel aktiviteyi artırmıştır. Araştırmada 3350 erkek, 3350 kadın (6700 kişi) ve % 27 cevaplama oranı mevcuttu. Erkeklerin % 82 si kadınların % 64'ü görüşmeden önceki bir yıl boyunca cinsel ilişkide bulunmuşlardı. 40-49 yaş arası erkeklerin % 92.6'sı son 12 ayda cinsel birleşimde bulunurken, 70-80 yaş arası erkeklerin %49.4'ünün cinsel birleşimde bulunduğu, kadınlarda ise 40-49 yaş arası % 85, 70-80 yaş arası % 18.4 cinsel ilişkide bulunduğu saptanmış. Yanıt verenlerin çoğu tatmin edici bir cinsel ilişkinin sürdürülen bir ilişkide gerekli olduğunu ifade etmişler. Erkeklerin % 25 inden ve kadınların % 30 undan fazlası en az bir kere cinsel işlev bozukluğu şikayetinden yakınmışlar. Fakat ülkeler arasında şikayetlerin dağılımı açısından büyük varyasyonlar mevcut olduğu bildirilmiş. Demografik özellikler, sağlık, ilişkiler, cinsel davranışlar değerlendirilmiştir

Bu çalışmada şu sorular sorulmuş:

Son 12 ayda aşağıdakilerden herhangi birini 2 aydan daha uzun süre yaşadınız mı?

1. Cinsel ilgi azalması,
2. Orgazma ulaşamama,
3. Erken orgazm olma,
4. İlişki sırasında ağrı
5. Cinsel ilişkiden zevk almama,
6. Ereksiyonda yada sürdürmede sorun (erkek),
7. Vajinal kuruluk (kadın).

Bu sorulara pozitif yanıt verenlere son 12 ayda ne kadar sıklıkla karşılaştıkları sorulmuş ve nadiren, bazen ve sıklıkla olarak derecesi kaydedilmiştir.

Sorunları için doktora başvurmayanlara niçin başvuru

madıkları sorulduğunda şu yanıtlar alınmış : Ciddi olduğunu düşünmedim, yaşlanma ile doğal olduğunu düşündüm, doktorun fayda sağlayamayacağını düşündüm, doktorla konuşmanın işe yarayacağını düşünmedim, düzenli gittiğim bir doktor yok,halimden memnunum, geçmesini bekledim, ciddi bir şey çıkmasından korktum, tıbbi bir problem olduğunu düşünmedim, doktorumla cinsel problemleri rahat konuşabileceğimi düşünmedim, doktor çok genç-yaşlıydı, doktor yanlış cinsiyetteydi, kendini rahatsız hissettim ve doktora gitmek çok pahalı gibi.

Yanıtlar ise şöyle kategorize edilmiş:

- 1- Algılayış bozukluğuna bağlı problemler,
- 2-Medikal problem olmadığı düşüncesi,
- 3-Utanma,
- 4-Medikal hizmete ulaşamama.

Periyodik cinsel problemleri olan erkek ve kadınların çoğu (% 88) bu problemlerinden dolayı doktorla konuşmamıştı. En sık şikayet edilen cinsel işlev bozuklukları erkeklerde erken boşalma (% 20 18-21) ve ikinci olarak erektil işlev bozukluğu (% 15, 14-17) iken, kadınlarda cinsel istek duymama (% 27, 25-29), vajinal kuruluk (% 24, 22-25), ve orgazma ulaşamama (% 23, 22-25) idi. Cinsel işlev bozukluğu tarif eden cinsel olarak aktif 948 erkek ve 992 kadından % 45'i yardım ya da tavsiye edinmek istememiş, sadece % 21'i medikal tedavi isteğinde bulunmuş.

Asya kıtasında yaşayan kadın ve erkeklerde cinsel ilgi ve aktivite orta yaş ve ötesinde devam etmektedir. Bu grupta cinsel işlev bozukluklar sık olması karşın eğitimsel, sosyokültürel ve ekonomik faktörler kişilerin medikal yardım aramasına engel olmaktadır. Bunların sebeplerini bulmak için daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Dr. İlter Yenidede, Dr. Derya Sankaya

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Her hücre gibi spermatozoanın da bir metabolizması vardır!

Prof. Dr. Kaan Aydos

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üreme Sağlığı Araştırma ve Uygulama Merkezi

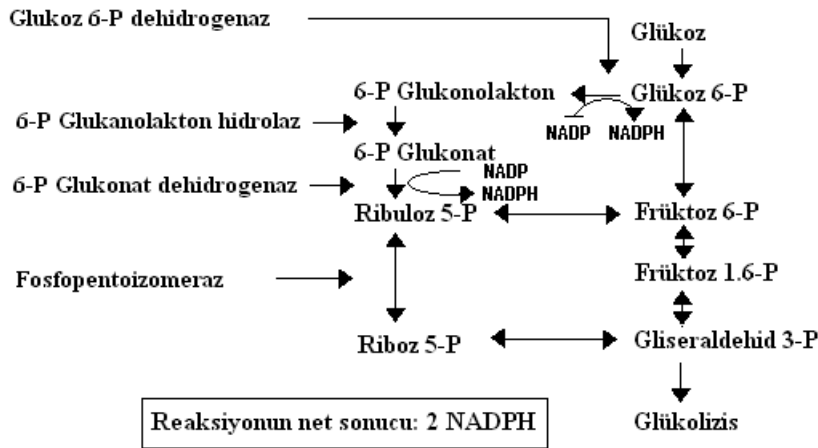
Spermatozoanın sitoplazması çok azdır, bu durum içerisindeki moleküllerin bir yerden başka yere taşınmalarını engeller. Ayrıca, yeni protein sentezi de yapmamaktadır. Neticede, spermatozoanın her bir bölgesi, kendi ihtiyacını karşılayacak enerjisini lokal olarak yapmak zorundadır. Bunun anlamı, spermatozoada farklı kompartmanlarda farklı metabolizma vardır. O bölgesinin fonksiyonunu yerine getirmesi için ne gerekiyorsa, önceden temin edilir, o bölgede saklanır ve zamanı gelince kullanılır. İşte buna spermatozoanın kompartmantelizasyonu denilmektedir. (1).

Yazının birinci bölümünde de izah edildiği gibi, spermatozoanın orta-parçasında enerji sitrik asit siklusu ve devamında oksidatif solunumdan, esas-parça'da glikolizisten, baş ve belki yine orta-parça'da pentoz fosfat yolun-

sperm membranı içerisinde de bulunmaktadır. Bu bölgelerde glikoliziste rol alan gliseralehit 3-fosfat dehidrogenaz bulunmadığı için, sperm başı ve orta-parçasında glukoz metabolizmasından sorumlu bir başka metabolik yol düşünülmektedir: pentoz fosfat yolu. Bu yol sayesinde NADPH açığa çıkmaktadır.

Pentoz fosfat yolu aslında sperm fonksiyonlarında son derece önemlidir. Çünkü baş üzerinde lokalizedir ve bu sayede; kromatin dekontansasyonu, sperm-oosit füzyonu, penetrasyon ve oksidatif strese karşı glutatyon yapımı gibi fonksiyonlarda rol alır.

Sperm-oosit füzyonunda ve fertilizasyonda NADPH enzimine ihtiyaç vardır. Bu enzimin kaynağı ise pentoz fosfat yoludur (Şekil 1) (2).



Şekil 1: Pentoz fosfat yolu (PPP)

dan sağlanmaktadır. Bu bölümde sperm başı ve orta parçasına ait metabolik yol analiz edilmeye çalışılacaktır.

Sperm başında pentoz fosfat yolu (PPP, Heksoz monofosfat yolu)

Spermin fibröz kılıfında bulunan heksokinazlar, ayrıca orta-parçada mitokondri içerisinde ve baş bölgesinde

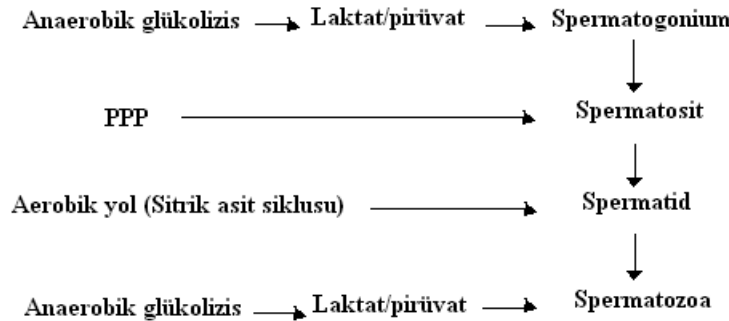
Sperm başında gösterilmiş olan glukoz 6-P dehidrogenaz enzimi PPP'de rol alan bir enzimdir (3). Bu yolun doğrudan ATP yani enerji üretimiyle ilgisi yoktur. Yani hiç ATP üretilmez ve tüketilmez. Neticede her glukoz 6-P molekülünden 2 molekül NADPH oluşur. NADPH ise bir redüktan olarak görev yapar. Hücre gereksinimlerinin önemli bir bölümü de bu enzime bağlıdır. Pentoz fosfat yolunun 2 önemi vardır: 1) NADPH'nın yağ asitleri biyosentezinde

rol alması, ki bu özellikle sperm membranının yapılanmasında görev alıyor olabilir; ve 2) nükleotid sentezi için gerekli olan ribose 5-phosphate üretmesi. Gerçekten de, PPP reaksiyonunda üretilen riboz 5-P, nükleotid sentezinde prekürsör olarak rol alır. Zigotta daha pronukleusların migrasyonu evresindeyken ilk DNA replikasyonunun görülüyor olması, eşzamanlı PPP aktivasyonu ile ilişkilendirilmektedir (4).

Spermin kompartamentalizasyonunu destekler özellikle bir gözlem de, spermatogenezin farklı evrelerinde farklı metabolizmaların aktif olmalarıdır (Şekil 2). Örneğin, spermatidlerde laktat esas ATP üretimi için kaynak oluştururken, spermatozoada bu kaynak daha çok pirüvattan sağlanmaktadır. Spermatidlerde henüz kuyruk gelişimi olmadığı dikkate alınırsa, laktatın mitokondri içerisine girerek oksidatif fosforilasyonda kullanılmasıyla, glükolizise gerek kalmadan enerjinin elde edilebileceği anlaşılır. Oysa kuyruk oluşmasıyla birlikte glükolizis de artmaktadır. İşte kuyruğun oluşumu ile birlikte glükolizisin de artması, bu bölgede glükolizis metabolizmasının hakimiyetini ortaya koyar. Bu da kompartamentalizasyon için sağlam bir bulgudur.

neden olur. H₂O₂ fertilizasyonu takiben gametlerin membran değişimlerinde, daha sağlam bir yapıya kavuşmalarında görev alır. Polisperminin önlenmesinde bu mekanizma etkin olabilir. Spermin oosit içerisine girmesi ve dekonensasyona uğraması sırasında glükolizis ve PPP reaksiyonları da hızlanır. Gerçekten de bu sırada oosit sitoplazmasında G6PDH enzimi yüksek miktarda bulunmuştur. Aynı zamanda glüköz kullanımı ve bu reaksiyon neticesi üretilen CO₂ miktarları da artmaktadır (7).

Demek ki, sperm-oosit füzyonunda, penetrasyonunda ve sperm başının dekonensasyonunda PPP metabolizması kritik öneme sahiptir. Ayrıca, PPP sırasında glutatyon yapımı artarak sperm membranı ve nükleusun oksidatif stresten korunmaları da sağlanılmaktadır (8). NADPH glutatyon bağımlı spermi koruyucu sistemleri aktive ederek ROS'a bağlı oksidatif stresten korur (9). Buna karşılık, insanda NADPH oksidaz enzimi sayesinde NADPH kofaktör olarak kullanılır ve ROS yapımına yol açar. Bu ROS'lardan olan H₂O₂ ise protein tirozin fosforilizasyonunu kontrol eder. Tirozinin fosforilizasyonu ise spermin kapasitasyonu ve akrozom reaksiyonunda çok önemlidir. Gerçekten de PPP aktivitesinin ve buna bağlı olarak NADPH ve H₂O₂



Şekil 2: Spermatogenezin değişik evrelerinde esas olarak kullanılan metabolik yollar. Spermatidlerin sitrik asit siklusu ile ATP üretiminde tek başına laktatın yeterli olması glükolizis yaparak laktat ürettiklerinden değil, Sertoli hücrelerinden gelen laktatın substrat olarak spermatidler tarafından kullanılması ile gerçekleşir. Oysa diğer evrelerde germ hücreleri glükolizis ile kendi ürettikleri laktat/pirüvatı kullanarak ATP elde ederler.

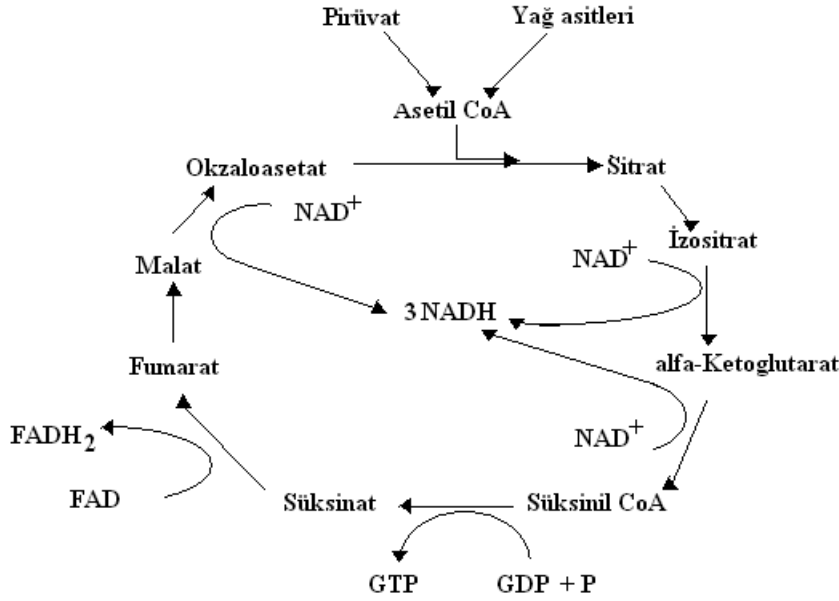
PPP'den elde edilen NADPH spermin fertilizasyon fonksiyonunda önemli yere sahiptir. Fertilizasyon için, ortamda glüköz bulunsun bile beraberinde NADPH'ye de ihtiyaç gösterir (4,5). Spermin oosit içerisine girmesini takiben pentoz fosfat yolunun aktive olduğu, eksperimental çalışmalarda gösterilmiştir (6). Sperm oosit içerisine girdikten sonra, PPP aktive olarak GAPDH enziminin üretimi artar, buda NADPH üretimini artırır, NADPH ise NADPH oksidaz enzimi aracılığıyla H₂O₂'nin ortama çıkmasına

miktarlarının arttığı ortamlarda spermilerin aktivasyonu da atmaktadır (10). Glüközün sperm kapasitasyonunu uyarıcı etkisi de, PP yoluna girerek NADPH üretimini artırmaya bağlanmaktadır. Glüköz veya PPP'nun inhibe olması kapasitasyonu engeller, ama tekrar glüköz eklenmesi ya da NADPH konması bunu tersine çevirir. Demek ki olay glüköze değil NADPH'ya bağımlıdır (5). Bu da spermin PPP metabolizmasının, dolayısıyla bu aktivitenin lokalize olduğu sperm başının, sperm fonksiyonlarında ne kadar

önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

PPP iki tarafı keskin kılıca benzer: eğer aşırı NADPH üretimi yaparsa hücreyi parçalar fertilizasyonu engeller, buna karşılık NADPH azalmışsa da fertilizasyon bozulur (11). Demek ki, normal bir fertilizasyonun gerçekleşmesi için PPP metabolizmasının dengeli işlemesi gerekir.

ra bundan asetil CoA yapılarak sonuçta NAD elde edilebilmelidir (sitrik asit siklusu) (Şekil 3). Pirüvik asitin kaynağı ise aminoasitlerin, yağ asitlerinin ve karbonhidratların metabolizması ile elde edilir. Diğer yandan, yağ asitleri metabolize olarak, glükolizisten ayrı bir yol ile asetil CoA oluşturabilirler. Spermin orta-parçasında glükolizis olma-



Şekil 3: Sitrik asit siklusu (Krebs siklusu). Neticede 3 NADH + 1 FADH2 + 1 GTP açığa çıkar. Net enerji üretimi 12 ATP'dir

Sperm orta-parçasında sitrik asit siklusu ve devamında oksidatif fosforilizasyon

Spermatozoanın en fazla enerji sağlayan metabolizması mitokondri içerisinde gerçekleşen "oksidatif respirasyon"dur. Bu ise orta-parçada gerçekleşir, çünkü spermatozoanın mitokondrisi orta-parçada yer alır. Gerçekten de, sperm motilitesi ile mitokondri volümü arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur (12).

Hücrede glükoz gibi enerjiden zengin moleküller bir dizi oksidasyon reaksiyonu sonucu CO2 ve su oluştururlar. Bu reaksiyonlar sırasında açığa çıkan elektronlar nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve flavin adenin dinükleotid (FAD) koenzimlerine geçerek, enerjiden zengin NADH ve FADH2 koenzimlerini oluştururlar. Elektronlar, elektron transport zincirinde ilerledikçe, açığa çıkan enerjileri ADP ve P'dan ATP sentezlenmesinde kullanılır.

Mitokondride oksidatif fosforilizasyonun başlaması, NAD yapımı ile olur. NAD ise asetil CoA'dan elde edilir. Asetil CoA'da pirüvattan sağlanır. Demek ki önce pirüvat oluşmalı (glükolizis veya yağ asit metabolizması ile), son-

dan da, doğrudan yağ asitleri metabolizması yoluyla asetil CoA elde edilebilmektedir.

Her ne yol ile olursa olsun, spermatozoanın orta-parçasında ya glükolizisin son ürünü olan pirüvik asitten mitokondri matriksi içerisinde asetil CoA yapılır; ya da yağ asitlerinden doğrudan asetil CoA meydana gelir. Her iki durumda da mitokondri matriksinde neticede asetil CoA oluşmuştur. Asetil CoA'nın metabolize olarak sonuçta CO2 ve su'ya parçalanması ise sitrik asit (Krebs) siklusu yoluyla olur. Siklus tamamen mitokondri matriksinde gerçekleşir. Sitrik asit siklusunun devamı olan oksidatif fosforilizasyon da mitokondri içerisinde gelişir.

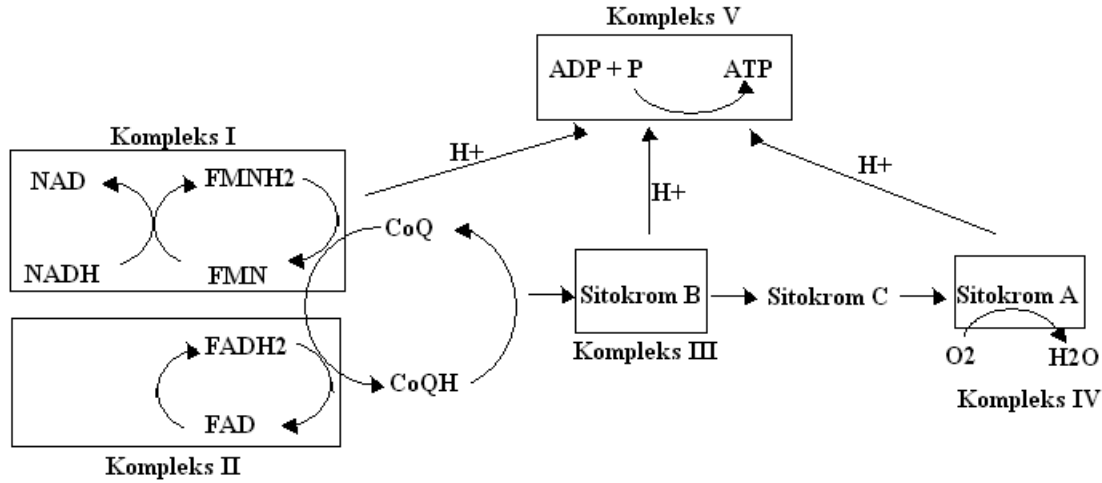
Eğer glükolizis yolu söz konusuysa, son ürün olan pirüvat mitokondri membranını geçerek, matrikse alınır. Burada pirüvat dehidrogenaz enzimi yardımıyla asetil CoA'ya çevrilir. Eğer yağ asitleri söz konusuysa, bu durumda ortamdaki yağ asitleri mitokondri iç membranını geçerek matriksine alınır. Burada asetil CoA'ya çevrilir.

İç zar 5 ayrı enzim kompleksinden oluşur: I, II, III, IV ve V. I ve IV arasındaki kompleksler elektron transportunda,

V. kompleks ise ATP sentezinde rol alır. Bu komplekslerin sperm mitokondrisi içerisindeki rolleri ve motilite ile ilişkisi detaylı olarak araştırılmıştır (12) (Şekil 4).

yesinde ADP + P reaksiyonu ile ATP üretimine yararlar.

Sonuç olarak, spermatozoada da diğer hücrelerde olduğu gibi metabolik reaksiyonlar gerçekleşir. Ama bu re-



Şekil 4: Elektron transportu ve oksidatif fosforilasyon. Kompleksler mitokondri iç membranında lokalize olup, ATP sentezi basamağı matriksinde gerçekleşmektedir.

FAD: Filavin adenin dinukleotid; NAD: Nikotinamid adenin dinukleotid; FMN: Flavin mononukleotid; CoQ: Koenzim Q

Elektronların taşıyıcı enzimlere aktarılması koenzim Q'ya hidrojen atomları, sitokromlara ise elektronlar şeklinde gerçekleşir. Her aktarım sırasında ADP ile P birleşerek ATP açığa çıkar. Bu birleşme ve ATP oluşma işlemi kompleks V'de ve mitokondri matriksinde gerçekleşir. Aslında enzimler iç membrana bağlı yerleşmişlerdir. Açığa çıkan elektronlar ise iç ve dış membran arasındaki intermembraner boşluğa geçerler. Buradan da kompleks V'in içinden geçerek geriye, matrikse girerler. Matrikste de ATP sentetaz enzimi sa-

aksiyonlar spermin fonksiyon zamanlamasına göre, farklı hücre bölümlerinde meydana gelir. Eğer spermatozoayı baş, orta-parça ve esas-parça olmak üzere 3 kısma bölssek, her bir kısımda farklı bir metabolik yolun işlediği anlaşılabilecektir. Bu nedenle sperm morfolojisi analiz edilirken farklı bölgelerinin morfolojileri ayrı ayrı belirtilmeli ve yorumlanmalıdır. Böylece, tedavi şekli de daha spesifik olarak belirlenebilir. Ama kesin bir kanıya varabilmek için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar:

1. Travis AJ and Kopf GS. The spermatozoon as a machine: compartmentalized pathways bridge cellular structure and function. In: Assisted reproductive technology. De Jonge CJ, Barratt CLR (eds), s. 26-39, Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
2. Urner F, Sakkas D. Characterization of glycolysis and pentose phosphate pathway activity during sperm entry into the mouse oocyte. Biol Reprod 60: 973-8, 1999.
3. Bajpai M, Gupta G, Setty BS. Changes in carbohydrate metabolism of testicular germ cells during meiosis in the rat. Eur J Endocrinol 138:322-7, 1998.
4. Siracusa G, Coletta M, Monesi V. Duplication of DNA during the first cell cycle in the mouse embryo. J Reprod Fertil 42:395-398, 1975.
5. Urner F, Sakkas D. A possible role for the pentose phosphate pathway of spermatozoa in gamete fusion in the mouse. Biol Reprod 60:733-9, 1999.
6. Swezey RR, Epel D. The in vivo rate of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in sea urchin eggs determined with a photolabile cage substrate. Dev Biol 169:733-744, 1995.
7. Mangia F, Epstein CJ. Biochemical studies of growing mouse oocytes: preparation of oocytes and analysis of glucose-6-phosphate dehydrogenase and lactate dehydrogenase activities. Dev Biol 45:211-220, 1975.
8. Storey BT, Kayne FJ. Properties of pyruvate kinase and flagellar ATPase in rabbit spermatozoa: relation to metabolic strategy of the sperm cell. J Exp Zool 211:361-7, 1980.
9. Alvarez JG, Storey BT. Role of glutathione peroxidase in protecting mammalian spermatozoa from loss of motility caused by spontaneous lipid peroxidation. Gamete Res 23:77-90, 1989.
10. Aitken RJ, Paterson M, Fisher H, Buckingham DW, van Duin M. Redox regulation of tyrosine phosphorylation in human spermatozoa and its role in the control of human sperm function. J Cell Sci 108:2017-2025, 1995.
11. Gomez E, Buckingham DW, Brindle J, Lanzafame F, Irvine DS, Aitken RJ. Development of an image analysis system to monitor the retention of residual cytoplasm by human spermatozoa: correlation with biochemical markers of the cytoplasmic space, oxidative stress, and sperm function. J Androl 17:276-287, 1996.
12. Ruiz-Pesini E, Diez C, Lapena AC, Perez-Martos A, Montoya J, Alvarez E, Arenas J, Lopez-Perez MJ. Correlation of sperm motility with mitochondrial enzymatic activities. Clin Chem 44:1616-20, 1998.

Akrozom reaksiyonu

Doç. Dr. Barış Altay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Akrozom spermatogenez sırasında, Golgi cisimciğinden köken alan, spermatozoanın plazma membranında bulunan yapıdır. Sperm baş kısmının 2/3'lük kısmını oluşturur; akrozin ve hyaluronidaz enzimleri içerir. Sperm kapasitasyon yeteneğini kazandıktan sonra zona pellucida penetrasyonunu gerçekleştirmesi için öncelikle akrozom reaksiyonunun indüklenmesi gerekir. Spermin zona pellucidaya bağlanması sırasında sperm başındaki spesifik reseptörler aktive olarak eksozitoz gerçekleşir. Plazma membranı dış akrozomal membran ile birleşince akrozomal içerik ortaya çıkar. Normal fertil erkekte bu reaksiyon % 10'un altında spontan gerçekleşir. Bu işlem uyarana ve türlere göre değişmekle birlikte ortalama 1-3 dakika sürer. İnsanda spermatozoa foliküler sıvı ile karşılaşınca akrozom reaksiyonu (AR) saniyeler içinde başlar ve füzyonun gerçekleştiği odak akrozomun apeks kısmındadır. Akrozomsuz round-spermatid zona pellucida (ZP) veya oolemmaya bağlanamaz. Yine küçük veya anormal akrozom yapısına sahip ve bunun dışında normal morfolojiye sahip spermin de bağlanma yeteneği oldukça düşüktür.

Akrozom reaksiyonunu indüklenmesi:

1. Sperm yıkama teknikleri
2. Foliküler sıvı
3. Kalsiyum iyonofor A23187
4. Progesteron
5. Zona pellucida glikoproteinler
6. Bovin serum albumin

İnsanda foliküler sıvı sperm hareketlerinin kazanılmasında düzenleyici rol oynar ve akrozom reaksiyonunu tetikler. Genital trakt boyunca spermin foliküler sıvı ile teması sonrası progesteron etkin rol oynar. Ancak bunun dışında birden fazla mekanizma reaksiyonda etkilidir. GABA 2 farklı tipte reseptör (GABAA-b) ile klor ve kalsiyum iyon transportu ile AR'nunu uyarır. Diğer taraftan GABAA-b reseptör antagonistleri ise AR inhibisyonunu sağlar. GABAA reseptör antagonisti "biculline" ve GABAb res. antagonisti "saclofen" ile yapılan çalışmalarda foliküler sıvı ile

indüklenen AR inhibisyonu sağlanmıştır. Progesteron da GABA reseptörler yoluyla AR'de etkili olur. Kalsiyumun hücre içi alımında sperm plazma membranında yerleşik ekstra-genomik progesteron reseptörleri rol oynar (1).

İntraselüler Ca artışı AR'de anahtar gelişimdir. Mitokondria, nükleus ve sitoplazmik droplet Ca kaynaklarıdır. Kalsiyum iyonofor A23187 ile AR indüksiyonu sağlanır. Fertilizasyon oranının düşük saptandığı teratozoospermik olgularda reaksiyona giren akrozom oranı da belirgin olarak düşüktür (2). Aktin filamanları akrozomal boşluk, ekvotoral ve postakrozomal bölgede yer alır. Aktin polimerizasyonuna bağlı ZP ile indüklenen AR gerçekleşir. Sperm protein tirozin fosforilasyonu HCO₃ adenil siklazı uyararak cAMP düzeyini artırır, kadın genital traktındaki EGF, H₂O₂ ve sodyum vanadate ile gerçekleşir ve aktin polimerizasyonunu sağlayarak AR indüksiyonu yapar (3). Ca_v-ATPaz inhibitörü olan Thapsigargin akrozomal bölgede bağlanarak intraselüler Ca_v artışı sağlar ve fosfotirozin içeriğini arttırarak tirozin fosforilasyonu ile akrozomal eksozitozu sağlar (4).

Liu tarafından normal fertil kişilerde ortalama % 14 motil sperm ZP'ya bağlanırken, normozoospermik infertil erkeklerde bu oran % 4 civarında tanımlanmıştır. Kapasitasyon şartlarına göre sperm-aktin birlikteliği var olduğundan, bu amaçla sperm başına aktin bağlanma oranına yönelik çalışmalarda fertilizasyonun doğru orantılı olarak arttığı saptanmıştır (5).

Haprin ise aktin filamanları ve SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor) yardımıyla AR sırasında membran füzyonu sürecinde rol oynayan proteindir. Testiste geç spermatogenez döneminde belirir (6). Serbest oksijen radikalleri (süroeksid anyon, hidroksil radikal ve hidrojen peroksit) düşük konsantrasyonda AR'nunu indüklerken, yüksek konsantrasyonda ROS AR üzerine olumsuz etkilidir (7). Enfeksiyon açısından yapılan çalışmalarda ise IgA antikorları ile Klamidya enfeksiyonu saptanan hastalar ile Klamidya negatif hastalar ve sağlıklı ki-

şiler arasında AR açısından (Ca iyonofor A23187) yapılan çalışmada AR ile Klamidya spesifik IgA oranları arasında negatif korelasyon saptanmıştır (8). Prostazom prostat bezinden salgılanan, kolesterol/lipid fosfor oranı çok yüksek partiküllerdir. Kadın genital traktı boyunca pH 5-5.5 arası ortamda AR düzenlenmesinde görev alır. Prostazomla H⁺ bağımlı füzyon, spermatozoanın AR indüksiyonunda Progesteronu daha etkin hale getirir (9).

AR sırasında cumulus matrix'de rol alan hyalüronik asit, spermatozoada intraselüler Ca artışı sağlar. Böylece spermatozoa cumulus veya zona pellucida içeriği ile karşılaşınca AR'e daha duyarlı hale gelir. Tam aksine Glycodelin-F, cumulus matrixden salgılanan protein, de progesteron-bağımlı AR inhibisyonu sağlar. Bu şekilde istenmeyen pre-matür AR'nu engeller. Foliküler sıvı ve cumulus matrixden salgılanan ZIF-1 (Zona binding inhibitory factor) de glycodeilin gibi pre-matür AR'nu engeller (10). Deneyisel olarak da Crohn hastalığı tedavisinde kullanılan sülfosalazin ile yapılan deneyisel çalışmalarda akrozomal membranda yer alan CD59 geninin PCR ile yapılan çalışmalarda belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir, dolayısıyla sülfosalazine bağlı erkek infertilite sorunları ortaya konmuştur. (11).

AR monitorizasyonunda

1. Triple-stain
2. Monoklonal antikorlar: Akrozomal komponenta karşı kullanılır
3. Florösan lectin (peanut agglütinin): Dış akrozomal membranı görüntülemeye yararlıdır
4. Pisum sativum aglütinin: Akrozomal matriksi belirlemede yardımcıdır

FITC-PSA (Double-fluoresence) ile birlikte akrozomal kaybı değerlendirmede en güvenilir tekniktir. Ayrıca uzun süre saklanabilir, çok zaman gerektirmez ve daha az donanımlı laboratuvarlarda rahatlıkla uygulanabilir. Akrozom ile beraber sperm morfolojisi de değerlendirilebilir. Akrozom reaksiyonun olmaması:

1. Uygunsuz sperm kapasitasyonu
2. Zona pellucidaya bağlandıktan sonra sperm membranında gerekli yapısal-fonksiyonel değişikliklerin ger-

çekleşmemesi

3. Zona pellucida kapasitesinde AR indüksiyonunda yetersizlik şeklinde değerlendirilir.

Üremeye yardımcı tekniklerin başarısını belirlemede akrozom testi

*ARIC (Acrosome reaction ion challenge test):

AR yetersizliği: İyonofor ile indüklenen ve indüklenmeyen AR sperm farkı <%15 ise

AR prematüresi: Spontan AR >%20 (WHO 1999)

Her iki patoloji de bir hastada beraber gözlenebilir.

*ZIAR (Zona pellucida induced acrosome reaction test)

ZIAR >%15 ise fertilizasyon oranları belirgin yüksek olduğu için; ZIAR testinin IVF-ICSI seçiminde kullanılabilir bir test olduğu vurgulanmaktadır (12). Normal semen parametrelerine rağmen IVF başarısızlığını ZIAR %90 oranında belirlemektedir (13).

*Ca iyonofor ile indüklenen AR test

Fertilizasyon başarısızlıklarını belirlemede önem taşır. Ancak bu test fizyolojik AR'dan farklı olarak kimyasal etki ile Ca artışı sağlar ve bazı sinyal-ileti sistemlerini atlayarak etkisini gösterir. Bu nedenle düşük doz iyonofor ile indüklenen AR doğala daha yakın benzerlik gösterir (14).

*Mannoz Ligand Test

Periakrozomal plazma membranında ki mannoz reseptörleri ile zona pellucidaki mannoz ligandları aracılığıyla sperm-ZP arası ilişki değerlendirilmektedir. Mannoz ile indüklenen AR ile akrozomal ekzositoz artışı beraberinde IVF başarısını göstermektedir (15).

*Akrozin Test

Sperm spesifik tripsin benzeri akrozomal proteinaz yapıdadır. Bu enzim sistemi spermatozoanın ZP içine girmesine yardımcı olur. Non-zimojen formdaki akrozin proakrozinin aktivasyonunu başlatır. Açıklanamayan infertil erkeklerde proakrozin formda akrozin oranı kontrol grubuna göre belirgin olarak düşüktür (16).

Kaynaklar:

1. Burello N, Vicari E, D'Amico L, Sata A, D'Agata R, Calogero A. Human follicular fluid stimulates the sperm acrosome reaction by interacting with the GABA receptors. *Fertil Steril* 2004 Oct; 82(3): 1086-90.
2. Liu DY, Baker HW. Calcium ionophore-induced acrosome reaction correlates with fertilization rates in vitro in patients with teratozoospermic men. *Hum Reprod* 1998 ; 13(4): 905-10.
3. Brener E, Rubinstein S, Cohen G, Shternall K, Rivlin J, Breitbart H. Remodeling of the actin cytoskeleton during mammalian sperm capacitation. *Biology of Reproduction* 2002 Oct; (68): 837-45.
4. Dorval V, Dufour M, Leclerc P. Role of tyrosine phosphorylation in the thapsigargin-induced intracellular Ca store depletion during human sperm acrosome reaction. *Mol Hum Reprod* 2003; (9): 125-31.
5. Liu DY, Clarke GN, Baker HW. Exposure of actin on the surface of the human sperm head during in vitro culture relates to sperm morphology, capacitation and zona binding. *Hum Reprod* 2005 Jan; 20(4): 999-1005.
6. Kitamura K, Tanka H, Nishimune Y. Haprin, a novel haploid germ cell-specific RING finger protein involved in the acrosome reaction. *J Biol Chem* 2003 Nov; 278(5): 44417-44423.
7. Ichikawa T, Oeda T, Ohmori H, Schill WB. Reactive oxygen species influence the acrosome reaction but not acrosin activity in human spermatozoa. *Int J Androl* 1999; 22: 37-42.
8. Jungwirth A, Strabegger A, Esterbauer B, Fink K, Schmeller N. Acrosome reaction in chlamydia-positive and negative patients. *Andrologia* 2003; 35: 314-6.
9. Palmerini CA, Saccardi C, Carlini E, Fabiani R, Arienti G. Fusion of prostasomes to human spermatozoa stimulates the acrosome reaction. *Fertil Steril* 2003 Nov; 80(5): 1181-4.
10. Chiu P, Koistinen H, Koistinen H, Seppala M, Lee KF, Yeung WSB. Binding of zona binding inhibitory factor-1 (ZIF-1) from human follicular fluid on spermatozoa. *J Biol Chem* 2003 April, 278(15): 13570-7.
11. Fukushima T, Kato M, Adachi T, Hamada Y, Horimoto M, Komiyama M, Mori C, Horii I. Effects of sulfasalazine on sperm acrosome reaction and gene expression in the male reproductive organs of rats. *Toxicol Science* 2005; 85: 675-82.
12. Esterhuizen AD, Franken DR, Lourens JGH, van Rooyen LH. Clinical importance of zona pellucida-induced acrosome reaction and its predictive value for IVF. *Hum Reprod* 2001;16(1): 138-44.
13. Bastiaan HS, Windt ML, Menkveld R, Kruger TF, Oehninger MD, Franken DR. Relationship between zona pellucida-induced acrosome reaction, sperm morphology, sperm-zona pellucida binding, and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003 Jan; 79(1): 49-55.
14. Katsuki T, Hara T, Ueda K, Tanaka J, Ohama K. Prediction of assisted reproduction treatment using the calcium ionophore-induced acrosome reaction. *Hum Reprod* 2005; 20(2): 469-75.
15. Benoff S, Hurley IR, Mandel FS, Paine T, Jacob A, Cooper GW, Hershlag A. Use of mannose ligands in IVF screens to mimic zona pellucida-induced acrosome reactions and predict fertilization success. *Mol Hum Reprod* 1997; 3(10): 839-46.
16. Chaudhury K, Das T, Chakravarty B, Bhattacharyya AK. Acrosin activity as a potential marker for sperm membrane characteristics in unexplained male infertility. *Fertil Steril* 2005; 83(1): 104-9.

Leydig hücre hipoplazisi/aplazisi: Bir olgu nedeniyle literatürün gözden geçirilmesi

Doç. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Moleküler biyolojideki tekniklerin endokrinoloji alanına girmesi ile, günümüzde tek gen mutasyonlarının yol açtığı birçok herediter endokrin sendromun tanımlanmasına yol açmıştır. Bu derlemede yine bu tek gen mutasyonlarının yol açtığı Luteinizan hormon (LH) reseptörünün inaktif mutasyonları ve yol açtığı klinik sendromlar literatür eşliğinde ve kliniğimizde tanısı konulup tedavi edilen bir erkek olgunun bulguları ile karşılaştırılıp tartışılacaktır. Genel olarak reseptör düzeyindeki aktif mutasyonlar fonksiyon fazlalığına yol açarken, inaktif mutasyonlar fonksiyon azlığı veya yokluğuna neden olmaktadır. Örneğin LH reseptörü düzeyindeki aktif bir mutasyon, Leydig hücrelerinin LH'dan bağımsız olarak sürekli testosteron salgılamasına ve sonuçta erken puberteye yol açacaktır. LH reseptörü hem LH hem de hCG tarafından kullanılan bir reseptör olduğu için, bu reseptörün mutasyonlarında etkilenme derecesine göre çok değişik klinik tablolarla karşılaşmak olasıdır.

En sık karşılaşılan fenotipik manifestasyonlar,

1. Erkek fenotipi, hafif virilizasyon ve mikropenis,
2. Puberte gecikmesi ve hipogonadizm
3. Erkek psödohermafroditizm olarak sıralanabilir.

LH reseptörü inaktif mutasyonları sonucu etkilenme derecesine göre, Leydig hücrelerinde hipoplazi veya aplazi gelişir. Leydig hücre hipoplazi veya aplazisi yalnızca erkeklerde 1/1.000 000 oranında görülen ve otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Bu olgularda hormon profili oldukça tipiktir. Serum testosteron (T) düzeyleri çok düşük, LH düzeyi yüksek ve FSH düzeyi normal sınırlarda saptanır. Böyle bir hormonal tablo ile karşılaşıldığında, T sentez defektleri, adrenogenital sendrom, 5 alfa-redüktaz enzim eksikliği ve androjen reseptör defektleri gibi patolojiler ekarte edildikten sonra Leydig hücre hipoplazisi tanısı üzerinde yoğunlaşmak gerekir (1). Leydig hücre hipoplazisinin, LH reseptörü düzeyindeki nokta mutasyonlardan kaynaklandığı az sayıdaki olgu sunumlarında ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir (2-5). İnsanlarda ve diğer memelilerde, LH reseptörü 11 exon ve 10 intron içermekte,

LH ile hCG fonksiyonları için aynı reseptörü kullanmaktadır. Reseptörde oluşan mutasyonların derecesine göre ve kalan rezidü fonksiyonuna göre yukarıda da belirtildiği gibi testiküler feminizasyondan, mikropenise kadar değişen klinik fenotiplerle karşılaşmaktadır. Bu nedenle Leydig hücre hipoplazisi (LHH) tip I ve tip II olmak üzere iki grupta ele alınmaktadır. Tip I en ağır formu olup, ilk kez 1976 yılında Berthezene ve ark (6) tarafından tanımlanmıştır. Bu olgularda LH reseptörü hem LH'ya hem de hCG'ye yanıt vermediği için Leydig hücreleri matür hale gelemmez ve T salgılayamazlar. Sonuçta erkek yönde farklılaşma olmayacağı için, pasif olarak kadın yönünde bir gelişim ve sonuçta erkek psödohermafroditizm fenotipi ortaya çıkacaktır. Bu tabloya uyan birkaç olgu, Kremer ve ark (7), Wu ve ark (8), Themmen ve Huhtaniemi (9) tarafından bildirilmiş ve reseptör düzeyindeki mikrolezyonlar çok ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir. Fenotipik manifestasyonun derecesine göre cinsiyet değişiminden yaşam boyu T replasman tedavisine varan değişik tedavi yöntemleri uygulamışlardır.

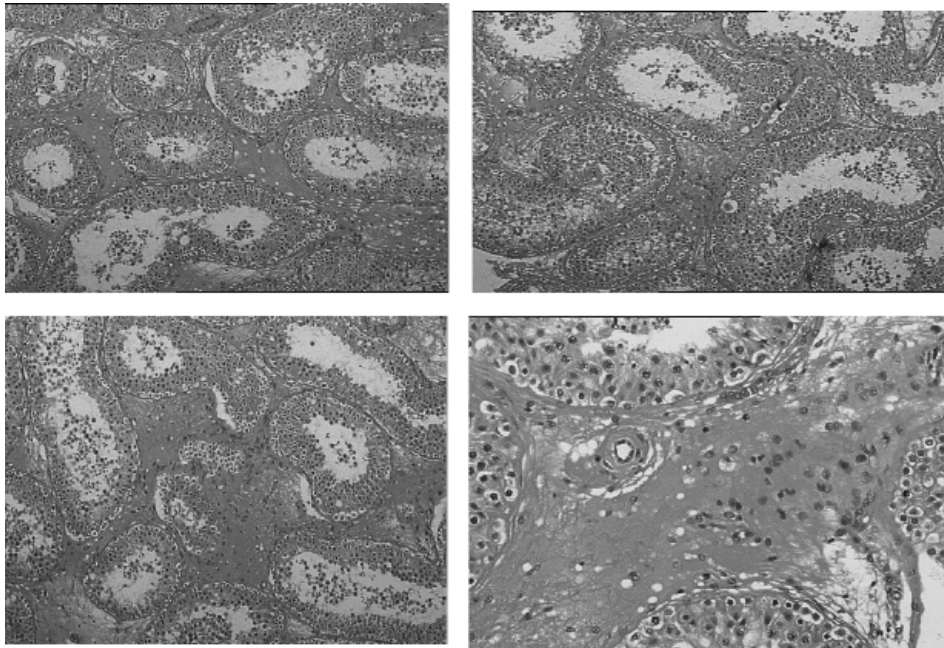
Tip II LHH, daha hafif bir form olup, genellikle erkek yönünde farklılaşma olur. LHH'nin bu formu ilk kez Toledo ve ark (10) tarafından 1985 yılında tanımlanmış ve daha sonra yalnızca birkaç olgu bildirilmiştir. Bu olgularda LH reseptöründeki mutasyonlar daha hafif olup hCG'ye tam yanıt, LH'ya ise parsiyel yanıt vardır. hCG'ye tam yanıt olduğu için intrauterin dönemde hCG'nin etkisi ile erkek yönde farklılaşma mükemmel bir şekilde tamamlanır, ancak puberte döneminde LH'ya yanıt olmadığından ve ya parsiyel olduğundan olgularda puberte gecikmesi ve mikropenis gibi tablolar ortaya çıkmaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken durum, bu olgular infertilite nedeni ile geç müracaat ettiklerinden, Leydig hücreleri hipoplaziktir ve yapılacak hCG stimülasyonuna çok az yanıt verirler. Bu hastalara yanlılıkla hCG testine yanıt negatif kabul edilip, T replasman tedavisi başlanırsa hastalar infertil kalırlar. Bu nedenle böyle hastalarda yüksek doz ve uzun süreli hCG uyarısı ile öncelikle Leydig hücrelerinin matürasyonu sağ-

lanmalı ve daha sonra T yanıtı beklenmelidir. Martens ve ark (4), anne ve babaları kuzen olan, 28, 31 ve 51 yaşlarındaki üç kardeşe tip II LHH tanısı koymuş ve reseptör düzeyindeki mutasyonları çok ayrıntılı bir şekilde göstermişlerdir. Gromoll ve ark (2), yine anne ve babası kuzen olan bir Türk çocuğuna tip II LHH tanısı koymuş ve patolojinin LH reseptöründeki homozigot exon 10 delesyonundan kaynaklandığını ayrıntılı bir şekilde göstermişlerdir. Yazarlar, LH reseptöründe LH ve hCG'nin farklı domainlere bağlandığını ve dolayısıyla olgularında hCG domaini normal olduğu için hCG tedavisi ile hipogonadizmi tedavi edebildiklerini ve hastanın ejakülatında sperm elde edebildiklerini bildirmişlerdir. Tip II LHH olan olgularda testis volümleri genellikle normaldir, testis biyopsilerinde immatür ve sayıca azalmış Leydig hücreleri ile birlikte elonge spermatid düzeyinde spermatogenik arrest saptanır. Bu da testis volümlerinin daha çok FSH'nın kontrolünde olduğunu, spermatogenezi başlatan hormonun esas olarak FSH olduğunu ve T'nun daha çok spermatogenezin ileri aşamalarında (Özellikle spermiyasyon aşaması) gerekli olduğu görüşünü desteklemektedir.

Olgu Sunumu:

Yirmi yaşında erkek hasta. Ebeveynleri arasında akraba evliliği öyküsü var (kuzen). Puberte gecikmesi nedeniyle başvurdu. Boyu 176.5 cm, ağırlığı 80 Kg, kemik yaşı 14, gerilmiş penis boyu 6 cm, testis volümleri her iki tarafta

da 25 mL. Semen analizinde; volüm 0.8 mL, azoospermi. Hormon profili : LH 59.27 mIU/mL, FSH 4.35 mIU/mL, PRL 11 ng/mL tT 0.23 ng/mL, sT 0.51 pg/mL olarak saptandı. Başka birkaç merkezde hCG testine minimal yanıt alındığından, çocuk sahibi olamayacağı söylenerek T replasman tedavisi önerilmiş, ancak aile bu tedaviyi kabul etmemiş. Hasta kliniğimize başvurduğunda tekrarlanan hormon profili yukarıda belirtildiği gibi, T düşük, LH yüksek ve FSH normal olarak saptandı. Yapılan GnRH testine normal yanıt alınırken, hCG testine minimal yanıt alındı. Ayırıcı tanıda LHH de düşünülerek testis biyopsisi alındı. Testis biyopsisinde elonge spermatid düzeyine kadar normal spermatogenez (spermatogenetik arrest) ile birlikte spermiyasyon olmadığı ve Leydig hücrelerinin hem sayı hem de volüm olarak azaldığı saptandı (Şekil). Merkezimizde LH reseptör mutasyonları bakılamadığı için klinik bulgularla tanıya gidilmeye çalışıldı. Hastanın mikropenis dışında normal erkek fenotipte gelişmesi, intrauterin dönemde hCG'ye yanıt olduğunu ve uzun süreli hCG tedavisine yanıt verebileceği kuşkusu uyandırdı. Bu mantıktan hareketle, hastaya haftada 3 kez 2000 IU hCG başlandı ve hCG dozu T yanıtına göre artırıldı veya azaltıldı. Dokuz aylık tedaviden sonra T düzeyi normal, gerilmiş penis boyu 9 cm, semen vol: 2 mL, sperm sayısı: 13 milyon/mL olarak saptandı. Dolayısıyla genetik araştırma yapılmamış olsa bile, tedaviden alınan sonuç, bu olgunun tip II Leydig hücre hipoplazisi olduğunu göstermektedir.



Şekil 4: Hematoksilen & Eosin boyamada elonge spermatid düzeyinde spermatogenetik arrest , spermiyasyon yokluğu ve Leydig hücrelerinin sayı ve volümce azaldığı görülmektedir.

Sonuç olarak serum LH düzeyi yüksek, FSH düzeyi normal ve T düzeyi düşük hormon profili ile başvuran hipogonadik olgularda LHH de ayırıcı tanıda düşünülmeli,

hCG testine yanıt alınamadığında T replasman tedavisine başlamadan önce, uzun süreli ve yüksek doz hCG tedavisi denenmelidir.

Kaynaklar:

1. Nieschlag E, Behre HM, Meschede D, Kamischke A. Disorders at the testicular level; In *Andrology (Male Reproductive Health and Dysfunction)*, Eds (Nieschlag E, Behre HM), 2nd edition, Springer Company, Berlin 2000, pp:159-172.
2. Gromoll J, Eiholzer U, Nieschlag E, Simoni M. Male hypogonadism caused by homozygous deletion of exon 10 of the luteinizing hormone (LH) receptor: differential action of human chorionic gonadotropin and LH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jun;85(6):2281-6.
3. Themmen AP, Martens JW, Brunner HG. Gonadotropin receptor mutations. *J Endocrinol.* 1997 May;153(2):179-83.
4. Martens JW, Verhoef-Post M, Abelin N, Ezabella M, Toledo SP, Brunner HG, Themmen AP. A homozygous mutation in the luteinizing hormone receptor causes partial Leydig cell hypoplasia: correlation between receptor activity and phenotype. *Mol Endocrinol.* 1998 Jun;12(6):775-84.
5. Salameh W, Choucair M, Guo TB, Zahed L, Wu SM, Leung MY, Rennert OM, Chan WY. Leydig cell hypoplasia due to inactivation of luteinizing hormone receptor by a novel homozygous nonsense truncation mutation in the seventh transmembrane domain. *Mol Cell Endocrinol.* 2005 Jan 14;229(1-2):57-64.
6. Berthezene F, Forest MG, Grimaud JA, Claustrat B, Mornex R. Leydig-cell agenesis: a cause of male pseudohermaphroditism. *N Engl J Med.* 1976 Oct 28;295(18):969-72.
7. Kremer H, Kraaij R, Toledo SP, Post M, Fridman JB, Hayashida CY, van Reen M, Milgrom E, Ropers HH, Mariman E. Male pseudohermaphroditism due to a homozygous missense mutation of the luteinizing hormone receptor gene. *Nat Genet.* 1995 Feb;9(2):160-4.
8. Wu SM, Leschek EW, Rennert OM, Chan WY. Luteinizing hormone receptor mutations in disorders of sexual development and cancer. *Front Biosci.* 2000 Mar 1;5:D343-52.
9. Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev.* 2000 Oct;21(5):551-83.
10. Toledo SP, Arnhold IJ, Luthold W, Russo EM, Saldanha PH. Leydig cell hypoplasia determining familial hypergonadotropic hypogonadism. *Prog Clin Biol Res.* 1985;200:311-4.

Çocuklarda akut skrotum

Ar. Gör. Dr. Evren Süer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Akut Skrotum şiddeti değişebilen skrotal ağrı, hassasiyet ve şişlik ile seyreden, hızlı değerlendirilmesi ve tanı konması gereken, cerrahi girişim gerektirebilen ve birçok farklı nedenlerle ortaya çıkabilen bir durumdur. Wing (1), Karamazyn (2) ve McAndrew'un (3) çalışmalarında testiküler appendiks torsiyonu en sık neden olarak gözlenmiştir. Erişkinlerde sık olan epididimoorşit'in çocuklarda nadir olduğu bildirilmişse de (4,5) McAndrew epididimoorşitin çocuklarda nadir olmadığını ve yaklaşık olarak % 10'u gibi oranlarda bulabileceğini belirtmiştir. McAndrew bu oranın nadir olmadığını, hatta neredeyse testis torsiyonu görülme oranına yakın olduğunu belirtmiştir (1). Epididimoorşitlerin kliniği testis torsiyonuna oranla daha yavaş seyreder, ateş ve dizüri görülebilir. Ancak ateş ve dizüri görülmeyen epididimoorşitli çocuklar da olabilir. Geçmişteki sık üriner infeksiyon, üretral akıntı, üriner cerrahi ve üretral kataterizasyon öyküsü tanıda yol gösterici olabilir. Fizik muayenede lokal, hassas ve şiş bir epididim olabilirse de yaygın olarak şişmiş bir hemiskrotomla daha sık olarak karşılaşılır. Ayrıcı tanı açısından kremasterik refleksin olması önemli ise de şiş ve ödemli bir skrotumda bu refleks bazen tam olarak alınmayabilir (6). İdrar kültürlerinde % 40-90 oranında üreme olmaz (4,5,7). İdrar kültüründe üreme olanlarda üriner anomali bulunması ihtimali daha fazladır. Siegl ve arkadaşlarının çalışmasında idrar kültüründe üreme gösterilenlerin yaklaşık olarak % 47'sinde üriner anomali görüldüğü ortaya konmuştur (4).

Testis torsiyonu akut skrotumun en acil ve en önemli nedenidir. Testis torsiyonunun hızlı ve non-invaziv olarak değerlendirilmesi klinisyenler ve radyologlar için hala bir tartışma konusudur. Testis torsiyonunda tedavinin başarısı ağrının süresi ve tanının gecikmesi ile ters orantılıdır. Klinik olarak bu çocuklarda hastaneye başvurmadan önceki ağrı süresi, bulantı kusmanın eşlik etmesi, ve daha önceden intermitant torsiyon atakları geçirmesi torsiyon tanısının konmasına kesin olarak olmasa da kısmen yardımcı olur. Ağrı süresi tanı için önemli bir faktördür. Ağrı sü-

resinin 6 saatten az olması tanıyı testis torsiyonuna yaklaştırır da kesin olarak tanı koydurmaz. Karamazyn ve arkadaşlarının çalışmasında, testis torsiyonu olanlarda ağrı süresinin 6 saatten az olma oranı % 48 olarak bulunmuş, diğer akut skrotal durumlarda ise bu oranın % 16'ya kadar düştüğü gösterilmiştir (2). Fizik muayenede önemli noktalardan bir tanesi kremaster refleksinin olmamasıdır. Birçok çalışmada kremaster refleksi yokluğunun testis torsiyonu tanısında en önemli kriter olduğu belirtilmiştir. Rabinowitz bu bulgunun testis torsiyonu ile % 100 korele olduğunu göstermiştir. (6) Kadish ve Bolte normal kremaster refleksi olan çocukların hiçbirinin testis torsiyonu olmayacağını belirtmişlerdir. (8) Karamazyn ve arkadaşlarının çalışmasında kremaster refleksinin kaybolmasının testis torsiyonu ile birlikteliği % 90 olarak verilirken, diğer akut skrotum tablolarında ise kremaster refleksinin % 75 oranında devam ettiğini belirtmişlerdir. (2) Bu önemli bulgu dışında testisin yukarıda olması ve yer değiştirmesi, skrotal eritemin eşlik etmemesi, kıvamının yumuşak olması önemli fizik muayene bulguları olarak gösterilmiştir.

Çocuklarda en sık akut skrotum nedeni appendiks testis torsiyonudur. Klinik olarak akut skrotal ağrıdan skrotal rahatsızlık hissine kadar gidebilen geniş bir spektrumu vardır. Fizik muayenede ise testisin yukarısında hassas bir nodül veya mavi nokta belirtisi tanı koymaya yardımcı olan bir bulgudur (9).

Öykü ve fizik muayenede spermatik kordun torsiyonundan şüphe edildiğinde vakit kaybedilmeden cerrahi eksplorasyon yapılması önerilmektedir.(3,8,10) Eksplo-rasyonda appendiks testis torsiyonu tanısı konga bile bu durumun cerrahi tedavisinin hastanın ağrısını gidermede daha başarılı olduğu gösterilmiştir.

Renkli Doppler Ultrasonografi (RDU) birçok merkezin akut skrotumda değerlendirmesinde benimsediği temel radyolojik tetkiklerden bir tanesidir. Testis torsiyonu tanısında en önemli kriter testise gelen kan akımında azalma ya da kaybolmanın saptanmasıdır. Testis torsiyonunu

düşündürecek diğer bulgular ise skrotal duvarda ödem olmaması, nonhomojen kanlanan testis, normal epididim ve ekstratestiküler nodül saptanmamasıdır. Appendiks testis torsiyonunda testise artmış kan akımı, mobil testis ve testisin üzerinde nodül saptanması önemlidir. Epididimite ise skrotumda masif ödem, genişlemiş epididim, heterojen testis olması tanıyı destekleyici radyolojik bulgulardır.

Baker ve arkadaşları, akut skrotumlu hastalarda yapılan RDU sonucu sensitiviteyi % 88, spesifiteyi ise % 98 (11) Wing ve ark RDU'nun sensitivitesini % 68, spesifitesini ise % 100 (1) Karamazyn ve ark ise RDU'nun sensitivitesini % 54-65 olarak belirtmişlerdir. (2) Negatif bir RDU inceleme mutlaka iyi bir klinik ve fizik muayene ile birlikte değerlendirilmelidir. Ingram ve Holman (12), 10 haftalık ve 13 yaş arası erkek çocuklarının % 38'inde RDU ile tesbit edilecek bir testiküler kan akımı olmadığını göstermişlerdir. Yani, prepubertal testislerde RDU ile zaten kanlanma saptanmayabileceği için yanlış tanı koyma oranı yüksektir. Diğer taraftan, Baden (13) ve Lee'nin (14) deneysel çalışmalarında spermatik kordonun 360 derceden daha az olan torsiyonunda kan akımının azalmayabileceği belirtilmiştir.

Baud (15) ve Acre (16) ise spermatik kordonun RDU ile direkt olarak görüntülenmesinin testiküler torsiyon tanısında güvenilir olduğunu göstermişler ve spermatik kordonun dönmüş, burğu şeklindeki, görüntüsünün testiküler torsiyon tanısını koyduracağını söylemişlerdir. Özellikle, normal kan akımı saptanan testis torsiyonlu hastalarda burulmuş spermatik kordon görüntüsünün en önemli diagnostik kriter olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde Kalfa ve arkadaşlarının (17) çalışmasında da testis torsiyonu tanısında, semptom sürelerinin yanında kordon kendi eksenini etrafında dönme oranının en önemli tanısal kriterlerden biri olduğu gösterilmiştir. RDU'da testiküler kanlanması şüpheli olan olguların spermatik kordonlarının US ile değerlendirilmeleri sonucu % 100'e yakın oranlarda doğru tanı alabileceklerini göstermişlerdir.

Sonuçta, RDU, birçok izole vakada yanlış tanı koyup testis torsiyonu tanısını atlasa da kolay ulaşılabilirliği ve ucuz olması nedeniyle halen birçok merkez tarafından ilk tanısal test olarak kullanılmaktadır. Diğer taraftan bazı merkezlere ise yanlış negatif sonuçlar doğuracak ve hatalı tanıya neden olacak radyolojik çalışmalar yerine ilk olarak cerrahi eksplorasyonu önerilmektedir. (3)

Radyonüklid görüntüleme testis torsiyonu tanısında kullanılan diğer bir tanı yöntemidir. Palitel ve arkadaşlarının (18) çalışmasında radyonüklit görüntüleme ile RDU'nun tanı koyma sensitivite oranlarının birbirine yakın olduğu gösterilmiştir.

Torsiyon tedavisinde, ilk olarak manuel detorsiyon denenir. Kieslinger ve arkadaşları (19) testisin kaudalden kraniyale ve medialden laterale doğru detorsiyone edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Detorsiyone olan testiste ağrı geçer, testis skrotum içine gelir ve kord gevşer ama yinede sonraki torsiyon ihtimalini önlemek için cerrahiye ihtiyaç duyulabilir. Manuel detorsiyon başarısız olursa cerrahiye başvurulmalıdır. Önce etkilenen taraf incelenir. Testise kan akımının başlaması için testis detorsiyone edilir. Testis nekroze ise orşiektomi yapılır. Eğer testis nekroze değil ve korunacaksa mümkünse tespit sütürü konmadan oluşturulmuş olan dartos poşuna yerleştirilir. Belingie ve arkadaşları (20) testis tunika albugineasına sütür koymanın oluşturabileceği lokal reaksiyonların testise zarar verebileceğini göstermişlerdir. Eğer sütür fiksasyonu yapılacaksa ince, absorbe olabilen ve non-reaktif sütürler tercih edilmelidir. Mutlaka karşı skrotum aynı seansta incelenmelidir. Karşı testislerin tümünde neredeyse "Bell-Clapper" deformitesi mevcuttur. Bu nedenle karşı testiste mutlaka tespit edilmelidir. Eksplorasyonda epididimit tanısı konursa hasta immobilize edilmeli, spor ve hareket kısıtlanmalı antibiyotik ve anti-inflamatuvar tedavi başlanmalıdır. Birkaç günlük istirahatın sonra hastaların genelde skrotal şişliği iner. Üriner bir enfeksiyon saptandığında ise parenteral bir antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

Kaynaklar:

1. Wing W, Lam C, Lu Yap T, et al Color Doppler Ultrasonography replacing surgical exploration for acute scrotum: myth or reality .*Pediatric Radiology* (2005) 35:597-600
2. Karamazyn B, Steinberg R, Kornreich. LClinical and sonographic criteria of acute scrotum in children: a retrospective study of 172 boys, *Pediatric Radiol* 35, 302-10 (2005),
3. McAndrew HF, Pemberton R, Kikiros SC et al. The incidence and investigation of acute scrotal problems in children. *Pediatric, Surg. Int* 18 435-37 (2002)
4. Siegl A, Synder H, Duckett JW. Epididymitis in infants and boys: underlying urogenital anomalies and efficacy of imaging nodalities .*J. Urol* 173, 1100-103 (1987)
5. Likitnukul S, McCracken G, Nelson J, Votteler T: Epididymitis in children and adolescent *Am J Dis Child* 1987: 141: 41-44
6. Rabinowitz. The importance of the cremasteric reflex in acute scrotal swelling in children, *J. Urol* 132, 89-90 (1984)
7. Gislason T, Norohna R, Gregory J: Acute epididymitis in boys : A 5 year old retrospective study. *J.Urol* 1980: 124: 533-37.

8. Kadish HA, Bolte RG. A retrospective of paediatric patients with epididymitis, testicular torsion and torsion of testicular appendages. *Paediatrics* 102;73-76 (1998)
9. Dressner M: Torsed Appendage: Blue dot sign *Urology* 1973; 1: 63-66.
10. Glaebeke EV, Khairouini A, Larroquet M et al. Acute Scrotal pain in children: results of 543 surgical exploration s. *Pediatric. Surg. Int* 15, 353-57 (1999)
11. Baker LA , Sigman D , Mathews RI, et al: an analysis of clinical outcomes using color dopler testicular ultrasound for testicular torsion. *Pediatrics* 2000: 105;604-607,
12. Ingram S, Hollman AS, Azmy A .Testicular torsion: missed diagnosis on Doppler USG . *Radiology* 23 , 483-84 (1993).
13. Bader TR, Kammerhuber F , Herneth AM .Testicular blood flow in boys as assessed at color Doppler and Power Doppler sonography : *Radiology* 202: 559-64 (1997)
14. Lee FR Jr , Winter DB, Madsen FA , et al, Conventional color doppler velocity sonography versus color doppler energy sonography for the diagnosis of acute experimental torsion of the spermatic cord. *AJR* 167: 785-90, 1996
15. Baud C, Veyrac C, Couture A et al .Spiral twist of the spermatic cord: areliable sign of testicular torsion . *Paediatric Radiology* 28:950-953 (1998)
16. Acre JD, Cortes M, Vargas JC Sonographic diagnosis of spermatic cord torsion .Rotation of the cord: a key to diagnosis *Pediatric Radiol* 32 , 485-91 (2002)
17. Kalfa N, Veyrac C, Baud C Ultrasonography of the spermatic cord in children with testicular torsion : impact on the surgical strategy *J.Urol* 172,1692-95 (2004)
18. Palitel HJ, Connolly LP, Atala A, et al :Acute scrotal symptoms in boys with indetermined clinical presentation:comparision of color dop-ler sonography and scynthigraphy *Radiology*:1998, 207: 223-231.
19. Keislinger VJ, Schroder DE, Paulijev P, Hull J: Spermatic cord bloc and manual reduction: primary treatment for spermatic cord torsion . *J.Urol* 1984 : 132: 921-23.
20. Bellinger MF, Abramovitz H, Brantley S,Marshall G: Orchiopexy:an experimental study of the effect of surgical technique on testicular histology, *J.Urol* (1989);142 :553-555; dicussion 572

AUA izlenimleri: İnfertilite & seksüel fonksiyon/ disfonksiyon

Op. Dr. Kaan Özdedeli

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Bu yıl San Antonio’da düzenlenen AUA 2005 kongresinde infertilite ile ilgili 38 poster ve 11 oral sunu mevcuttu. ABD’nin yanında Avusturya, Brezilya, Kanada, Mısır, Fransa, Almanya, Yunanistan, İtalya, İsrail, Japonya ve Polonya ile birlikte ülkemizden de 4 adet sunum yapıldı.

Varikozel ve varikoselektomi ile ilgili birçok ilginç çalışma mevcuttu. Chawla ve arkadaşları konvansiyonel varikoselektomi yapıldıktan sonra ağrıları geçmeyen ve nüks varikozel tanısı alan 12 hastada yaptıkları mikrocerrahi varikoselektomi ile % 90 hastada ağrının geçtiğini göstererek ağrı ile gelen nüks varikozellerde mikroskobik ligasyonun etkinliğini gösterdiler. Macejko ve arkadaşları izole teratospermi ve palpabl varikozelli hastalarda mikroskobik varikoselektominin etkilerini inceledikleri çalışmalarında operasyon sonrası hastaların sperm morfolojilerinde belirgin düzelme olmadığını ve izole teratosperminin varikoselektomi için geçerli endikasyon olmadığını gösterdiler. Shah ve arkadaşları varikozelli infertil hastaların düşünüldüğünden daha düşük serum testosteron düzeylerine sahip olduklarını, hastaların 1/3 ünde varikozelin hipogonadizm ile ilişkili olduğunu, daha yaşlı hastalarda serum testosteron düzeylerinin daha da düşük saptandığını ve düşük testosteron düzeylerinin bağımsız bir prediktörü olarak varikozelin göstermesi için geniş hasta serilerine ihtiyaç olduğunu belirttiler. Fujioka ve arkadaşları varikozelli oligospermik erkeklerde testis dokularında 8-hidroksideoksiguanosin düzeylerinin belirgin olarak artmış olduğunu saptayarak oksidatif stres sonucu gelişen DNA hasarının varikozelli hastalardaki defektif spermatogenezin nedenlerinden biri olabileceği sonucuna vardılar. Shindel ve arkadaşları varikoselektomi sırasında bağlanan ven sayı ve çaplarının semen parametreleri üzerinde etkisi olmadığını saptadılar. O’Brien ve arkadaşları taban FSH ve LH düzeyleri ve GnRh stimülasyon testinin mikroskopik varikoselektomi yapılan infertil hastalarda sonuçları öngörmedeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmada GnRH uygulaması sonrası LH düzeylerinin hamilelik oluşan çiftlerde oluşma-

yana göre daha düşük olduğunu, FSH düzeylerinin ise değişmediğini, bu nedenle LH düzeylerinin varikoselektomi sonrası hamileliği değerlendirmede etkili bir yöntem olduğunu gösterdiler. Bauman ve arkadaşları varikoselektominin sperm DNA bütünlüğü üzerine etkilerini flow sitometri ile inceledikleri çalışmalarında 37 hastada varikoselektominin DNA hasarını azalttığını öne sürdüler.

Rackley ve arkadaşları vazektomi sonrası ejakülatta ki nonmotil spermilerin insidansı ve bu spermilerin ejakülattan temizlenmesinde günlük ejakülasyonun etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında nonmotil spermilerin ejakülatta devam etmesi günlük ejakülasyon ile etkili bir şekilde giderilebildiğini gösterdiler. Taylor ve arkadaşları vazektomi reversalde epididimal bypass gerekliliğini araştırarak, vazektomiden sonra geçen süre arttıkça epididimal bypass gerekliliğinin arttığını ve bu nedenle bu hastaların daha deneyimli merkezlere refere edilmeleri gerektiğini öne sürdüler. Salas ve arkadaşları mikroskopik vazektomi eğitimi için SilaVas adını verdikleri sentetik, ucuz ve kan-sız alanda eğitim yapılmasını sağlayan bir model geliştirerek hayvan çalışmalarına iyi bir alternatif geliştirdiklerini öne sürdüler. Özdedeli ve arkadaşları mesh greft ile yapılan herni onarımları ile birlikte inguinal hernilerinde genitofemoral sinir hasarına yol açtığını elektrofizyolojik olarak gösterdiler. Canpolat ve arkadaşları ejakülatuar kanal obstrüksiyon şüphesi olan infertil erkeklerde TRUSG ile ölçülen SV çapının 12mm’den fazla olmasının kromotubasyon ile iyi korelasyon gösterdiğini ve ejakülatuar kanal obstrüksiyonu tanısında iyi bir dinamik test olabileceğini bildirdiler.

Paula ve arkadaşları ICSI uygulanan 22 normal ve 15 oligospermik hastada kriyoprezervasyonun sperm DNA bütünlüğündeki etkilerini TUNEL ile değerlendirerek, dondurma - çözme işlemi sonrası DNA fragmentasyonunda anlamlı artma olduğunu ve bu etkinin oligospermik hastalarda daha şiddetli olduğunu gösterdiler. Said ve arkadaşları kriyoprezervasyon - çözme protokollerine MCAS

(magnetic cell sorting) eklemenin sperm motilitesi ve kriyosurvival oranlarına etkilerini inceledikleri çalışmalarında MCAS ile yapılan prokollerde standart sperm hazırlama tekniklerine göre sperm motilitesi ve kriyosurvival oranlarında anlamlı olarak artış saptayarak, bu yöntemin kriyoprezervasyon protokollerinde kriyosurvival oranlarını arttıracaklarını öne sürdüler. Shefi ve arkadaşları hipertermiye maruziyetin dışlanması sperm parametrelerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında hiperterminin kötü sperm kalitesi ile ilişkili olduğunu, termal etkinin dışlanması sigara içmeyenlerde sperm sayı ve kalitesini arttırdığını ancak sigara içenlerde bu yanıtın alınamadığını gösterdiler. Leonhartsberger ve arkadaşları plazma homosistin düzeylerinin subfertil ve infertil erkeklerde fertil kontrole göre arttığını ve plazma homosistin düzeylerinin sperm sayı ve kalitesi ile ters korelasyon gösterdiğini saptayarak potansiyel bir belirleyici olabileceğini öne sürdüler. Yine aynı grup açıklanamayan infertilite olgularında yüksek plazma homosistin düzeylerinin azalmış sperm sayısı ve testiküler kan akımı ile ilişkili olduğunu ve homosistinden fakir diyet ile homosistin düzeylerinin azalması ile birlikte sperm sayısı ve testiküler kan akımında artış olduğunu belirlediler.

Seksüel Fonksiyon / disfonksiyon ile ilgili 65 sunum, 6 oturum ve 7 adet kurs mevcuttu. Ülkemizden de bu kategoride 4 adet sunum yapıldı. Radikal Prostatektomi sonrası seksüel fonksiyon ile ilgili Allaf ve arkadaşları hayvan modelinde eritropoetin veya darbepoetin kavenöz sinir fonksiyonunu geliştirdiğini gösterdiler. Freedland ve arkadaşları bilateral sinir koruyucu radikal prostatektomide hastaların % 51'inde 24 aylık izlem sonrası seksüel fonksiyon düzelirken bu oranın tek taraflı sinir korunan vakalarda % 32 olduğunu bildirdiler. Zanni ve arkadaşları radikal prostatektomi sonrası seksüel fonksiyonun düzelmesinin hastanın postoperatif seksüel istek, ruh hali ve inkontinans durumu ile ilişkili olduğunu bildirdiler. Raina ve arkadaşları ise RP sonrası erken dönem Muse tedavisinin seksüel isteği arttırdığını belirtti. Montorsi ve arkadaşları RP öncesi normal erektile fonksiyonu olan hastaların tedavi öncesi belirgin olarak anormal IIEF skorları olduğunu ve bu hastaların % 50'sinin rehabilitasyon önerilmelerine karşın tedavi almadıklarını ifade ettiler. Lee ve arkadaşları ise klimaktürinin RP sonrası % 45 oranında görüldüğünü bildirdiler.

ED'nin farmakolojik tedavisi ile ilgili Raina ve arkadaşları bilateral sinir koruyucu RP yapılan hastalardan başlan-

gıçta sildenafille yanıt verenlerin % 50'sinde etkinliğin RP sonrası da devam ettiğini bildirdiler. Hellstrom ve arkadaşları tamsulosin alan sağlıklı kişilerde ejakulatuar fonksiyonun belirgin olarak azaldığını belirttiler. Scales ve arkadaşları 1. düzeyde etkileşimi olan ilaçların birlikte reçete edilenlerinin 2/3 ünün sildenafil ve nitrat aldığını belirterek hekimlerin PDE-5 veya nitrat reçete ederken hastanın ilaç hikayesine dikkat etmeleri gerekliliğine dikkat çektiler.

Prematür ejakülasyonun farmakolojik tedavisi ile ilgili olarak Dapoxetinin 30 ve 60 mg dozlarında intravajinal ejakülasyon süresini arttırdığı ve PDE-5 inhibitörleri ile birlikte kullanımının herhangi bir probleme yol açmadığı belirtildi. Klinik çalışmalarda emniyet profilinin iyi olduğu bildirilen bu ajan PE tedavisinde yeni ve güvenilir bir ilaç olarak sunuldu. Rosen ve arkadaşları hasta değerlendirmesinde yalnız intravajinal ejakülasyon zamanının, intravajinal ejakülasyon zamanı ve hastanın kendi bildirimleri kadar iyi bir parametre olmadığını belirttiler. Tedavi kombinasyonlarından Tamsulosin ve fluoksetin kombinasyonunun monoterapiye üstünlüğü vurgulandı.

Seksüel fonksiyon ve erkek sağlığı ile ilişkili olarak Shabsigh ve arkadaşları ED'li erkeklerde metabolik insidansının yüksek olduğunu, Demir ve arkadaşları ise metabolik sendromun ED için bir risk faktörü olduğunu bildirdiler. Montorsi ve arkadaşları erkeklerde ED görülmesinin % 71 oranında semptomatik angina pectoris gelişimini öngördüğünü belirttiler.

Penil protez cerrahisi ile ilişkin olarak Wilson ve arkadaşları AMS inhibizone kaplı protezlerle enfeksiyon riskinin azaldığını ve Fogla ve arkadaşları ise protez revizyon cerrahisinde düşük enfeksiyon riski (% 1.07) bildirdiler. Khater ve arkadaşları AMS 700 inhibizone'un taktil pompalı modelinin pompa lokalizasyonu ve inflasyon/deflasyon işleminde standart modele göre üstün olduğunu belirttiler. Levine ve arkadaşları çok merkezli bir çalışmada AMS Ambicor protezinin güvenilir ve efektif bir seçenek olduğunu bildirdiler.

Gades ve arkadaşları ADAM sorgulama formunun androjen düzeylerini tahmin etmede önemli olduğunu bildirdiler. Johsson ve arkadaşları kadınlarda cinsel disfonksiyon ile inkontinans arasında şiddetli ilişki olduğunu bildirdiler.

Peyronie hastalığının medikal tedavisinde Kendirci ve arkadaşları çok merkezli bir çalışmada Interferon alfa

2b'nin etkin ve güvenilir bir ajan olduğunu ortaya koydular. Hastalığın etyolojisine ilişkin olarak Davila ve arkadaşları Plasminojen aktivatör inhibitör 1 düzeylerinin Peyronie hastalığında arttığını saptadılar. Akman ve arkadaşları 663 hastalık Peyronie serilerinde şiddetli penil deformite-

nin yalnız % 18 hastada görüldüğünü ve ED'nin ise % 43 hastada ilk semptom olduğunu belirttiler. Peyronie hastalığının cerrahi tedavisinde Eberli ve arkadaşları aselüler kollajen matriksin korporal fonksiyonun sağlanmasında efektif ve güvenilir olduğunu öne sürdüler.

Obstrüktif azoospermili hastalarda rastlanan intravazal “diş macunu” benzeri madde spermden değil vazal epitelden kaynaklanır

Anger JT, Goldstein M.

J Urol. 2004 Aug;172(2):634-6.

Vazektomi yapıldıktan yıllar sonra geri dönüşüm planlanan hastalarda sekonder epididimal obstrüksiyon gelişme riski artar. Bu hastalarda ince, beyaz, spermden yoksun, “diş macunu” benzeri intravazal sıvıya rastlanması sekonder epididimal tıkanıklığı destekler ve bu hastalarda vazoepididimostomi endikasyonu vardır. Bu çalışmada yeni tanımlanan bir antite olan, vaz deferensin en az 2 farklı yerinde obstrüksiyonla karakterize, konjenital segmental displazisinde ve obstrüktif azoospermi vakalarında rastlanan sıvının önemi tartışılmıştır.

Obstrüktif azoospermi şüphesi olan 3 hastada ayrıntılı öykü, FM, semen analizi, hormon analizleri ve kistik fibrozis gen mutasyonu açısından genetik değerlendirme yapılmış. Fizik muayenede tüm hastalarda palpe edilebilen unilateral veya bilateral parsiyel vaz deferens yokluğu ile birlikte vaz deferensin ince darlık alanları tarafından bölünmüş olduğu tespit edilmiş. Bu hastalara vazal rekonstrüksiyon amacıyla skrotal eksplorasyon beraberinde bilateral vazotomi ve testiküler biyopsi yapılmış ve 3 hastadan alınan intravazal sıvı mikroskopik ve sitopatolojik değerlendirmeye gönderilmiş. Karşılaştırma amacıyla vazektomi sonrası sekonder epididimal obstrüksiyon gelişen hastalardan da alınan benzer sıvı sitopatolojik incelemeye gönderilmiş.

Preoperatif dönemde azoospermi tespit edilen 3 hastanın 2’sinde ortalama semen volümü 1.25cc (0.8 ve 1.5) imiş ve früktoz seviyesi tespit edilememiş. Üç hastada da, epididim ve ejakulatuar duktuslarla bağlantısı olmayan, 2-5 cm’lik vaz deferens segmentleri mevcutmuş ve vaz makroskopik olarak boğum boğum görünümdeymiş. Bu durum vaz deferensin segmental displazisi olarak tanımlanmış (SDVD). Serum testosteronu düşük, FSH’sı yüksek bir hastada eksplorasyon esnasında SDVD ile birlikte testiküler yetmezlik saptanmış (Biyopside Sertoli-cell only saptanan hasta). Aplastik segmentler arasında vazotomi yapılan 3 hastada sekonder epididimal obstrüksiyonda da görülen ince, beyaz, sperm içermeyen “diş macunu” ben-

zeri sıvı tespit edilmiş ve intraoperatif serum fizyolojik ile çekilen vazogramda da obstrüksiyon alanları görülmüş. Sitopatolojik olarak, sperm ve sperm ürünleri içermeyen, nadiren dejeneratif kolumnar epitel kümesi içeren proteinoz bir sıvı tespit edilmiş ve sekonder epididimal obstrüksiyon gelişen ve SDVD olan hastalardaki intravazal sıvının mikroskopik ve sitopatolojik olarak aynı olduğu tespit edilmiş.

Vazektomi geri dönüşümü planlanan hastalarda sperm içermeyen bol miktarda berrak sıvı görülmesi epididimin açık olduğunu gösterir ve ilk başta sperm görülmesi bile bu hastalarda vazovazostomi endikedir. Diğer taraftan intravazal “diş macunu” benzeri sıvı sekonder epididimal obstrüksiyonu düşündürür ve vazoepididimostomi endikedir.

SDVD’li hastalarda vazal segmentler ile epididim arası bağlantı yoktur ve bu segmentlerde sperm olması bizi konjenital etyolojiden uzaklaştırır. Teorik olarak vazektomi sonrası sekonder epididimal obstrüksiyon gelişen hastaların intravazal macun benzeri sıvılarında eski sperm ürünlerine rastlanabilir. Sertoli-Cell Only Sendromu dışındaki 2 hastanın in vitro fertilizasyon ve sperm kriyoprezervasyonu için, epididimlerinde yeterli sperm içerdiği bildirilmiş. Düşük semen volümü ve früktoz seviyesi tespit edilememiş olan 2 hastada ise değişik derecelerde seminal vezikül disfonksiyonu tanımlanmıştır ve bu hastalarda TRUSG ile daha ayrıntılı değerlendirme yapılabilir.

SDVD konjenital bilateral vaz deferens yokluğunun, normal vaz arası izole segmentler halinde görülmesi olarak tanımlanabilir. Bir hastada kistik fibrozis için delta F508 mutasyonunun (+) olması SDVD’nin konjenital bir durum olabileceğini gösterir ve bu durumda SDVD parsiyel konjenital bilateral vaz deferens yokluğu olarak tanımlanabilir. Görülen “diş macunu” benzer madde ise, sitopatolojik inceleme ile de gösterildiği gibi, esas olarak vaz deferens mukozasının parçalanmış epitel hücrelerinden oluşmaktadır. Gelecekte jel elektroforezi gibi protein analiz teknikle-

rini kullanarak bu macun kıvamı sıvının orijini tanımlanabilecektir. Vazal rekonstrüksiyon, minör SDVD’da başarılı olabilmekle birlikte majör SDVD’de başarısızdır.

Yazarların bulgularına göre “Segmental Vaz Deferens Displazisi” olarak yeni tanımlanan bu antititede görülen “diş macunu” na benzer madde spermden değil, iki obstrükte segment arasındaki vazal epitelyumdan kaynaklanır

ve sperm içermez. Bu sıvı vazektomi geçirmiş ve sekonder epididimal obstrüksiyonu olan hastalarda da bulunur.

Çeviri:

Dr. Volkan İzol, Yard. Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Vazektomi reversal cerrahisinde farklı uygulamalar: Uygulayan ürologlar arasında yapılan bir anketin sonuçları

Crain DS, Roberts JL, Amling CL.

J Urol. 2004 Jan;171(1):311-5.

Vazektomi geçiren erkeklerin % 6'sından fazlasının günün birinde reversal cerrahi aradığı tahmin edilmektedir. Ürologların çoğunun vazektomi reversal cerrahi (vazovazostomi ve/veya vazoepididimostomi) uygularken, pratikte belirgin farklılıklar olduğu görülür. Bu işlemi uygulayan ürologlar arasında özellikle; hasta seçimi, cerrahi teknik, takip ve başarının tanımlanmasında anlamlı farklılıklar bulunabilir. Uygulama farklılıklarını aydınlatmak için toplam 20 sorudan oluşan 1 sayfalık sorgulama formu düzenlenmiştir. Bu formla yıllık uyguladıkları vazektomi sayısı, hasta seçimi, cerrahi teknik ve başarı tanımlaması sorgulanmıştır. Formların kişisel bilgi olmadan ve imzasız olarak geri gönderilmesi istenmiştir. 10 hafta içinde geri gelen formlar bir çalışmacı tarafından toparlanmıştır. Gönderenler; ailiye çalışıp çalışmadığına bakılmaksızın infertilitede fellovluk yapmış ürologlar (Fellovluk eğitimi almış ürologlar-FTU grubu), asistanlık veren bir hastane ile ailiye çalışan infertilitede fellovluk yapmamış ürologlar (Akademik ürologlar-AU grubu), tüm diğerleri genel ürologlar (CU grubu) olarak adlandırılmış.

Sorgulama formu gönderilen 1508 kişiden 622'si (% 41.2) sorgulama formunu doldurup geri göndermiş. Yanıt verenlerin 367'si (% 59) vazektomi reversal cerrahisi uyguladığını ve yıllık ortalama 9.6 vazektomi reversal yaptığını belirtmiş. Bu 367 ürologun 29 (% 7.9)'u FTU grubu, 86 (% 23.4)'u AU grubu ve 252 (% 66.7)'si CU grubu oluşuyordu.

AU ve CU'lar vazektomi üzerinden 15 yıl geçenlerde vazektomi reversal cerrahisinden kaçınırken (sırasıyla % 42 ve % 57), FTU'larda bu oran yalnızca % 12.5'di. Yanıt verenlerin hemen tamamı sigara içenleri ameliyat ettiğini belirtiyordu.

Vazektomi reversal cerrahisi makroskopik (cerrahi luplar) yada mikroskopik (yüksek büyütmeli mikroskoplar) teknikler kullanılarak yapılabilir. FTU grubundakilerin hemen tamamı operasyon mikroskopu kullanırken, bu oran AU'larda % 65, CU'larda % 55.6 idi. Diğerleri ise

yalnızca cerrahi lup kullandığını belirtmiştir. Amerika üreme tıbbi topluluğu iki tekniği de kabul eder ve cerrahin deneyiminin daha önemli olduğunu belirtir. Singh ve Kaza tarafından yapılan mikroskopik ve makroskopik teknikleri karşılaştıran prospektif, randomize yalnızca bir çalışma vardır. Altmış hastayla yapılan bu çalışmada vazal açıklık oranı % 92'ye % 68, gebelik oranı % 77'ye % 41 mikroskopik grub lehine üstün olarak saptanmıştır.

Sütür materyali seçiminde gruplar arasında anlamlı farklar görülmesine karşın, % 90'ı absorbe olmayan (% 41.4 polipropilen, % 48.2 naylon) sütür kullandı. FTU'lar daha çok naylon ve daha ince (9/0-10/0) sütürler tercih etti. Atılan total sütür sayısı bakımından FTU grubu ile diğerleri arasında anlamlı fark vardı. Ürologların % 61'i anastomozu iki tabaka halinde yapmış, % 74.4'ü anastomozu güçlendirmek için vaz kılıfına ayrı sütür atmışlardır. Vazovazostominin en güncel tanımlamasında standart olarak 2 tabakalı bir anastomoz önerilmesine karşın, bu çalışmada çoğu hekim hala tek tabakalı bir sütür kullanmaktadır. Ürologların ortalama % 70.3'ü vazal sıvıyı incelediklerini belirtmiş ve gruplar arasında fark saptanmamış. Bunların % 25.2'si kötü kaliteli vazal sıvı varlığında vazoepididimostomiye yöneleceğini belirtmiş. İntravazal azoospermi (İVA) varlığında ürologların % 46.9'u vazovazostomiye devam ederken, % 15.5'i vazoepididimostomi uygulamış. İntraoperatif karar hakkında uzman görüşü vazal sıvı incelemesinin gerekli olduğu yönündedir. Bol berrak sıvı epididimal açıklığın göstergesidir. Vazovazostomi çalışma grubu vazal sıvının sulu olduğu, kötü sperm morfolojisi varlığında bile iyi sonuçlar rapor etmiştir. Bununla birlikte, koyu ve krem şeklinde bir vazal sıvı varlığında güçlü eğilim (cerrahin deneyimi yeteriyse) vazoepididimostomiye yönelinmesidir.

Çalışmaya katılanların hemen tümüne postoperatif dönemde cinsel ilişki yasağı (ortalama 3±1.4 hafta) uygulanmış ve ortalama 2.84±1.4 ay sonra bir semen analizi istemiş. FTU'ların % 24.1'i kriyoprezervasyon önerirken,

bu oran AU'larda % 9.3, CU'larda ise % 9.9 idi. Glazier ve arkadaşları kryoprezerve spermelerin yalnızca % 14.6'sının günün birinde İCSİ için kullanıldığını saptamıştır.

Operasyon başarısının tanımlanmasında yanıt verenlerin % 71.4'ü ejakulatta sperm varlığını, % 26.2'si gebeliği, % 2.2'si çocuk olmasını kabul etmiştir. Ejakulatta sperm varlığı çeşitli cerrahi tekniklerin başarısının karşılaştırılmasında kullanılan en genel yol olmasına karşın hastalar gebelik oranlarının açıklık oranlarından oldukça düşük olduğunu bilmelidir. Çoğu çalışmada gebelik oranları % 20-66 rapor edilirken bu oran vazal açıklık oranından hemen hemen % 40 daha azdır.

Vazektomi reversal uygulayan ürologlar arasında anlamlı farklılıklar vardır. Çoğu farklılıklarda infertilite konusundaki eğitimin etkisi olduğu görülmektedir. Anketin gönderildiği ürologların % 41'i formu geri göndermiştir. Yanıt vermeyenler bu işlemi daha az sıklıkla uyguluyor ve daha az alt uzmanlık eğitimi olan ürologlardan oluşuyor olabilir. Bu nedenle sonuçlar geneli yansıtmıyor olabilir.

Çeviri:**Prof. Dr. Hayrettin Şahin****Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

Vazektominin, spermatogenez ve ICSI ile kombine edilmiş testiküler sperm ekstraksiyonu sonrası fertilité kazancına olan etkisi

McVicar CM, O'Neill DA, McClure N, Clements B, McCullough S, Lewis SE.
Hum Reprod. 2005 Oct;20(10):2795-2800

Son 30 yıldır, vazektomi sayısında anlamlı bir artış mevcuttur. Günümüzde 40000'in üzerinde erkek, her yıl İngiltere'de vazektomi olmakta, ancak her gün daha fazla erkek ikinci bir aile kurabilmek için geri dönüşüm istemektedir. Fakat % 50'ye varan vakada cerrahi başarılı olduğunda antisperm antikorları, fertilitéyi bozacak şekilde sperm fonksiyonlarına zarar vermektedir. Şimdiye kadar vazektominin uzun dönemde fertilitéye ve sperm fonksiyonuna olan etkisi yeterince araştırılmamıştır. İkinci bir aile isteyen post-vazektomize erkeklerde geri dönüşüm, ince iğne ile sperm aspirasyonu veya epididimal sperm aspirasyonu sonrası ICSI kullanılarak uygulanmaktadır. Bu çalışmada vazektominin sperm verimine ve testiküler histolojiye olan etkilerini, vazektomize erkeklerde yardımla üreme tekniği kullananlar ile obstrüktif azoospermisi (OA) olan erkekler arasında fertilité sonuçlarındaki farklar değerlendirilmiştir.

Testiküler biyopsiler 3 grup erkekten elde edilmiş. Grup 1: 5 yıldan daha fazla vazektomili olan erkekler; Grup 2: Obstrüktif azoospermili (OA) erkekler; Grup 3: Vazektomi planlanan daha önce fertilitesi kanıtlanmış erkekler. Anestezi sol spermatik korda ve testisin alt polünün üzerindeki deriye lokal olarak uygulanmış. Testisin alt polünden iki biyopsi alınmış. Dokular, Biggers-Whitten-Whittingham kültürüne transfer edilmiş. İlk biyopsi sperm seminifer tübüllerinden emilmeden tartılmış. Emilme seminifer tübüllerinin sol ucundan bir forsepsle tutarak ve diğer bir forsepsle soldan sağa spermin kaydırılması sureti ile gerçekleştirilmiş. İkinci biyopside emilme uygulanmamış ancak Bouin sabitleyicisine konularak hematoksilen-eozin ile boyanarak fikse edilmiş. Her denek için 10 tübül değerlendirilmiş. Sertoli hücrelerinin sayısı, yuvarlak ve olgun spermatidlerin sayısı belirlenmiş. Spermatidler olgunluk seviyelerine göre 4 gruba ayrılmış. Embriyo kalitesini değerlendirmek için "Kümülatif embriyo skoru (KES)" kullanılmış. Bu skorlama blastomerlerin yapılarına

göre 4 evre şeklinde belirlenmiş. Bu çalışmada 40 yaşın altında normal endokrin profili ve düzenli menstrual periyodu olan kadınlar kullanılmış. Embriyo transferi sonrası gebelik 6. haftada USG ile fetal kalbin tesbit edilmesi ile teyid edilmiş. İstatistikler Windows için SPSS 10 ile değerlendirilmiştir.

Sperm kalitesinin her iki tedavi edilmiş grupta normal fertil erkekten elde edilene göre daha kötü olduğu gözlenmiş. Sertoli hücre sayısında önceden fertil erkeğe göre vazektomize erkekte anlamlı bir düşüş saptanmamış ancak spermatid sayısında fertil erkeğe göre vazektomize erkekte önemli bir düşüş tesbit edilmiş. Fertil erkeğe göre vazektomize erkekte tunika propria kalınlığında önemli bir artış saptanmış. Obstrüktif azoospermili erkeklerle göre vazektomili erkeklerin partnerlerinde klinik gebelik oranının düştüğü izlenmiştir.

Bu sonuçlar Dym ve ark.(1982) yaptığı çalışmada vazektomi sonrası spermatogenezin azaldığı yönündeki iddiayı doğrulamaktadır. Hem vazektomi sonrası hem de kronik obstrüksiyona bağlı olan sperm sayısındaki düşüşün sertoli hücre sayısındaki düşüşe bağlı olmadığı bu çalışmada saptanmıştır. Zira çalışmada sertoli hücre sayısında anlamlı düşüş saptanmamış. Bu çalışma Kubota ve ark. (1969) sertoli hücrelerindeki vakuolizasyona bağlı oluşan fonksiyon bozukluğunun azalmış sperm verimi ile ilgili olduğunu desteklemektedir. İntersitisiyel fibrozis nedeniyle seminifer tübül duvarlarındaki kalınlaşmalar da sperm verimini olumsuz etkileyebilir. Spermatogenez olumsuz etkileyen bir diğer neden de oksidatif stress'tir. Vazektomi sonrası Na, K, ATP'az pompası fonksiyonundaki bozukluk buna neden olabilir. Spermatogenez bozan son neden ise vazektomili hastalarda apoptozis artması olabilir.

Çeviri:

Dr. İyimsir Üre

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

04.05.2005-19.08.2005 TARİHLİ ULUSLARARASI KAYITLI İNDEKSLERDE YER ALAN TÜRKİYE ADRESLİ
KADIN-ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI VE ERKEK İNFERİLİTESİ İLE İLGİLİ YAYINLAR LİSTESİ

TUBUTAK-Ulakbim PubMed veri tabanına dayanılarak hazırlanmıştır. Eseri yayınlanmış, ancak bu listede olmayan araştırmacıların yayın künyelerini mmbasar@hotmail.com adresine iletmeleri rica olunur.

1. Bamac Y, Colak T, Bamac B, Ercin C, Ozturk B, Ozbek A. Comparative study on apoptosis in the testes of normal and alcoholic rats. *Saudi Med J* 2005; 26: 928-33.
2. Koksall M, Ozdemir H, Kargi S, Yesilli C, Tomac S, Mahmutyazicioglu K, Mungan A. The effects of sildenafil on ocular blood flow. *Acta Ophthalmol Scand* 2005, 83: 355-9.
3. Keles I, Aydin G, Basar MM, Hayran M, Atalar E, Orkun S, Batislam E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in healthy men. *Joint Bone Spine* 2005, 5; [Epub ahead of print]
4. Aslan A, Karaguzel G, Melikoglu M. Severe ischemia of the glans penis following circumcision: A successful treatment via pentoxifylline. *Int J Urol* 2005; 12: 705-7.
5. Akyurek M, Ozkan O, Safak T, Ozgentas HE, Dunn RM. The penile flap in the rat: description and autotransplantation. *Ann Plast Surg* 2005; 55: 94-101.
6. Wu CC, Alper OM, Lu JF, Wang SP, Guo L, Chiang HS, Wong LJ. Mutation spectrum of the CFTR gene in Taiwanese patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Hum Reprod* 2005; 20: 2470-2475.
7. Tunckiran A, Cayan S, Bozlu M, Yilmaz N, Acar D, Akbay E. Protective effect of vascular endothelial growth factor on histologic changes in testicular ischemia-reperfusion injury. *Fertil Steril* 2005; 84: 468-73.
8. Tufan AC, Satioglu-Tufan NL, Aydinuraz B, Satioglu MH, Aydos K, Bagci H. No association of the CAG repeat length in exon 1 of the androgen receptor gene with idiopathic infertility in Turkish men: implications and literature review. *Tohoku J Exp Med* 2005; 206: 105-15.
9. Muslumanoglu MH, Turgut M, Cilingir O, Can C, Ozyurek Y, Artan S. Role of the AZFd locus in spermatogenesis. *Fertil Steril* 2005;84: 519-22.
10. Yetkin E, Kilic S, Acikgoz N, Ergin H, Aksoy Y, Sincer I, Akturk E, Beytur A, Sivri N, Turhan H. Increased prevalence of varicocele in patients with coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 261-4. Kaya C, Uslu Z, Karaman I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? *Int J Impot Res* 2005;28; [Epub ahead of print]
11. Karaman MI, Kaya C, Caskurlu T, Guney S, Ergenekon E. Measurement of pediatric testicular volume with Prader orchidometer: comparison of different hands *Pediatr Surg Int* 2005; 12: 1-4 [Epub ahead of print].
12. Tikiz C, Muezzinoglu T, Pirildar T, Taskn EO, Frat A, Tuzun C. Sexual dysfunction in female subjects with fibromyalgia. *J Urol* 2005; 174: 620-3.
13. Arslan H, Etlik O, Ceylan K, Temizoz O, Harman M, Kavan M. Incidence of retro-aortic left renal vein and its relationship with varicocele. *Eur Radiol* 2005; 15: 1717-20.
14. Bahceci M, Ersay AR, Tuzcu A, Hiort O, Richter-Unruh A, Gokalp D. A novel missense mutation of 5-alpha reductase type 2 gene (SRD5A2) leads to severe male pseudohermaphroditism in a Turkish family. *Urology* 2005; 66: 407-10.
15. Irkilata HC, Dayanc M, Yildirim I, Cincik M, Aydur E, Peker AF. Low sperm recovery from the undescended testis with testicular sperm extraction in postpubertal cryptorchids: preliminary report. *Andrologia* 2005; 37: 65-8.
16. Koseoglu N, Koseoglu H, Ceylan E, Cimrin HA, Ozalevli S, Esen A. Erectile dysfunction prevalence and sexual function status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Urol* 2005; 174: 249-52.
17. Ceyhan A, Cincik M, Bedir S, Ustun H, Dagli G, Kalender H. Effects of exposure to new inhalational anesthetics on spermatogenesis and sperm morphology in rabbits. *Arch Androl* 2005; 51: 305-15.
18. Tunc L, Alkibay T, Kupeli B, Tokgoz H, Bozkirli I, Aygun C. Power Doppler ultrasound mapping in nonobstructive azoospermic patients prior to testicular sperm extraction. *Arch Androl* 2005; 51: 277-83.
19. Barun S, Ekingen G, Mert Vural I, Turkyilmaz Z, Basaklar C, Kale N, Sevim Ercan Z, Sarioglu Y. The effects of melatonin on electrical field stimulation-evoked biphasic twitch responses in the ipsilateral and contralateral rat vasa deferentia after unilateral testicular torsion/detorsion. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2005; 371: 351-358.
20. Oksuz E, Malhan S. The prevalence of male sexual dysfunction and potential risk factors in Turkish men: a Web-based survey. *Int J Impot Res* 2005; 23 [Epub ahead of print].
21. Soygur T, Arikan N, Zumurutbas AE, Gulpinar O. Snodgrass hypospadias repair with ventral based dartos flap in combination with mucosal collars. *Eur Urol* 2005; 47: 879-84.
22. Kekilli M, Beyazit Y, Purnak T, Dogan S, Atalar E. Acute myocardial infarction after sildenafil citrate ingestion. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1362-4.
23. Soykan A, Boztas H, Kutlay S, Ince E, Nergizoglu G, Dilekoz AY, Berksun O. Do sexual dysfunctions get better during dialysis? Results of a six-month prospective follow-up study from Turkey. *Int J Impot Res* 2005; 17: 359-63.
24. Ulug U, Bener F, Karagenc L, Ciray N, Bahceci M. Outcomes in couples undergoing ICSI: comparison between fresh and frozen-thawed surgically retrieved spermatozoa. *Int J Androl* 2005; 11 [Epub ahead of print].
25. Kaya C, Uslu Z, Karaman I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? *Int J Impot Res* 2005; 28 [Epub ahead of print].
26. Baksu A, Ayas B, Citak S, Kalan A, Baksu B, Goker N. Efficacy of tibolone and transdermal estrogen therapy on psychological symptoms in women following surgical menopause. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 18 [Epub ahead of print].

1-3 Eylül 2005, Malmö, İsveç	1st International Conference on Urogenital Disorders	Web-site: www.malmo-congress.com/urology2005/ E-mail: info@malmo-congress.com
1-4 Eylül 2005, Antalya, Türkiye	IX. Akdeniz Üroloji Kongresi	İletişim: Symcom Tel: +90 216 347 35 35 Fax: +90 216 347 78 50 E-mail: paytac@superonline.com.tr
3-7 Eylül 2005, Sydney, Australia	15th International Society of Developmental Biologists Congress (ISDB)	ISDB 2005 CONGRESS MANAGERS, Tour Hosts Conference & Exhibition Organisers PO Box 128, SYDNEY NSW 2001 AUSTRALIA, Deliveries: Level 10, 51 Druitt Street, Sydney NSW 2000 AUSTRALIA Tel: +61 2 9265 0700 Fax: +61 2 9267 5443 Email: isdb2005@tourhosts.com.au
7-9 Eylül Tahran, IRAN	6th Royan international Research Award & Congress (Reproductive Biomedicine)	Venue: Razi Hall, Iran Medical Science University, Tehran, Iran Secretariat Award contact name: Kamal Alizadeh Organizer e-mail: info@royaninstitute.org Web-site: www.RoyanInstitute.org
8-11 Eylül 2005, Antalya	Zekai Tahir Burak Eğitim Hastanesi 6. GELENEKSEL KADIN DOĞUM EĞİTİM GÜNLERİ	RODOS AJANS TASARIM ORGANİZASYON Adres: Uğur Mumcu Caddesi 94/7 Gaziosmanpaşa / ANKARA Tel: (0.312) 448 25 00 - 448 25 01 Fax: (0.312) 448 25 02 info@rodosajans.net
12-16 Eylül 2005, Coventry, İngiltere	Assisted Reproduction Technology	Dr. Steve Hicks E-mail: s.j.hicks@warwick.ac.uk http://template.bio.warwick.ac.uk/shortcourses/05ivfleaffet.pdf
14 Eylül 2005 Leuven, Belçika	Imaging and Endometriosis	S. Gordts, L.I.F.E., Tiensevest 168,3000 Leuven Tel: +3216270190 Fax: +3216271097 e-mail : lifleuven@lifleuven.be http://www.lifleuven.be/professional/WebForms/logon.html
14-17 Eylül 2005 Maastricht, Hollanda	9th World Congress on Endometriosis	Venue: MECC Conference Center, Maastricht, The Netherlands Organizer contact name: Conference Agency Limburg e-mail: cal.conferenceagency@wxs.nl Web-site: www.conferenceagency.com/wce
30 Eylül-1 Ekim 2005, Viyana, Avusturya	4th Biennial World Congress on Men's Health & Gender (WCMH) >Gender Medicine in your Daily Practice	Tel: +43 1486 40 40 44 Fax: +43 1486 40 40 46
5-8 Ekim 2005, Cairns, Queensland, Avustralya	10th Biennial Meeting of the Asia Pacific Society for Sexual & Impotence Research	Promaco Conventions Pty Ltd, PO Box: 890, Cnning Bridge Western Australia 6153 Tel: +61 8 9332 2900 E-mail: promaco@com.au Web: www.promaco.com.au/conference/2005/aaspir
7 Ekim 2005 Giessen, Almanya	International Workshop "Molecular Andrology"	Venue: Old Castle of Giessen, Giessen, Germany Organizer contact names: Prof. Dr. A. Meinhardt, PD Dr. H.-Chr. Schuppe e-mail: Hans-Christian.Schuppe@derma.med.uni-giessen.de Web-site: www.med.uni-giessen.de/MolAndrol2005
8-9 Ekim 2005, Budapeste, Macaristan	4th Meeting of the European Society of Andrological Urology (ESAU)	Tel: +31 26 389 1751 Fax: +31 26 389 1752 E-mail: info@congress.consultants.com
15-19 Ekim 2005 Montreal, Quebec, Kanada	Conjoint Meeting of the American Society for Reproductive Medicine 61st Annual Meeting The Canadian Fertility and Andrology Society 51st Annual Meeting	http://www.asrm.org/Professionals/Meetings/annualmeeting.html
27-29 Ekim 2005 Leuven, Belçika	Walking buffet on Reproductive Medicine	S. Gordts, L.I.F.E., Tiensevest 168,3000 Leuven Tel : +3216270190 Fax : +3216271097 e-mail : lifleuven@lifleuven.be http://www.lifleuven.be/professional/WebForms/logon.html
9-11 Kasım 2005, İskenderiye, Mısır	Mediterranean Association of Andrology 4h Annual Meeting	Dr. Ashraf Samir PO Box: 125 Ibrahimia, Alexandria, Egypt Tel: +20 3 359 50 43 Fax: +20 3 359 50 44 Mobile: +20 12 21 56 242 e-mail: Drashraf@aast.edu
11-12 Kasım 2005 Nice, Fransa	ART in the 21st Century: A Time for Reflection and New Horizons - Part I	Scientific organizer: David K. Gardner, USA, Organizing Secretariat: Sero Symposia International, Via del Pigneto 16 00176 Rome, Italy Fax: +39-06-70384 677 E-mail: info@seronosymposia.org http://www.seronosymposia.org/reproductive/event_descrip.htm?id=248
18 Kasım 2005 Kiev, Ukrayna	International Conference 'Infertility and Human Reproduction'	Shenchenko Kritina Tel: +38 044 537 37 27, +38 066 221 07 21 e-mail: kshevchenko@rsm.kiev.ua
1-3 Aralık 2005, Punta del Este, Uruguay	VIII. Congress of the Latin American Society for Impotence and Sexual Disease	Tel: +5411 4325 1273 Fax: +5411 4326 8517 E-mail : info@slais2005.org Web: http://www.slais2005.org
2-3 aralık 2005 Atina, Yunanistan	International Variation in Assisted Reproduction Technology practice and data collection	Organizing Secretariat: Sero Symposia International Via del Pigneto 16 00176 Rome, Italy Fax: +39-06-70384 677 E-mail: info@seronosymposia.org http://www.seronosymposia.org/reproductive/event_descrip.htm?id=247
4-7 Aralık 2005, Kopenhag, Danimarka	8th Congress of European Society for Sexual Medicine	Web: http://www1.essm2005.org

Konjenital bilateral vaz deferens eksikliği (CBAVD) bulunan türk hastalarda CFTR gen mutasyon analizleri

Dayangac D, Erdem H, Yilmaz E, Sahin A, Sohn C, Ozguc M, Dork T. Hum Reprod. 2004 May;19(5):1094-100.

Konjenital bilateral vaz deferens agenezi (CBAVD), erkek infertilitesinin % 1-2'sinden sorumlu olan ve obstrüktif tipte azoospermiye yol açan bir anomalidir. Otozomal resesif geçiş gösteren CBAVD, kistik fibrozisin genital formu olarak da adlandırılır. Kistik fibrozis; kronik akciğer hastalığı, pankreas yetmezliği, intestinal obstrüksiyon, erkeklerde infertilite ve terde klor miktarında artış ile karakterize olan kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığın klinik belirtileri mutasyon çeşidine bağlı olarak değişiklik gösterir.

Kistik fibrozis'e neden olan CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) geni 7q22-31 bölgesine haritalanmıştır ve 27 ekzon içermektedir. Bu genin sentezlediği 6.5 kb'lık mRNA, 1480 aminoasitten oluşan ve cAMP bağımlı olarak çalışan klor kanalı görevi yapan CFTR proteinini kodlamaktadır. Bugüne kadar CFTR geninde yer alan 1000'in üzerinde mutasyon tanımlanmıştır (<http://www.genet.sickkids.on.ca>). Bu mutasyonlar klasik kistik fibrozis fenotipi dışında, CBAVD'nin yanısıra nazal polipozis, bronşektazi ve allerjik bronkopulmoner asperjillozis gibi farklı hastalıklarda da görülmektedir.

Ülkemizde CFTR gen mutasyonlarının dağılımı ve sıklığı hakkında fazla bilgi bulunmamaktadır. CBAVD insidansı ise henüz bilinmemektedir. Çalışmamızda 51 erkekte oluşan CBAVD hasta grubunda DNA dizi analiz yöntemi ile CFTR gen mutasyonları araştırılarak, mutasyon profili oluşturulmuş ve sıklığı saptanmıştır.

1996-2000 yılları arasında, yaşları 28- 45 arasında değişen toplam 51 CBAVD'li erkek, obstrüktif tipte azoospermi tanısı ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında araştırmaya alındı. Üroloji Anabilim Dalı tarafından CBAVD tanısı, vaz deferenslerin palpe edilememesi ve normal testis volümünün bulunması gibi klinik muayene kriterlerine göre konuldu. Transrektal ultrasonografi ile seminal veziküllerin detaylı analizi yapıldı ve hipoplazik ve aplazik olduğu saptandı. Testiküler biyopsilerde normal veya hipospermatogenik aktivite görüldü. Renal ultrasonografi 13 hastada yapıldı. Hastaların ikisinde tek taraflı renal agenez, birinde ise iki taraflı renal

agenez ile birlikte kronik böbrek yetmezliği görüldü. Hastalarda akciğer hastalığı ya da herhangi bir hastalık öyküsü bulunmamaktadır.

Çalışmamız, kistik fibrozis ve kistik fibrozis ile ilişkili hastalıklarda, sık görülen CFTR mutasyonlarının taraması yapılarak başlatıldı. Genomik DNA, periferik kandan tuzla çöktürme yöntemi ile izole edildi. Öncelikle bütün hastalarda _F508 ve 1677delTA mutasyonlarının analizi için, 10. ekzon bölgesi PCR yöntemi ile amplifiye edildi. Amplifikasyon ürünleri poliakrilamid jel elektroforezi ile kontrol edildi. Daha sonra G85E, D110H, R347H, 2789+5G>A, D1152H, N1303K, 3849+10kBC>T mutasyonları taranarak, PCR/ RFLP yöntemi ile analiz edildi. Aynı zamanda CFTRdele2(5kB), CFTRdele2(ins186), CFTRdele2,3(21kB) and 3120+1kBdel8.6kB olarak isimlendirilen 4 büyük delesyonun analizi de, PCR yöntemi ile uygun primer çiftleri kullanılarak yapıldı. Mutasyonlara ek olarak, bütün hastalarda 10. ekzonda bulunan M470V polimorfizmi ve CFTR "splicing" ve maturasyonunu etkileyen, 8. intronda bulunan 5T, 7T, 9T uzunluk varyantları araştırıldı.

Yapılan taramalar sonucunda, 18 örnekte mutasyon bulundu. Mutasyon saptanmayan 33 örneğin CFTR genindeki tüm ekzonları ve ekzon- intron sınırları ise DNA dizi analiz yöntemi ile analiz edildi (ABI 310 genetic analyzer- Applied Biosystems).

Hastalarımızda mutant allellerin % 72.5'i tiplendirilmiştir (Tablo I). CFTR geninin 8. intronunda bulunan IVS8-5T (% 19.6) ve 18. ekzonunda bulunan D1152H (% 14.7) en sık görülen mutasyonlar olarak belirlenmiştir. D1152H 5 hastada, IVS8-5T ise 4 hastada homozigot olarak saptanmıştır (Tablo 2). Saptanan mutasyonların büyük çoğunluğunu yanlış anlamlı ve "splicing" bölgesini etkileyen mutasyonlar oluştururken, anlamsız mutasyonlar ve _F508 daha az sıklıkta görülmüştür. Ayrıca bir hastada 8. intronda bulunan ve polyT bölgesinin yeni bir uzunluk varyantı olan IVS8-6T saptanmıştır. Bu hastada CFTRdele2(ins186) mutasyonu heterozigot olarak taşınırken diğer allelinde ise IVS8-6T dışında başka bir mutasyon saptan-

Tablo 1. 51 CBAVD'li erkekte saptanan CFTR mutasyonları

Mutasyon	İntron/ ekzon	Nükleotid değişimi	Etkisi	Allel frekansı (%)	Kaynaklar
IVS8-5T	intron 8	1342-12 ve 1342-6 arası 2T delesyonu	splicing	20 (19.6)	Chu ve ark. 1993
D1152H	exon 18	3586 GÆC	amino asit değişimi	15 (14.7)	Highsmith ve ark. 1992
D110H	exon 4	460 GÆC	amino asit değişimi	3 (2.9)	Dean ve ark. 1990
DF508	exon 10	1652-1655, 3 nt delesyon	delesyon	3 (2.9)	Kerem ve ark. 1989
2789+5GÆA	intron 14b	2789+5 GÆA	splicing	3 (2.9)	Highsmith ve ark. 1997
L997F	exon 17a	3123 GÆC	amino asit değişimi	3 (2.9)	Fanen ve ark. 1992
CFTRdele2(ins186)	introns 1-2	8.1kb delesyonu ve 186 nükleotid insersiyonu	çerçeve içi delesyon	2 (2.0)	Dörk ve ark. 2000b
R347H	exon 7	1172 GÆA	amino asit değişimi	2 (2.0)	Cremonesi ve ark. 1992
E831X	exon 14a	2623 GÆT	kısa polipeptid oluşumu	2 (2.0)	Ferec ve ark. 1992
1767del6	exon 11	1767-1773, 6 nt delesyon	çerçeve içi delesyon	2 (2.0)	bu çalışma
3041-15TÆG	intron 15	3041-15 TÆG	splicing ?	2 (2.0)	bu çalışma
3041-13del7	intron 15	3041-13 ve 3041-5 arası 7 nt delesyon	splicing ?	2 (2.0)	bu çalışma
R74W	exon 3	352 CÆT	amino asit değişimi	1 (1.0)	Claustres ve ark. 1993
359insT	exon 3	360-365, T insersiyonu	kısa polipeptid oluşumu	1 (1.0)	Claustres ve ark. 1995
A349V	exon 7	1178 CÆT	amino asit değişimi	1 (1.0)	Audrezet ve ark. 1993
R334Q	exon 7	1133 GÆA	amino asit değişimi	1 (1.0)	Ferec ve ark. 1994
T388M	exon 8	1295 CÆT	amino asit değişimi	1 (1.0)	Zielenski ve ark. 1996
IVS8-6T	intron 8	1342-12 ve 1342-6 arası T delesyonu	splicing ?	1 (1.0)	Dörk ve ark. 2001
1677delTA	exon 10	1674-1678, 2 nt delesyon	kısa polipeptid oluşumu	1 (1.0)	Ivaschenko ve ark. 1991
E585X	exon 12	1885 GÆT	kısa polipeptid oluşumu	1 (1.0)	Cremonesi ve ark. 1992
I853F	exon 14a	2689 AÆT	amino asit değişimi	1 (1.0)	bu çalışma
2752-15CÆG	intron 14a	2752-15 CÆG	splicing ?	1 (1.0)	Dörk ve ark. 1997
M952I	exon 15	2988 GÆC	amino asit değişimi	1 (1.0)	Girodon ve ark. 1995
3120+1GÆA	intron 16	3120+1 GÆA	splicing	1 (1.0)	Macek ve ark. 1997
3272-26AÆG	intron 17a	3272-26 AÆG	splicing	1 (1.0)	Fanen ve ark. 1992
R1070W	exon 17b	3340 CÆT	amino asit değişimi	1 (1.0)	Macek ve ark. 1993
G1130A	exon 18	3521 GÆC	amino asit değişimi	1 (1.0)	bu çalışma

Tablo 2. 51 CBAVD'li erkekte saptanan CFTR genotipleri

Genotipler	IVS8- (TG) mTn	M470V	n (%)
D1152H/D1152H	(TG)11 7T/ (TG)11 7T	V/V	5 (9.8)
IVS8-5T/IVS8-5T	(TG)13 5T/ (TG)13 5T	M/M	2 (3.9)
	(TG)12 5T/ (TG)13 5T	M/V	1 (1.9)
	(TG)12 5T/ (TG)12 5T	V/V	1 (1.9)
IVS8-5T/D1152H	(TG)12 5T/ (TG)11 7T	V/V	2 (3.9)
IVS8-5T/DF508	(TG)12 5T/ (TG)10 9T	M/V	2 (3.9)
IVS8-5T/2789+5GÆA	(TG)12 5T/ (TG)10 7T	M/V	2 (3.9)
IVS8-5T/365insT	(TG)13 5T/ (TG)11 7T	M/V	1 (1.9)
IVS8-5T/D110H	(TG)12 5T/ (TG)11 7T	M/V	1 (1.9)
IVS8-5T/E585X	(TG)12 5T/ (TG)10 7T	M/V	1 (1.9)
IVS8-5T/2752-15CÆG	(TG)12 5T/ (TG)11 7T	V/V	1 (1.9)
IVS8-5T/M952I	(TG)12 5T/ (TG)10 7T	M/V	1 (1.9)
IVS8-5T/3120+1GÆA	(TG)12 5T/ (TG)11 7T	V/V	1 (1.9)
D1152H/A349V	(TG)10 7T/ (TG)11 7T	M/V	1 (1.9)
D1152H/2789+5GÆA	(TG)10 7T/ (TG)11 7T	M/V	1 (1.9)
D1152H/G1130A	(TG)10 7T/ (TG)11 7T	M/V	1 (1.9)
CFTRdele2(ins186)/ IVS8-6T	(TG)13 6T/ (TG)11 7T	M/V	1 (1.9)
CFTRdele2(ins186)/D110H	(TG)11 7T/ (TG)11 7T	V/V	1 (1.9)
E831X/D110H	(TG)11 7T/ (TG)11 7T	V/V	1 (1.9)
E831X/1677delTA	(TG)11 7T/ (TG)11 7T	V/V	1 (1.9)
R334Q/R347H	(TG)11 7T/ (TG)11 7T	V/V	1 (1.9)
1767del6/1767del6	(TG)11 7T/ (TG)11 7T	V/V	1 (1.9)
3041-15TÆG/3041-15TÆG	(TG)12 7T/ (TG)12 7T	M/M	1 (1.9)
3041-13del7/3041-13del7	(TG)10 7T/ (TG)10 7T	M/M	1 (1.9)
R1070W/3272-26AÆG	(TG)10 7T/ (TG)11 7T	M/V	1 (1.9)
I853F/L997F	(TG)11 7T/ (TG)10 9T	V/V	1 (1.9)
L997F/?	(TG)11 7T/ (TG)10 9T	M/V	1 (1.9)
	(TG)11 7T/ (TG)11 7T	V/V	1 (1.9)
R74W/?	(TG)12 5T/ (TG)10 7T	M/V	1 (1.9)
R347H/?	(TG)11 7T/ (TG)10 9T	M/V	1 (1.9)
T388M/?	(TG)12 7T/ (TG)12 7T	M/M	1 (1.9)
DF508/?	(TG)10 7T/ (TG)10 9T	M/M	1 (1.9)
?/?	(TG)10 7T/ (TG)10 7T	M/M	3 (1.9)
?/?	(TG)11 7T/ (TG)11 7T	V/V	3 (1.9)
?/?	(TG)10 7T/ (TG)11 7T	M/V	3 (1.9)
?/?	(TG)10 7T/ (TG)10 9T	M/M	1 (1.9)
?/?	(TG)11 7T/ (TG)12 7T	V/V	1 (1.9)

mamıştır. Bu nedenle IVS8-6T, CBAVD'ye neden olan bir mutasyon olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda 1767del6, 3041-13del7, 3041-15TÆG, I853F ve G1130A mutasyonları ilk defa tanımlanmıştır. 1767del6 mutasyonu iki amino asitlik delesyona neden olurken, 3041-13del7 ve 3041-15TÆG, "splicing" bölgesini etkilemektedir. I853F ve G1130A yanlış anlamlı mutasyonlar olup hidrofobik bir amino asit başka bir hidrofobik amino asit ile yer değiştirmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda mutant allellerin % 72.5'inde 27 farklı mutasyon bulunmuştur. 34 hastanın iki allelinde (% 66.7), 6 hastanın da birer allelinde (% 11.7) mutasyon saptanmıştır. 11 hastada ise (% 21.6) mutasyon bulunamamıştır. Mutasyon saptanmayan 11 hastanın 3'ünde renal malformasyon olduğu bilinmektedir.

Obstrüktif tipte azoospermiden kaynaklanan infertilite durumunda, üremeye yardımcı tekniklerin kullanılmasından önce CFTR mutasyonlarının analizi büyük önem taşımaktadır. CBAVD'li erkeklerin eşinde de CFTR mutasyonunun bulunması durumunda, çiftin kistik fibrozisli çocuk dünyaya getirme riski artmaktadır. Bu nedenle Türk CBAVD'li hastalarına özgü mutasyon profilinin oluşturulması gerekmektedir. Biz de 51 erkekten oluşan CBAVD hasta grubunda DNA dizi analiz yöntemi ile CFTR gen mutasyonlarını araştırdık.

Çalışmamızda IVS8-5T ve D1152H'nin en sık görülen mutasyonlar olarak bulunmasına rağmen CFTR mutasyonlarının heterojenite gösterdiği saptanmıştır. 8. introndaki polipirimidin bölgesinde bulunan IVS8-5T'nin allel frekansı % 19.6 olarak hesaplanmıştır. Bu mutasyon, 9. ekzonu içermeyen mRNA oluşumuna ve fonksiyonel olmayan CFTR proteininin sentezine neden olmaktadır. Hasta grubuna ek olarak sağlıklı bireylerde de görülmesi nedeniyle IVS8-5T, eksik penetrans gösteren "splicing" mutasyonu olarak adlandırılmaktadır. Ülkemizde IVS8-5T allel frekansı, sağlıklı bireylerde % 3-5 olarak bulunmuştur. Diğer grupların sonuçlarıyla uyumlu olarak, biz de IVS8-5T'nin, aynı bölgede bulunan ve 12-13 TG tekrarlarından oluşan IVS8-(TG)12-13 ile ilişkili olduğunu gösterdik. IVS8-(TG)12-13 5T genotipine sahip hastalarda 9. ekzonu içermeyen mRNA miktarı artmaktadır. Dörk ve ark. nin farklı etnik kökenleri kapsayan çalışmasında, IVS8-5T'nin tekrarlayan bir mutasyon olduğu yayınlanmıştır. Bizim çalışmamız da, Dörk ve ark. nin sonuçlarını desteklemekte ve IVS8-5T'nin CBAVD patolojisinde önemli rol oynadığını göstermektedir. En sık görülen mutasyonlardan ikincisi

olan D1152H'nin allel frekansı % 14.7 olarak saptanmıştır. Yanlış anlamlı bir mutasyon olan D1152H, Türk kistik fibrozis hastalarında görülmezken; Alman, Fransız ve Yahudi CBAVD hastalarında hafif formu kistik fibrozis mutasyonu olarak bildirilmiştir. In vitro çalışmalar sonucunda D1152H mutasyonunun CFTR proteininin maturasyonunu etkilemediği fakat klor geçirgenliğini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle klasik kistik fibrozis fenotipi yerine kistik fibrozisin genital formu olan CBAVD meydana gelmektedir. Bütün D1152H allellerinin IVS8-7T(TG)11 ve Val470 allelleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 2).

Çalışmamızda, saptanan mutasyonların büyük çoğunluğunu yanlış anlamlı ve "splicing" bölgesini etkileyen mutasyonlar oluşturmaktadır. IVS8-5T, 7T ve 9T ye ek olarak, 8. intronda bulunan ve polyT bölgesinin yeni bir uzunluk varyantı olan IVS8-6T saptanmıştır. Poly T bölgesi kısaltıkça (5T), "splicing" doğru gerçekleşmemekte ve tam uzunlukta (9. ekzonu içeren) olan fonksiyonel CFTR mRNA miktarı azalmaktadır. IVS8-6T ile birlikte yeni tanımlanan 3041-13del7 ve 3041-15TÆG mutasyonlarının da "splicing"i etkilediği düşünülmektedir.

51 kişiden oluşan CBAVD hasta grubunun 40 tanesinde mutasyon saptanmasına rağmen, renal malformasyonu olduğu bilinen 3 hastanın da dahil olduğu 11 hastada mutasyon bulunamamıştır. Başka gruplar tarafından yapılan çalışmalar sonucunda CFTR mutasyonlarının, CBAVD ile birlikte renal malformasyonu olan hastalarda görülmediği yayınlanmıştır. Çalışmamızda, 11 hastada mutasyon bulunamamasının nedeni, CBAVD etiolojisindeki heterojenite ya da bilinmeyen bazı mutasyonların analiz edilen bölgelerin dışında kalmış olması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak; DNA dizi analiz yönteminin, CBAVD hastalarında görülen CFTR mutasyonlarının tesbiti açısından en hassas yöntem olduğu düşünülmektedir. Günümüzde Orta Avrupa'da kullanılan ve ticari olarak satılan mutasyon tarama kitlerinden hiçbirisi Türk popülasyonuna özgü mutasyon panelleri içermemektedir. Bu nedenle CBAVD'li erkek ve eşinde CFTR mutasyonlarının araştırılması için; DNA dizi analiz yönteminden başka, ülkemize özgü olan ve D1152H ile IVS8-5T'nin de dahil olduğu bir mutasyon panelinin oluşturulması uygun olacaktır.

Çeviri:

Araş. Gör. Dr. Didem Dayangaç

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD

Azoospermi tanısı santrifüj gücüne bağlıdır

Corea M, Campagnone J, Sigman M.
Fertil Steril. 2005 Apr;83(4):920-2.365

İleri derecede oligospermik semen örnekleri standart yöntemlerle azoospermik olarak rapor edilebilirler. Semen santrifüjü spermatozoaları konsantre ederek mikroskopik incelemeyi etkin kılar. Daha önce azoospermik olarak rapor edilen erkeklerde santrifüj sonrası sperm bulunduğu gösterilmiştir. WHO protokollerine göre iki farklı incelemede hiç spermatozoa görülmediğinde seminal sıvı 300xg veya daha yüksek güçte 15 dakika santrifüj edilmelidir. Bu çalışmanın amacı sperm bulma ve pellet oluşumu için gerekli santrifüj gücünü belirlemektir.

Çalışma iki fazlı olarak gerçekleştirilmiştir. İlk fazda seminal plazmada sperm varsa pellette sperm bulmak için gerekli santrifüj kuvvetini belirlemek üzerine dizayn edilmiştir. Bu da vazektomi geçirmiş ve standart yöntemlerle azoospermik olarak rapor edilen hastalar(n=25) üzerinde yapılmış. 400x büyütmede mikroskopta inceleme sonrası eğer sperm bulunmamışsa örnekler 600xg-10 dakika santrifüjlenip pelletlerde sperm araştırılmış. Sadece pellette hiç sperm bulunmayan örnekler azoospermik kabul edilip bu çalışmaya dahil edilmişler. 600xg'de santrifüj edildikten sonra supernatant ayrılıp 1000xg'de 15 dakika daha santrifüjlenmişler. Yeni pellet korunup supernatant 3000x'de 5 dakika daha santrifüjlenmiş. Her örneğin pelletinde 400x büyütmede sperm varlığı araştırılmış. Çalışmanın ikinci fazı seminal plazmadaki tüm spermlerin santrifüj sonrası pelletin içine alındığını belirlemek üzere dizayn edilmiştir. Bu da seminal plazma supernatantlarının santrifüj sonrası incelemeleriyle yapılmış. Volümleri en az 3 ml. olan 25 non azoospermik semen örneği çalışılmış. Her örnek 1 ml'lik 3 eş parçaya ayrılarak sırasıyla 500, 1000 ve 3000xg'de 15 dakikalık santrifüje tabi tutulmuşlar. Santrifüj sonrası 0.8 ml'lik supernatant alınıp 400x büyütmede sperm varlığı araştırılmış. Santrifüj kolları arasındaki motilite farklılıkları ANOVA ile analiz edilmiştir.

Seminal Plazmada Sperm Bulmak İçin Gerekli Santrifüj Gücü: Azoospermik semen örneklerinde 1000xg'de sant-

rifüj sonrası pelletlerin % 12'sinde (3/25), 3000xg'de santrifüj sonrası supernatantlarda % 4 sperm görülmüş (1/25). Bu örneğin pelletinde de sperm görülmüştü. Dolayısıyla seminal plazmada sperm varsa 1000xg'de santrifüj sonrası da görülür. Daha yüksek (3000xg) santrifüj yeni sperm bulmaya yardımcı olmaz.

Seminal Plazmadaki Tüm Spermleri Almak İçin Gerekli Olan Santrifüj Gücü: 25 non azoospermik semen örneğinin santrifüj sonrası seminal plazması incelenmiş. 500xg ve 1000xg santrifüjleri sonrası supernatantların hepsinde sperm görülmüş. 3000xg'de santrifüj sonrası tüm spermlerin toplanması sadece % 8'inde (2/25) görülmüş.

Azoosperminin ciddi oligospermiden ayrımı azoospermik erkeğin incelenmesinde oldukça önemlidir. Semende sperm bulmak bilateral komplet duktal obstrüksiyonu ekarte ettirir. Vazektomi sonrası bazen aylarca nadiren sperm bulunabilir. Gerçek azoospermilerde obstrüktif ve non obstrüktif azoospermilerin ayrımı iyi yapılmalıdır. Bulgular göstermektedir ki 1000xg'den sonraki santrifüj gücü azoospermik örneklerdeki sperm bulma şansını artırmamaktadır. Çalışmanın ikinci fazında gösterildiği gibi 3000xg 15 dakika santrifüjlendikten sonra bile seminal plazmada semen kalabilmektedir. Vazektomi sonrası kısırlığı ilan edebilmek için günümüzde evrensel kabul edilen bir standart bulunmamaktadır. Bu çalışmada IVF ve ICSI'de kullanılmak üzere sperm santrifüjü araştırılmamıştır ancak ciddi oligospermik hastaların semen örneklerinden sperm elde edip ICSI için kullanılabilir. Kolay ve maliyet-etkinliği yüksektir. Faz 1 ve faz 2 çalışmalarındaki bulgular göstermektedir ki ciddi oligospermiyi gerçek azoospermiden ayırt edebilmek için minimum 1000xg 15 dakika gereklidir.

Çeviri:

Uz. Dr. İlker Özdemir

Tokat-Erbaa Devlet Hastanesi

Nonobstruktif azospermide flow sitometri ile seminal haploid hücre taraması: TESE için bir iyi belirleyici

Koscinski I, Wittemer C, Rigot JM, De Almeida M, Hermant E, Defossez A.
Hum Reprod. 2005 Jul;20(7):1915-20.

Nonobstruktif azospermili hastalarda ICSI için yapılan TESE çocuk sahibi olabilme şansı vermektedir. Bununla beraber testiküler biyopsilerin invazifliğinden dolayı bazı istenmeyen komplikasyonlarda gelişebilmektedir. TESE'nin başarısını önceden tespit edebilecek parametreler konusunda halihazırda standardizasyon bulunmamaktadır. Testis biyopsileri invazif bir yöntem olmasına karşılık TESE başarısını öngörmede halen en iyi belirleyicidir. İmmunohistokimyasal yöntemler kullanılarak Akrosomal antijen belirleme işlemleri düşük sensitivite ve spesifite değerinden ötürü kullanılmamaktadır. Flowsitometri, sıçan round spermatidlerini ayırt edebilmek için başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Daha sonra flowsitometri insan seminal hücrelerini ayırt etmede de kullanılmıştır. Bu çalışmada ilk olarak TESE öncesi nonobstruktif azospermili hastaların semen örneklerinde flowsitometrinin öngörücü değeri belirlenmeye çalışılmıştır.

Bu çalışmaya 37 NOA hastası dahil edilmiş. Rutin ürolojik muayene, biyokimyasal ve semen analizleri yapılmış. Genetik incelemeler tamamlanmış. Her bir hastadan 3-4 günlük cinsel perhiz sonrası semen örneği alınarak sitolojik inceleme yapılmış ve elongate olmuş veya round spermatid varlığı araştırılmış. Birkaç hafta sonra Flowsitometri için 2.semen örnekleri alınmış. Uygun koşullarda işlemlerden geçirildikten sonra ölçümler tamamlanmış. Sonra her hastaya testis biyopsileri uygulanıp alınan materyaller hem histopatolojik incelemeye hem de TESE işlemine tabi tutulmuş. Histopatolojik değerlendirme 4 parametrik grup içinde sınıflanmış. A)Sertoli, cell only sendrom, B)Maturasyon arresti, C)Fokal komplet spermatogenesis, D)Diffüz azalmış normal spermatogenesis.

Hastaların ortalama yaşı 32,9±4.6, ortalama testis volumleri 16.1±8.1 ml bulunmuş. Karyotip ve Y kromozomu analizlerinde patoloji saptanmamış. Pozitif ve negatif TESE ile noninvaziv öngörücü parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunmamış. Histopatolojik olarak tariflenen gruplar ile TESE arasında anlamlılık olmadığı, seminal sitoloji ile TESE arasında ise istatistiksel olarak kuvvetli korelasyonun bulunduğu kaydedilmiş. Fakat sitolojinin sensitivitesi TESE ye göre düşükmüş.

Seminal flowsitometri ile TESE sonuçları karşılaştırıldığı da ise; flowsitometride 37 hastanın 24'ün de haploid hücre, 13'ün de ise diploid hücre kaydedilmiş. Pozitif flowsitometri sonuçları pozitif TESE sonuçlarıyla kuvvetli korelasyon göstermekteymiş. Flowsitometri yüksek sensitiviteye (% 100), düşük spesifiteye (% 68) sahipmiş. Flowsitometri ve seminal sitoloji karşılaştırıldığında toplam 22 pozitif flowsitometriye karşılık ancak 13'ünde seminal sitoloji pozitif olarak kaydedilmiş. Flowsitometri ile histopatoloji karşılaştırıldığında negatif histopatoloji negatif flowsitometri sonucu olarak görülmüş. Flowsitometrinin negatif belirleyiciliği % 100 olarak bulunmuş.

Nonobstruktif azospermi hastalarında ICSI için TESE uygulanması standart tedavidir. Fakat bu invazif yöntemin potansiyel komplikasyonları vardır. Halihazırda kullanılan noninvaziv parametreler önceden TESE başarısını belirlemede yeterli değildir. Daha önceki yayınlarda da belirtildiği gibi histopatoloji sonuçları TESE sonuçlarıyla uyum göstermektedir.

Seminal plazmada spermatidlerin varlığının tespiti TESE öncesi noninvaziv prediktif bir faktör olarak kullanılabilir. Bu çalışmada da sitoloji yöntemiyle seminal spermatidlerin tespiti pozitif TESE ile koreledir. Buna karşılık sitolojinin negatif, TESE'nin pozitif olduğu önemli bir hasta grubunda vardır. Flowsitometri sitolojiden daha hızlı ve üretken olarak analiz yapabilme avantajına sahiptir. Klasik sitolojide round spermatid pozitif ise TESE uygulanabilir. Eğer round spermatid negatif ise flowsitometri yapılması ve sonucuna göre TESE'ye geçilmesi uygun olacaktır.

Sonuç olarak seminal plazmada haploid hücre flowsitometri ile bulunursa TESE başarısı için noninvazif bir öngörücü değer taşıyacaktır. Flowsitometri klasik sitolojiden daha sensitif teknik olarak durmaktadır. Her iki tekniğin birlikte uygulanması gereksiz biyopsilerin önlenmesine katkı sağlayabilir.

Çeviri:

Doç. Dr. Bilal Gümüş

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Ebeveynlerin sigara içme alışkanlıkları: Spermatozoa ve preimplantasyon embriyolarında erkek/kadın oranı

Viloria T, Rubio MC, Rodrigo L, Calderon G, Mercader A, Mateu E, Meseguer M, Remohi, Pellicer A.
Hum Reprod. 2005 Sep;20(9):2517-22.

Daha önceki gözlemler sigara içmeyle ilişkili olarak erkek/kadın oranının azaldığını göstermekteydi. Bu gözlemlerin nedeni tamamen anlaşılmamakla birlikte toksik çevresel ajanlara maruz kalmak ve stres olası nedenler olarak belirtilmektedir. Bu çalışmada yazarlar, spermatozoada ya da erken embriyo gelişiminde bu etkinin gözlenip gözlenmediğini araştırmışlardır.

Retrospektif olarak implantasyon öncesi genetik tanı (PGD) programında bulunan 56 çiftin sigara içme alışkanlığı değerlendirmiştir. Çiftlerin çoğu tekrarlayan düşük ve implantasyon yetersizliğinden dolayı PGD programına dahil edilmişti. Kadın veya erkek, günlük sigara tüketimine göre üç grup oluşturulmuştur: sigara içmeyenler (n=31), sigara içenler (günde 1-19 sigara; n=10) ve aşırı sigara içenler (günde ≥20 sigara; n=15). Kadın yaşı ortalama 33.7±3.5, erkek yaşı ise 36.2±5.7 yıldır. X ve Y kromozomlarını analiz etmek için ejakullattaki sperm numuneleri üzerinde Fluorescence in-situ hibridizasyon (FISH) gerçekleştirilmiştir. Üçüncü günde embriyolar ayrıca analiz edilmiştir. Ek olarak dört aşırı sigara içenlerden alınan sperm örnekleri ve dört sigara içmeyen donörlerden alınan sperm örnekleri kapasitasyon öncesi ve sonrası prospektif olarak analiz edilmiştir. Sperm örnekleri mikroyejeksiyon öncesi swim-up ile işlem görmüş ve ICSI tüm PGD sikluslarında gerçekleştirilmiştir.

Spermatozoa üzerinde FISH, üç grup arasında Y/X oranında istatistiksel fark olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte PGD çalışmasında aşırı sigara içen erkeklerde XY/XX embriyo oranı sigara içmeyenlere kıyasla azalmıştır (80/71'e karşı 22/47, p=0.0057). Kadın partnerdeki sigara içme durumu embriyonun XY/XX oranı üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir, fakat aşırı sigara içen bir partnerle sigara içmeyen kadınlar için oran, sigara içmeyen erkeklerle kıyaslandığında azalmıştır (p=0.0018). Önceden swim-up'lı ve swim-up'sız preparasyon olan dört aşırı sigara içen donör ve dört sigara içmeyen donörden (kontrol grubu) alınan 4'er sperm örneğinde Y/X oranı ve

oran farklılıkları sonuçları ortaya çıkmıştır. Bu iki grup arasındaki kıyaslamalar swim-up sonrası Y/X oranının tüne maruz kalmada ve oran farklılıklarının anlamlı şekilde azaldığını (p=0.021) göstermiştir. Bu nedenle, X taşıyan spermatozoadaki belirgin artış tütünün selektif olarak swim-up kapasitasyon etkisini değiştirdiği aşırı sigara içen donörlerin tedavi sonrası ejakulatlarında gözlenmiştir. Bu sperm örneklerinin hepsi normal sperm konsantrasyonu ve motilitesine sahiptir, fakat aşırı sigara içenlerin dördünde sperm morfolojisi bozulmuştur.

Erkeklerin sigara içme alışkanlığı ejakulat numuneleri üzerinde X ve Y taşıyan spermatozoanın yüzdesi üzerine etki etmemiştir. Bununla birlikte, aşırı sigara içen erkekler yüksek tütün tüketimli hastalarda swim-up sonrası X spermatozoanın bollaşmasına bağlı olabilen dişi embriyoların insidansında bir artış oluşturabilirler. Kadın embriyo insidansında anlamlı bir artma vardır ve kadın partnerin sigara içme durumuyla ilişkili olmadığı görülmüştür. Tütün X ve Y spermatozoa üretimini direkt olarak etkilemez; bununla birlikte çoğunlukla Y taşıyan spermatozoanın kalitesine etki yapmaktadır. Diğer taraftan swim-up'ın normal morfolojili spermatozoa oranında artış yaptığı bildirilmiştir. Bu yüzden aşırı sigara içen erkeklerde swim-up tekniği normal morfolojili spermatozoanın zenginleşmesiyle, kadın embriyo insidansı ile sonuçlanan X taşıyan sperm oranında artışlara da yol açacaktır. Bu sonuçlar erkek/kadın seks oranında azalmaya katkıda bulunabilen sigara içme alışkanlığının kadından çok erkeğe bağlanabileceğini ileri süren yeni doğan infantlarda yapılan önceki çalışmalarla uyumludur. Gerçekten swim-up'la laboratuvar sperm işleminden geçirilmesi ve diğer metotlar kadın genital yollarında gözlenen sperm aktivasyonu ve kapasitasyonuna göre kıyaslanmaktadır. Böylece, in vivo ve in vitro ayırıcı fenomenleri yaşamak sürpriz olmayacaktır. Sonuç olarak, aşırı sigara içen erkek partneri olan çiftlerde kadın embriyo insidansında bir artış bulunmuştur. Embriyo düzeyindeki seks oranına tütünün etkisi ejakulasyondaki X

ve Y spermatozoa yüzdesi ile direkt ilişkili değildir. Fakat sadece aşırı sigara içen erkeklerde yapılan swim-up sonrası X taşıyan spermatozoanın zenginleşmesi söz konusudur. Sigara içmek maturasyonu ve orantısız olarak Y taşıyan spermin normal morfolojik gelişiminin bozulabileceğini öne sürmektedir.

Çeviri:**Op. Dr. Ali Ayyıldız****Ankara Araştırma ve Eğitim Hastanesi,****II. Üroloji Kliniği**

Üniversitelere bağlı erkek infertilite merkezlerindeki, erkek hipogonadotropik hipogonadizmde gonadotropin tedavisinin sonuçları: 30 yıllık retrospektif bir çalışma

Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, Takao T, Tohda A, Koga M, Takeyama M, Fujioka H, Takada S
J Urol. 2005 Jun;173(6):2072-5.

Hipogonadotropik hipogonadizm (HH), erkek infertilitesinin nadir bir nedeni olmakla beraber, ekzojen gonadotropinler veya pulsatil GnRH gibi hormon replasman tedavilerine yanıt vermesi sebebiyle klinik önem arz etmektedir. HH, primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer HH, idiyopatik HH olarak da isimlendirilen, selektif olarak GnRH fonksiyonunu veya sekresyonunu etkileyen bir bozukluktur. Primer HH'li erkeklerde ki seksüel gelişim derecesi, komplet seksüel maturasyon yokluğundan, hemen hemen normal testiküler volüm ve önükoid vücut yapısı ile seyredabilen, parsiyel puberteye kadar uzanır. Sekonder HH'de, hipotalamik-pituitar-gonadal akstaki bozukluğa ilaveten, altta yatan hastalıklar (beyin tümörü, sarkoidoz veya hemokromatozis gibi infiltratif hastalıklar, kafa travması, enfeksiyon), çeşitli derecelerdeki hormon eksiklikleri ve hastalığın ortaya çıkış zamanlarındaki farklılıklar (pre-post-peripuberte) gibi sebeplerle daha kompleks belirtiler izlenir.

HH'nin toplumda görülme sıklığı azdır ve hastalar nadiren fertilité nedeniyle araştırılırlar. Bununla beraber, bazı özelleşmiş merkezlerde, HH'li hastalarda, çok az da olsa fertilitenin oluştuğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada, primer ve sekonder HH ile ilgili, önceki çalışmalar genişletilerek, HH'nin fenotipik heterojenitesi ve HH'de, insan koryonik gonadotropin/insan menopozal gonadotropin (hCG/hMG) tedavisinin uzun dönem sonuçları incelenmiştir.

1975 ve 2004 yılları arasında, HH'i olan 36 erkek (yaş aralığı 11-42 yıl) izlenmiştir. Ortalama izlem süresi 85 (12-326) ay'dır. Başlıca semptom veya şikayetler, puberte yokluğu (% 59), ejakülasyon bozukluğu (% 17), infertilite (% 10), panhipopituitarizm (% 7), erektil disfonksiyon (% 5) ve atrofik testisler (% 2) olarak tespit edilmiş. Teşhiste, hastalığın öyküsü, fizik muayene (anosminin tespiti dahil) ve hCG stimülasyonu yapılarak elde edilen plazma hormon analizleri kullanılmış.

HH'nin klinik ve biyokimyasal değerlendirmesi. Toplamda, 29 hastaya (% 81) primer HH, 7 hastaya ise (% 19), sekonder HH teşhisi konmuş. Primer HH'li hastaların 5 tanesinde (% 17) Kallmann Sendromu, kalan 24 hastada ise (% 83), normal koku duyusu ile beraber, izole gonadotropin eksikliği ; sekonder HH'li hastalarda altta yatan sebepler pinealoma (2 hasta), pituitar tümör (2 hasta), panhipopituitarizm (1 hasta), boş sella (1 hasta) ve tüberküloz menenjit (1 hasta) olarak tespit edilmiş.

Hastalar, başlangıçtaki testiküler volümlerine (TV) göre sınıflandırılmış. 23 hastanın, TV'nün 4 ml.'den az olduğu, 13 hastanın TV'nün ise, 4 ml. veya daha fazla olduğu tespit edilmiş. Her iki alt grubun yaş ortalamaları birbirine yakındı. Kallmann Sendromu'nun sadece küçük testisi olan grupta bulunduğu, 36 hastanın % 28'inde kriptorşidizm izlendiği ve bunların çoğunun da küçük testisi olan grupta yer aldığı görülmüş. Büyük testisi olan grupta, dış genital maturasyonu ve pubik kıllanma evresi, diğer gruba göre anlamlı olarak daha ileri düzeydeydi. Tedaviden önce, büyük testisi olan grubun %14'ünde sperm üretimi izlenirken, küçük testisi olan grupta hiç izlenmemiş. HH'nin, her iki alt grubundaki fenotipik prezentasyondaki farklılıklara karşın, hormon profilleri açısından bir fark bulunmamaktaydı.

hCG/hMG tedavisinin sonuçları. Hastalara 12-24 ay arasında değişen sürelerde hCG/hMG uygulanmış. Tüm hastalarda, pik serum testosteron düzeylerine, tedavinin başlamasından 12-24 ay sonra ulaşıp, tedavinin devamına rağmen daha fazla artış sağlanamamış. Büyük testisi olan grupta sağlanan testosteron piki ($2,4 \pm 0,9$ ng/ml), diğer gruba göre daha fazla olmasına rağmen ($1,5 \pm 0,3$ ng/ml), her iki grupta normal serum seviyeleri yakalanamamış ($2,7$ ng/ml $\leq$). Uzun dönem hCG/hMG tedavisiyle, her iki grupta, dış genital maturasyonu, pubik kıllanma artışı ve testiküler volümde gelişme sağlanırken. cinsel

fonksiyon, ereksiyon ve ejakülasyon yönünden de her iki grupta tedavinin etkili olduğu gözlenmiştir. Küçük testisi olan gruptaki 11 hastadan ve büyük testisi olan gruptaki 7 hastadan semen analizleri elde edildi. İlk gruptaki 11 hastanın 4'ünde (% 36), diğer gruptaki 7 hastanın 5'inde (% 71) sperm üretimi olduğu görüldü. Her iki gruptan alınan bu 18 hastanın hCG/hMG tedavisi sırasında, başlangıç testiküler volümü ve maksimum sperm sayısı arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü.

Yetişkin erkeklerdeki hipogonadizmin araştırma ve tedavisinde, prepubertal, peripubertal ve postpubertal dönemlerdeki normal testiküler volümler, sırasıyla, <4ml, 4-15 ml. ve >15 ml. olarak belirlenmelidir. 4 ml. veya üzerinde testiküler volüme sahip HH'li hastalarda, kısmen seksüel matürasyon beklenebilir. Testiküler volüm ile fenotipin ciddiyeti arasındaki korelasyonu araştırmak amacıyla, hastalar testis volümlerine göre, 4ml'den küçük ve büyük olarak iki gruba ayrılmıştı. Bu sınıflandırma ile bazal pubik kıllanma ve dış genitalyanın gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar izlenmekle beraber, kriptorşidizm ve Kallmann Sendromu'nun insidansı da farklılıklar göstermiştir. Bu veriler ışığında bakıldığında, tedaviden önceki TV'ün gelişimsel bir perspektif sağlayabileceğini söyleyebiliriz.

Hipogonadizmi olan hastalardaki majör bulgulardan biri de, libido kaybı, erektil ve ejakulatuar disfonksiyonu içeren seksüel disfonksiyondur. Bunlar, dolaşımdaki testosteronun eşik değerin altında olması ile ilişkilendirilmiş

ve testosteron tedavisi ile bu fonksiyonda düzelme olduğu ispatlanmıştır. Bu çalışmada, HH'li hastaların %30'unda erektil disfonksiyon, % 70'inde de ejakülasyon bozukluğu şikayeti tespit edilmiştir. Sonuçlar HH'li hastalarda ejakülasyon bozukluğunun, erektil disfonksiyona göre daha yüksek testosteron seviyelerinde oluşabildiğine işaret etmektedir.

Bu çalışmada, primer ve sekonder HH'lileri içeren, heterojen bir HH populasyonunda, başlangıç testiküler volümünün, uzun dönem hCG/hMG tedavisindeki, etkisi ortaya konmaktadır. Bu tedavi, küçük ve büyük testis alt gruplarında, pubik kıllanma, dış genital gelişimi, TV'ü, erektil disfonksiyon ve anejakülasyonda düzelme ve gelişmeler sağlamıştır. Bununla beraber, küçük testis grubunda, serum testosteron seviyelerindeki artış daha zayıf olmuş, yeterli testiküler volüm artışı sağlanamamış, hastaların sadece % 36'sında sperm üretimi görülebilmektedir. Tersine, diğer grupta % 71 oranında sperm üretimi izlenmiştir.

Başlangıç TV'ü, önceki pubertal gelişimin boyutları, hipogonadizmin oluşma zamanı ve ciddiyeti gibi değişkenler hakkında bilgi vermektedir. TV, hCG/hMG tedavisine yanıt olarak yeterli sperm üretiminin sağlanması sürecinde klinik olarak yararlı bir belirteç olabilir.

Çeviri:

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

Çevresel etkenlere bağlı endokrin hasarın klinik görüntüsü

Safe S.

Trends Endocrinol Metab. 2005 May-Jun;16(4):139-44.

Östrojenler gibi endokrin sisteme toksik kimyasalların (EDC) erkek üreme sistemi anomalileri, sperm sayı-hareketlilik-yapı anomalileri ve kadın meme kanseri insidansında artışa sebep olduğu hipotezleşmiştir. Toksikantların testis kanseri insidansında artışa sebep olması dışında erkek genital sistem anomalilerine etkisinin sınırlı olduğu da bildirilmektedir. Ülke ve farklı bölgeler arasında sperm sayı-kalitesi ve diğer endokrinolojik problemler açısından farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte, çevre, diyet ve hayat tarzının bunlara etkisi konusunda bilgimiz sınırlıdır. Doğal yada sentetik EDC, androjen, östrojen ve tiroid hormon reseptörlerini, endokrin uyarı yollarını etkilemektedir. Diyetle az yada endokrin aktif sebze meyve tahıl-tohumlar ile çok miktarda alınabilen EDC konusunda 1990'larda sosyal bilinç oluşmasına sebep olabilecek pek çok yayın bulunmaktadır. Gebelik sırasında alınan DES (diethylstilbestrol)'ün yeni doğanda görülen teratojenik etkileri östrojen ve diğer antiandrojenlerin sperm sayısı, hipospadias, inmemiş testis, erkek-dişi doğum oranında bozulma, infertilite, meme ve testis kanseri insidansında artış gibi etkileri konunun klinikte görülen kısmı olmuştur. Bu derlemede meme kanseri ve erkek üreme sistemi üzerine etkileri konusundaki çalışmaların meta analizi yapılmıştır.

Meme kanseri hastalarında PCB (polychlorobiphenyl) ve DDE (dichloroethylene) yüksek oranda sebep olarak görülürken laboratuvar çalışmaları desteklememiştir. Ardından gelen pek çok uluslararası çalışma başka çevresel faktörlerden farklı olmayacak derecede ilişki bulunabileceğini söylemektedir. Son 50 yılda yapılan, spermiogramları inceleyen 61 çalışmanın meta-analizi sperm sayılarında % 40 azalma (113 milyondan 66 milyona) bildirmektedir. Çoklu doğumlar ile uterusda artmış östrojen maruziyeti sırasıyla çift yumurta, tek yumurta ikizleri ve tekli doğum bebeklerini etkileyerek endokrin hasara ve erkek üreme sistemi hasarına sebep olabileceği hipotezleşmiş ancak bu bebeklerin erişkin cevabının sperm parametrelerinde aynı olduğu görülmüştür. Coğrafi farklılıkların önemli bir etken

ve farklılık yarattığı görülmesine rağmen benzer toksin maruziyetinin bulunması EDC'nin bu konudaki etkisine şüpheyle bakılmasına sebep olmuştur. PCB nedenli sperm sayılarında düşüş görülmemiş, motilitenin etkilendiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak demografik farklılıklar dışında sperm sayı ve kalitesini etkileyen kesin çevresel etken mevcut değildir ancak daha geniş toplum çalışmalarına gereksinim devam etmektedir.

Hipospadias ve kriptoorşidizm insidansları 1985'e kadar artış gösterirken artık sabit sonuçlar bildirilmektedir ve farklılıklar sadece coğrafi, demografik ölçülerde sınırlı kalmaktadır. Farklılık bildiren populasyonlar arasında endo-toksik etkenler benzer bulunmaktadır. Uterusta aşırı östrojen maruziyetinin testis kanseri insidansını arttırdığı, çift yumurta ikizlerinde, tek yumurta ikizlerine göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Aynı şekilde uterusda DES maruziyeti de insidansı artırmaktadır. Bununla birlikte coğrafi farklılıkların insidansa etkisi belirgindir ve kriptoorşidizm ve diğer urogenital anomalilerde de aynı paralelliği göstermektedir. Ancak bu coğrafyalar arasında endo-toksikantlara maruziyet farkı yoktur. Başka bir çalışma ile PCB, hexoklorobenzen (HCB) ve organochlorine böcek ilaçlarının artıklarının testis kanseri hastaları ve annelerinde yüksek bulunması sebep olarak bildirilmektedir. Tersine antiandrojen DDE ise kuvvetli endo-toksik etkilerine rağmen bu konuda masum bulunmuştur. PCB'nin 1970'lerde yasaklanmasıyla insidansda düşmeyi gösteren çalışmalar beklenmektedir.

Farklı coğrafyalarda bildirilen fertilitedeki düşüşü gebelik esnasında maruz kalınan DES, östrojen, östrojen-progestin ile açıklamaya çalışılmış ancak ilişki bulunmamıştır. Hatta balık tüketimi yüksek kuzey avrupada, balıkta fazla bulunan organik klorine seviyelerinin ve PCB'nin fertilitayı etkilemediği bildirilmiştir. Erkek dişi doğum oranlarında coğrafi farklar bulunmakla birlikte düşme görülmektedir. Endüstrileşmenin etkisi bulunmakla birlikte aynı coğrafyadaki farklı demografilerinde etkisi bulunmakta,

artış ve azalma aynı coğrafya içinde bile görülmektedir.

Sonuç olarak çevresel EDC'nin hastalık etkeni olması konusu çelişkilidir ancak PCB ve DDE'nin meme kanseri insidansını arttırdığı belirlenmiştir. Erkek üreme sistem hastalıklarında artış görülmekte ancak demografik farklar dışında sperm sayısı, erkek dişi doğum oranları, hipospadias, inmemiş testis ve fertilité oranlarına neden gösterilememektedir. Demografik farklılıkların varlığı bazı çevresel faktörlerin, EDC'nin varlığını işaret etsede bölgesel

farklılıklara göre anlamsız olmaktadır. Kanser insidansında bile % 20 genetik sorumluluk bulunup çevresel faktörlerin araştırıldığı dünyamızda doğal yolla, diyet, sebze, meyve, hayat stilleri ile alınabilecek pek çok EDC'nin geniş toplum araştırmaları ile incelenmesi şarttır.

Çeviri:

Op. Dr. A. Arman Özdemir

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

Mikrocerrahi varikoselektominin insan sperm DNA bütünlüğüne yararlı etkisi

Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J.

Hum Reprod. 2005 Apr;20(4):1018-21.

Spermatogenezis germ hücrelerinin diferansiasyonu ve maturasyonunu içeren bir süreçtir. Protaminler arasındaki disülfid bağları sperm nükleusunun stabilizasyonu ve sıkı yapısından sorumludur. Bu sayede sperm genomu oksidasyon veya sıcaklık artışı gibi eksternal streslerden korunmaktadır. Spermatogenezisde ki bozulma hasarlı DNA'ya sahip spermatozoaların oluşumuna neden olabilmektedir. İnfertil erkek spermatozoası % 20-25, fertiller ise yaklaşık % 10 oranında DNA hasarına sahiptir. Sperm DNA hasarının etyolojisi multi-faktöriyeldir. Fertil erkeklerde görülmemekle birlikte infertil erkeklerin % 5-15'inde komplet sperm protamin eksikliği izlenmektedir. Bu durum, nükleer yoğunlaşmayı etkileyerek DNA hasarına neden olmaktadır. Fragmente DNA'ya sahip spermatozoa apoptoz ile ortadan kaldırılmasına rağmen, bir takım fragmente DNA'ya sahip spermlerin bu sürece uğramadığı düşünülmektedir. Varikozel tedavisiyle infertil erkeklerin % 60-80'ninde semen kalitesinde düzelme sağlanmaktadır. Bununla birlikte, yetişkin varikoselektomisinin fertilité üzerine gerçek etkisi, çalışmaların yetersizliği nedeniyle tartışmalıdır. Sperm DNA bütünlüğündeki düzelmenin gösterilmesi varikoselektominin terapötik etkisini daha fazla güvenilirlikte ortaya koyacaktır. Bu çalışmada varikoselektominin infertil erkeklerde sperm DNA hasarı üzerine etkisi araştırılmıştır.

En az bir yıllık infertilite problemi, palpabl varikoseli ve anormal semen parametreleri olan 28'i primer, 9'u sekonder toplam 37 olgu çalışmaya alınmış ve varikoselektomiler aynı cerrah tarafından mikroskopik olarak yapılmıştır. Güvenilir ve karşılaştırılabilir veriler elde etmek için varikoselektomi öncesinde ve sonrası 6.ayda semen örnekleri alınarak WHO kriterlerine göre semen analizi ve sperm DNA Denaturasyonu (DD) flow sitometre ile değerlendirilmiştir.

Varikoselektomiden önceki DD olan spermatozoa yüzdesi ortalama % 27.7±2.9 iken 6 ay sonraki % 24.6±2.7 (p=0.04) olarak saptanmıştır. Sperm konsantrasyonu, mo-

tilitesi ve morfolojisindeki düzelme istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. DD olan sperm yüzdesi ile hem sperm motilitesi (p<0.005) hem de sperm canlılığı (p<0.005) arasında önemli negatif korelasyon saptanmıştır.

Varikozel sonucu bozulan spermatogenezis çoğu çalışmada tanımlanmıştır. Son olarak varikozel nedenli sperm disfonksiyonuna ve DNA hasarına artan sıcaklığın ve serbest oksijen radikalleri oluşumunun yol açtığı yayınlanmıştır. Varikozel onarımı sonrası düzelen semen parametreleri ve gebelik oranları rapor edilmesine rağmen, varikoselektominin erkek fertilitesi üzerine gerçek etkisi tartışmalıdır. Çalışmamızda varikoselektomi sonrası sperm DD'nda izlenen azalma, göreceli olarak mütevazî düzelmeyi temsil etmektedir. Sperm DNA bütünlüğü erkek fertilité potansiyeli ile koreledir. Sperm DD yüzdesi fertilité potansiyeli bilinmeyen çiftlerdeki başarısız gebeliklerin tahmin edilmesini sağlar. DD olan spermatozoa oranı % 30'dan fazla olan erkeklerde doğal fertilizasyon olasılığı oldukça düşüktür. Gebelikleri düşük ile sonuçlanan çiftlerde fertil çiftlere göre sperm DNA bütünlüğü oldukça zayıf olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, çoğu kontrollü yapılmış varikoselektomi serilerinde rapor edilmiş spontan gebelik oranlarındaki düzelmenin olası mekanizmasını ortaya koymaktadır. Birçok çalışmada IVF ve IVF/ICSI sonrası reproduktif sonuçlar üzerine sperm DNA bütünlüğünün olası etkisi araştırılmıştır. Sperm DNA hasarı ile IVF veya IVF / ICSI'deki fertilizasyon arasında tutarlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu durum embriyonik genom ikinci klivaj bölünmesi sonrasına kadar ekspres edilmediği için ne fertilizasyon ne de erken embriyo gelişimi (dört hücreli aşamaya kadar) sperm DNA bütünlüğüne bağlı değildir. Bununla birlikte, sperm DNA hasarı IVF ve IVF/ICSI'deki gebelik oranları ile ters ilişkili olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur. Elde edilen veriler varikoselektominin; ICSI yapılması planlanan, daha önceden başarısız ICSI öyküsü olan ve hem klinik varikoseli hem de sperm DNA hasarı olan çiftlerde yararlı olabileceğini gös-

termektedir. Bununla birlikte ölçülebilir hasara sahip DNA, replikasyon esnasında yanlış okuma hatalarının oluşumuna neden olabilir. DNA hasarlı sperm ile başarılı fertilizasyonun yenidoğanda de novo mutasyonlara neden olabileceğini gösterilememiştir. Hayvan çalışmaları oosit tamir kapasitesinin, hafif veya orta derecede DNA hasarına sahip spermatozoa ile normal gelişime izin vereceğini önermektedir. Sonuç olarak, sperm DNA hasarı infertil erkek-

lerde oldukça yaygın olmakla birlikte, IVF/ICSI esnasında anormal genetik materyalin iatrojenik geçişinin bilinmeyen sonuçları düşünüldüğünde, bizleri sperm DNA hasarını azaltıcı tedavileri araştırmaya teşvik etmektedir.

Çeviri:

Dr. Aydın Erkul, Yard. Doç. Dr. Mehmet Turgut
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Retrograd ejakülasyonun α 1-adrenerjik agonist metoksamin ile başarılı tedavisi: Olgu çalışması

Tomasi PA, Fanciulli G, Delitala G.

Int J Impot Res. 2005 May-Jun;17(3):297-9.

Retrograd ejakülasyon (RE) sık görülmeyen ancak tedavi edilebilir bir infertilite nedenidir. Nedenleri, nörojenik ve anatomik kökenli olarak iki büyük başlık altında sınıflandırılabilir. Ancak, olguların çoğunda ortaya konabilir bir neden yoktur. Nörojenik RE otonom sinir sisteminin disfonksiyonu (diyabet, multipl skleroz) ve periferik sempatik sinirlerin cerrahi hasarı (radikal prostatektomi, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, pelvik diseksiyon sonrası gibi) sonucunda oluşur. Anatomik nedenli RE daha az görülür ve prostatın transüretal rezeksiyonu veya mesane boynu ameliyatlarına bağlı olarak gelişir. RE nedeniyle yapılan farmakolojik tedavi, mesane boynunun kapanmasına yardımcı olarak antegrad ejakülasyonun sağlanmasına yönelik yapılır. Bu amaçla, antihistaminikler, antidepresanlar ve antikolinerjik ve adrenerjik ajanlar içeren diğer ilaçlar kullanılmaktadır. Antegrad ejakülasyonun sağlanmadığı infertil olgularda, yardımcı üreme tekniklerinde kullanılmak üzere, mesane içindeki ejakülatın toplanmasına yönelik uygun işlemler yapılır.

Bu yazıda, RE nedeniyle 4 ay süre ile uygulanan imipramin tedavisine yanıt alınamayan iki olguda, saf α 1-adrenerjik agonisti olan metoksamin uygulamasının sonuçları rapor edilmektedir. Olgulardan biri; 28 yaşında, 14 yıldır insüline bağımlı diyabeti ve 4 yıldır da infertilite problemi olan, parsiyel RE tanısı alan, diğeri ise; 23 yaşında, primer idiyopatik retrograd ejakülasyonlu bir hastadır. Her iki hastaya da, mastürbasyondan 30 dakika önce 5 mg metoksamin (Vasoxine, Wellcome, UK) intramüsküler olarak uygulanmıştır. Her iki hastaya da ikişer kez uygulanan test sonucunda yapılan semen analizlerinde; ilk hastada toplam ejakülatta ki sperm sayısı 22 milyondan 488 ve 419,5 milyona, seminal sıvı hacmi de 0,2 ml'den 3,0 ve 3,2 ml'ye yükselmiştir. Tedavi öncesinde hiç ejakülatı

olmayan ikinci hastada ise 0.2 ve 0.1 ml ejakülat elde edilmiş ve elde edilen ejakülatlardan yapılan semen analizlerinde ise; 7.9 ve 10.2 milyon/ml sperm saptanmıştır. Parsiyel RE'ü olan ilk hastada, hastanın cinsel ilişki öncesinde yaptığı kendi uygulamaları sonucunda, 3 ve 4 aylık tedavi süreçleri sonunda iki kez klinik gebelik elde edilmiş ve bir sağlıklı bebek doğumu gerçekleşmiştir. Her iki olguda da kalp atım hızında değişiklik olmaksızın kan basıncında hafif yükselme gözlenmiş, hafif piloereksiyon dışında da herhangi bir yan etki belirlenmemiştir.

İnfertilite problemi olan RE'lu hastaların bir çoğunda yardımcı üreme teknikleri etkin bir tedavi yöntemidir. Ancak bu yöntemlerin pahalı olması, uzun sürmesi ve eşin de hazırlığını gerektirmesi dezavantajlarıdır. Medikal tedaviler kolay ve ucuz olmakla birlikte uzun süren günlük kullanım gerektirmektedir.

Metoksamin, α 1-adrenerjik agonisti ajan olup yüksek dozlarda hipotansiyon ve şok tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Diğer adrenerjik ajanlara oranla daha uzun yarılanma ömrüne sahip olduğundan intramüsküler olarak kullanılabilir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve aort yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. α 1-adrenerjik agonistleri periferik vazokonstrüksiyona neden olduklarından ereksiyonu zayıflatıcı etkileri söz konusudur. Ancak iki olguda da subjektif olarak ereksiyon problemi belirlenmemiştir.

Sonuç olarak; RE'a bağlı erkek infertilitesinde ilk seçenek oral medikal tedavidir. Oral tedaviye yanıt alınamayan olgularda hastanın kendi uygulayacağı intramüsküler metoksamin tedavisi bir seçenek olabilir.

Çeviri:

Yard. Doç. Dr. Cavit Can

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Diz üstü bilgisayar kullanıcılarında skrotum ısısında artış

Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulsinger D, Komaroff E.
Hum Reprod. 2005 Feb;20(2):452-5.

Testiküler fonksiyon ısıya bağımlıdır ve vücut ısısından 2-4°C daha aşağıdadır. Artmış testiküler ısı varikozel, inmemiş testis gibi bazı hastalıklardaki bozulmuş spermatogenezin nedeni olarak kabul edilmektedir.

Son zamanlarda bazı yaşam tarzı özelliklerinin (sedenter çalışma pozisyonu, uzun süreli araba kullanımı, çocuklarda plastik içerikli çocuk bezlerinin kullanımı gibi) erkek reproduktif fonksiyonunu etkileyerek artmış skrotal ısı ve gecikmiş konsepsiyona neden olduğu ileri sürülmüştür.

Diz üstü bilgisayarların güç, fiyat ve boyutlarında iyileşmeler reproduktif çağdaki erkekler tarafından kullanımında artışa neden olmuştur. Bu bilgisayarlar kullanım sırasında ısınır ve iç ısılarını 70°C üzerine kadar çıkartırlar.

Diz üstü bilgisayar kullanımı sonrası penis ve skrotum yanığı belirtilen bir olguya rağmen bu aletlerin skrotum ısısına etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada, diz üstü bilgisayar kullanıcılarındaki skrotal ısı değişimi incelenmiştir.

Çalışmaya 21-35 yaşları arasında 29 sağlıklı gönüllü erkek dahil edildi. Varikozel, kriptorşidizm, skrotal cerrahi, cilt hastalığı, infertilite, testiküler boyut farkı, son zamanlarda ateşli hastalık öyküsü olanlar ile uzamış veya iş ortamı nedeni ile yüksek ısıda çalışanlar çalışma dışı tutuldu. Skrotal ısı ölçümü aynı oda ısısında (21.89-22.61°C) iki defa 1 saatlik ölçümler olarak kaydedildi. Diz üstü bilgisayarlı ve bilgisayarsız ısı ölçümleri 8-16 saatleri arasında aynı zamanda yapıldı.

Vücut ısısı ölçümü skrotal ısı ölçümünden 1 saat önce oral olarak yapıldı. Katılımcılar ölçüm yapılmadan önce 15 dakika süre ile odada bekletildiler. İki kutanöz termokapsül tıraşsız her iki skrotum cildine yapıştırıldı. Katılımcılar pozisyona uyum sağlamak için bilgisayar çalıştırılmadan bekletildi ve ardından 3 dakikalık aralıklarla skrotal ısı ölçümleri kaydedildi.

Çalışmada Pentium 4 iki farklı diz üstü bilgisayar kullanıldı. Bilgisayarlar ölçüm yapılmadan 15 dakika önce çalıştırıldı. Aynı zamanda aletlerin çalışma ısıları da eş aralıklarla ölçüldü.

Her iki dönemde de ortalama vücut ısısı 37°C idi (36.78-37.01°C). Diz üstü bilgisayarlı ve bilgisayarsız sağ ve sol skrotum ısıları arasında fark yoktu. Sol skrotum ısı-ısı bilgisayarlı ve bilgisayarsız çalışma grubunda artış gösteriyordu. Sağ skrotumda ısı artışı izlendi, ancak bu artış

bilgisayar kullanmayan grupta 30 dakikadan sonra sabit kalmıştı. Her iki grupta da her iki skrotumdaki ısı artışı 60 dakikada istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$). Bununla birlikte diz üstü bilgisayar kullanıcılarında her iki skrotumdaki ısı artışı, kullanmayanlardakine oranla anlamlı olarak yüksekti ($p<0.0001$).

Bilgisayarların dış ısısı çalışma başında 30.91°C iken 60 dakikada 39.92 °C olarak ölçüldü. Her iki bilgisayar modelinin başlangıç ve 60 dakika ısıları arasında fark saptanmadı.

Çeşitli hayvan ve insan çalışmaları ile eksternal skrotal ısı artışının spermatogenez üzerine negatif etkisi olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda skrotal hipertermi bazı yaşam tarzı değişiklikler ile ilişkili bulunmuştur.

Testiküler ısının normal spermatogenez için önemli olduğu bilinmektedir. Bu çalışma göstermektedir ki, diz üstü bilgisayar kullanıcılarında anlamlı artış göstermektedir.

Bazı çalışmalarda skrotal ısıdaki 1°C artış spermatogenez baskılamak için yeterli olduğu belirtilirken, bazı araştırmacılar bunu desteklememişlerdir. Bir ile 2.9°C arasındaki skrotal veya testiküler ısı artışı spermatogenez ve fertilité üzerine etkili bulunmuştur. Yükselmiş skrotal ısı ile spermatogenez belirteci olan İnhibin-B düzeyi arasında negatif ilişki bulunmuştur. Skrotal ısının 1°C artışı sperm konsantrasyonunu % 40 azaltmaktadır.

Isı artışının spermatogenez üzerine olan etkileri düzeylebilir olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, tekrarlı ısıya maruz kalma durumunda değişikliklerin geri dönüşümsüz olabileceği de belirtilmektedir. Bir çalışmada, 5-7 yıl süre ile yüksek ısıya maruz kalanlarda oligoastenozoospermi, 12-15 yıl ısıya maruz kalanlarda ise azoospermi geliştiği belirtilmiştir.

Sonuç olarak, diz üstü bilgisayar kullanıcılarında skrotal ısı artış göstermektedir. Yüksek skrotal ısının spermatogenez üzerine negatif etkisi olmakla birlikte daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, ergenlik çağı erkeklerde ve üreme çağındaki erkeklerde diz üstü bilgisayar kullanımının skrotal ısı artışından kaçınmak için kısıtlanması düşünülebilir.

Çeviri:

Doç. Dr. M. Murad Başar

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Prof. Dr. Erol Özdiler



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Üroloji AD

Prof. Dr. Erol ÖZDİLER 1947 yılında Niğde’de doğdu. İlkokulu Nevşehir’in Gülşehir ilçesinde, ortaokulu Isparta’nın Şarkikaraağaç ilçesinde, liseyi Burdur ve Ankara Kurtuluş Lisesi’nde okudu. 1964-70 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde eğitim gördü. 1970-74 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kürsüsünde ihtisasını yaparak üroloji uzmanı oldu. 1975 yılında kısa dönem askerlik hizmetini Sarıcamış Askeri Hastanesi’nde yaptı. 1975-1978 yılları arası Ankara Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğinde başasistan olarak çalıştı. Dr. Özdiler 1.3.1978 – 31.8.1979 tarihleri arasında Berlin Hür Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğinde Prof. Dr. Alpay Kelâmi’nin yanında endoskopik cerrahi, renal transplantasyon, radikal operasyonlar ve özellikle androloji (infertilite ve androlojik ameliyatlar) konularında klinik ve deneysel çalışmalara katıldı. Erol Özdiler’in ürolojik ve androlojik formasyonunda Alpay Kelâmi’nin büyük katkısı olmuştur. Alpay hocanın yanında mikroskopik vazoapididimistomi’de yeni bir yöntemi deneysel olarak yapmış ve doçentlik tezi olarak takdim etmiştir. Alpay Kelâmi’nin ilk doçenti olmak onurunu taşımaktadır. Yine ondan öğrendiği androlojik girişimlerde kullanılan infrapubik kesiği (Kelâmi Kesiği) ve alloplastik spermatosel implantasyonunu Türkiye’de ilk defa çalıştığı kliniklerde uygulamıştır.

Erol Özdiler 16 Nisan 1980’de Üroloji doçenti oldu. 1981’de Doç. Dr. Demokan Erol’un daveti ile Hacettepe Tıp Fakültesi’nde Small Carrion penis protezini infrapubik kesi ile diabetli bir hastaya implante etti. Bu Ankara Üniversitelerinde ürologların yaptığı ilk penis protezi implantasyonudur. Ekim 1982’ye kadar Ankara Tıp Fakültesi Üroloji Kürsüsünde doçent olarak çalışan Erol Özdiler YÖK Kanununun yürürlüğe girmesinden 6 gün önce 1.11.1982’de naklen İstanbul SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Üroloji Klinik Şefliğine atandı. Bir yıl sonra 2. üroloji kliniğini kurdu. 1983-1991 yılları arasında şefliğini yaptığı üroloji kliniğinde üro-onkoloji, çocuk ürolojisi,

androloji, endoüroloji gibi birimler oluşturarak alt grupların gelişmesine yol açtı. Yine aynı yıllar arasında ki 1980 ihtilalinin sonrasında üniversitelerin dergi çıkaramadığı dönemde düzenli olarak yayınlanan Okmeydanı Tıp Bülteninin editörlüğünü yaptı. Bu bültende üniversiteden birçok öğretim üyesinin makalesi yayınlanma şansını bulmuştur.

1984-1991 yılları arası Türk Üroloji Derneği yönetim kurulu üyeliği yapan Erol Özdiler Türk Üroloji derneğinin ve kongrelerinin gelişmesine ve bugünkü duruma gelmesine de katkıda bulunmuştur. 1985 de yapılan Türk Üroloji kongresinde alloplastik spermatosel implantasyon sonuçlarını, 1992 de Kelâmi Sendromu vakalarını yayınladı. Bu yayınlar ülkemizdeki ilk bildirilerdir. Yine ilk defa 1985 de Androloji kitabını yazdı. Androloji kitabı zamanın Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanı Doç. Dr. Mustafa Kalemli ile beraber yazıldı ve bakanlık basımevinde basılıp SSK hastanelerine dağıtıldı.

Ankara Tıp Fakültesindeki Hocalarının daveti üzerine akademik çalışma hayatını özleyen Dr. Erol Özdiler çok sevdiği kliniğinden ve İstanbul’dan ayrılarak Eylül 1991’de öğretim üyeliğine geri döndü. Doçentlikten 12 yıl sonra mart 1992 de Profesör ünvanını aldı. 1992-2000 yılları arası Tıp Fakültesi yönetim kurulu üyeliği yaptı. 2000 yılında “Klinik Androloji” kitabının editörlüğünü yaparak bu konuda çalışan kırka yakın genç meslektaşın bölüm yazarlığı ile katkısını sağladı. 25 Eylül 2000’de Ankara Tıp Fakültesi dekan yardımcısı görevine atandı.

Şimdiye kadar yayınlanmış 5 kitabı, 2 kitap bölümü, türkçe ve yabancı dilde 102 tane bilimsel yayını ve 90 tane kongre tebliği olan Özdiler’in özel ilgi alanı “Erkek genital sistem cerrahisi”dir. Bu konunun androlojiyi de kapsadığı ve Alpay Kelâmi’nin de böyle düşündüğü inancı Erol Özdiler’in uygulamalarında görülebilir.

7 yıldır Türk Kanser Savaş Kurumu yönetim kurulu üyeliği de yapan Erol Özdiler evli ve 2 kız babasıdır.

Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu

Dr. İbrahim Oğuzülgen, Doç. Dr. Levent Peşkiricioğlu
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Giriş

Son yıllarda ortalama yaşam süresinin artması ve erektil disfonksiyon için etkin tedavilerin geliştirilmesi, orta ve ileri yaş popülasyonunda cinsel davranışlar ve cinsel problemlere olan ilgiyi oldukça arttırmıştır. Erkek cinsel disfonksiyonu için yerleşmiş tanımlar, epidemiyolojik veriler, tanı yöntemleri ve tedaviler olmasına karşın kadın cinsel disfonksiyonu (KCİB) konusunda çalışmalar henüz gelişme sürecindedir. Bu ilerlemeler gelişmiş ülkelerde hastaların cinsel problemleri nedeniyle doktora başvuru oranlarını arttırmıştır. Berman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cinsel yakınmaları bulunan kadınların % 42'si doktora başvururken, bu konuda yardım almayanların % 54'ü aslında bunu istediklerini belirtmişlerdir (1). Türkiye'den de örneklemenin yapıldığı çok uluslu, 27.500 erkek ve kadının katıldığı bir seride çalışmaya katılan kadınların % 49'unun hayatları boyunca en az bir cinsel problemle karşılaşmalarına rağmen ancak % 18.8'nin tıbbi yardım için başvurdukları ve % 39'unun problemlerini sadece partnerleriyle paylaştıkları, % 16'sının magazin dergileri, telefonla bilgilendirme hatları ve internetten bilgilenmeye çalıştıkları ortaya konmuştur (2).

Dünya Sağlık Örgütü, cinsel disfonksiyonu, "farklı nedenlere bağlı olarak, kişinin istediği halde cinsel ilişkiye girememesi" olarak tanımlamıştır (3). KCİB, bir çok biyolojik, psikolojik, tıbbi, kişisel ve sosyal yönleri olan çok yönlü bir durum olarak ele alınmaktadır (4). International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunction raporuna göre KCİB, cinsel istek bozukluğu, cinsel uyarılma bozukluğu, orgazm bozukluğu, cinsel ağrı bozuklukları (daha sonra disparoni, vajinismus ve ilişkiler harici ağrı olarak ayrılmıştır) sınıflandırılmıştır (5).

Literatürde Avrupa ülkeleri için sayılı prevalans araştırması bulunmaktadır. Barun ve arkadaşlarının 3145 cinsel olarak aktif kadında yaptıkları çalışmalarında KCİB prevalansı, % 31.1 olarak bulunmuştur (6). Avusturya'da yapı-

lan başka bir çalışmada ise % 22 oranında, cinsel istek bozukluğu, % 35 oranında uyarılma bozukluğu, % 39 oranında orgazm problemi ve % 12.8 oranında ağrı bozuklukları saptanmıştır (7). Amerika Birleşik Devletleri'nde 18-59 yaşları arasında 1749 kadın ve 1410 erkeğin dahil edildiği çalışmada cinsel disfonksiyonun kadınlarda erkeklerle oranla daha sık görüldüğü (% 43'e karşı % 31) bulunmuştur (8). On ayrı Asya ülkesini kapsayan 3350 kişinin katıldığı anket çalışmasında cinsel istekte azalma, lubrikasyon zorlukları ve orgazm problemleri sırasıyla % 27, % 24 ve % 23 oranında saptanmıştır (9). Ülkemizde, Çayan ve arkadaşları tarafından yaşlara göre yapılan prevalans çalışmasında KCİB görülme sıklığı 18-27 yaş arası % 21.7, 28-37 yaş arası % 25.5, 38-47 yaş arası % 53.5, 48-57 yaş arası % 65.9 ve 58-67 yaş arası % 92.9 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada risk faktörleri irdelendiğinde sigara, evlenme yaşı, geçirilmiş pelvik cerrahi ve doğum kontrol yöntemleri, KCİB için risk olarak bulunmazken, yaş, düşük eğitim düzeyi, işsizlik, kronik hastalık, multiparite ve menopoz risk açısından anlamlı bulunmuştur (10).

Etiyopatogenez

KCİB'nun etiyopatogenezini üzerine yapılan, yer yer birbiri ile çelişen çok sayıda çalışma vardır. Bunların çoğu hormonal dengeler üzerinedir. Östrojenin KCİB üzerine etkisi tartışmalıdır. Masters, menopozla birlikte cinsel fonksiyonun bozulduğunu belirterek, klitoris reaksiyon zamanındaki gecikme, vajinal lubrikasyon ve kanlanmadaki azalma ve orgazmik kontraksiyonların süresindeki azalmayı, östrojen seviyelerinin düşmesine bağlamıştır (11). Sistemik östrojen replasman tedavisi ile bu parametrelerde düzelme görülmesine karşın cinsel fonksiyondaki subjektif düzelmelerin bu sonuçlarla korele olmadığı gösterilmiştir (12,13). Ayrıca sistemik östrojen tedavisinin tek başına cinsel disfonksiyonu tedavi etmede yeterli olmadığını gösteren birçok çalışma vardır (14).

Androjen eksikliği, klinik olarak kendini iyi hissetme duygusunda azalma, açıklanamayan kalıcı yorgunluk, libido azalması ve cinsel memnuniyetsizlik gibi belirtilerle kendisini göstermektedir. Kadınlarda androjen yetersizliği sendromu son zamanlarda tanımlanmıştır ve postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre daha sık görülmektedir. Buna neden olarak hipopituitarizm, Addison hastalığı, kortikosteroid tedavisi, ovariyan yetmezlik veya ooferektomi, oral östrojen replasmanı, oral kontraseptifler ve idiopatik nedenler gösterilmektedir (14). Buna karşın, Nyunt ve arkadaşları ise androjen düzeylerinin libido kaybı ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir (15).

Diabetes Mellitus, etyolojik faktörler arasında gösterilmektedir. Yetmişiki genç diabetik kadında yapılan çalışmada libido kaybı, % 77, klitoral duyarlılık azalması, % 62.5, vajinal kuruluk, % 37.5, vajinal rahatsızlık, % 41.6 ve orgazm bozukluğu, % 49 oranında saptanmıştır (16). Diyabetik kadınlarda yapılan bir başka çalışmada ise Tip I Diabetin Tip II'ye göre KCİB'na anlamlı olarak daha fazla neden olduğu saptanmıştır (% 71'ye karşı % 42). Ancak cinsel disfonksiyona neden olabilecek diabete özgün bir faktör gösterilememiştir (17).

Erkekteki erektile disfonksiyonun KCİB için bir etyolojik faktör olabileceği gösterilmiştir. Partnerlerinde erektile disfonksiyon saptanan kadınların, partnerlerinde erektile disfonksiyon bulunmayan kadınlarla karşılaştırıldığı çalışmada cinsel istek açısından fark bulunmazken uyarılma bozukluğu, lubrikasyon bozukluğu, orgazm problemi, tatminsizlik ve ağrı parametreleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Erektile disfonksiyonu tedavi edilen hastaların eşlerinde cinsel istekte bir değişiklik saptanmazken, diğer parametrelerde belirgin düzelme gösterilmiştir (18).

Ürojenekolojik problemlerin KCİB ile ilişkisini gösteren çalışmalar da vardır. Üriner inkontinansı, rekürren veya kalıcı alt üriner sistem semptomları bulunan kadınlarda cinsel istek azlığı, uyarılma bozukluğu, vajinal duyarlılıkta azalma veya kayıp, vajinal lubrikasyonda azalma, orgazm bozukluğu, anorgazmi ve ağrı varlığı gösterilmiştir (4).

Tanı

Kültürel, etnik değişiklikler ve yaş, hastaların problemlerini doktora açıklamasında önemli farklılık yaratmaktadır. Birçok kadın cinsel problemlerini sorulmadan gönüllü olarak doktorlara anlatamamaktadır. Bu açıdan doktorların

hastalardan bu yükü alıp toplumdaki cinsel problemler ve ya hastalıklarla ilişkisi hakkında bilgilendirici ve hastaya sorunlarını anlatmaya teşvik edici bir tutum içinde olmaları önemlidir (19). Hastanın medikal, cerrahi, obstetrik, jinekolojik, psikiyatrik, cinsel ve sosyal öyküsü alınmalıdır. Hastanın geçmiş cinsel deneyimleri, konuyla ilgili bilgisi değerlendirilmelidir. Sigara kullanımı, alkol ve ilaç bağımlılığı sorgulanmalıdır. Depresyon, anksiyete gibi cinsel disfonksiyon açısından ayırıcı tanı gerektiren durumlar değerlendirilmelidir. Nörolojik veya kardiyovasküler hastalıklar, cerrahi doğum, epizyotomi, endometriyozis, enfeksiyon, prolapsus, üriner inkontinans varlığı pelvik travma veya yaralanma öyküsü araştırılmalıdır (20,21). Pelvik cerrahinin cinsel fonksiyon üzerine etkisi tartışmalıdır.

Bazı ilaçlar, (örneğin; beta blokerler, alfa blokerler, trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin reuptake inhibitörleri, antiepileptikler, oral kontraseptifler, antiandrojenler, antiöstrojenler ve östrojenler) cinsel disfonksiyona neden olabileceği için, ilaç kullanımı detaylı sorgulanmalıdır (22,23).

KCİB yakınması olan hastaların değerlendirilmesinde psikolojik değerlendirme önemli bir noktadır. Hastaların ilişkileriyle ilgili sorunlar, stres faktörü olabilecek durumlar tanımlanmalıdır. Mevcut cinsel problemlerin temeli olabilecek geçirilmiş travmatik ilişkiler ve cinsel istismarlar hastaları huzursuz etmeden sorgulanmalıdır. Depresyon, anksiyete, anoreksiya gibi psikiyatrik sorunlar irdelenmeli ve medikasyonla birlikte gerekirse psikoterapi düşünülmelidir (14).

KCİB değerlendirmesinde önemli bir basamak hastaların cinsel davranışlarını ve cinsel problemlerini değerlendirmek için kullanılan günlükler ve anketlerdir. The Food and Drug Administration (FDA) 2000 yılı kılavuzunda, değerlendirmede birincil olarak günlükleri ve ikincil olarak anketleri önermektedir. Bununla birlikte Stanley ve arkadaşları günlükün erkek cinsel disfonksiyonu değerlendirmesi açısından yeterli olabileceği ancak KCİB değerlendirilmesinde psikometrik teori ışığında anketlerin günlüklerle göre daha duyarlı ve güvenilir olduğunu öne sürmüşlerdir (24). Brief Index of Sexual Function, Sexual Distress Scale, German Female Sexual Dysfunction Questionnaire gibi çeşitli anketler bulunmasına karşın bugün en yaygın kullanılan KCİB değerlendirme anketi Female Sexual Function Index (FSFI)'tir (10,25,26). FSFI kullanımı kolay olması, göreceli olarak kısa olması, çok boyutlu olması ve

uyarılma, orgazm, cinsel istek bozuklukları için Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (DSM-IV) temelli geçerliliği olması nedeniyle konuyla ilgili çalışmalarda en çok kullanılan skaladır (27-29).

Cinsel disfonksiyon nedeniyle değerlendirilen kadınların dış genital organlarının muayenesi özellikle ağrı sorunu olanlarda oldukça önem taşımaktadır. Vulvadinyası bulunan kadınların sağlıklı bireylere göre FSFI skorları anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Vulvadinyanın iki majör alt tipi olarak vulvar vestibulit ve disestetik vulvadinya tanımlanmıştır (30). Hastaların klitorisleri ve vestibüler glandları değerlendirilmeli, pelvik duvar kasları hakkında bilgi sahibi olunmalıdır. Levator kasları, kasılma, pelvik organlar hassasiyet açısından değerlendirilmelidir (14).

KCİB değerlendirilmesinde spesifik tanı yöntemlerinden Doppler ultrasonografi, vajinal Ph ölçümleri, duysal algılama testleri çok yaygın kullanılmamasına, maliyetleri yüksek olmasına ve bazı yazarlar tarafından tanı için gereksiz bulunmasına rağmen tanısıl önemlerini araştıran çalışmalar vardır. Erol ve arkadaşları diabetli kadınlarda biyotesiyometri ile ölçülen somatik duysal algılamanın sağlıklı kadınlara oranla belirgin olarak düşük olduğunu göstermişlerdir (31). Hormonal yetmezlik, menopoza düşülen hastalarda FSH, östradiol, LH'ü içeren hormon profili, androjen yetmezliği düşünülen hastalarda (Testosteron ?, DHEA ?) DHEA-S, trioid disfonksiyonu açısından TSH tanıda değerli olabilir.

Tedavi

Tedavide öncelikle hasta ve partnerin konuyla ilgili bilgilendirilmesi ve eğitimi, tedaviden hekimin beklentileri ortaya konulmalıdır. Davranışsal ve ilaç dışı tedaviler ile başarılı sonuçlar alınmış olmasına rağmen sonuçlar kontrollü değildir ve bu kazanımlar uzun sürmemektedir. Cinsel disfonksiyon tedavisinde hipnoz ve ego-durum tedavisinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (33). Hastalara, konuyla ilgili kitap ve yayınları okumaları önerilerek durumun sadece kendilerine özgü olmadığı bilinci verilmelidir. Tedaviye KCİB'na neden olabilecek bilinen risk faktörlerinin belirlenmesi (hipertansiyon, DM, ilaçlar vb.) ve kontrol altına alınmasıyla başlanmalıdır (32).

Tedavide klitoral vakum cihazları (ör: Eros TM , Urometrics Inc., A.B.D.), ilaç tedavisi dışında kullanılan ancak çok yaygın olmayan bir seçenektir. Serviks kanseri nede-

niyle tedavi görmüş ve cinsel disfonksiyonu olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada bu cihaz ile tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir (34).

Disparoni ve vajinal kuruluk durumunda topikal lubrikanlar ve vajinal nemlendiriciler kullanılabilir. Antidepresan kullanımına bağlı libido ve uyarılma bozukluklarında, kullanılan antidepresanın değiştirilmesi hastanın antidepresana adaptasyonunun beklenmesi veya ilaç dozunun etkin minimal doza indirilmesi tedavi seçenekleri arasındadır. Selektif serotonin reuptake inhibitörlerine bağlı cinsel disfonksiyonda sildenafil tedavisinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (14).

Östrojen replasman tedavisi, postmenopozal kadınlardaki KCİB tedavisinde semptomları düzeltmede tek başına yeterli görünmemektedir. Ayrıca bioaktif testosteron seviyelerini düşürerek potansiyel bir androjen yetmezliğini tetikleyebilirler. Böyle durumlarda sistemik östrojen tedavisinin yerine östrojen içeren lokal ajanlar kullanılmalı veya sistemik östrojen tedavisine androjenler eklenmelidir (35).

Androjen replasmanının kadınlarda kullanımı tartışmalıdır. Androjen replasmanı ile cinsel istek bozukluğunda düzelme gösterilmesine rağmen uzun dönem etkileri konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Androjen yetmezliği sendromu belirtilerine sahip ve serbest testosteron seviyeleri düşük bulunan hastalarda androjen replasmanı düşünülebilir. Androjen tedavisi FDA tarafından onaylanmamıştır. Tedavi yakın takip altında yapılmalıdır. Akne, hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi, ses kalınlaşması ve klitoral hipertrofi dikkatli olunması gereken yan etkilerdir (36).

Kadın cinsel uyarılma bozukluğunun medikal tedavisinde kullanılan ajanlar (L-Arjinin, zestra, l-arjinin+yohimbin, alprostadil, avlimil, sildenafil) geniş bir ilgi alanı bulmuş ancak KCİB için güvenilirliği ve etkisi kanıtlanmamıştır. Bu ilaçların bir çoğu lokal kan akımını arttırmaya yöneliktir. Ancak artmış kan akımı, lubrikasyon ve genital dolgunlaşmada artışa neden olmasına rağmen, subjektif uyarılmayı belirgin olarak etkilememektedir (14).

Orgazm bozukluklarının tedavisi, en çok zorluk yaşanan konudur. Sorunun primer mi yoksa sekonder mi olduğu önem taşımaktadır. Primer anorgazmi, tedavisi en zor bozukluk olup çoğunlukla seks terapisi gerektirmektedir. Pelvik duvar kaslarındaki gevşeklik ve güçsüzlük etyolojide bir neden olabilir. Tedavide pelvik kas egzersizleri veya biofeedback yararlı olabilir. Hormon eksikliği olan has-

talarda östrojen veya androjen replasman tedavisi düşünülmelidir. Bazı hastaların vakum cihazı terapisi veya zestrardan fayda gördüğü bildirilmiştir (14).

Cinsel ağrı bozukluklarında bilişsel davranış terapileri ve eş terapileri tedavide önemli rol oynamaktadır. Ağrıya neden olabilecek fizyolojik neden saptanabilirse tedavi edilmelidir.

Erkek cinsel fonksiyon bozukluğu oral tedavisinin pazardaki yerinin son on yılda önemli bir oranda artmıştır. Popülasyonun yarısının kadın olması nedeniyle araştırmacılar, medya ve ilaç endüstrisi bu denli geniş bir hasta grubunu etkileyen ve ilaç pazarında oldukça önemli bir po-

tansiyel vadeden yeni bir ufka yani Kadın Cinsel Disfonksiyonunun yönelmiştir. 2004'de erektil disfonksiyon tedavisi için belirtilen resmi rakamın 2.7 milyar Dolar ve Proctor and Gamble firmasının FDA onayı alamamış testosteron yaması reklam giderleri için ayırdığı fonun 100 milyon Dolar olduğu göz önüne alınırsa, KCİB alanındaki gelişmelerin önünün ne kadar açık olduğu hakkında fikir sahibi olabiliriz (37,38). KCİB'nun karanlık yüzü dünyada andrologların çalışmaları ile yavaş yavaş aydınlığa çıkmaktadır ancak epidemiyoloji, tanı yöntemleri ve özellikle tedavi açısından daha çok sayıda geniş serili, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

- Berman L, Berman J, Felder S, et al. Seeking help for sexual function complaints: what gynecologists need to know about the female patient's experience. *Fertil Steril* 2003;79:572-576.
- Moreira ED Jr, Brock G, Glasser DB, Nicolosi A, Laumann EO, Paik A, Wang T, Gingell C; GSSAB Investigators' Group. Help-seeking behaviour for sexual problems: the global study of sexual attitudes and behaviors. *Int J Clin Pract*. 2005 Jan;59(1):6-16.
- Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, Goldstein I, Graziottin A, Heiman J, Laan E, Leiblum S, Padma-Nathan H, Rosen R, Segraves K, Segraves RT, Shabsigh R, Sipski M, Wagner G, Whipple B. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol*. 2000 Mar;163(3):888-93.
- Salonia A, Zanni G, Briganti A, Fabbri F, Rigatti P and Montorsi F. The role of the urologist in the management of female sexual dysfunctions. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 389-393.
- Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, Goldstein I, Graziottin A, Heiman J, Laan E, Leiblum S, Padma-Nathan H, Rosen R, Segraves K, Segraves RT, Shabsigh R, Sipski M, Wagner G, Whipple B. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol*. 2000 Mar;163(3):888-93.
- Braun M., Korda B., Sommer F., Engelmann. UH. Prevalence and therapy necessity of sexual dysfunction (FSD), a different look at the epidemiology of female sexual disorders: results of the "Cologne 20000 men survey". *J Urol* 2004; 171 (supplement):A888.
- Ponholzer A, Roehlich M, Racz U, Temml C, Madersbacher S. Female sexual dysfunction in a healthy Austrian cohort: Prevalence and risk factors. *Eur Urol* 2005; 47: 366-375.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States; prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-544.
- Nicolosi A, Glasser DB, Kim SC, Marumo K, Laumann EO; GSSAB Investigators' Group. Sexual behaviour and dysfunction and help-seeking patterns in adults aged 40-80 years in the urban population of Asian countries. *BJU Int*. 2005 Mar;95(4):609-14.
- Cayan S., Akbay E., Bozlu M., Canbolat B., Acar D., Ulusoy E. The prevalence of female dysfunction and potential risk factors that may impair sexual function in Turkish women. *Urol Int*. 2004; 72(1): 52-7.
- Masters EH, Johnson VE. *Human Sexual Response*. Boston: Little, Brown; 1966.
- Semimons JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA* 1982;248:445-448.
- Berman JR, Berman LA, Werbin TJ, et al. Clinical evaluation of female sexual function: effects of age and estrogen status on subjective and physiologic sexual responses. *Int J Impotence Res* 1999;11:31-38.
- Pauls RN, Kleeman SD, Karram MM. *Female Sexual Dysfunction: Principles of Diagnosis and Therapy*. *Obstet Gynecol Surv*. 2005 Mar;60(3):196-205.
- Nyunt A, Stephen G, Gibbin J, Durgan L, Fielding AM, Wheeler M, Price DE. Androgen status in healthy premenopausal women with loss of libido. *J Sex Marital Ther*. 2005 Jan-Feb;31(1):73-80.
- Erol B, Tefekli A, Ozbey I, Salman F, dincag N., Kadioglu A., Tellaloglu S. Sexual dysfunction in type II diabetic patients: a comparative study. *J Sex Marital Ther*. 2002; 28 suppl 1: 55-62.
- Doruk H, Akbay E, Cayan S, Akbay E, Bozlu M, Acar D. Effect of diabetes mellitus on female sexual function and risk factors. *Arch Androl*. 2005 Jan-Feb;51(1):1-6.
- Cayan S, Bozlu M, Canpolat B, Akbay E. The assessment of sexual functions in women with male partners complaining of erectile dysfunction: does treatment of male sexual dysfunction improve female partner's sexual functions? *J Sex Marital Ther*. 2004 Oct-Dec;30(5):333-41.
- Clayton AH. Recognition and assessment of sexual dysfunction associated with depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 3):5-9.
- Sipski ML, Alexander CJ, Rosen RC. Sexual response in women with spinal cord injuries: Implications for our understanding of the able-bodied. *J Sex Marital Ther* 1999;25:11-22.
- Berman JB, Berman L, Goldstein I. Female sexual dysfunction: incidence, pathophysiology, evaluation and treatment options. *Urology* 1999;54:385-391.
- Thomas DR. Medications and sexual function. *Clin Geriatr Med* 2003;19:553-562.
- Mandal S, Goldstein I, Berman JR. Clinical evaluation of female sexual dysfunction: new diagnostic and treatment strategies. *Prim Psychiatry* 2001;8:54-59.
- Althof SE, Rosen RC, DeRogatis L, Corty E, Quirk F, Symonds T. Outcome measurement in female sexual dysfunction clinical trials: review and recommendations. *J Sex Marital Ther*. 2005 Mar-Apr;31(2):153-66.
- Meston CM, Derogatis LR. Validated instruments for assessing female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2002;28(suppl):155-164.
- Derogatis LR, Rosen R, Leiblum S, et al. The Female Sexual Distress Scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *J Sex Marital Ther* 2002;28:317-330.
- Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther*. 2005 Jan-Feb;31(1):1-20.
- Meston CM. Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Marital Ther* 2003;29:39-46.
- Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, Ferguson D, D'Agostino R Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000 Apr-Jun;26(2):191-208.
- Masheb RM, Lozano-Blanco C, Kohorn EI, Minkin MJ and Kerns RD. Assessing Sexual function and Dyspareunia with female sexual function index (FSFI) in women with vulvodynia. *J Sex Mar Ther* 2004; 30: 315-324.

31. Erol B, Tefekli A, Sanli O, Ziyilan O, Armagan A, Kendirci M, Ersayar D, Kadioglu A. Does sexual dysfunction correlate with deterioration of somatic sensory system in diabetic women? *Int J Impot Res* 2003; 15: 198-202
32. Walton B, Thorton T. Female sexual dysfunction. *Curr Women's Health Rep* 2003;3:319-326.
33. Lemke W. Utilizing hypnosis and ego-state therapy to facilitate healthy adaptive differentiation in the treatment of sexual disorders. *Am J Clin Hypn*. 2005 Jan;47(3):179-89.
34. Schroder M, Mell LK, Hurteau JA, Collins YC, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Small W Jr, Mundt AJ. Clitoral therapy device for treatment of sexual dysfunction in irradiated cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 15;61(4):1078-86.
35. Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, et al. 17 beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 2000;7:156-161.
36. Davis S. Androgens and female sexuality. *J Gend Specif Med* 2000;3:36-40.
37. Moynihan R. The marketing of a disease: female sexual dysfunction. *BMJ*. 2005 Jan 22;330(7484):192-4.
38. Wyllie MG. The hunt for pink Viagra. *BJU Int*. 2005 Jan;95(1):181-2.

Kronik vulvar ağrı

Doç. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Kronik vulvar ağrı binlerce kadın için ve bir çok kere onların eş ve yakın çevresi için can sıkıcı ve yaşamdan bezdiren bir sorun, aynı zamanda sağlık kurumlarına karşı güveni sarsan ciddi bir sağlık problemidir. 18 yaş üstü kadının toplumunda % 10'dan % 28'e değişen oldukça yüksek oranlarda rapor edilmektedir. Bu yazıda konunun güncel tanımlama ve sınıflaması, değerlendirme yöntemleri ve tedavi seçenekleri ele alınacaktır.

Tanımlama

1. Bu durumu açıklayacak görünür bir bulgu yada özel, klinik olarak tanımlanan nörolojik bir rahatsızlığın yokluğunda, en sık yanma tarzında ağrı şeklinde tanımlanan vulvar rahatsızlık hissi.
2. Kandidiyazis, herpes ve benzeri enfeksiyonlar; liken planus, immünobülloz bozukluk ve benzeri inflamasyonlar; Paget, skuamoz hücreli karsinom gibi neoplaziler yada herpetik nöralji, spinal sinir basıları gibi nörolojik bozukluklar neden olmamalıdır.
3. Ağrının yeri temel alınarak yapılan sınıflamada:
 - a. yaygın - tüm vulvanın tutulumu: uyarılmış (seksüel, nonseksüel yada her ikisi) - uyarılmamış - mikst (uyarılmış ve uyarılmamış)
 - b. lokalize - vulvanın bir kısmının tutulumu (örneğin vestibulodinia, klitorodinia, hemivulya ve benzerleri: uyarılmış (seksüel, nonseksüel yada her ikisi) - uyarılmamış- mikst (uyarılmış ve uyarılmamış)
 - c. vestibulitis – inflamasyonu olmayanlar çıkarılmalıdır: uyarılmış vestibulodinia'nın yerine konmuştur – elbise basısı, tampon konulması, pamuk uçlu aplikatör basısı ve benzerleri ile vajinal girişte rahatsızlık hissi (introital dispareni)
4. Başlangıcına göre sınıflandırıldığında
 - a. primer dispareni – ilk introital seksüel deneyimle başlayan ağrı
 - b. sekonder dispareni – ağrısız seksüel ilişkili belli bir dönemi takiben introital seksüel deneyimle ağrı

Etyoloji

Embriyolojik anormalliklerden üriner oksalat atımına, genetik yada immün faktörlerden hormonal faktörlere, inflamatuvar - enfektif patolojilerden nöropatik değişikliklere kadar oldukça geniş bir dağılımda ve bir çok kere birden fazla nedenin bir arada bulunduğu rapor edilmiştir.

Değerlendirme

Hikaye

1. Obstetrik, jinekolojik ve cerrahiye içeren medikal durumlar.
2. Barsak ve mesane fonksiyonları.
3. Geçirilmiş mantarla ilgili sorunlar ve/veya üriner trakt enfeksiyonları.
4. Bel kalça ağrısı ve/veya travması.
 - a. Ağrı
 - i. Ağrı nerededir? Ağrıyı tanımla. Ağrı vajina girişinde penil kontakt ile mi, kısmi penil penetrasyon, ful penetrasyon, birazcık itme yada derin itme, ejakülasyonla, penisin çıkmasından sonra yada takip eden işemede mi duyulmakta.
 - ii. sizde ya da seksüel partnerinizde penisin girişi sırasında gerilim oluyor mu?
 - iii. En son ağrınız ne kadar sürmüştü? Dokunmak ağrınıza neden olur mu? Bir bisiklete bindiğinizde yada sıkı bir giysi giydiğinizde acı olur mu? Ağrı olmaksızın tampon kullanabiliyor musun?
 - b. Pelvik döşeme gerilimi
 - i. Seksüel ilişki sırasında pelvik döşemedeki gerilim hissini tanımlayabilir misiniz?
 - ii. Diğer nonseksüel durumlarda pelvik döşeme gerilimini hissediyor musunuz?
 - c. Uyarılma: ilişkiye kalkıştığınızda subjektif olarak uyarılmanızı nasıl hissediyorsunuz? Vajinanızın kayganlığını nasıl buluyorsunuz? Kuruluk hissi yaşadınız mı?
 - d. Yakınmanın sonucu
 - i. Seksüel ilişki süresince ağrınız olduğunda ne yapı-

yorsunuz? Devam mı ediyorsunuz yoksa duruyor musunuz?

- ii. İlişki sırasında hareketsiz mi kalırsınız? Yoksa çabalar mısınız?
- iii. Seksüel ilişki sonrası dinlenmede duyduğunuz ağrının sonucudur?
- e. Önceki biyomedikal uygulamalar
 - i. Ağrınız ne zaman ve nasıl başladı?
 - ii. Değerlendirmek için hangi testler yapıldı?
 - iii. Hangi tedavileri aldınız?
- f. Orgazmik fonksiyon
 - i. Şimdi orgazm oluyor musun? klitoral uyarı, vajinal uyarı veya her ikisi ile de orgazm oluyor musun?
 - ii. Eğer orgazm oluyorsan kalitesinde veya orgazma ulaşma kolaylığında bir değişiklik var mı?
 - iii. Eğer orgazm olamıyorsan, hayatının her döneminde böyle miydin?

Fizik muayene

1. Postural değerlendirme, pelvik pozisyonlar ve mobilite
2. Visseral değerlendirme, abdominal tonus ve mobilite
3. Pelvik bağlantıları ile birlikte kas yapısının özel değerlendirmesi; kronik pelvik ağrı sendromunda iliopsoas, piriformis, obturator internus, pubococcygeus, abdominals ve quadratus lumborum en sık tutulan kaslardır.
4. Perine/vajina/ön pelvis (iç yada dış);
 - a. perine: skar ve deri durumu not edilir
 - b. introitus: ödem-eritem-perineal badi'nin tonus ve pozisyonu-palpasyonla ağrı
 - c. pelvik döşeme: istirahat tonusu-aktif hareketin sınırları, kasılma ve gevşemenin etkinliği-kasılmanın derecesi, kitle oluşturabilme yeteneği-palpasyonla ağrı
 - d. ürogenital tonus: mesane-üretra-barsaklar-uterus
- e. fasial tonus: levatorun fasial hattı, pelvik fasia hattı
5. Anüs, sfinkterler, arka pelvis
 - a. anüs: ödem-eritem-tonus-palpasyonla ağrı-hemoroïd varlığı
 - b. sfinkterler: istirahat tonusu-aktif hareketin sınırları, kasılma ve gevşemenin etkinliği
 - c. puborektal: istirahat tonusu-aktif hareketin sınırları, kasılma ve gevşemenin etkinliği
 - d. koksigeus/sakrosipinöz ligament/obturator internus/is-kial çıkıntı: istirahat tonusu-konjesyon-palpasyonla ağrı

Tedavi

Kronik vulvar ağrıda her hastaya standart bir tedavi önermek yerine hastadan hastaya değişebilecek bir çok tedavi seçeneği düşünülmelidir. Bir çok kere ağrının etyolojisi açık değildir ve tedavi semptomları hafifletmeye yöneliktir. Kronik pelvik ağrılı bir hastada tedavide en önemli adım tablonun kronik visseral ağrı sendromundan ayırt edilmesidir. Dikkat edilecek diğer bir husus, doktora başvuru öncesinde hastaların % 10-56'sının bir çok farklı non-medikal tedaviler kullanmış olması ve bunların tedavi başarısına olan olası olumsuz etkileridir. Mevcut tedavi uygulamaları; vulvar bakım, topikal - oral - enjektabl medikasyonlar, biyofıdbek, fizik tedavi, düşük okzalatl diyet ve kalsiyum suplementasyonu ve gerektiğinde cerrahi tedavilerdir. Akupunktur, hipnoterapi, nitroglicerine ve botulinum toksini kullanımı en yeni tedaviler olarak gündeme gelmiştir. Literatür incelendiğinde farklı hasta gruplarında % 25 den % 72'lere kadar değişen oranlarda tedaviye yanıt bildirilmiştir.

Tedavi seçenekleri:

1. Vulvar bakım; parfüm, kayganlaştırıcı, deterjan vs. iritanlardan kaçınılması, pamuklu iç çamaşır giyilmesi, su ile yıkayıp kuru tutulması.
2. Topikal ajanlar; lidokainli jeller, EMLA krem, östrojen, amitriptilin, baklofen ve bunların değişik kombinasyonlarını içeren kremler.
3. Oral ajanlar; antidepresanlar (amitriptilin – nortriptilin gibi trisiklik ve venlafaksin gibi SSRI), antikonvülzanlar (gabapentin, karbamezapim vs) ve tramadol
4. intralezyonal enjeksiyonlar; steroid, lokal anestezikler ve interferon alfa
5. biyofıdbek ve fizik tedavi; internal (vajinal ve rektal) ve eksternal yumuşak dokuların mobilizasyonu ve myofasial gevşetme; tetik noktalarına bası; visseral, ürogenital ve eklem manüplasyonları; elektrik uyarısı; egzersiz; aktif pelvik döşeme yeniden eğitimi; mesane ve barsak yeniden eğitimi; beslenme değişikliklerinin düzenlenmesi; ultrason ile tedavi; vajinal dilatasyon (evde) ve kayganlaştırıcıların kullanımı
6. cerrahi tedavi; lokal eksizyon, total vestibülektomi, perineoplasti ve pudendal sinir sıkışmasının giderilmesi.
7. kristalürinin önlenmesi; okzalattan düşük diyet, gerekiyorsa kalsiyum takviyesi ve bol sıvı alımı.
8. Çoklu tedaviler ve bunların seks terapisi ve/veya psikoterapi ile desteklenmesi.

Kaynaklar:

1. Hartmann D. Sex, Vulvar Pain, And Physical Therapy Combined Sections Meeting, New Orleans, LA, February 24-27, 2005
2. Haefner HK, Collins ME, Davis GD, Edwards L, Foster DC, Hartmann ED, Kaufman RH, Lynch PJ, Margesson LJ, Moyal-Barracco M, Piper CK, Reed BD, Stewart EG, Wilkinson EJ. The vulvodynia guideline. *J Lower Genital Tract Disease*. 2005; Vol 9,1:40-51.
3. Leppert P, Turner M. Vulvodynia: Toward Understanding a Pain Syndrome, Proceedings from the Workshop, April 14-15, 2003
4. Buttrick, C. Discordant Urination and Defecation in Symptoms of Pelvic Floor Dysfunction in Howard, F; Perry, CP; Carter, J and El-Minawi, H: *Pelvic Pain: Diagnosis and Management*. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins, 2000.
5. Guido, E. Effects of sympathetic therapy on chronic pain in peripheral neuropathy subjects. *AJPM* 2002; 12: 31-34.
6. Edwards L. Subsets of vulvodynia: overlapping characteristics. *J Reprod Med*. 2004 Nov;49(11):883-7
7. Innamaa A, Nunns D. The management of vulval pain syndromes. *Hosp Med*. 2005 Jan;66(1):23-6
8. Psychological difficulties within a group of patients with vulvodynia. Wylie K, Hallam-Jones R, Harrington C. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2004 Sep-Dec;25(3-4):257-65
9. Graziottin A. Sexual pain disorders: clinical approach. *Urodynamic*, 2004, 14; 105-111

Kadınlarda orgazmın kültürel ve psikososyal boyutu

Yard. Doç. Dr. Ümran Yeşiltepe Oskay

İstanbul Üniversitesi, Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği AD

GİRİŞ

Masters ve Johnson tarafından tanımlanan cinsel yanıt döngüsü uyarılma, plato, orgazm, çözülme olarak dört evreye ayrılmıştır. Orgazm evresi evreler arasında süre açısından en kısa ancak cinsel haz açısından en yoğun evredir. Bu evre erkekte ejakülasyon, kadında ise perine ve vagina etrafındaki kaslar ile vazokonjesyon sonucu büyüyen dokuların ritmik refleks kasılmaları ile karakterizedir. Orgazm bir çok araştırmacı tarafından tanımlanmıştır. Genel bir tanımla kadında orgazm, sonucunda bir mutluluk ve tatmin hissini vererek cinsel olarak indüklenen vazokonjesyonu çözen sıklıkla uterus ve anüs kontraksiyonları ve myotoni ile birlikte vajinayı saran pelvik çizgili kasların istemsiz, ritmik kontraksiyonlarının eşlik ettiği bilinç düzeyini değiştiren değişken, geçici ve en yüksek sınırdan yavaş bir zevk duyma halidir (1-6).

Kadında orgazm evresi tam bir cinsel doyumun önkoşulu ve psikoseksüel haz doruğuna ulaştıktan sonra ruhsal bir yaşantı olarak algılanan, haz geriliminin çözüldüğü evredir. Kadında psikoseksüel işlevin sağlıklı olup olmadığının ölçütü, onun orgazm yaşantısıdır. Kadın için orgazm, ruhsal ve bedensel etkileşimin önemli rol oynadığı içsel bir haz yaşantısıdır. Kadında orgazma erişme olgusu, kadına ruhsal ve cinsel doyum sağlayan, haz veren sevgiyi de içeren içsel değer yaşantısı biçimidir (4). Kadının orgazma ulaşabilmesi, birbirini tamamlayan ve etkileyen bazı koşulların yerine getirilmesine bağlıdır. Bunlar fizyolojik, psikolojik, sosyal ve kültürel koşullardır. Kadın orgazmı, erkeğe göre bu koşullardan daha çok olumlu ya da olumsuz yönde etkilenmektedir (4-7).

Bu makalenin amacı kadın orgazmını etkileyen kültürel ve psikososyal faktörleri incelemektir.

ORGAZMIN KÜLTÜREL BOYUTU

Cinsel ifade ve davranış insan yaşamının ayrılmaz bir

parçasıdır. Doğumdan ölüme kadar bir yaşam dürtüsü olarak süren insan cinsel davranışı tek bir biçime uymaz. İnsanlar cinsel dürtü, güç ve tercih ettikleri cinsel anlatım ve doyum açısından farklıdır. Bireyin toplum içindeki yaşam koşulları, içinde bulunduğu kültür ortamı, kadın yada erkek olması, yaşı, yaşamı boyunca cinsel deneyimlerini ne kadar geliştirdiği gibi etkenler de bu farkları belirler. Cinsellik kültürden kültüre değiştiği gibi zaman içinde aynı kültürde bireylere göre de değişir. Cinsellik de kültür içinde diğer her şey nasıl öğreniliyorsa öyle öğrenilir (8).

Kültürün Cinselliğe Etkisi

Bireyin cinsellikle ilgili gelişme ve değişimlerinde en önemli etken içinde yetiştiği kültürün cinselliğe bakış açısıdır. Kültürlerin cinselliğe bakış açıları birbirinden farklı olabildiği gibi aynı kültür içindeki yöresel farklılıklar da cinselliğe bakışı etkiler. Cinselliğe farklı bakışlar kadın cinselliğinin önemli bir boyutu olan orgazmı da etkilemektedir (4,6-8). Değişik kültürlerde cinselliğe bakışta farklılıklar 4 grupta incelenebilir (9):

Cinselliği bastıran kültürler: Cinsellik tabu olarak kabul edilir. Üreme amacı dışında cinsellik engellenir. Cinsellikten zevk alınması istenmez. Masturbasyon yapmak utanç verici ve kötüdür. Evlilik öncesi ilişki kesinlikle yasaklanır. Gençler cinsel bilgidan yoksun bırakılır.

Cinselliği kısıtlayan kültürler: Karşı cins arkadaşlıklarına hoş bakılmaz. Evlilik öncesi ilişki izni erkeklere verilmiştir. Cinselliğe yönelik davranışlar dikkatle izlenip denetlenir.

Cinselliğe izin veren kültürler: Cinsellik hoş görülmez ama göz önünde değilse ses çıkarılmaz. Evlilik öncesi ilişki normal karşılanabilir. Cinsel ilişkide bulunup bulunmama değil, hangi cinsel davranışın doğru olduğu tartışılır. Cinsellik insan yaşamının doğal bir parçası kabul edilir.

Cinselliği destekleyen kültürler: Cinselliğin öğrenildiği kültürlerdir. Cinsellik insan mutluluğunun bir parçası kabul edilir. Gelenekler, görenekler aracılığıyla gençlerin

cinsel becerileri geliştirilir. Erken cinsel deneyim olgunluk için gerekli görülür. (Güney pasifik'te Muria toplumu, Okyanusya toplumları (6-8).

Türkiye'de cinselliğe bakış kültürel çeşitlilik nedeniyle farklılıklar göstermektedir. Farklı yöreler ve farklı aile yapıları açısından ilk üç grup içerisinde yer almaktadır (9).

Kültürün Orgazma Etkisi

Kültür, bireyin cinselliğini şekillendirmede büyük rol oynar. Sosyal ve tarihsel faktörleri ile kültürün, bireyin cinsiyetini şekillendirmede ya da en azından şekillendirmeye çalışmada büyük bir rol oynadığı düşünülmektedir. Kültür ve toplumun kadın cinselliği üzerindeki en belirgin etkisi kadın orgazmının tanınmasıdır ve bu kadının cinsellikten zevk almasının kabullenilmesi demektir. Antropologlar, kadının da erkek gibi cinsel ilişkiden zevk almasının beklendiği kültürlerde kadınların daha kolay orgazm olabildiğini, cinselliğin konuşulmasının tabu sayıldığı kültürlerde ise kadının orgazm güçlüğü yaşadığını bildirmişlerdir. Kadınlar için cinsellikten zevk almayı teşvik eden ve cinsel ilişkiden zevk alınmasını bekleyen toplumlar arasında Yeni Gine'deki Mundugumor ve Manganian sayılabilir. Manganian kadınlarının partnerleri bir kez orgazm olurken kendilerinin iki ya da üç kez orgazm oldukları ve eş zamanlı orgazm için çabaladıkları düşünülmektedir. Partnerlerine çoklu orgazm yaşatamayan Manganian erkekleri fazla değer görmezler. Spektrumun diğer ucunda, kadının koitus-tan hiç zevk almaması gerektiğini ve kadın orgazmının olmadığını düşünen toplumlar vardır. Arapesh'ler böyle bir toplumdur ve dillerinde kadın orgazmının karşılığı bir sözcük bile yoktur. Benzer bir şekilde Yeni Gine'nin yüksek kesimlerinde yaşayan Sambia toplumunda da klitoris herhangi bir fonksiyonu veya görevi olmadığı düşünülür ve erkekler tarafından hiç değinilmez. Ayrıca erkekler kadın orgazmının varlığını inkar ederler (1,4-7).

Kadın Orgazmına Büyük Bir Kültürel Engel: Kadın Sünneti Kimi toplumlarda kadının zevk almasını engellemek, evlenene kadar bekareti korumak, evlilikte sadakati sağlamak için yapılan kadın sünneti kültürel bir gelenek haline gelmiştir. Bu uygulamanın sosyokültürel, geleneksel, dinsel ve totemik temellere dayandığı söylenmektedir. Kadınların Afrika'da ve Somali'de % 99'u, Etiyopya'da % 90'u, Sudan'da % 85'i, Mısır'da %97'i kadın sünneti olmuştur. Kadın sünnetinin kısa ve uzun dönem komplikasyonları oldukça fazladır. Sepsis, kanama, tetanoz, AİDS,

idrar retansiyonu ve duygusal travma gibi kısa dönem komplikasyonların yanı sıra uzun dönemde ciddi jinekolojik, obstetrik, psikolojik ve seksüel komplikasyonlar da sık görülür. Tamamen kültürel gelenek nedeniyle yapılan kadın sünneti uygulaması seksüel komplikasyonları nedeniyle kadın orgazmını da olumsuz yönde etkilemektedir (10,11).

ORGAZMI ETKİLEYEN PSİKOSOSYAL FAKTÖRLER

Kadın orgazmı, birbirini etkileyen ve tamamlayan fizyolojik, psikolojik sosyal ve kültürel bir çok faktörden etkilenmektedir. Psikososyal faktörlerin de bu konuda önemli rolleri vardır. Aşağıda orgazmı etkileyen psikososyal faktörler tartışılacaktır.

Beden imajı ve benlik saygısı: Olumlu beden imgesi ve benlik saygısının yüksek olması orgazmı olumlu yönde etkilemektedir. Orgazmik bozukluğu olan kadınlarda yetersizlik duyguları ve olumsuz beden imgesi daha sık görülmektedir (11,12).

Baba - kız ilişkisindeki olumsuzluklar: Çocuklukta babadan ayrı olma ve babanın kaybı, iletişim kuramayan, ihmalci, ilgisiz babaya sahip olma, baba-kız ilişkisinin tatmin edici olmaması da ilerdeki yıllarda orgazmı olumsuz yönde etkilemektedir (4,5,12).

Geleneksel kadın cinsel rol ve davranışının dışına çıkamama: Geleneksel kadın rolünü benimseyenlerde orgazm bozukluğu daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu kadınların çocuklukta ve ergenlikte cinsel deneyimleri sınırlandırılmış, cinsel davranışlarına topluma uygun katı kuralları konmuştur. Edilgenlik ve başkalarının istek ve gereksinimlerine yanıt verir olmaya yönlendirilmişlerdir. Ayrıca cinsellikle ilgili her türlü duygu ve davranış kontrol ederler, cinselliklerini sadece eşlerine yanıt vermekle sınırlarlar ve cinsellik hakkında konuşmaktan hoşlanmazlar. Cinsel istek duyup duymadıklarını, neleri uyarıcı bulduklarını, yeteri kadar uyarılıp uyarılmadıklarını söylemezler ve ön sevişme sırasında eşlerine çok az katılır veya hiç katılmazlar. Birleşme sırasında genellikle hareketsiz kalırlar, orgazm olup olmamaları, hatta cinsellikten haz almaları önemli değildir, istemedikleri halde cinsel birleşmeyi reddetmezler, ancak hazzını artıracak aktif katılımdan kaçınırlar. Geleneksel kadın cinsel rol ve davranışının, bu rolü benimseyen kadınlara getirdiği kısıtlamalar nedeniyle orgazm olumsuz yönde etkilenmektedir (1,4,5,7).

Edilgenlik, çekingenlik: Kadının ilişki sırasında isteklerini ortaya koyamaması, cinsel yönden ilgili, yanıt verici olduğunda eşinin rahatsız olması, cinsellikten aldığı zevki erkekten gizlemek zorunda hissetmesi, erkeğin ilişkiyi başlatıcı ve yönetici rolde olması ve kendine göre yönlendirmesi de kadının orgazm olmasını engellemektedir (4).

Kadının evlilik ilişkileri: Çiftin genel ilişkisindeki sorunlar ve çiftin ilişkisinin kalitesi, kadının; evlilikte yaşadığı denge, mutluluk ve doyum, eşine duyduğu duygusal yakınlık, eşyle cinsel uyumu, eşinin sağlık sorunları orgazmını olumlu yada olumsuz etkileyecek önemli durumlardır (4,6,7,13).

Eşe yönelik olumsuz duygular: Kadın eşyle ilişkisindeki güç dengesinden memnun değilse ve buna doğrudan karşı çıkamıyorsa dolaylı bir karşı koyuş yolu olarak bir cinsel işlev bozukluğu geliştirebilir. Eşe yönelik düşmanca duygular (aldatılma, kötü muamele vb.) hissetme de eşe zevk vermektense zevk almaktan vazgeçme sonucunda bir cinsel işlev bozukluğu özellikle isteksizlik ve orgazm bozukluğuna yol açabilir (4).

Masturbasyon veya bir partnerle orgazm: Kadınlarda masturbasyonla orgazm, partnerle olanlara göre daha fazladır. Eğitim arttıkça bu oran artmaktadır. Ancak duygusal yakınlığın paylaşıldığı partnerle yaşanan orgazm deneyimi ise daha fazla mutluluk ve doyum verir. Bazen kadınlar or-

gazm olmadıkları halde eşlerini memnun etmek için orgazm taklidi yapabilirler (6,7,13,14).

Kendini bırakma, kontrolünü yitirme korkusu: Herhangi bir duygunun veya uyarının kontrollerini aşmasına izin vermeyen, ilişki sırasında kontrolünü kaybedeceği korkusuyla kendini bırakamayan kadınlar orgazm güçlüğü yaşamaktadırlar (11-13).

Cinsellik konusundaki korkular: Bilgisizlik, geçmişteki kötü cinsel deneyimler ve erken cinsel istismar hikayesi gibi nedenlerin oluşturduğu cinsel korkular özellikle cinsel istek ve uyarılma üzerinde etkilidir. Cinsel korkuya bağlı orgazm bozukluğu, çoğunlukla istek azlığı ve uyarılma sorunlarına ikincil olarak ortaya çıkar (4,6,11).

Katı dinsel kurallar : Masturbasyon yapmak günahdır, cinselliğin tek amacı üremedir, cinsellikten zevk almak günahdır, evlenmeden cinsel ilişkide bulunmak günahdır, kadının en önemli görevi analık yapma ve kocasına itaat etmektir gibi katı dinsel kurallara bağlı olan kadınlarda cinsellikten zevk alma suçluluk duygusu yaratarak orgazmı olumsuz yönde etkilemektedir (1,3,4,6,13,14).

Sonuç olarak, kadında orgazm, birbirini tamamlayan ve etkileyen fizyolojik, psikolojik, sosyal ve kültürel faktörlerden büyük ölçüde etkilenmektedir. Bu faktörler kadın orgazmını erkeğe göre daha olumlu veya daha olumsuz yönde etkilemektedir.

Kaynaklar:

- İncesu C.; *Cinsel İşlev Bozuklukları. İstanbul, Roche Monograf Serisi-3, 1999; 10-25.*
- Aydın H.; *Cinsellik ve cinsel işlev.Psiyatri Temel Kitabı. Ankara, Medicographics Ajans, 1998; 605-615.*
- Sungur M. *Cinsel işlev bozuklukları. Psiyatri Temel Kitabı. Ankara, Medicographics Ajans, 1998; 617-637*
- Özügür K.; *Evlilik Raporu. İstanbul, Altın Kitaplar Yayınevi, 1985; 146-172.*
- Hite S.; *Hite Raporu.İstanbul, Cep Kitapları a.ş., 1984; 103-179.*
- Meston CM, Hull E, Levin RJ, Sipski M.: *Sexual Dysfunction in men and women: Women Orgasm.Sexual Medicine.2004 :783-850.*
- Mah K, Binik YM. *The nature of women orgasm: A critical review of major trends.; Clinical Psycholgy Review.2001; 21(6): 823-856.*
- Kayır A. *Cinsel işlev bozuklukları. İstanbul, Roche Monograf Serisi-3, 1999; 30-35*
- Nalbant H.; *Toplumlarda cinselliğe bakış, Cinsel Sağlık Bilgileri Eğitimi Öğretmen El Kitabı. İstanbul, Aşama Matbaacılık, 2000;15-20.*
- Female Genital mutilation. WHO Technical Working Group Meeting. 1995.*
- Althof SE, Leibel SR, Measson MC, Hartman U, Levine SB, McCabe M et al.: *Sexual Dysfunction in men and women: Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. Sexual Medicine.2004 : 73-116.*
- Mah K, Binik YM. *Are orgasms in the mind or the body? Psychosocial versus physiological correlates of orgasmic pleasure and satisfaction.; Journal of sex & Marital Therapy.2005; 31:187-200.*
- Levin RJ. *An orgasm is... who defines what an orgasm is ? Sexual and Relationship therapy 2004; 19(1): 101-107.*
- Mah K, Binik YM. *Female orgasm disorders: A clinical approach. Urodynamic.2004; 14: 99-104.*

Cinsel işlev bozukluklarında ne yapıyoruz? Ne yapmalıyız?

¹Öğr. Gör. Dilek Aygün, ²Doç. Dr. Fatma Eti Aslan

¹Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, ²Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu

Cinsellik genellikle filmlerde ve televizyonda merak uyandıran konular olarak ele alınmasına karşın (1), bu konunun sağlık profesyonelleri tarafından ciddi olarak ele alınmadığı bilinmektedir (2,3). Cinsellik holistik sağlık bakımı kavramının tamamlayıcı bir unsuru olarak kabul edildiği halde, birçok yasal, etik, kişisel ve profesyonel ikilemelerin varlığı nedeniyle, sağlık profesyonelleri çözüme ulaşmada zorluk çekmektedirler. İnsanlığın yaşamsal bir unsuru olan insan cinselliğinin de dahil edildiği holistik yaklaşım ile sağlık bakımı verildiği zaman, hastaların gereksinimleri sağlanmış olur (3).

Cinselliğin sağlık bakımının bir parçası olduğu tüm sağlık meslek örgütleri tarafından da benimsenmektedir (4,5) ancak sağlık profesyonellerinin zaman sınırlılığı, bilgi-eğitim eksikliği, cinsel davranış konusunda kişisel anksiyete nedeniyle hastaların cinsel davranışlarını görüşmede zorluk yaşadıkları belirtilmektedir (4,6).

Cinsel sağlık konusunun sağlık bakım profesyonelleri tarafından ele alınmasını engelleyen unsurların araştırıldığı bir çalışmada, hastaların bu konuyu çirkin bulmaları, sağlık profesyonellerinin hastaya cinsel sorunlar hakkında soru sormada, gereksinimi olup olmadığını algılamada ve sorunu belirleyip uygun yanıtı verme konusunda bilgi eksikliklerinin olduğu belirlenmiştir (2).

Cinsel yaşamı olumsuz etkileyen sağlık sorunlarından birisi de kanser ve tedavileridir. Kanser hastalarında genellikle sağlık profesyonelleri hastalığın bertaraf edilmesine odaklanırlar. Bu nedenle cinsel fonksiyonların sürdürülmesi ve olası bozukluklar göz ardı edilebilmektedir. Cinselliğin göz ardı edilmesinde bir diğer engel de hastaların, eşlerinin ve sağlık profesyonellerinin bu konularla ilgili kişisel rahatsızlığıdır. Diğer bir önemli engel zaman sınırlılığıdır. Bakım sırasında, hastalık, prognozu ve tedavisine ilişkin eğitim, gerekli açıklamalar yapılır ve primer semptomların giderilmesine odaklanılır. Dolayısıyla fizyolojik bir gereksinim olan cinsel yaşamın sürdürülmesi çoğu zaman ikinci planda kalır (7,8).

Endometrial ve servikal kanserli, cerrahi ve radyasyon tedavisi uygulanan 27 kadının incelendiği bir çalışmada, hastaların % 59'unun konuya ilişkin hiç bilgi almadığı, en çok cinsel danışmanlığın radyologlar tarafından yapıldığı, % 85'inin de cinselliğin konuşulmasını önce sağlık profesyonellerinin başlatmasını istediği belirlenmiştir (5). Yine meme kanseri tanı ve tedavisinin kadının psikoseksüel fonksiyonlarını ve yakın ilişkilerini olumsuz olarak etkilediği, ancak sağlık profesyonellerinin sağ kalan meme kanserli kadınlarla beden imajı, cinsellik ve eş ile iletişim konularında nadiren konuştuğu bilinmektedir (6).

Sağlık profesyonelleri genellikle cinsel yaşam konusunda ki bilgi eksiklikleri nedeniyle, hastalara öneride bulunmak ve danışmanlık hizmeti vermekte isteksiz davranabilmektedirler. Kişinin mahremiyetiyle ilgili konulara girilmesine karşı gösterilen doğal isteksizlik, cinsellikle ilgili tutumlarla da birleşince, cinsel konuların tartışılması daha da zorlaşmaktadır. Sağlık profesyonellerinin hastalara ilk görüşmede verdikleri genel bilgiler, yazılı materyaller, yargılayıcı bir tutum içinde olmama, konuyu özümsemekten gelişi güzel yorumlarda bulunmama gibi yaklaşımlar; hastaların kendilerini daha rahat ve güvenli hissetmelerini sağlayarak, daha belirgin ve özel sorunlarını açıklamalarını, yaşadıkları güçlüklerle başetmelerini kolaylaştırabilir (1,2,9-15; www.sexualhealthmatters.com, 14.03.2005).

Haboubi ve Lincoln (2003), sağlık profesyonellerinin (toplam 813) hastalarla cinselliği tartışmaya bakış açılarını değerlendirdikleri çalışmalarında, % 90'ının cinsellik konusunun holistik hasta bakımının bir parçası olduğunu kabul etmelerine karşın, % 86'sının bu konuya yeterince eğilmediğini, % 94'ünün de hastalarıyla cinsellik konusunu tartışmasının pek mümkün olmadığını ifade ettiklerini bulmuşlardır. Eğitim, rahatlık ve gönüllük açısından gruplar arasında anlamlı farklar bulunmuştur. Cinsellik konusunu tartışmada terapistlerin hekim ve hemşirelere göre daha az bilgili, rahatsız ve daha gönülsüz olduklarını, hekimlerin anlamlı olarak diğer gruplardan daha fazla bu konu-

yu hastalarıyla tartıştığını gözlemlemişlerdir (16).

Guthrie (1999), hemşirelerin büyük çoğunluğunun hastanın cinselliğinden sorumlu olduğunu kabul ettiğini, fakat hem hastaların hem de hemşirelerin bu konuyu konuşmaktan kaçındıklarını belirlemiştir (11).

Bir çalışmada, 76 hemşire ve 74 uğraş terapistinin cinsel konularla ilgili danışmanlık yapıp yapmama durumları incelendiğinde, hemşirelerin (% 60) meşguliyet terapistlerinden (% 37) anlamlı düzeyde daha fazla cinsel danışmanlık konusunu ele aldıkları ve daha eğitilmiş oldukları saptanmıştır (16).

Çoğu sağlık profesyoneli cinselliğin sadece gençler ve sağlam bireylere gerekli olduğunu düşünmekte ve hastaların cinsel gereksinimlerini gözardı edebilmektedirler. Bununla ilişkili olarak, yaşlı hastaların cinsellik ile ilgili düşüncelerinin araştırıldığı bir çalışmada, 31 hastadan 23'ü cinsellik konusunun yaşlılarla açıkça tartışılması gerektiğini, 21'i cinsel işlev bozukluğu için tıbbi konsültasyon ve tedavi almaya istekli olduğu, bununla birlikte sadece dördünün geçmişte cinsellik sorunu için bir hekime başvurduğu belirlenmiştir (17).

İlk kez 1974'te cinsel sorunlara yaklaşım için Permissi-on, Limited Information, Specific Suggestions, Intensive Therapy (PLISSIT; İzin, Sınırlı Bilgi, Spesifik Öneriler, Yoğun Tedavi) modeli tanımlandı. Bu modelde verilen eğitim 60-90 dakika kadar zaman almaktadır. Bu süre hasta ve eşinden daha fazla olumlu geri bildirim almak için gereklidir. Hemşire, ileri eğitim ve danışmanlık hazırlığı gerektirmeden ilk üç seviyedeki girişimleri ve uygun eğitim faaliyetlerini sürdürebilir.

Bu modelde izlenen adımlar aşağıdaki gibidir;

- Bu yaklaşım hastaya cinsel konuları tartışmaya izin verme ve soru sorma ile başlar.

- Sonra klinisyen cinsellik hakkında anatomi, fizyoloji, cinsel mitler, cinsel sorunların nasıl tartışılacağı gibi konularda bilgi verir.
- Diğer adımda sorunun kökenine inilir, iyi bir anamnez alınır, hangi cinsel uygulama ve ilişkinin uygun olduğuna, güvenli cinsel uygulamalara hasta ve mümkünse eşi ile birlikte karar verilir, tedavi planı yapılır (vajinal kayganlaştırıcılar gibi) ve spesifik öneriler (okuma materyalleri, videolar gibi) verilir.
- Son aşama olan yoğun tedavide klinisyen hastanın ve eşinin duygularının ve beklentilerinin bilincinde olmalıdır. Eğer cinsel sorunların geniş kapsamlı bakımını sağlamada rahat değilse, uygun bir uzmana hastayı yönlendirmelidir (2,14,18-21).

Cinsel işlev bozukluklarına yaklaşım; eğitim, farmakolojik ve psikoterapötik yöntemler olmak üzere üç gruba ayrılır (14).

Başlangıç olarak hastanın hastalığı ve psikososyal çevresi değerlendirilir. Kanseri tanısından önce eşiyle ilişkisinde herhangi bir sorun varsa not edilmelidir. Bu dönemde eşinin de yardıma gereksinimi olacağı gözardı edilmemelidir (22). Cinsel işlev bozukluklarının değerlendirilmesi aşamasında bozukluğun oluşmasını "hazırlayan", "ortaya çıkaran" ve "sürdüren" faktörler göz önüne alınarak, kişiler bilgilendirilerek terapiye başlanmalıdır (23). Ayrıca klinisyenler hastalarla belirli aralıklarla yeterli zaman ayırarak, daha derin değerlendirmeler yapmak için ALARM Değerlendirme Yöntemi (A-Activity, L-Libido/desire, A-Arousal/orgazm, R-Resolution, M-Medical history; A-cinsel aktivite, L-libido/cinsel istek, A-uyarılma/orgazm, R-çözülme, M-tıbbi öykü) kullanabilirler (Tablo 1) (24).

Cinsel sorunların çoğu psikolojik ve tıbbi tedaviye ge-

Tablo 1. ALARM Değerlendirme Yöntemi*

EYLEM	SORULAR
A-Activity (A-cinsel aktivite)	Hangi sıklıkta cinsel ilişkiye giriyor sunuz?
L-Libido/desire (L-libido/cinsel istek)	Cinsel aktiviteye istek ve/veya ilginizde değişiklik var mı? Eğer varsa nasıl?
A-Arousal/orgazm (A-uyarılma/orgazm)	Ereksiyon olma/kayganlaşma yeteneğinizde değişiklik var mı? Cinsel heyecanla ejakülasyon/vajinal kontraksiyon deneyimleyebiliyor musunuz?
R-Resolution (R-çözülme)	Cinsel rahatlama veya gerginlikten kurtulma duygularınızda herhangi bir fark dikkatinizi çekiyor mu?
M-Medical history (M-tıbbi öykü)	Kısaca cinsel aktivitenize/yanıtınıza engel olan öykünüzü tanımlayabilir misiniz?

* Shell J.A.: Evidence-based practice for symptom management in adults with cancer: Sexual dysfunction. Oncology Nursing Forum, 29(1): 53-69, 2002.

rek kalmadan, konuya ilişkin eğitim ve önerilerle giderilebilir. Bir kanser merkezinde cinsel sorunu olan 384 hastanın sadece bir veya iki kez görüşme ile cinsel sorunlarının azaldığı belirlenmiştir (7).

Hastalık ve tedavisiyle ilgili psikososyal ve cinsel sorunların zamanında tartışılması cinsel sorunları önleyebilir, hasta ve eşinin cinsel ilişkilerini geliştirebilir (14,22). Hastaların eşleri de yalnızlık, belirsizlik, iletişim biçiminde değişiklik, çocuklarına ne söyleyeceğini bilememe, hastalığın tüm aileyi etkileyeceği korkusu, evdeki rollerinin artması ile ilgili güçlükler yaşadıklarını bildirmişlerdir (1).

Genellikle eşler birbirlerinin anksiyete ve depresyonlarıyla ilgilenmeye hazırlıksızdır, bu da onlarda kızgınlık yaratır. Bu nedenle hasta ve eşine başa çıkma yöntemleri öğretilerek yardımcı olunabilir (25). Eğer eşlerden biri bu konuyu sürdürmek (tartışmak) istemezse, buna saygı duyulmalı, fakat tartışma fırsatı bulunduğu da konu ele alınmalıdır (11).

Hastalıkları hakkında sağlık profesyonellerine soru sormaktan çekinmeyen hastaların, pasif ve boyun eğici bir yaklaşımla kabul edenlere kıyasla, kendilerine uygulanan tedaviyle daha hızlı iyileştiklerini, tedavi sonuçlarının daha olumlu olduğunu gösteren çalışmalar vardır (www.apa.org,09.01.2003). Hastalara problem çözme yöntemlerinin öğretilmesi, daha bilinçli seçimler yapmalarına ve iletişim becerilerini öğrenerek, gerek sağlık profes-

yonelleri ile gerekse ailesiyle yapıcı bir iletişim kurmalarına yardımcı olabilir.

Psikoterapi yaklaşımlarından grup terapilerinin kanser hastaları açısından önemli bir tedavi modeli olduğu konusunda görüş birliği vardır. Grup tedavileri eğitilmiş onkoloji ve konsültasyon-liyezon hemşireleri tarafından yürütülebilir (26). Terapi grubu, belirli bir cinsel sorun hakkında utanan, anksiyöz veya suçlu hisseden hastaya, güçlü bir destek sistemi sağlar (27). Duyguların dışa vurulması, hastaların birbirine destek vermesi, bilişsel açıdan daha nesnel bakış açısına varılması grup terapisinin temel ilkelere dendir. Yapılan kontrollü çalışmalardan elde edilen kazanımlar; stresin azalması, benlik saygısının artması, kendini değerlendirmede daha olumlu bakış açısının kazanılması, anksiyetenin azalması ve kontrol duygusunun gelişmesi şeklinde olmaktadır. İlerlemiş meme kanserli kadınlarda, grup terapisi ile birlikte ağrı kontrolü için gevşeme teknikleri ve hipnoz kullanıldığında, dokuz ay içerisinde stres ve ağrının azaldığı, iyilik halinin arttığı gözlenmiştir (26).

Sonuç olarak, sağlık profesyonelleri hastaların normal cinsel fonksiyonunu geçici ya da kalıcı etkileyebilen hastalıkları bilmeli, uygun iletişim tekniklerini kullanarak hastalarla cinsel yaşamı konusunda konuşabilmeli, eğitim verebilmeli ve özel tedavi gerekli durumlarda ilgili uzmanlara yönlendirmelidir.

Kaynaklar:

1. Rabinowitz B. Understanding and intervening in breast cancer's emotional and sexual side effect. *Current Women's Health Reports*, 2002; 2: 140-147.
2. Albaugh JA, Kellogg-Spatt S. Sexuality and sexual health: the nurse's role and initial approach to patient. *Urologic Nursing*, 2003; 23(3): 227-228.
3. Earle S. Disability, facilitated sex and the role of the nurse. *Journal of Advanced Nursing*, 2001; 36(3): 433-440.
4. Henson HK. Breast cancer and sexuality. *Sexuality and Disability*, 2002; 20(4): 261-274.
5. Waterhouse J, Metcalfe M. Attitudes toward nurses discussing sexual concern with patient. *Journal of Advanced Nursing*, 1991; 16:1048-1054.
6. Anllo LM. Sexual life after breast cancer. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 2000; 26: 241-248.
7. Fleming MP, Kleinbart E. Breast cancer and sexuality. *Journal of Sex Education and Therapy*, 2001; 26(3): 215-224.
8. Ganz PA. Advocating for the woman with breast cancer. *C.A.- A Cancer Journal for Clinicians*, 1995; 45: 114-126.
9. Chamorro T. Kanser ve cinsel yaşam. Akdemir N. (Çev.), Çev. Ed.: Platin N., Hemşireler İçin Kanser El Kitabı. İkinci Baskı, T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayını, Ankara, 1998, s. 165-193.
10. Gallo-Silver L. The sexual rehabilitation of persons with cancer. *Cancer Practice*, 2000; 8(1): 10-15.
11. Guthrie C.: Nurses' perceptions of sexuality relating to patient care. *Journal of Clinical Nursing*, 1999; 8: 313-321.
12. Schain WS. The sexual and intimate consequences of breast cancer treatment. *C.A. Cancer Journal for Clinicians*, Abst., 1988; 38(3): 154-161.
13. Tekin N. İstanbul İlinde Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezlerine Başvuran Evli Kadınların Cinsel Sorunları ve Sağlık Ekibi Üyelerinin Konuya Yaklaşımı. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 1995 (Danışman: Doç. Dr. A. Coşkun).
14. Thors CL, Broeckel JA, Jacobsen PB. Sexual functioning in breast cancer survivors. *Cancer Control*, 2001; 8(5): 442-448.
15. Kömürcü N: Ebe ve hemşirelerin cinselliğe ve bu konudaki danışmanlık rollerine ilişkin tutumları. III. Ulusal Hemşirelik Kongresi Kitabı, Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu, 24-26 Haziran 1992, s.267.
16. Haboubi NHJ, Lincoln N. Views of health professionals on discussing sexual issues with patient. *Disability and Rehabilitation*, 2003; 25(6): 291-296.
17. Aizenberg D, Weizman A, Barak Y. Attitudes toward sexuality among nursing home residents. *Sexuality and Disability*, 2002; 20(3): 185-189.
18. Hughes MK. Sexuality and the cancer survivor. *Cancer Nursing*, 2000; 23(6): 477-481.
19. Kennedy BC, Dierkhising JT. The impact of breast cancer on sexuality. *Nebraska Nurse*, 1997; 30(3): 28.
20. Olgun N, Çınar S. Kronik hastalarda seksüalite. *Sendrom*, 1998; 10(9): 88-92.
21. Taylor C, Lills C, Mone PL. *Fundamentals of Nursing The Art and Science of Nursing Care. Sixth Edition*, J.B. Lippincott Company, London, 1989, s. 1061-1083.

22. Monga U. Sexual functioning in cancer patient. *Sexuality and Disability*, 2002; 20(4): 277-295.
23. Kavuncu NV. Toplumun cinselliğe bakışı, bireyin cinsel sağlığını etkiliyor. *Literatür*, 2002; 9(99): 5.
24. Shell JA. Evidence-based practice for symptom management in adults with cancer: Sexual dysfunction. *Oncology Nursing Forum*, 2002; 29(1): 53-69.
25. Hordern A. Intimacy and sexuality for the women with breast cancer. *Cancer Nursing*, 2000; 23(3): 230-236.
26. Arzık AC, Rodopman A. Tıbbi hastalıklarla birlikte görülen depresyon ve tedavi yaklaşımları. *Depresyon Monografıları Serisi, Hekimler Yayın Birliği*, Ankara, 1993; s. 469-470.
27. Kaplan Hİ, Sadock BJ. *Klinik Psikiyatri*. Abay E (Çev. Ed.), Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2004, s. 243-265.

Sistemik tedavi alan meme kanserli kadınlarda cinsel fonksiyonların değerlendirilmesi

¹Gülbeyaz Can, ¹Zehra Durna, ²Adnan Aydinler, ²Pınar Saip, ³Ateş Kadioğlu

¹İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu, ²İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü,

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Androloji BD

Giriş

Literatürde meme kanseri tanısı ile tedavi gören hastalarında cinsel problemlere ilişkin prevalansın tam olarak tanımlanmamış olmasına rağmen % 40-100 arasında olduğunu tahmin edilmektedir. Yaşanan cinsel sorunların da önceden var olan cinselliğe negatif tutuma, yaşa-bağlı değişikliklere, psikolojik duruma ve uygulanan tedavi yöntemlerinin (cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi) neden olduğu yan etkilere (vücut imajında değişiklik, yorgunluk, bulantı-kusma, menopozal semptomlar vb) bağlı olabileceği düşünülmektedir (3,6,7,10,11,15,16).

Meme kanseri tanısı ile sistemik tedavi alan hastalara yönelik eğitim kitapçığı hazırlamak amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada hedefimiz sistemik tedavi alan hastaların cinsel fonksiyonlarını ve cinsel fonksiyonları etkileyen faktörleri tanımlamaktır.

Materyal ve Metod

Çalışma, Haziran-Ekim 2003 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya kemoterapi veya hormonal tedavi alan, son 6 ay içinde radyoterapi tedavisi almamış, cinsel açıdan aktif, en az ilk okul mezunu olan, Türkçe okuyabilen, yazabilen, iletişim kurabilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 40 meme hastası alınmıştır.

Çalışmaya ilişkin veriler, yaklaşık 40 dakika süren tek görüşmede elde edilmiştir. Hastalarla yapılan görüşme sırasında literatür doğrultusunda hazırlanan ve hastanın cinselliğini etkileyebilecek faktörleri içeren Hasta Tanım Formu kullanılarak hastaların bireysel özellikleri ve hastalığa ilişkin özellikleri değerlendirilmiştir. Buna ek olarak cinsel fonksiyonların değerlendirilmesinde FSFI (Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi) ve depresyon düzeyinin belirlenmesinde de Beck Depresyon Ölçeği kullanılmıştır.

FSFI (Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi) Rosen ve ark. ta-

rafından (2000) geliştirilen ve kadınların son 4 hafta içindeki cinsel fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile kullanılan bir ölçektir. Toplam 19 maddeyi içeren FSFI 6 alt boyuttan (cinsel istek, uyarılma, kayganlık, orgazm, tatmin ve ağrı) oluşmaktadır (13). Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Androloji Derneği tarafından yapılan ölçeğin kendi çalışma grubumuzda güvenirliğini değerlendirdiğimizde alt gruplara ilişkin Cronbach's alfa değerlerinin 0.86-0.99 arasında ve genel ölçeğin Cronbach's alfa değerinin 0.99 olduğunu belirleyerek bu ölçeğin meme kanseri tanısı ile sistemik tedavi alan hastaların cinsel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde geçerli ve güvenilir bir araç olduğu belirlenmiştir.

Beck Depresyon Ölçeği depresyonda görülen vegetatif, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri değerlendirmek amacı ile Beck tarafından (1961) geliştirilmiştir. Ülkemizde depresyonun tanımlanmasında yaygın olarak kullanılan bu ölçeğin Türkçe uyarlaması üniversite öğrencilerinde Hisli ve Erten (8) tarafından 1984 yılında, poliklinik hastalarında da Devrimci ve ark. (5) tarafından 1986 yılında yapılmıştır.

Verilerin deperlendirilmesinde SPSS 11.5 Programı (İstanbul Üniversitesi) kullanılmıştır. Değerlendirmede verilerin özelliğine dayanarak tanımlayıcı istatistikler ve non-parametrik testler tercih edilmiştir.

Sonuçlar

Kişisel ve Hastalığa İlişkin Özelliklerin Dağılımı

Yapılan değerlendirmeler sonucunda % 42.5'i 40-49 yaş grubunda, % 60'ı ev hanımı, % 47.5'i ilk okul mezunu olan hastaların % 80'inin gelir düzeyinin iyi ve BMI'nin $\bar{x}=28.86\pm4.65$ olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Hastaların hastalığa ilişkin özelliklerinin dağılımını değerlendirildiğinde ise % 42.5'inin Evre IV, % 57.5'inin EGOC 0, % 87.5'inin öncesinde amaliyat olduğu, %60'ının kemoterapi ve % 40'ının hormonal tedavi almakta olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Kişisel Özelliklerin Dağılımı (n=40)

	n	%
Yaş		
30-39	9	22,5
40-49	17	42,5
50-49	14	35,0
Eğitim		
İlkokul	19	47,5
Ortaokul	4	10,0
Lise	7	17,5
Yüksekokul	10	25,0
Meslek		
Ev hanımı	24	60,0
Memur	5	12,5
Emekli	11	27,5
Gelir Düzeyi		
Kötü	8	20,0
İyi	32	80,0
Sosyal Güvence		
Yok	3	7,5
Var	37	92,5

Tablo 2. Hastalığa İlişkin Özelliklerin Dağılımı (n=40)

	n	%
Evre		
I	11	27,5
II	8	20,0
III	4	10,0
IV	17	42,5
Ameliyat Durumu		
Olmuş	35	87,5
Olmamış	5	12,5
Ameliyat Türü		
Lumbektomi	9	22,5
Mastektomi	20	50,0
Bilinmiyor	11	27,5
Sistemik Tedavi		
Kemoterapi	24	60,0
Hormonal Tedavi	16	40,0
EGOC		
0	23	57,5
1	10	25,0
2	4	10,0
3	3	7,5

Cinsel Fonksiyonlar ve Depresyon

Meme kanseri tanısı ile sistemik tedavi alan hastaların cinsel fonksiyonlarını Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi'ni kullanarak değerlendirdiğimizde hastaların FSFI puan ortalamasının $\bar{x}=14.55 \pm 12.76$ olduğu ve cutt off noktasına göre bu puanın % 67.5'inde 26.55'in altında, % 32.5'inde 26.55'in üzerinde olduğu belirlenmiştir. Son 4 hafta içinde % 50'si cinsel aktivitede bulunmayan hastalarımızın % 17'si tedavinin cinsel yaşamını etkilemediğini ifade ederken, % 40'ı tedaviye başladıktan sonra cinsel aktivitede bulunmadığını belirtmiştir. Genel anlamda tedaviye bağlı cinsel yaşamı etkilenen hastalarımızın cinsel aktivitede bulunanların en fazla istek ve uyarılmada sorun yaşadığı saptanırken, son 4 hafta içinde cinsel aktivitede bulunmayan hastaların % 45'sinin de cinsel aktivitede bulunma isteği olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

Beck Depresyon Ölçeğini kullanarak depresyon düzeyini değerlendirdiğimiz grubumuzda hastaların % 47.5 (n=19)'sinin normal, % 25 (n=10)'inin hafif duygu/durum bozukluğu, % 10 (n=4)'ünün borderline klinik depresyon ve % 17.5 (n=7)'inin de orta dereceli depresyon yaşadığı saptanmıştır.

Cinselliği Etkileyen Faktörler

Cinselliği etkileyen faktörler kişisel özellikler ve hastalığa ilişkin özellikler olmak üzere iki grup altında incelenmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda cinselliği etkileyen faktörler olarak kişisel özelliklerden (yaş, BMI, gelir düzeyi, eğitim, meslek) mesleğin, hastalığa ilişkin özelliklerden (depresyon düzeyi, Evre, EGOC, ameliyat olma durumu, sistemik tedavi türünün) de depresyon düzeyinin önemli değişkenler olduğu belirlenmiştir. Çalışma

Tablo 3. Genel Grupta ve Cinsel Aktivitede Bulunanların FSFI Alt Grup ve Genel Ölçek Puanlarının Dağılımı (n=40)

	Genel Grupta (n=40)					Son 4 hafta içinde Cinsel Aktivitede Bulunanlarda (n=20)				
	$\bar{x}$	$\pm SD$	Med.	Min.	Maks.	$\bar{x}$	$\pm SD$	Med.	Min.	Maks.
İstek	2,67	1,24	2,70	1,20	6,00	3,39	1,14	3,60	1,20	6,00
Uyarılma	1,82	2,04	0,90	0,00	6,00	3,62	1,31	3,90	1,20	6,00
Kayganlık	2,50	2,62	1,20	0,00	6,00	4,99	0,99	5,25	2,40	6,00
Orgazm	2,34	2,62	0,60	0,00	6,00	4,68	1,62	5,20	1,20	6,00
Tatmin	2,74	2,18	1,40	0,80	6,00	4,64	1,46	5,00	1,20	6,00
Ağrı	2,48	2,68	1,00	0,00	6,00	4,96	1,34	5,60	2,00	6,00
FSFI	14,55	12,76	6,80	2,00	36,00	26,28	6,60	28,20	9,20	36,00

grubumuzda cinsel aktivitede bulunmayan fakat çalışan bayanların ev hanımı ve emeklilere göre cinsel istek puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($c2KW=6.12$, $p=0.04$). Genel grupta depresyon düzeyi arttıkça hastalarımız da cinselliğinin genel anlamda ve her alt boyutta olumsuz yönde etkilendiği, son 4 hafta içinde cinsel aktivitede bulunanlarda ise depresyon düzeyi arttıkça cinsel istek düzeylerinin, orgazma ulaşma düzeyinin ve tatmin düzeyinin azaldığı ve genel anlamda cinselliğinin olumsuz yönde etkilendiği saptanmıştır (Tablo 4).

dığını ve en fazla yaşanan sorunların sırasıyla cinsel istek kaybı (% 64), cinsel istekte azalma (% 48), orgazm güçlüğü (% 44), vajinal kuruluk (% 42), dispareni (% 38) ve vajinismus (% 30) olduğunu bildirmişlerdir (1). Buna ek olarak Ganz ve ark. (6) ve Young-McCaughan (17) kemoterapiden belli bir süre sonra bile kemoterapi alanlarda almayanlara kıyasla cinsel sorunların daha fazla yaşandığını bildirmişlerdir. Young-McCaughan 7 yıl sonra kemoterapi alan hastalarda almayanlara kıyasla vajinal kuruluğunun 5.7, libido azalmasının 3, dispareninin 5.5 ve orgazma

Tablo 4. Genel Grupta ve Cinsel Aktivitede Bulunanların FSFI ve Beck Depresyon Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

	Beck Depresyon Puanı			
	Genel Grupta (n=40)		Cinsel Aktivitede Bulunanlar (n=20)	
	rs	p	rs	p
İstek	-0,59	0,0001	-0,52	0,02
Uyarılma	-0,34	0,03	-0,41	0,07
Kayganlık	-0,29	0,07	-0,25	0,29
Orgazm	-0,36	0,03	-0,49	0,03
Tatmin	-0,35	0,03	-0,44	0,05
Ağrı	-0,31	0,04	-0,35	0,13
FSFI	-0,42	0,007	-0,44	0,05

Tartışma

Meme kanseri tanısı ile sistemik tedavi alan hastaların cinsel fonksiyonlarını ve cinsel fonksiyonları etkileyen faktörleri değerlendirmek amacı ile planladığımız bu çalışmada tedaviye başladıktan sonra hastaların yarısının cinsel yaşamını sonlandırdığı ve depresyon düzeyi arttıkça cinsel aktivite düzeylerinin olumsuz yönde etkilendiği belirlenmiştir. Literatür taramasında meme kanserinin sistemik tedavisi sırasında cinsel fonksiyonların etkilenme düzeyini araştıran çalışmalara rastlanmamış olmasına rağmen pek çok kaynakta bu tedavi dönemi sırasında hastaların cinsel fonksiyonlarının sistemik tedavilerin direkt ya da indirekt etkilerine bağlı etkilendiği bildirilmiştir (2-4,6,7,11).

Bu hasta grubu ile yapılan cinsellik çalışmaları daha çok tedavi öncesi ve sonrası cinsel fonksiyonlardaki değişiklikleri değerlendirmiştir ve sonuçlar tedavi sonrasında bile bu hasta grubunda cinsel fonksiyonların uzun süreli etkilendiğini bildirilmiştir. Barni ve Mondin, 12 ay önce cerrahi tedavi olmuş, cinsel açıdan aktif (% 96), tedavisini tamamlamış 50 meme hastası ile gerçekleştirdikleri çalışmada tedavi sonrası hastalarda cinsel fonksiyonların azal-

laşmada zorluğun 7.1 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir (17). Bu sonuçlardan farklı olarak Joly ve ark. ise 10 yıl sonra KT alan ve almayan hastalar arasında cinsel sorunlar açısından fark olmadığını bildirmiştir (9). Bu da bize kemoterapinin cinsel yaşama olumsuz etkisinin uzun yıllar devam ettiğini göstermektedir.

Hormonal tedavi alan hastaların cinsel fonksiyonlarını değerlendiren çalışmaları incelediğimizde; Moltimer ve ark. (12) hormonal tedavi alan hastaların % 22'sinde cinsel istekte azalmanın, % 20'sinde uyarılmada azalmanın, % 30'unda orgazma ulaşmada zorlanmanın olduğunu ifade ederken, Young-McCaughan (17) tedaviden 7 yıl sonra, Ganz ve ark.'da (6) 1-5 yıl sonra bu etkinin ortadan kalktığını ifade etmişlerdir. Bu da bize kemoterapiye kıyasla hormonal tedavinin cinselliğe olumsuz etkisinin daha kısa vadeli olduğunu göstermektedir.

Yaptığımız çalışma ile Beck Depresyon Puanına göre bu hasta grubunun % 27.5'inin profesyonel desteğe ihtiyacı olduğunu ve depresyon düzeyi arttıkça cinselliğinin olumsuz yönde etkilendiğini belirledik. Schag ve ark. 227 yeni tanı alan hastaları cerrahi tedaviden 1 ay ve 1 yıl sonra değerlendirmiş ve psikolojik stres düzeyi arttıkça cinsel ilişkiye isteksizliğin, cinsel uyarıda zorlanmanın ve orgaz-

ma ulaşmada zorlanmanın arttığını ifade ederek çalışmamızdaki sonuçlara benzer sonuçlar elde etmişlerdir (14).

Sonuç olarak meme kanseri tanısı ile sistemik tedavi alan hastaların cinsel yaşamının çok fazla etkilendiği ve bu hastaların cinsel yaşamında depresyon düzeyinin oldukça

önemli bir değişken olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle meme kanseri tanının konması ile hastalar bir bütün olarak ele alınmalı, psikolojik destek verilmeli ve geçmiş cinsel yaşamları değerlendirilerek kullanılan tedavi yaklaşımlarının cinsel yaşama etkisi ve baş etme stratejileri açıklanmalıdır.

Kaynaklar:

1. Barni S, Mondin R. Sexual dysfunction in treated breast cancer patients. *Annals of Oncology* 1997; 8:149-153.
2. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1718-29.
3. Burke MB. Sexuality, Sexual Dysfunction, and Cancer in Varricchio C, Pierce M, Walker CL, Ades TB (eds): *A Cancer Source Book for Nurses*. Atlanta, American Cancer Society, 1997, pp.231-244.
4. Day R, Ganz PA, Costantino JP, et al. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Clin Oncol* 1999; 17:2659-69.
5. Devrimci H, Köker S, Canat S. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeğinin bir Ankara örnekleminde geçerlilik ve güvenilirliği, *3P Dergisi* 1997, 5(3):197-211.
6. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *J Clin Oncol* 1998; 16:501-514.
7. Ganz PA, Litwin MS, Meyerowitz BE. Sexual Problems in Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp.3032-3048.
8. Hisli N. Beck Depresyon anketinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7(23):3-14.
9. Joly F, Espie M, Marty M, Heron JF, Henry Amar M. Long-term quality of life in premenopausal women with node-negative localized breast cancer treated with or without adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2000; 83: 577-582.
10. Knobf MT. Natural menopause and ovarian toxicity associated with breast cancer therapy. *Oncol Nurs Forum* 1998; 25:1519-1530.
11. Lamb MA. Sexuality and sexual functioning in McCorkle R, Grant M, Frank-Stromborg M and Baird SB (eds): *Cancer Nursing - A Comprehensive Textbook*, 2nd Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996, pp.1105-1127.
12. Mortimer JE, Boucher L, Baty J, et al. Effect of tamoxifen on sexual functioning in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1488-1492.
13. Rosen, R., Brown, C., Heiman, J., Leiblum, S., Meston, C. M., Shabsigh, R., Ferguson, D., & D'Agostino, R., Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 2000; 26:191-208.
14. Schag CAC, Ganz PA, Polinsky ML, et al. Characteristics of women at risk for psychosocial distress in the year after breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:783-793.
15. Schover LR. The impact of breast cancer on sexuality, body image, and intimate relationships. *CA Cancer J Clin* 1991; 41:112-120.
16. Shell JA. Evidence-Based Practice for Symptom Management in Adults With Cancer: Sexual Dysfunction, *Oncology Nursing Forum* 2002; 29(1), 53-66.
17. Young-McCaughan S. Sexual functioning in women with breast cancer after treatment with adjuvant therapy. *Cancer Nurs*. 1996; 19:308-319.

Seksüel disfonksiyonlu kadınlarda seksüel stimülasyon öncesi ve sonrası genital dupleks Doppler ultrasonografi: Gri skala, volümetrik ve hemodinamik bulgular

Garcia S, Talakoub L, Maitland S, Dennis A, Goldstein I, Munarriz R. *Fertil Steril.* 2005 Apr;83(4):995-9

Yapılan çalışmalarda cinsel fonksiyon bozukluğu olan kadınların değerlendirilmesinde vajinal fotopletizmografi veya dupleks Doppler ultrasonografi kullanılarak hipogastrik sistemin hemodinamik değerlendirilmesi uygulanmıştır. Bununla birlikte bu tür hemodinamik değerlendirmelerin klinik önemi henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Periferik genital uyarılma yanıtları ile hipogastrik-pudental arteriyel yatağın hemodinamik bütünlüğü arasındaki ilişkiyi gösterecek daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada 12 aylık sürede polikliniğe seksüel disfonksiyon nedeni ile başvuran 142 kadın hastanın seksüel uyarısını değerlendirmek amacı ile yapılan dupleks Doppler ultrasonografi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Klitoral şaft çapı ölçüldü. Tunika ve korporeal erektil doku gri skala ultrasonografi ile değerlendirildi. Klitoral hemodinamik bilgiler kaydedildi. Daha sonra korpus spongiosum değerlendirilerek korpus spongiosum arterindeki hemodinamik bilgiler kaydedildi. Hasta maksimum uyarılma düzeyine ulaştığında elektronik bağlantı sistemi ile görevliyi bilgilendirdi. Hastalarda standart 15 dakikalık erotik video ve vibratör ile seksüel stimülasyon sağlandı ve devam ettirildi. Uyarılma sonrası aynı sonografik teknikler ile gri sakala, hemodinamik ve volümetrik değerlendirmeler tekrar edildi.

Gri skala incelemede 138 kadında homojen erektil doku ve düzgün, devamlılığı olan tunika albuginea (kalınlık ≤ 2 mm) saptandı. 139 kadında Labial korpus spongiosum uniform olarak hipoekoikti, tunika albuginea yok veya ince idi. Yedi kadında korpus spongiosum erektil dokusunda veya tunika albugineada veya korpus spongiosumda noktasal hiperekoik bölgeler vardı. Bu 7 kadının hepsinde künt perineal travma öyküsü (bisiklet kazası gibi) vardı.

Volümetrik ve hemodinamik bilgiler tabloda özetlenmiştir. Ayrıca uyarı sonrası klitoral ve spongiosal çapta belirgin artış vardı (<0.05).

Bu çalışma ultrasonografinin kadın cinsel fonksiyon bozukluğunda kullanılabileceğini göstermekle birlikte hasta teşhiste standart bir yöntem olarak kabul edilmesinden önce bazı konulara dikkat çekmek gerekir. 1) Seksüel disfonksiyonu olmayan kadınlarda hemodinamik ve volümetrik değerlerin normal sınırları ile ilgili yeterli bilgi yoktur, 2) Görsel-işitsel ve mekanik uyarılma ofis şartlarında yeterli genital düz kas relaksasyonu dolayısı ile optimal vasküler yanıt sağlamayabilir, 3) Vasküler yanıtın maksimize edilmesi için vazodilatör farmakolojik ajan stratejilerine ihtiyaç vardır, 4) Probe boyutu, ultrasound hızı gibi teknik konular önemlidir.

Tablo 1. Görsel-işitsel-mekanik seksüel uyarı öncesi ve sonrası, klitoral ve korpus spongiosal hemodinamik ve volümetrik değerler

	Baseline	Uyarı sonrası	P değeri
Klitoral çap	0.9±0.33	1.2±0.48	<.001
Klitoral PSV	12.2±3.8	21.6±7.4	<.001
Klitoral EDV	2.9±1.9	6.7±3.7	<.01
Klitoral RI	0.57±0.11	0.69±0.09	.10
Korpus spongiosum çapı	1.2±0.7	1.8±0.9	.05
Korpus spongiosum PSV	10.8±4.6	19.4±9.4	<.05
Korpus spongiosum EDV	4.0±3.2	7.8±3.0	.05
Korpus spongiosum RI	0.45±0.59	0.64±0.08	.40

PSV= Pik sistolik akım hızı, EDV= Enddiastolik akım hızı, RI= Resistiv indeks

Çeviri:

Yard. Doç. Dr. Sezgin Güvel

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Üroloji Bölümü

Pudental sinir bütünlüğünün kadın cinsel fonksiyonundaki rolünün noninvaziv teknikler ile değerlendirilmesi

Connell K, Guess MK, La Combe J, Wang A, Powers K, Lazarou G, Mikhail M.
Am J Obstet Gynecol. 2005 May;192(5):1712-7.

Geçmiş istatistiklerde, Amerika Birleşik Devletlerindeki kadınların % 43'ü kadarının kadın cinsel disfonksiyonundan (KCD) etkilenmiş olduğu öne sürülmektedir. Elli ile 74 yaşları arasındaki yaklaşık 10 milyon kadının azalmış istek, orgazma ulaşamama, ilişki sırasında ağrı gibi seksüel şikayetlerinin bulunduğu rapor edilmiştir. Erkeklerle kıyasla kadınlardaki seksüel problemler daha yaygındır ve muhtemelen seksüel disfonksiyon kadınlarda erkeklerden daha sıktır, buna rağmen kadın cinsel disfonksiyonu üzerine yapılmış klinik çalışmalar azdır.

Bugüne kadar birçok klinik çalışmada nörolojik duyu kusurlarının kadın cinsel disfonksiyonunun nedeni olup olmadığı araştırılmıştır. Kantitatif duyu testleri (Quantitative sensory testing); vibrasyon, basınç, termal eşik değerlerini içermekte, santal ve periferik sinir sistemini değerlendirmek için geçerli ilk ispatlanmış testlerdir. Romanzi ve arkadaşları geçerli bir anket ile tanımlanmış KCD'si olan hastalarda taktıl eşik değerlerinin geçerliliğini ispatlamışlardır. Geçmiş bir çalışmamızda, yaşın ve menapozun kadın genitalyası üzerinde negatif etkisi olduğunu göstermiştik fakat bu veriler seksüel fonksiyonlar ile ilişkilendirilmemişti. Bu çalışmada ise amacımız, kantitatif duyu testleri ve geçerli seksüel fonksiyon sorgulamaları ile KCD'li hastalarda nörolojik kusurların bulunup bulunmadığını araştırmaktır.

Bu amaç için Temmuz 2002 ile Haziran 2003 tarihleri arasında kliniğimizin ürojinekoloji ve jinekoloji kliniklerine başvuran hastalardan onay formu imzalatılarak, detaylı nörolojik, jinekolojik ve obstetrik anamnezleri alınarak çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalardaki en sık nörolojik problem periferik nöropati ve santral sinir sistemi hastalıkları öyküsüydü. Menapoz ise; menslerin en az bir yıldır olmaması veya FSH'nın 20 IU/L'den daha fazla olduğu en az 3 aylık mens yokluğu olarak tanımlandı. Çalışmadan dışlama kriterleri olarak; 18 yaşından küçük olmak, periferik nöropati varlığı, santral sinir sistemi hastalığı, HIV enfeksiyonu, gebelik, mens ve aktif vulvar lezyon, olarak

kabul edildi. Son 12 aydır seksüel olarak aktif hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil olan hastalara, özel bir odada 31 sorudan oluşan geçerliliği ispatlanmış Pelvik organ prolapsusu ve üriner inkontinans seksüel fonksiyon anketi (PISA) yapıldı. Bütün PISA yanıtları orijinalinde olduğu gibi 5 puanlı "Likert" tipi skala ile değerlendirildi. Düşük skorlar kötü seksüel disfonksiyonu göstermekteydi.

Hastalar PISA yanıtlarına ve KCD Uluslararası Konsensus geliştirme konferansı kriterlerine göre; [İstek bozukluğu (İB), uyarılma bozukluğu (UB), orgazm bozukluğu (OB), ağrı bozukluğu (AB)] olacak şekilde, 4 altgruba ayrıldılar.

S2 dermatomu boyunca iletilmekte olan vulva, klitoris, eksternal uretral meatus, sağ, sol perine ve medial ayak bileğine duyu muayenesi yapıldı. Basınç eşik değerleri Semmes-Weinstein monofilamentleri (Nort Coast Medical, Morgan Hill, Calif.) ile tanımlandı. Monofilamanlar genital muayene alanlarına artan kalınlığa göre (artan basınçlı iletecek şekilde) hastalar taktıl uyarıyı hissedene kadar yerleştirildi. Vibrasyon eşik değerleri ise 120 Hz'e sabitlenmiş bioteziometriden (Biomedical Instrument Company, Newbury, Ohio) gönderilen uyarı sinyalleri ile değerlendirildi.

Elde edilen veriler STATA 8.2 (Statacorp, College Station, Tex.) ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlı P değeri .05'ten az olarak kabul edildi.

PISA'yı yanıtlayan ve nörolojik muayene edilen 56 kadın değerlendirildi. Hastaların % 85'i premenapozaldi. 29 hasta (% 52,8) asemptomatikti ve kontrol grubunu oluşturdu. 27 hasta (% 48,2) ise seksüel disfonksiyon grubunda idi. Her iki grup arasında yaş, parite, menapozal durum ve vücut kitle indeksi birbirine yakındı. Seksüel disfonksiyon grubu; İB % 16,1 (n=9), UB % 26,8 (n=15), OB % 25 (n=14), AB %12,5 (n=8) meydana gelmekteydi ve 13 hasta birden fazla KCD grubuna dahildi.

KCD grubu, altgrupları ile beraber ve ayrı ayrı PISA

skorları asemptomatik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü ve kötü seksüel fonksiyonu göstermekteydi ($p<0.001$). Semptomatik kadınlar genital bölgede azalmış taktıl duyuya sahiptiler. KCD grubundaki kadınlarda artmış klitoral taktıl uyarı eşik değerleri mevcuttu ($p<0.02$). Aynı bulgu İB ve UB grubundaki kadınlarda da mevcuttu. UB sahip kadınlarda ayrıca artmış sağ perine taktıl uyarı eşiği vardı. Yaşa ve menapozal duruma göre uyarılma yapıldığında klitoral taktıl uyarı eşiğinin her 100 g artırılması ile seksüel disfonksiyon gelişme olasılığının % 27 artış gösterdiği tespit edildi.

Kadınlarda seksüel yanıt vazokonjestif ve nöromüsküler bir olaydır. Basınç ve vibrasyon duyusu kalın myelinli periferik sinirler ile spinal kordun dorsal kolonuna iletilirler. Bu sinirlerdeki herhangi bir değişiklik nörolojik KCD için potansiyel bir ipucudur.

Datalarımız pudental sinir hasarının kadın cinsel disfonksiyonunda bir role sahip olabileceğini göstermektedir. Kadın cinsel yanıtı sırasındaki fizyolojik değişikliklerin so-

rumlusunun otonomik sinir sistemi olduğuna inanılmaktadır. Buna rağmen hayvan çalışmalarında periferik sinir innervasyonunun esansiyel bir rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da; istek ve uyarılma fazları sırasındaki fizyolojik değişiklikler otonomik sinir sistemi ve pudental sinirin aracılığı ile olduğunu ve pudental sinir yetmezliğinin KCD’de rol oynayabileceğini öne sürmekteyiz.

Sonuç olarak, PISA ile tanımlanmış ve İB, UB olarak kategorize edilmiş seksüel disfonksiyon, pudental sinir duyu disfonksiyonu ile ilişkilidir. Ek olarak, klitoris nörolojik bozukluğu olan kadınlarda seksüel disfonksiyon olma olasılığı anlamlı olarak yüksektir. Etiolojik faktörlerin ve objektif sonuçların yardımı ile gelecekte daha iyi tedavi olanaklarının geliştirileceğini umuyoruz.

Çeviri:

Dr. Reşit Gören

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Metabolik sendrom: Kadında seksüel disfonksiyonun bir nedeni

Esposito K, Ciotola M, Marfella R, Di Tommaso D, Cobellis L, Giugliano D.
Int J Impot Res. 2005 May-Jun;17(3):224-6.

Kadın seksüel disfonksiyonu (FSD) tanısız olarak cinsel istek, uyarılma, orgazm ve ağrı kategorilerine ayrılmış bir çok bozukluktan oluşmaktadır. Amerikalı kadınların yaklaşık % 43'nü etkilemektedir. Bu yüksek orana rağmen yeterince araştırılmış olmayıp son zamanlarda ilgi odağı olmaya başlamıştır. Kadın seksüel disfonksiyonunu ortaya koyan vajinal kan akımı takibi gibi birçok geçerli fizyolojik laboratuvar metod bulunmasına rağmen diyabetli ve obez kadınların seksüel disfonksiyonu hakkında sınırlı veriler bulunmaktadır. Bu nedenler aynı zamanda erkeklerde de erektil disfonksiyonun önemli sebeplerindendir. Bizim bilgilerimize göre halen metabolik hastalıklar ile kadın seksüel disfonksiyonu arasında açık bir ilişki ortaya konulmamıştır. Buradan hareketle, bu çalışmada metabolik sendromlu premenopozal kadınlarda seksüel disfonksiyon (FSD) prevalansını belirlemeyi ve genel popülasyonda ki kadınlarla karşılaştırmayı amaçlanmıştır. Premenopozal kadınları tercih sebebi ise kadınların menopozal dönemdeki hormonal değişikliklerden etkilenmesini ortadan kaldırmak olarak bildirilmiştir.

Çalışmaya metabolik sendrom şikayetiyle ayakta baş vuran, yaş dağılımı 20-48, premenopozal ve düzenli menstrüel siklusu olan, oral kontraseptif almayan, jinekolojik ve endokrinolojik patolojisi olmayan 120 hasta alınmıştır. Metabolik sendrom tanısı aşağıdaki kriterlerden 3 ya da daha fazla kriteri olanlara konulmuştur.

- 1) bel çevresinin erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm olması
- 2) serum HDL kolesterol erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl olması
- 3) trigliseritlerin ≥ 150 mg/dl olması
- 4) kan basıncı $\geq 130/85$ olması
- 5) AKŞ ≥ 110 mg/dl olması

Benzer yaş grubunda normal popülasyondaki 80 kadın

kontrol grubu olarak alınmıştır.

Çalışmadan dışlanma kriterleri; DM veya bozulmuş glikoz tolerans testi, pelvik travma, inkontinans, alt üriner semptomu olanlar, kardiyovasküler hastalık, psikiyatrik problemi olanlar, ilaç veya alkol bağımlıları olanlar olarak belirlenmiştir.

Seksüel fonksiyonlar 19 soruluk kadın seksüel fonksiyon indeksi ile değerlendirilmiş (FSFI). FSFI sonucu 30 ve üzeri ise iyi, 23-29 arası orta, 23'ün altında ise kötü olarak sınıflandırılmış.

Metabolik sendromlu kadınlarda serum glikoz ve kolesterol düzeyleri yüksek, HDL ise düşük olarak belirlenmiştir. Yine metabolik sendromlu kadınlarda azalmış FSFI skoru, artmış CRP seviyesi bulunmuştur. FSFI skorları kontrol grubunda normal % 79, orta % 19, kötü % 2 iken metabolik sendromlu kadınlarda sırasıyla % 56, % 37, % 9 olarak belirlenmiştir. Aynı zamanda bu grupta düşük uyarılma, orgazm ve lubrikasyon skoru saptanmıştır.

Çalışmada metabolik sendromlu kadınlarda seksüel disfonksiyonu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek, FSFI skoru ile CRP seviyesi arasında ise ters bir ilişki bulunmuştur. Muhtemelen artmış nitrik oksit deaktivasyonu sonucu CRP seviyesi artmakta olup, bunda metabolik sendromlu kadınların yüksek FSD prevalansında rol oynadığı düşünülmektedir. Sonuç olarak bu çalışma metabolik sendromlu kadınlarda seksüel disfonksiyon prevalansının, normal popülasyondaki sağlıklı bireylere göre önemli derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Metabolik sendromun kadın seksüel fonksiyonuna etkilerini açıklayıcı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Uz. Dr. Halil Çiftçi

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Libido kaybı olan sağlıklı premenopozal kadınlarda androjenlerin durumu

Nyunt A, Stephen G, Gibbin J, Durgan L, Fielding AM, Wheeler M, Price DE.
Journal of Sex & Marital Therapy, 31:73-80,2005

Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu (KCFB) çok sık karşılaşılan ve anatomik, psikolojik, biyolojik, medikal, psikososyal koşullarla ilişkili olan bir durumdur. National Health and Social Life Survey 18-59 yaş arasındaki kadınların % 43'ünde seksüel fonksiyon bozukluğu olduğunu bildirmiştir.

Androjenlerin FSD'daki rolü tam olarak anlaşılmamıştır. Kadınlarda östrojen ve androjen dengesi seksüel isteğin oluşması ve sürdürülmesi için gereklidir. Üreme çağındaki kadınlarda overler ve adrenal bezler testosteron, androstenedion, ve dehidroepiandrosteron(DHEA) üretirler. Adrenaller DHEA-sülfatın en çok üretildiği yer olmalarına karşın, overler kadın için en potent androjen olan testosteronun üretildiği yerdir.

Androjenlerin KCFB ve libido kaybındaki rolü belirsizdir. Geçmişte yapılmış çalışmalarda menstürasyon çağında libidosu azalmış kadınlarda serum testosteron, DHEAS ve serbest testosteron seviyelerinin düşük olabileceği bildirilmiştir. Ancak testosteronun aktif metaboliti olan dihidrotestosteronun (DHT) rolü hakkında çok az çalışma vardır.

Bu çalışmaya yaşları 18-45 arasında değişen heteroseksüel, düzenli menstrüel siklusları olan kadınlar katılmış. Gazete ilanı ile libidosu azalmış kadınlar araştırılmış ve bir telefon numarası verilerek çalışma hakkında bilgilendirilmiş. Kontrol grubu hastane çalışanlarından seçilmiş. Libido kaybı olan 29 kadın ve kontrol grubu olarak 12 kadın çalışmaya dahil edilmiş. Menstrüel siklusun erken foliküler fazında sabah saat 9 da kadınlardan venöz kan alınarak östradiol, testosteron, DHT ve DHEA-sülfat düzeyleri ölçülmüş. Daha önce yapılan pilot bir çalışmada testosteron ve DHT seviyelerinin sirkadien bir ritim gösterdiği ve sabah 9 da en yüksek seviyeye ulaştığı saptanmıştı.

Cinsel fonksiyon modifiye Golombok Rust Index of Sexual Satisfaction (GRISS) ve modifiye Wilson Sexual Fan-

tasy anketleri ile değerlendirilmiş. Tüm anketler kilitli bir kutuda saklanarak çalışma tamamlanana kadar açılmamış.

Çalışmaya dahil edilen kadınlardan ayrıca; fiziksel ve zihinsel sağlık, partner sağlığı, gebelik öyküsü ve ailesel gelir konularını içeren başka bir anket doldurtuldu.

Libidosu azalmış grupta % 48, kontrol grubunda % 8 düşük gelir düzeyi, libidosu azalmış grupta % 57, kontrol grubunda % 8 (p=0.025) depresyon hikayesi mevcuttu. Kontrol grubunda normal cinsel fonksiyon skorları saptanırken, diğer grupta anormal skorlar saptandı.

Serum östradiol, testosteron, DHT, DHEA-sülfat değerlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Bulgular daha önce yapılan birçok çalışmayla uyumsuzluk göstermiştir. Guay 2001 yılında azalmış libidosu olan 12 kadının 8'inde düşük testosteron seviyeleri ile birlikte normal androjen prekürsör değeri saptamış. DHEA ile tedavi edilen 8 kadının 6'sında seksüel istek artmış. Riley 1999 yılında hayatı boyunca seksüel isteği olmamış ve düşük serum DHT seviyesi olan ve topikal DHT a yanıt veren bir olgu yayınlamış. Androjen eksikliğine bağlı KCFB ve libido kaybı ile ilgili geçmişte yapılan çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir.

1994 yılında Laumann'ın yaptığı çalışmaya benzer şekilde, çalışmamıza katılan libidosu azalmış kadınların büyük çoğunluğunda da depresyon hikayesi ve düşük gelir düzeyi mevcuttu. Hiç kuşku yok ki depresyon, libido kaybı etyolojisinde çok önemli potansiyel faktördür. Androjen eksikliğinin hipoadrenalizm gibi vakalarda libido kaybı etyolojisinde rolü olduğu bilinmesine rağmen sağlıklı kadınlarda androjenlerin rolü hala belirsizdir.

Çeviri:

Dr. Alper Özorak, Yard. Doç. Dr. Abdullah Armağan
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD