

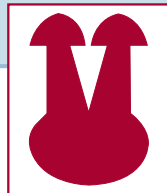
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Eylül 2006

Sayı 26



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

ANDROLOJİ

BÜLTENİ

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

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

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Doç. Dr. Selahittin Çayan

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

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

REDAKTÖR

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. Selahittin Çayan



Uz. Dr. Memduh Aydın



Doç. Dr. Barış Altay



Uz. Dr. Ertan Sakallı

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Ejakülasyo Prekoks



Prof. Dr. Ahmet Metin



Doç. Dr. Haluk Erol

Temel Araştırma



Doç. Dr. Emin Özbek



Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan



Doç. Dr. Mustafa Faruk Usta

Rekonstrüktif Cerrahi



Prof. Dr. Erdal Apaydın

Psikolojik ED



Doç. Dr. Doğan Şahin

Prostat ve Cinsellik



Prof. Dr. Ramazan Aşçı



Doç. Dr. Levent Peşkirioğlu



Uzm. Dr. Murat Çakan

ED ve Farmakoterapisi



Uz. Dr. Ertan Sakallı



Uz. Dr. Melih Beysele

Yaşlılık ve Cinsellik



Prof. Dr. Yaşar Özgök



Doç. Dr. Ali Atan



Uz. Dr. Önder Cangüven

INFERTİLİTE

Varikosel



Doç. Dr. Selahittin Çayan



Uz. Dr. Necati Gürbüz



Doç. Dr. Turhan Çaşkurlu



Uz. Dr. Ayhan Karabulut

Androloji Laboratuvarı



Yard. Doç. Dr. Engin Kandıralı



Kim. Gülşen Aktan

Yardımla Üreme Teknikleri



Doç. Dr. Barış Altay



Uz. Dr. Lütfi Tunç



Uz. Dr. A. Arman Özdemir

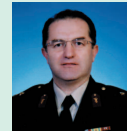


Yard. Doç. Dr. Mehmet Turgut

Pediatrik Androloji



Doç. Dr. Tarkan Soygur



Doç. Dr. Kenan Karademir

Obstrüktif İnfertilite



Prof. Dr. Hamdi Özkara



Doç. Dr. İrfan Orhan

Kadın İnfertilitesi



Prof. Dr. Cihat Ünlü



Doç. Dr. Erkut Attar

Endokrinoloji



Doç. Dr. İsa Özbey

Genetik



Doç. Dr. Murat Şamlı

Gelişimsel Üreme ve Seksüel Biyoloji



Prof. Dr. Kaan Aydos

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI



Doç. Dr. Sezgin Güvel



Doç. Dr. Ercan Yeni



Prof. Dr. Bülent Alıcı



Yard. Doç. Dr. Abdullah Armağan

Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Cerrahi Hastalıklar



Yard. Doç. Dr. Dilek Aygün

Kardiyolojik Hastalıklar



MSc. Hicran Yıldız

Psikiyatri



Doç. Dr. Sevim Buzlu



Dr. Leyla Küçük

Kadın Hastalıkları ve Doğum



Prof. Dr. Hediye Aslan



Prof. Dr. Nuran Kömürcü



Doç. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji

Onkolojik Hastalıklar



Yard. Doç. Dr. Gülbeyaz Can

Nöroloji



MSc. Zeynep Kurtuluş

Dişabet



Prof. Dr. Rukiye Pınar



Yard. Doç. Dr. Şeyda Özcan

Ergen Cinselliği ve Cinsel Eğitim



MSc. Tülay Yılmaz

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ



Doç. Dr. Murad Başar

BİR PORTRÉ



Uz. Dr. Memduh Aydın

Yayıncı
Yerküre Tanıtım ve
Yayınçılık 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
Yıldırım Reklam ve Basım
Hiz. Ltd. Şti.

Küçük Ayasofya Cd. Akbıyık Değirmeni Sk.
No: 35/1 Sultanahmet - İstanbul
Tel : (0212) 638 27 22 - 23
Faks : (0212) 517 13 18

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 yapılma 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.

TÜYK ASİSTAN HAZIRLIK KURSU ÜZERİNE DÜŞÜNCELER

Tıpta uzmanlık öğrencilerinin Türk Üroloji Yeterliliğini alması aşamasında her yıl sınav komisyonu tarafından asistan hazırlık kursları düzenlenmektedir. Bu hazırlık kurslarının üçüncüsü bu yıl Ankara Kızılcahamam Patalya Thermal Resort Otel’de yapılacaktır. Öncelikle ülkedeki tüm tıpta uzmanlık öğrencileri bu kursa katılmaya teşvik edilmelidir.

Türk Üroloji Yeterlilik Kurulu, ikinci dönem üyeleri Haziran 2006 tarihinde seçilerek görevlerine başlamıştır. Asistan hazırlık kursunda şimdiye dek eleştirilen ana nokta; eğitimcilerin hangi kritere göre seçildiği idi. Daha önceki iki kurstaki eğitimcilerin akademik performansları gözden geçirildiğinde bazılarının şaşırtıcı derecede düşük performansı olduğu müşahade edilmiştir. Bu eğitimcilerin buna rağmen bu tür bir eğitim faaliyetinde yer alması için başka özelliklerinin olması gerekir. Bu özelliklerinin meritokrasi (liyakat-ehliyet) dışında ne olduğu herkes tarafından bilinmelidir. Eğitimciler arasında yer alamayan birçok ürolog, doğal olarak bu sorunun cevabını beklemektedir. Konuşmacıların her yıl belirli oranda değişmesi de eğitici olmayı hak edemeyenler için önemli bir fırsat teşkil edecektir. Eğitimcilerin seçilmesindeki ideal yöntem, ülkedeki tüm eğitimcilerin akademik performanslarının değerlendirildiği bir veri tabanı oluşturmak ve bu veri tabanından ilgili konu ile bağlantılı olarak en fazla bilgi birikimi olan konuşmacıları tayin etmektir. Bunun yanında derneklerle (Türk Üroloji Derneği, Türk Androloji Derneği, Üroonkoloji Derneği, Türk Çocuk Ürolojisi Derneği, Endoüroloji Derneği) istişare edilerek modül yöneticileri tayin edilebilir. Coğrafi dengelerin (coğrafi bölgeye düşen ürolog sayısı ve ona uygun olarak konuşmacı sayısı) da ek bir kriter olarak yer alabilir. Ancak bu şekilde hak eden insanlara hak ettiği eğitimcilik görevi verilmiş ve sistem tümüyle eleştiriden arınmış olur.

Saygılarımla

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

Bölüm Editörleri	..II
Yazım Kuralları	..IV
Başkandan Mesaj	..V
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e	
Prostat damar sinir demetinin anatomisi ve klinik önemi <i>Dr. Ümit Yener Tekdoğan, Doç. Dr. Ali Atan</i>	185
Sildenafil ve göz <i>Sefa Resim, Can Benlioğlu, Ateş Kadioğlu</i>	189
Priapizm ve tedavisinde güncel yaklaşımlar <i>Op. Dr. Ali Avcı, Prof. Dr. İbrahim Yaşar Özgök</i>	193
Penisin somatik ve otonomik innervasyonu <i>Dr. Murat Akand ve Doç. Dr. Önder Yaman</i>	196
Son dönem böbrek yetersizliği ve erektil disfonksiyon <i>Yrd. Doç. Dr. Hakan Vuruşkan</i>	198
Alt üriner sistem semptomları ve seksüel disfonksiyon <i>Yard. Doç. Dr. Emre Tüzel, Doç. Dr. Cem Güler</i>	200
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i	
Erektil işlev bozukluğu olan olgularda peyronie hastalığının görülme sıklığı <i>Çeviri: Dr. Ercan Malkoç, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Yrd. Doç. Dr. İlker Akyol</i>	203
Prematür ejakülasyon- köken alınan ülke etyoloji hakkında bilgi verir mi? <i>Çeviri: Dr. Taner Tanınmış, Dr. Haluk Erol</i>	204
Hipotiroidizimin tavşan korpus kavernozumunda NO/cGMP yolu üzerindeki etkisi <i>Çeviri: Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan</i>	205
Erektil disfonksiyonlu ve multipl antihipertansif tedavi alan arteriyel hipertansiyonlu hastalarda, selektif fosfodiesteraz 5 inhibitörü olan vardenafilin etkinliği ve güvenilirliği <i>Çeviri: Op. Dr. Mustafa Karalar</i>	206
Metabolik sendromlu hastalarda akdeniz diyetinin erektil fonksiyonu geliştirici etkisi <i>Çeviri: Dr. Uğur Öztürk</i>	207
Düşük testosteron düzeyli yaşlı erkeklerde aromataz inhibisyonunun kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olan lipid ve inflamatuvar markırlar üzerine olan etkisi <i>Çeviri: Doç. Dr. İsa Özbey</i>	208
Peyroni hastalığı ve dupuytren kontraktürü arasındaki gen ekspresyonu profillerinin karşılaştırılması <i>Çeviri: Prof. Dr. Yusuf Oğuz Acar</i>	209
Endojen nitrik oksit eksikliğinde nitrik oksit salabilen PDE5 inhibitörü kullanımı insan korpus kavernozumunda gevşemeye neden olur <i>Çeviri: Uzm. Dr. Yakup Kordan</i>	210
Erektil disfonksiyon gelişen diabetes mellituslu erkeklerde erektil fonksiyon üzerine iyi glisemik kontrolün ve diabetes mellitus tedavisinin etkisi: Pilot çalışma <i>Çeviri: Doç. Dr. Bilal Gümüş, Dr. Oktay Üçer</i>	211
Kronik prostatitli çinli erkeklerde cinsel işlev bozukluğu prevalansı <i>Çeviri: Op. Dr. Hazım Bozca</i>	212
İNFERTİLİTE	
D e r l e m e	
Erkek üreme sisteminin gelişimi ve fonksiyonları üzerinde östrojenin rolü <i>Doç. Dr. Kubilay Vıdan</i>	213
Kronik orkalji tanı ve tedavisi <i>Uzm. Dr. Lütfi Tunç, Prof. Dr. İbrahim Bozkırlı</i>	217
Androjen rezistans sendromu <i>Op. Dr. Murat Çakan</i>	221
Testis seminifer tübül bazal membranı <i>Doç. Dr. Varol Şahintürk</i>	224
İnhibin-B ve TESE <i>Dr. Mehmet Çetinkaya</i>	229

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI	232
KONGRE TAKVİMİ	233
İNFERİLİTE'NİN DEVAMI	
İnterseks Doç. Dr. Ahmet Reşit Ersay, Uzm. Dr. Murad Çeltik	234
Türk Androloji Derneği gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji grubu aylık raporu Eylül/2006 Prof. Dr. Kaan Aydos	239
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Cinsiyetin önceden belirlenmesi ve cinsiyet seçiminin ahlaki yönü Çeviri: Dr. Mehmet Umul, Doç. Dr. Barış Altay	245
IVF major doğumsal defektlerde artışı da birlikte getirir Çeviri: Prof. Dr. Cihat Ünlü	246
İdiopatik obstrüksiyonda vazo-epididimal anastomozun iki sütür invajinasyon tekniği sonrasındaki erken açıklık oranları Çeviri: Op. Dr. Emre Huri, Op. Dr. Mustafa Sofikerim	248
Yaşlı erkekte azalan sperm motilitesine moleküler yaklaşım Çeviri: Gülşen Aktan	250
Luciani-guo hipotezine göre latent aberran otozomal bölgelerin ve infertil non-obstrüktif azospermi ve kompleks 46,XY t(9;13;14) (p22;q21.2;p13) translokasyonlu matürasyon duraklamasındaki birlikteliği Çeviri: Dr. Necati Arıcı	251
Varikoseli olan adolesanlarda sperm DNA fragmentasyonu Çeviri: Dr. Halit Talas	253
Adolesan varikoselde grade ve testiküler hipotrofi arasında korelasyon yoktur Çeviri: Dr. Evren Süer, Dr. Tarkan Soyğür	254
Ketotifen açıklanamayan infertilite ve lökositospermili erkeklerde sperm motilitesini ve morfolojisini düzeltir Çeviri: Op. Dr. Murat Çakan, Araş. Gör. Murat Topçuoğlu	255
İnfertil erkeklerde melatonin hormon profili Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut	257
Gonadotropin düzenleyici testiküler helikaz (GRTH) geninin tek nükleotid polimorfizmleri ile bozulmuş insan spermatogenezi arasındaki olası bağlantı Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Beyhan Durak	258
Sperm DNA hasarının ICSI sonrası embriyo kalitesi üzerine olumsuz etkisi Çeviri: Bio. Seda Yılmaz, MSc.	259
BİR PORTRİ Prof. Dr. Talat Yurdakul	260
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e Hipertansif kadınlarda cinsel yaşam Araş. Gör. Dr. Esmâ Demirezen	261
Oral kontraseptifler ve cinsellik Dr. Ayla Berkiten Ergin, Prof. Dr. Nuran Kömürcü	264
Aşırı aktif mesane sendromlu kadınlarda cinsel işlev bozukluğu Prof. Dr. Ramazan Aşçı	267
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Ortotopik sistektomide damar-sinir paketi koruma: Kadın cinsel fonksiyonları üzerine etkisi Çeviri: Doç. Dr. Ali Ayyıldız, Op. Dr. Turgay Akgül	271
Doğumun cinsel fonksiyonlara etkisi Çeviri: Op. Dr. Turgay Akgül, Doç. Dr. Ali Ayyıldız	272
Kadın ve erkek cinsel disfonksiyon envanterleri Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün	274
Emzirme ve postpartum dönemde maternal cinsel fonksiyon: Review Çeviri: MSc Şule Gökyıldız	276

Prostat damar sinir demetinin anatomisi ve klinik önemi

Dr. Ümit Yener Tekdoğan, Doç. Dr. Ali Atan

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği

Toplumsal prostat kanseri ile ilgili bilgisinin artması ve serum PSA düzeyi ölçümünün teşvik edilmesi nedeniyle günümüzde geçmişte olduğundan daha çok lokalize prostat kanseri saptanmakta ve buna bağlı olarak da retropubik radikal prostatektomi (RRP) daha fazla sayıda yapılmaktadır (1,2). Lokalize prostat kanseri varlığında RRP ile kür şansı yüksek olmasına rağmen üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon (ED) postoperatif dönemde hala önemli sorunlar olmaya devam etmektedir (3,4). Bunun nedeni; ereksiyon bozukluğunun, hastaların %70'den fazlasında yaşam kalitesini orta yada ciddi derecede etkilemesidir (5). Bu problemlere engel olmak amacıyla tanımlanmış sinir koruyucu RRP önemli ölçüde fayda sağlamasına rağmen, henüz yeterince tatmin edici veriler mevcut değildir (1).

Postoperatif ED'nin engellenmesi amacıyla:

1- Prostatın damar-sinir demeti çift taraflı korunmaktadır. Postoperatif ereksiyonu sürdürmede damar-sinir demetinin korunması anahtar rol oynar (6,7). Cerrahi öncesi iyi erektil fonksiyonu olanlar, klinik olarak T1 ve T2 hastalar, <10 ng/ml PSA düzeyi olanlar ve Gleason skoru <7 olan hastalar sinir koruyucu RRP için ideal adaylardır (8). İki taraflı damar-sinir demeti korunmasını belirleyen faktör ise hastalığın yaygınlığıdır (6,7). Peroperatif damar-sinir demetinin korunması; cerrahin deneyimi, cerrahi alanın iyi aydınlatılması ve magnifikasyon kullanımı ile yakından ilgilidir. Optimum şartlara rağmen postoperatif dönemde ereksiyonun korunması hala mükemmel olmaktan uzaktır (9). Son zamanlarda robotik veya laparoskopik cerrahi sırasında magnifikasyondan dolayı daha iyi sonuçlar alınabileceği söylenmektedir. Ancak kavernoza sinirlerin anatomisi hakkında günümüzde bile bazı bilinmedik noktalar mevcuttur ve bu durum robotik veya laparoskopik cerrahinin başarısında bile zorluklara neden olmaktadır (10,11).

2- Damar-sinir paketi korunmamış kişilerde sinir demeti-

nin proksimal ve distal ucu arasında sinir grefleri konulmaktadır. Ancak bu teknik de beklentileri karşılamamıştır. Sonuçlar yeterince memnun edici bulunmamıştır (12-14). Genişletilmiş anatomik diseksiyonlarla kavernoza sinirlerin başlangıç ve sonlanmalarının tanımlanmasında histolojik çalışmalar her geçen gün daha detaylı bilgi vermekte ve üç boyutlu bilgisayarlı görüntüleme ile yapılan immuno-histokimyasal çalışmalarla bilgilerimize yenileri eklenmektedir (15-17).

Pelvik pleksus (PP):

Pelvik sinirler S4-S3 ve S2 düzeyinde birkaç anterior kök halinde doğar. Bu pelvik parasempatik sinirler hipogastrik sinir kaynaklı sempatik sinirlerle bir araya gelir (18). PP retroperitoneal olarak rektumun her iki yanında yerleşmiştir. Pararektal fasiya ve perirektal yağ dokusu pelvik pleksustan rektumun yan yüzlerini ayırır. PP'taki her bir ganglion yaklaşık 20 adet sinir hücresi içermesine rağmen hastalar arasında farklılık göstermektedir. PP'un üst parçası vezikal, alt parçası prostatik pleksus olarak adlandırılır. PP, rektumun 1.5-2 cm kadar arkasına ve Douglas boşluğunun 1-1.5 cm kadar üzerine yayılabilir. Makroskopik olarak erişkin bir erkek anatomisinde tümöral kitleyi ve nöral doku miktarını saptamak zor olduğundan, PP'u tanımlamak yalnızca histojik muayene ile mümkündür. Bu pleksus inferior vezikal arter ve ven kolları ile yakın bir birliktelik gösterir. Bununla birlikte araya giren yağ ve bağ dokusu bu damar ve sinir demetini farklı tabakalara böler. Cerrahi olarak PP'un 3 ana dallanması vardır.

1. Ön dal: Mesanenin alt-yan yüzü ve seminal keselerin yan yüzü boyunca uzanım gösterir.
2. Ön-aşağı dal: Prostatın yan yüzü boyunca çapraz olarak uzanır ve prostato-vezikal bileşkeye dallar verir.
3. Aşağı dal: Prostatın arka-yan yüzü ve rektum arasında uzanır ve bu aşağı dal prostatın damar-sinir demeti olarak bilinir (18-22).

Rektumun her iki yanındaki PP ve bu üç ana dal arasında çok sayıda bağlantı vardır. Bu bağlantılar fasiyal tabakalar arasında seyrederek ve fizyolojik önemleri henüz anlaşılamamıştır (17,23-26). Ürolojide pelvik pleksusun aşağı dalı ve bunun bağlantıları özellikle önemlidir. Mesane boynunun arkası kesilirken pelvik pleksus bu bölgeye yakın komşuluk gösterdiğinden özel dikkat gerektirir. Prostatın yan pediküllerinin kontrolü, damar-sinir demeti prostatın arka-yan alanında uzandığı için dikkat edilmesi gereken riskli bir adımdır. Bu kontrolü yaparken prostat yüzeyine yakın çalışmak sinir hasarından kaçınmak için gereklidir. Robotik veya laproskopik cerrahinin prostat diseksiyonu için önden yaklaşıma izin vermesi nedeniyle daha düşük sinir hasarına neden olacağını öne sürülmektedir (26).

Klasik olarak PP'dan kaynaklanan ve prostatın arka-yan kenarı boyunca ürogenital diyaframa kadar devam eden bu sinirler, yol boyunca prostatı drene eden damarlarla sıkı komşuluk yapar (6,27-29). Prostatın damar-sinir yapı anatomisinin iyi anlaşılabilmesi için çevre fasiyal yapıların da iyi bilinmesi gerekir. Genel olarak sinir yapıları prostat çevresindeki bu fasiyalarla çevrelenmiştir. PP'un alt dalı prostat boyunca ilerlerken pararektal fasiya ve yan pelvik fasiya birleşim yerinde ilerler. Daha arkada ise rektumdan prostatik kapsülü ayıran kalın fibröz bir kılıf olan Denonvillier fasiyası vardır. Yan pelvik fasiya prostatın yan yüzünü levatör ani kaslarından ayırırken pararektal fasiya rektumun yan yüzü boyunca uzanır. Prostatın orta hattı boyunca tek bir kılıf olarak uzanan Denonvillier fasiyası ise yanlara doğru genişleyerek devam eder. Bu 3 fasiya arasında fibröz doku tabakaları mevcuttur ve fibröz yapılar prostat damar sinir demeti (PDSD) tarafından delinir. Denonvillier ve pararektal fasiyalar kişisel olarak farklılık gösteren perirektal yağ dokusu sayesinde rektumun ön ve yan yüzlerini ayırır (11,25,30-32).

Eskiden kavernoza sinirlerin her zaman PSDS içinde olduğuna inanılırdı (18,19,25). Ancak günümüzde bu inanın her zaman doğru olmadığı bilinmektedir. Bir çalışmada PSDS kesildikten sonra uygulanan elektriksel uyarı ile intrakavernoza basınç artışı saptanmıştır (33). Bu durum kavernoza sinirlerin her zaman PSDS içinde olduğunun iyi bir göstergesidir. Bazı olgularda sinir koruma amacı taşımadan yapılan cerrahiler sonrasında bile kavernoza sinirlerin (KS) intakt olarak kalabildikleri gösterilmiştir. Bu çok derin yerleşimli kavernoza sinirlere bağlanmıştır (34).

PP'un arka-aşağı kolundan çıkan sinirler vesikula semi-

nalilerin (VS) altında yaklaşık 3 cm lik bir bölgede bir ağ oluşturur (18,19,25). Bu nedenle PP'a zarar vermemek için VS'lerin diseksiyonu önem taşır. VS'lerin arka yüzü damarsızdır ve diseksiyonda sorun çıkarmazlar. Damar girişleri daha çok yan yüzdedir ve sıklıkla ön-aşağı bölgeden tek bir arter girişi olur. Bu nedenle VS'lerin diseksiyonu sırasında özellikle uça koagülasyondan ve aşırı çekmeden kaçınılmalıdır (26,35,36).

PDSD'nin sinirleri korpus kavernoza sinirleri, rektumu, prostatı ve levator kaslarını innerve eder aynı zamanda KK dışındaki yapılara giden liflerde besleyici damarlar bulunur (18,19,22,25). Nöroanatomik çalışmalarla saptanan diğer önemli bulgu rektoüretal kaslar ve ona çok yakın seyreden KS lerdir. Bu kasların komşuluğundaki sinirler genellikle somatik motor nöronlar barındırmaz. Bu nedenle sinir korucu cerrahi yapılan hastalarda daha iyi kontinans sağlandığı savı fazla taraftar bulmamıştır. Rektoüretal kaslar bu nedenle sinir hasarından kaçınmak için önemli bir bölgedir. Hasardan kaçınmak için bu kaslar prostat apeksine yakın kesilmelidir (23,24,30).

Ayrıca spinal anestezi daha kısa süreli iyileşme süresi nedeniyle göz önünde tutulmalıdır (9). Cerrahi sırasında pelvik hematoma oluşursa bu durum nöropaksi süresini uzatacağından cerrahi olarak mutlaka drene edilmelidir (37). Sinir koruyucu RRP sırasında pelvik duvardan kanama olursa bipolar koter kullanılabilir ancak prostat yüzeyinde damar sinir demetine yakın bölgelerde koagülasyondan kaçınılmalıdır (9). Prostatın ön yüzündeki Santorini damarları geri kanamadan kaçınmak için proksimalden ikiye ayrılmalı ve 'V' şeklinde bağlanmalıdır. Bu manevra arka-aşağı alanda seyreden PSDS'nin santralizasyonunu önler (38). Parapelvik yan fasiya saat 10 ve 2 hizasından kesilmelidir. Bu yaklaşık sinir demetine 2 cm lik uzaklık sağlar ve PSDS nin müller ligamanından ayrılmasını kolaylaştırır. Fasiyanın altında aerolar doku, bağ dokusu ve küçük delici damarlar bulunur. Bu bölgede diseksiyona başlamadan önce apekse yapışık olan çizgili eksternal sfinkter kasları mümkün olduğunca fazla fonksiyonel doku korumak amacıyla üretraya doğru itilmelidir. Prostatitler, yoğun ve çapraz damarlanma ile PSDS ni tutan tümoral oluşumlar sinir korumayı güçleştiren durumlardır (9).

Sinir koruyucu cerrahi sonrası erken dönemde sıklıkla ereksiyon yoktur. Bu, en deneyimli ellerde bile sinir hasarı sonucu oluşan nöropaksi ile açıklanmaktadır. Erken dönemde ereksiyon olmaması; kötü KK oksijenasyonuna ve ikincil fibrozise neden olarak VOD ile sonuçlanır (39). Son zamanlarda cerrahi sonrası ED patofizyolojisinde KK

apoptozisinin de rol oynayabileceği düşünülmüştür. Penisteki kronik hipoksinin apoptozisi artırdığı gösterilmiştir (40,41). Cerrahi sonrası ED den sorumlu tutulan diğer etyolojik neden; bazı yazarlar tarafından KK'lara olan arteriyel akımın azalması olarak gösterilmektedir (42,43). Etiyolojik neden ne olursa olsun KK'lardaki fibrozisi önlemek için yeterli oksijenasyon önemli olduğundan; cerrahi sonrası intrakavernozal Alprostadil ve oral PDE5 inhibitörlerinin kullanımı gündemdedir. Korporeal kanlanmayı arttıran bu tedaviler sonrası; sadece gözlem yapılan ya da plasebo kullanan hastalardan daha yüksek oranlarda spontan ereksiyon geliştiği gösterilmiştir. Bu tedavilerin zamanlaması ve ne kadar süreyle devam edilmesi konusunda bir fikir birliği olamamasına rağmen olabildiğince erken tedaviye başlanması gerektiği düşünülmektedir (44).

Cerrahi öncesi tam potent olan hastalarda iki taraflı sinir koruyucu cerrahi sonrası yardımsız cinsel ilişki oranları 60 yaşın altında %65.7 ve 60 yaş üstünde %60.8 iken tek taraflı sinir koruyucu yapılanlarda 60 yaş üstünde %32.6 ve 60 yaş altında ise %50 dir. Aynı durumdaki hastalar cerrahi sonrası PDE5 inhibitörü kullandıklarında iki ve tek taraflı sinir korunanlarda ereksiyon oranı %90 ve %71 olarak bildirilmiştir (9). Morfolojik olarak KK'lar yaşlanmayla

birlikte bozulmaktadır ve bu durum yaşlanmayla artan ED sıklığını açıklamakta kullanılmaktadır (45). Sinir koruyucu cerrahi sonrası ED sıklığı yaşla ters ilişkilidir ve cerrahi sonrası en başarılı sonuçlar 65 yaş altında alınmaktadır. Gerçekten 60 yaş altında tek taraflı sinir koruyucu cerrahi yapılan 46 hastanın 14'ü (%30.4), cerrahi sonrası spontan ereksiyonlarını tam olarak geri kazanmışlardır. Bu oran cerrahi sonrası 13. ayda yeterli vajinal penetrasyon sağlayabilen en yüksek oran olarak bildirilmiştir. Şeker hastalığı, yüksek tansiyon, iskemik kalp hastalığı, yüksek kolesterol düzeyi ve sigara kullanımı cerrahi sonrası potens için negatif faktörler olarak göz önünde bulundurulmalıdır (44).

Sonuç:

Prostatın damar-sinir demetinin önemi, yapılan çalışmalarla daha iyi anlaşılmaktadır. Ancak damar-sinir yapısının hastadan hastaya anatomik değişkenlikler gösterdiği akılda tutulmalıdır. Sinir koruyucu RRP yapılan kişilerde yaş, preoperatif erektil kapasite, hastalığın evresi, peroperatuar magnifikasyon kullanımı ve postoperatif erken rehabilitasyon başarıyı etkileyen faktörlerdir.

Kaynaklar:

- Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years.; J Urol. 1994; 152: 1831-1836.
- Han M, Partin AW, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Era specific biochemical recurrence free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer.; J Urol. 2001;166:416-419.
- Fischetti G, Cuzari S, De Martino P, Musy M, Valentini MA, Leone P.; Post prostatectomy erectile dysfunction.; Minerva urol nefrol . 2001; 53: 185-188.
- Miyao N, Adachi H, Sato Y, Horita H, Takahashi A, Masumori N et al. Recovery of sexual function after nerve sparing radical prostatectomy or cystectomy.; Int J Urol. 2001; 8: 158-164.
- Meyer JP, Gillat DA, Lockyer R, Mac Donagh R. The effect of erectile dysfunction on quality of life men after radical prostatectomy.; BJU Int. 2003; 92: 929-931.
- Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological consideration.; Prostate. 1983; 4: 473-485.
- Schlegel PN, Walsh PC. Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function.; J Urol. 1987; 138: 1402-1406.
- Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schmid HP, Van Poppel H, Wolff JM. Guidelines on prostate cancer.; EAU Guidelines. 2003
- Markus G, Uwe M, Hans H, Martin GF, Christian E, Alexander H, Hardwig H. Indication, technique and outcome of retropubic nerve sparing radical prostatectomy.; EAU update series. 2005; 3: 77-85.
- Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, Antiphon P, Cicco A, Saint F. Laparoscopic radical prostatectomy. preliminary results.; Urology. 2000; 95: 630-634.
- Menon M, Tewari A, Peabody JO, Schrivastava A, Kaul S, Bhandari A. Vattikuti institute prostatectomy technique of robotic prostatectomy for management of localized carcinoma of the prostate: Experiment of over 1100 cases.; Urol Clin North Am. 2004; 31: 701-717.
- Scardino PT, Kim ED. Rationale for and results of nerve grafting during radical prostatectomy.; Urology. 2001; 57: 1016-1019
- Kim ED, Nath R, Slawin KM, Kadmon D, Miles BJ, Scardino PT. Bilateral nerve grafting during radical prostatectomy: extended follow up.; Urology. 2001; 58: 983-987.
- Anastasiadis AG, Benson MC, Rosenwasson MP, Salomon L, El Rashidy H, Ghafar M.; Cavernosal reconstruction during radical prostatectomy or cystectomy: safe and technically feasible.; Prostate cancer prostatic dis. 2003; 6: 56-60.
- Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention .; J Urol. 1982; 128: 492-497.
- Lue TF, Zeineh SJ, Schimdt RA, Tanagho EA. Neuroanatomy of penile erection: its relevance to iatrogenic impotence.; J Urol. 1984; 131: 273-280.
- Yücel S, Baskin LS. Identification of communicating branches among the dorsal, perineal and cavernosal of the penis.; J Urol. 2003; 170: 153-158.
- Costello AJ, Brooks M, Cole OJ. Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves.; BJU int. 2004; 94: 1071-1076.
- Takenaka A, Murakami G, Soga H, Han SH, Arai Y, Fujisawa M. Anatomical analysis of the neurovascular bundle supplying penile cavernous tissue to ensure a reliable nerve graft after radical prostatectomy.; J Urol. 2004; 172: 1032-1035.
- Benoit G, Droupy S, Quillard J, Paradis V, Guiliano F. Supra and infrapubic neurovascular pathways to penile corpora cavernosa.; J Anat. 1999; 195: 605-615.
- Selcuk Y, Tibet E, Mehmet B. Recent neuroanatomical studies on the neurovascular bundle of the prostate and cavernosal nerves: clinical reflections on radical prostatectomy.; Asian J Androl. 2005; 7(4): 339-349.
- Boader B, Hermann M. Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical intervention in the pelvis.; Clin Anat. 2003; 16: 19-130.

23. Yucel S, Baskin LS. An anatomical description of the male and female urethral sphincter complex.; *J Urol.* 2004; 171: 1890-1897.
24. Yucel S, De Souza AJ, Baskin LS. Neuroanatomy of the human female lower urogenital tract.; *J Urol.* 2004; 172: 191-195.
25. Takenaka A, Murakami G, Matsubara A, Han SH, Fujisawa M. Variation in course of cavernous nerve with special reference to details of topographic relationships near prostatic apex: histologic study using male cadavers.; *Urology.* 2005; 65: 136-142.
26. Tewari A, Peabody JO, Fischer M, Sarle A, Vallencien G, Delmas V et al. An operative and anatomic study to help in nerve sparing during laparoscopic and robotic radical prostatectomy.; *Eur Urol.* 2003; 43: 444-454.
27. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles.; *J Urol.* 1991; 145: 998-1002.
28. Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy with reduced morbidity: an anatomic approach.; *NCI Monogr.* 1988; 133-137.
29. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evaluation of the surgical technique.; *J Urol.* 1998; 160: 2418-2424.
30. Steiner MS. Anatomic basis for the continence preserving radical retropubic prostatectomy.; *Semin Urol Oncol.* 2000; 18: 9-18.
31. Rassweiler J, Marrero R, Hammady A, Erdogan T, Teber T, Frede T. Transperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: ascending technique.; *J Endourol.* 2004; 18: 593-599.
32. Barocas DA, Han M, Epstein JI, Chan DY, Trock BJ et al. Does capsular incision at radical retropubic prostatectomy affect disease free survival in otherwise organ confined prostate cancer?; *Urology.* 2001; 58: 746-751.
33. Terada N, Arai Y, Kurokawa K, Ohara H, Ichioka K, Matui Y et al. Intraoperative electrical stimulation of cavernous nerves with monitoring of intracorporeal pressure to confirm nerve sparing during radical prostatectomy: early clinical results.; *Int J Urol.* 2003; 10: 251-256.
34. Pontes JE, Huber R, Wolf R. Sexual function after radical prostatectomy.; *Prostate.* 1986; 8: 123-126.
35. Gill IS, Zippe CD. Laparoscopic radical prostatectomy: technique.; *Urol Clin North Am.* 2001; 28(2): 423-426.
36. Guillanneau B, Rozet F, Barret E, Cathelineau X, Vallencien G. Laparoscopic radical prostatectomy: assesment after 240 procedures.; *Urol Clin North Am.* 2001; 28: 189-202.
37. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Use of intraoperative video documantation to improve sexual function after radical retropubic prostatectomy.; *Urology.* 2000; 55: 62-67.
38. Sanda MG, Dunn R, Wei JT, Hoag L, Montie JE, Arbor A. Sexual function recovery after prostatectomy based on quantified pre prostatectomy sexual function and use of nerve sparing and seminal vesicle sparing technique.; *J Urol.* 2003; 169:181.
39. Moreland RB. Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: a viewpoint presented to the society for the study of impotence.; *Int J Impot Res.* 1998; 10: 113-120.
40. Yamanaka M, Shirai M, Shiina H, Shirai M, Tanaka Y, Fujima M et al. Loss of anti apoptotic genes in aging rat crura.; *J Urol.* 2002; 168: 2296-2300.
41. Klein LT, Miller MI, Buttyan R, Raffo AJ, Burchard M, Devris G et al. Apoptosis in the rat penis after penile denervation.; *J Urol.* 1997; 158: 626-630.
42. Mulhall JP, Slovick R, Hotaling J, Aviv N, Valenzuela R, Waters WB et al. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function.; *J Urol.* 2002; 167: 1371-1375.
43. Mulhall JP, Graydon RJ. The hemodynamics of erectile dysfunction following nerve sparing radical retropubic prostatectomy.; *Int J Impot Res.* 1996; 8 :91-94.
44. Alberto B, Andrea S, Giuseppe Z, Fabio F, Antonino S, Roberto B et al. Erectile dysfunction and radical prostatectomy: An update.; *EAU update series.* 2004; 2: 84-92.
45. Wespes E. Erectile dysfunction in the aging man.; *Curr Opin Urol.* 2000; 10: 625-628.

Sildenafil ve göz

Sefa Resim¹, Can Benlioğlu¹, Ateş Kadioğlu²

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD,

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı

GİRİŞ

Siklik guanosin monofosfat (cGMP), penil ereksiyonda görev alan ikincil habercilerden bir tanesidir. Korpus kavernosum ve penil vasküler düz kaslarda relaksasyona yol açan cGMP'nin konsantrasyonu, cGMP'nin sentezinde görev alan guanil siklaz ve yıkılımını sağlayan fosfodiesterazlar (PDE) tarafından düzenlenmektedir (1,2). PDE enziminin vücutta 11 izoenzimi bulunmaktadır (3). Bu izoenzimler doku dağılımları ve cGMP'ye etkileri bakımından farklılıklar göstermektedir. PDE₅ izoenzimi ağırlıklı olarak korpus kavernosumda bulunmaktadır ve penil ereksiyonda önemli bir rol oynamaktadır (1,2). PDE₆ izoenzimi ise retinada yoğun bir şekilde bulunmaktadır (en çok da retinal fotoreseptörlerin iç membranlarında) ve fototransdüksiyonda görev almaktadır (4).

Retina, güneş ışığı altında işlev gören ve renk ayırımını sağlayan kon hücreleri ile loş ışıkta görev yapan rod hücrelerini içermektedir (4,5). İnsanlarda ve omurgalı memelilerde (primatlarda) kon hücrelerinin 3 tipi vardır ve her biri mavi, yeşil ve kırmızı ışığın yerini tutan dalga boyunda bir peak absorpsiyona sahiptir. Memelilerde rod hücreleri fotoreseptörlerin yaklaşık olarak %90'nını, kon hücreleri ise kalan %10'nunu oluşturmaktadır. Rod hücreleri retinanın periferinde bulunur ve toplam sayısı 120 milyon'dur. Loş ışıkta siyah-beyaz görme, düşük görsel keskinlik, ışığa yüksek duyarlılık sağlamaktadır. Kon hücreleri ise retinanın merkezinde bulunur ve toplamı 6 milyon'dur. Renkli görüş (parlak ışık), yüksek görsel keskinlik, ışığa düşük duyarlılık gibi görevleri vardır (6).

Hem rod hem de kon hücreleri ışığa duyarlı pigmentler (opsin) içermektedir ve ışığa maruz kaldıklarında fotoaktif olmaktadır. Işık ile uyarılan görme pigmentleri (opsin), rod ve kon hücrelerinin hücre membranlarını stimüle ederek retina iç tabakasına ve optik sinir yoluyla beyine sinyal geçişini başlatırlar. Bunun sonucunda, karanlıkta fotoreseptör hücrelerin iç segmentinden dış segmenti-

ne doğru dolaşan bir akım başlamaktadır. Aydınlanma başladığında ise fotoreseptör hücrelerin dış segmentinde bu işlem dizisi durmaktadır. Dış segmentte cGMP düzeylerinde meydana gelen değişiklikler bu sinyalleri disk membranından plazma membranına doğru iletmektedir (6).

PDE₆ ENZİMİNİN YAPISI VE SUBÜNİT BİLEŞİMİ

PDE₆ enzimi retinada rod ve kon hücrelerinde yoğun bir şekilde bulunmaktadır. Rod PDE₆ enzimi, alfa ve beta katalitik subünitten ibaret bir tetramer'dir (iki özdeş inhibitör gama subünit bağlayan ($\alpha\beta\gamma_2$)) (7,8). Kon PDE₆, rod PDE₆'dan farklıdır. Kon PDE₆ iki özdeş alfa subünitten oluşmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı kon inhibitör gama subünitleri, rod gama subünitinden boyut olarak biraz daha düşüktür (9.4'e karşın 9.7 kDa) ve aminoasit bileşimi de farklıdır. Her bir gama subüniti, katalitik subünit üzerinde en az iki farklı bölgeyle ilişkilidir ve bu etkisi PDE₆'nın regülatör GAF domaine (bölgesine) cGMP bağlanması ile düzenlenmektedir. cGMP, GAF bölgesine bağlandığında bu iki gama molekülü katalitik dimere farklı afinite ile bağlanmaktadır. Bu düzenleyici bölgeler boşaldığında, her iki molekül afiniteleri azalarak da olsa aynı şekilde $\alpha\beta$ 'ya bağlanmaktadır (7,8).

PDE₅ ve PDE₆ ARASINDAKİ BENZERLİKLER

PDE₅'in moleküler düzeni hem üç boyutlu yapısı bakımından hem de primer aminoasit dizilimi bakımından PDE₆'ya benzemektedir (4,5,7). Hem PDE₅ hem de PDE₆, katalitik bölgede substrat olarak cAMP'den daha güçlü bir şekilde cGMP'yi tercih etmektedir (9). Her ikisi de regülatör GAF bölgelerinde yüksek afinite ile cGMP bağlanmaktadır. Selektif farmakolojik PDE₅ inhibitörlerinin çoğu kuvvetli bir şekilde PDE₆ enziminin katalizini de inhibe etmektedir (9).

PDE₅ ve PDE₆ ARASINDAKİ FARKLILIKLAR

PDE₆ tarafından cGMP'nin hidrolizi ile maksimum katalitik güç başarılırken, PDE₅'te bu oran daha düşüktür (4). PDE₆'nın bu ayrıcalıklı katalitik gücünün muhtemelen, milisaniye zaman skalası üzerinde bir reseptör potansiyeli oluşturmak için fotoreseptör hücre gereksiniminden dolayı olduğuna inanılmaktadır (4). PDE₆ aktivasyonunun primer mekanizması, aktive olan transdusin tarafından aktivasyon bölgesinden gama subünitinin çıkarılması aracılığıyla. PDE₅ enziminin aktivasyonu ise, muhtemelen katalitik subünitlerin fosforilasyonu yoluyla ve GAF bölgelerine cGMP bağlanmasında allosterik değişiklikler yoluyla gerçekleşmektedir (10).

Eretil Disfonksiyon (ED) tedavisinde kullanılan PDE₅ inhibitörleri (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil), nitrik oksit-cGMP yolu üzerine etki ederek düz kas relaksasyonuna yol açmaktadır. Bu ilaçlar aynı zamanda retinal fotoreseptör dış segmentlerinde PDE₆ üzerine etki ederek parlaklık veya renk tonunu algılamada geçici değişikliklere neden olmaktadır (1,2,11).

Sildenafil, selektif bir PDE₅ inhibitörüdür ve parsiyel olarak da PDE₆ inhibitörüdür. Alındıktan sonraki 8-12 saat içerisinde kanda yüksek düzeylerde bulunmaktadır ve yarı ömrü 3-5 saattir. Sildenafilin IC₅₀ değeri 3.5 nM'dir (PDE₅ inhibitör potansi arttığında gereken inhibitör dozu azalmaktadır) (1,12).

Tablo 1. Sildenafilin yan etkileri**A. Beklenen- bilinen yan etkileri**

1. PDE₆ inhibisyonu sonucu oluşan
2. Geçici
3. Dozla ilişkili olan
4. Genellikle ilacı kesmeyi gerektirmeyen yan etkilerdir. Bu yan etkiler şunlardır;
 - Renk algılamada değişiklikler
 - İşığa duyarlılık
 - Bulanık görme
 - Geçici görme kaybı/Azalmış görme
 - Gözde yanma, gözde kızarıklık

Sildenafilin göze olan yan etki oranı %3'tür ve tüm yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranı da %3'tür (3).

B. Speküle edilen yan etkileri

1. PDE₆ inhibisyonu ile ilgili olmayan
2. Geçici olmayan, sabit
3. Dozla ilişkilendirilmeyen
4. İlacı kesmeyi gerektiren yan etkilerdir.

Speküle edilen bu yan etkilerinin yol açtığı iddia edilen hastalık "Non-arteritik İskemik Optik Nöropati (NAION)" olarak adlandırılmaktadır (5,11,13).

Sildenafilin yan etkileri fosfodiesteraz enziminin inhibisyonuyla yakın ilişkilidir. Bu yan etkiler genellikle hafif-orta şiddetinde ve geçicidir. Sildenafilin görme ile ilgili yan etkileri Tablo 1'de gösterilmiştir (3).

Non-arteritik İskemik Optik Nöropati (NAION)

'Optik sinir başında iskekiye yol açan optik diskin arteriyel beslenmesinde değişiklik veya kesilme durumunda oluşan vasküler yetersizlik olarak' tanımlanmaktadır (5,11,14). Ani görme kaybının bu formu optik sinire kan akımının blokajı ile oluşmaktadır. Optik sinir başını besleyen posterior ciliar arterin dallarının perfüzyonundaki değişikliğin NAION oluşumunu etkilediğine inanılmaktadır. Yine sinir liflerinin küçük bir skleral kanal boyunca sıkışması da optik sinirleri iskemik hasara daha duyarlı kılmaktadır. Sonuç olarak, geri dönüşümsüz bir iskekiye neden olarak aksonal şişme ve optik diskte ödeme yol açmaktadır. NAION;

1. Seyrek görülen bir hastalık değildir. 50 yaşın üzerindeki kişilerde 2.3-10.2 / 100.000'dir. Tüm yaşlarda ise her yüz bin kişide 0.54'tür (14)
2. Hastaların %60'ında mikrovasküler hastalık ile uyumlu risk faktörleri vardır (HT, diyabet, sigara kullanımı, yüksek kolesterol düzeyi gibi)
3. Görme ile ilgili ilk semptomlar; tipik olarak bulanıklaşan görme, görme alanının bir kısmında kayıp şeklindedir (genellikle tipik olarak superior veya inferior yarı alanda periferik görmenin monoküler kaybı vardır). Optik sinir iskemisinin uzaması veya iskemisinin daha da artması sonucu progresif görme alanı kaybına kadar giden semptom spektrumu vardır. Optik disk ödeminin rezolusyonu sonrası görmenin yeniden kazanılması çok nadirdir ve sınırlı alanlarda görme olabilmektedir.
4. Optik diskte fokal veya yaygın şişlikler, multipl kanama odakları vardır

PDE₅ inhibitörlerinin optik sinirde ne şekilde bir hasara neden olduğu bilinmemektedir. PDE₅ inhibitörleri nitrik oksit- cGMP yolunda etkilidir. Nitrik oksit (NO) optik sinire ve retinal ganglion hücrelerine olası toksik ajan olarak sorumlu tutulmaktadır. Fakat NO'nun, NAION'undan ziyade optik nöropatinin en sık görülen formu olan Glokom'un patogeneğinde rol oynadığına inanılmaktadır (11). Nitrik oksit potent bir vazodilatatördür. Optik sinir

başı üzerindeki kan damarlarının vazodilatasyonuna yol açarak buraya olan kan akımının otoregülasyonunu etkileyebilmektedir. PDE₅ inhibitörlerinin nitrik oksit düzeyi üzerine etki ederek optik sinir başının perfüzyonunu değiştirebileceği, ve bunun neticesinde de optik sinire olan kan akımının blokajına yol açabileceği düşünülmektedir.

Sildenafil kullanımı sonrasında literatürde bildirilen NAION olgu sayısı 18'dir (5,11,13,15-19).

Olguların Karakteristikleri (5,11,13,15-19)

Sildenafil

- Yaş Dağılımları : 42- 69 yaş
- Kullandıkları Doz: 25-100 mg
- İlacın kullanım süresi ile NAION gelişimi arasında bir ilgi yok. NAION, sildenafilin ilk kullanımından sonra da başlayabilmekte
- Olguların çoğu sporadik olarak değişik dozlarda (25, 50, 100 mg) sildenafil kullanmakta
- İlacın alımından sonra NAION semptomlarının başlama zamanı (saat): genelde ilk 24 saat içinde (1 saat- 72 saat) semptomlar başlamaktadır
- İlk semptomlar: parlak renkler görme, baş ağrısı vb.
- Geç semptomlar: Tam veya kısmi görme kaybı, görme keskinliğinde azalma
- Oftalmolojik Muayene Bulguları: Afferent pupiller defekt, görme alanı testlerinde bozulmalar, fokal veya yaygın optik disk ödemi, optik sinir hipoplazisi, optik disk solukluğu
- NAION risk faktörleri: Hastaların %75'inde HT, diyabet, sigara kullanımı, yüksek kolesterol düzeyi gibi mikrovasküler risk faktörleri mevcut

Eretil disfonksiyon tedavisinde kullanılan PDE₅ inhibitörlerini (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) üreten firmalar, kullanıcılarını bu ilaçların gözde yanma, ışığa hassasiyet, mavi renk tonunda görme gibi minör görme değişikliklerine yol açabileceği hususunda önceden uyarmaktadır.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) Görüşü

PDE₅ inhibitörlerinin alınmasından sonraki erken saat-

lerde, körlüğü de içeren değişik derecelerde görme kaybının oluşması, ilaç ve NAION arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Ancak PDE₅ inhibitörlerinin kullanımı ile ilişkili görme kaybının olduğu hakkında bir hüküm bugün için geçerli değildir. Fakat PDE inhibitörlerinin görme kaybı yaptıkları hakkındaki bilgilerin tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir

Öneriler

1. Sildenafil ile ilgili olarak bugüne kadar 103 klinik çalışma yapılmış (13 bin hasta) ve hiç birisinde NAION bildirilmemiştir
2. Sildenafil, klinik çalışmalar dışında da 23 milyondan fazla miktarda reçetelenmiştir. NAION'a neden olduğu hakkındaki raporlar ise oldukça nadirdir (18 hasta)
3. PDE₅ inhibitörü kullanan erkeklerde NAION'un, aynı yaş grubundaki PDE₅ inhibitörü kullanmayan sağlıklı erkeklerden daha fazla olarak görüldüğüne dair bir bulgu yoktur
4. NAION, 50 yaş üzerindeki yetişkinlerde en sık görülen akut optik sinir hastalığıdır
50 yaşın üzerinde olma, hipertansiyon, yüksek kolesterol düzeyi ve diyabet, hem ED hem de NAION için mikrovasküler risk faktörleridir (10,13).
PDE₅ inhibitörü alan erkeklerde bildirilen NAION olguların çoğunda NAION gelişimi ile uyumlu olan vasküler risk faktörleri saptanmıştır
5. Kanıta dayalı tıp adına PDE₅ & Görme kaybı arasındaki doğrudan bir ilişki olduğuna dair daha ayrıntılı ve kesin araştırmalara ihtiyaç vardır
6. NAION için risk altında olan hastalara ilacın kullanılması sonucunda düşük ihtimalle de olsa NAION'un gelişebileceğini söylemek gerekmektedir (ilaçtan kaynaklanıp kaynaklanmadığının tam olarak ortaya konulmadığı bilgisiyle birlikte)
7. Öyküsünde bir gözünde NAION geliştiğini belirten hastalara PDE₅ inhibitörlerinin verilmesinden kaçınılması gerekmektedir
8. Yeni çıkan TCK nedeniyle de doktorun hastasına bu uyarılarda bulunmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz

Kaynaklar:

1. Lucas KA, Pitari GM, Kazeronian S, Ruiz-Stewart I, Park J, Schulz S, Chepenik KP. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 375-414.
2. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Eng J Med* 2000; 342: 1802-13.
3. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1998; 10: 69-74.
4. Cote RH. Characteristics of photoreceptor PDE (PDE6): similarities and differences to PDE5. *Int J Impot Res* 2004;16 Suppl 1 S28-33
5. Pomeranz HD, Bhavsar AR. Nonarteritic ischemic optic neuropathy developing soon after use of Sildenafil (Viagra): a report of seven new cases. *J Neuro-Ophthalmol* 2005, 25(1): 9-13.
6. Pokorny J, Smith V: Color vision and night vision. In Ryan SJ, Ogden TE, Schachat AP, Murphy RP, Patz A, Glaser BM, Michels RG eds. *Retina*. St. Louis, Vol. I. Chapter 1. C.V. Mosby Company, 1989: 109-131
7. Stavenga DG, DeGrip WJ, Pugh Jr EN. *Handbook of Biological Physics. Molecular Mechanisms in Visual Transduction*. New York, Elsevier Science, 2002, Vol. 3: 581-621.
8. Arshavsky VY, Lamb TD, Pugh Jr EN. G proteins and phototransduction. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 153-87.
9. Baehr W, Devlin MJ, Applebury ML. Isolation and characterization of cGMP phosphodiesterase from bovine rod outersegments. *J Biol Chem* 1979; 254 (22): 11669-77.
10. Corbin JD, Turko IV, Beasley A, Francis SH. Phosphorylation of phosphodiesterase-5 by cyclic nucleotide-dependent protein kinase alters its catalytic and allosteric cGMP-binding activities *Eur J Biochem* 2000; 267: 2760-7.
11. Pomeranz HD, Smith KH, Hart WM, Egan RA. Sildenafil-associated nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 2002, 109: 584-7.
12. Nichols DJ, Muirhead GJ, Harness JA. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53 Suppl 1:5S-12S.
13. Egan RA, Pomeranz H. Transient ischemic attack an stroke associated with sildenafil (Viagra) use. *Neurology* 2002; 59(2):293-4.
14. Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO, Grill R, Gray DT. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 103-7.
15. Cunningham AV, Smith KH. Anterior ischemic optic neuropathy associated with viagra. *J Neuroophthalmol* 2001; 21(1):22-5.
16. Dheer S, Rekhi GS, Merlyn S. Sildenafil associated anterior ischaemic optic neuropathy *J Assoc Physicians India* 2002;50:265
17. Boshier A, Pambakian N, Shakir SA. A case of nonarteritic ischemic optic neuropathy (NAION) in a male patient taking sildenafil. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40(9): 422-3.
18. Gruhn N, Fledelius HC. Unilateral optic neuropathy associated with sildenafil intake. *Acta Ophthalmol Scan.* 2005; 83(1):131-2.
19. Sinha S, Pathak RV, Ahluwalia H, Morgan JE: Viagra or what? *Eye* 2004;18(4):446-8

Priapizm ve tedavisinde güncel yaklaşımlar

¹Op. Dr. Ali Avcı, ²Prof. Dr. İbrahim Yaşar Özgök

¹Ankara Asker Hastanesi, Üroloji Servisi, ²Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Ana Bilim Dalı

Tanım: Priapizmi seksüel istek dışı uzamış ereksiyon hali olarak kısaca tanımlayabiliriz. Önemli bir ayrıcalık ise glans penis ve korpus spongiosumun bu sürece katılmasıdır. Çok nadiren her üç penil cisimcik priapizm tablosuna eşlik eder ya da priapizm segmenter olarak karşımıza çıkar. Priapizm her yaşta saptanabilir bir klinik problemdir. Ancak yine de 2 yaş aralığında klinik pik yapmaktadır. Bunlar, 5-10 yaş aralığı ve 20-50 yaş aralığıdır (1). Etiyolojik kökenine göre primer (idiyopatik) yada sekonder priapizm olarak veya patofizyolojik oluş mekanizmasına göre düşük akımlı (iskemik, anoksik ya da veno-oklüzif priapizm) ya da yüksek akımlı (non-iskemik, arteriyel) üçüncü bir grup olarakta tekrarlayan (intermittant ya da açılıp-kapanan) olarak sınıflandırılabilir (1,2).

Etiyoloji: Priapizm etiyojisine kısaca göz atacak olursak, Polh ve arkadaşları 230 priapizm vakasını incelemişler ve ilk sırayı herhangi bir neden ya da bağlantının saptanamadığı idiyopatik priapizm olguları alırken bunu %21 ile alkol bağımlılığı ya da ilaç tedavileri gibi altta yatan etkenler, %12 perineal travmalara sekonder, %11 orak hücreli anemi nedeniyle olarak rapor etmişlerdir. (3). İdiyopatik ve sekonder priapizmetiyolojik faktörleri aşağıda listelenmiştir:

A. İdiyopatik Priapizm.

B. Sekonder Priapizm.

- Tromboembolik patofizyoloji: Orak hücreli anemi, lösemiler, yağ embolileri, Henoch-Schonlein purpurası,
- Travmatik patofizyoloji: Perineal veya genital bölge travmalarına sekonder,
- Nörojenik Patofizyoloji: Spinal kord yaralanmaları, otonomik nöropatiler, anesteziye sekonder,
- Malign tümör penil tutulumları (Primer penil sarkomlar, renal, mesane, pulmoner, hepatik metastazlar),
- Kimyasal Patofizyoloji: Alkolizm, psikotik ajanlar

(fenotiazin, klorpromazin), antihipertansifler (hidralazin, guanetidin, prazosin), testosteron uygulamaları, total parenteral nütrisyon, antidepresifler (trazodon), ox-karbazepine, aripiprazol, ve lityum, son dönemde oral sildenafil kötüye kullanımı.

- İntrakavernozal enjeksiyonlar: Papaverin, prostaglandin E1, fentolamin,
- Enfeksiyon: Literatürde tek olarak prostat absesi yayınlanmıştır (4).

Burada vurgulamamız gereken ana nokta ise günümüzde tanı amaçlı yapılan intrakavernozal enjeksiyonlar (papaverin gibi) aslında klinikte karşılaştığımız priapizm hastalarında en sık neden olarak karşımıza çıkmasıdır (5,6).

Hem iskemik hem de non iskemik priapizm acil girişim gerektiren ağrılı bir süreçtir. Zamanında yapılmayan müdahaleler penil nekroz, fibrozis gibi geri dönüşü olmayan patolojilere neden olabilir. İskemik priapizm non-iskemik priapizmden hikaye, fizik muayene (iskemik priapizmde kan daha venöz karakterlidir, daha koyudur. Non iskemik priapizmde kan artelyeldir, parlak ve kırmızıdır.), intrakavernozal kan gazı analizi (iskemik priapizmde $pO_2 < 60$ mmHg.) ve asidik kan pH'sı, CO_2 retansiyonu ve penil doppler USG ile ayrılabilir.

Patofizyoloji: Şüphesiz ki ana problem ereksiyon sonrası detümesans mekanizmasındaki bir çok nedene sekonder oluşan disfonksiyondur. Yani düzensiz nörotransmitter nöromodülasyonu, venöz drenaj blokajı, intrinsik detümesans mekanizma disfonksiyonu ve uzamış intrakavernozal düz kas gevşemesi olarak kısaca haritalayabiliriz (2). Hastaya priapizm tanısını koyabilmek için genel anlamda 4-6 saat süreli ereksiyon hikayesi klinisyen tarafından aranmalıdır. Hinman, erken dönemde korporal dokuyu mikroskopik olarak incelemiş ve erken dönemde dokuda normale oranla daha rijidite, ödem ve hatta fibrotik değişiklikler saptamıştır (7). Elektron mikroskopik çalış-

malarda, priapizm hastalarında 12. saatte sinüzoidal endotel hasarı ile birlikte olan trabeküler interstisyel ödem, 24. saatte bazal membran permeabilitesinde artış ve trombosit hücre migrasyonu ve adhezyonu, 48. saatte ise sinüzoidal aralıkta hücre nekrozisi ve fibroblast göçü ile seyreden fibrotik süreç değişiklikleri saptanmıştır (8).

Non-iskemik priapizm daha nadirdir. Hastalarda genelde perineal ya da penil travma hikayesi vardır ve kan yırtılan kavernoza arterden direk olarak laküner sisteme geçer. Aradaki kontrol mekanizması olan helisin damarları böylece devreden çıkmış olur. Gerilme etkisi ile fistüle yakın olan endotelden salınan nitrik oksit, guanilat siklaz mediatörü ile miyorelaksasyona neden olur. Sonuçta yüksek akımlı priapizm tablosu gelişir (9). Daha az ağrılıdır ve penis daha az rijittir. Tedavide arteriyel embolizasyon altın standarttır. Embolizasyon amaçlı çoğunlukla otolog kan pıhtıları kullanılmaktadır.

Tedavi: Öncelikle iskemik priapizm tedavisi acildir. İskemik priapizm olgularında detümesans kaybının 24 saatte geçtiği vakalarda neredeyse %90 oranında hastalarda penil nekroz ve fibroze sekonder kalıcı erektil disfonksiyon tablosunun olduğu rapor edilmiştir (10). Priapizm tedavisi çok çeşitlilik içerir ve non-spesifiktir. Örnek olarak, buz uygulamaları, prostat masajı, penil masaj, arteriyel embolizasyon uygulamaları, basınç uygulamaları, analjezikler, sedatif ajanlar, antikoagülanlar, östrojen preparatları, spazmolitikler, fibrinolitik yapan ajanlar, hipotansiyon oluşturmak, kaudal anestezi (11), ve hatta günümüzde kullanımı artmış olan intrakavernoza sempatomimetrik ajanların enjeksiyonu gibi örnekleri çoğaltmak mümkündür.

Priapizm tedavi ilkelerinden en çok göz önüne almamız gerekeni, intrakavernoza enjeksiyon uygulanacak hastalardan detaylı tıbbi öykü alınmasıdır. Başka sistemik rahatsızlığı olan hastalarda enjeksiyon yapılacak ise dikkatli olunmalıdır. İlerlemiş sistemik rahatsızlık nedeniyle risk grubundaki hastalarda penil masaj ve tekrarlı kavernoza drenaj gibi bir yöntem daha uygun bir seçenekken, sistemik rahatsızlığı olmayan olgularda kavernoza düzenli aspirasyon ve intrakavernoza ajan enjeksiyonu en efektif sonuç alınabilecek seçenek gibi görünmektedir (12).

Genel bir tarifile, intrakavernoza enjeksiyon ve aspirasyon tedavi ilkesi kalın bir iğne ile korpuslardan birisine girerek öncelikle kan aspirasyonunu takiben, seyreltilmiş alfa adrenerjik ilacı enjekte etmeye dayanır. Bu yöntemde

saline solüsyonu gibi bir irrigan da eklenebilir Genel kural olarak bu işlem detümesans gerçekleşinceye kadar maksimum 10 kez olmak üzere uygulanır. Hastaya yapılan müdahale erken dönemde ise tüm hastalarda yanıt alınacakken eğer 36 saat üstü gibi bir zaman geçmiş ise tabloya eşlik etmesi muhtemel fibrotik değişiklikler nedeniyle bir şant girişimi gibi ikincil bir işlemde gerekebilir. Değişik adrenerjik ajanlar intrakavernoza olarak kullanılabilir (Tablo 1).

Tablo 1. İntrakavernoza kullanılan ilaçlar ve dozları.

Kullanılan İlaç	Genel Kullanım Dozu
Epinefrin	10-20 µg.
Fenilefrin	100-500 µg.
Efedrin	50-100 µg.
Nor-epinefrin	10-20 µg.

Genel uygulamada kural olarak detümesans oluncaya kadar intrakavernoza kan aspirasyonu ve ilaç uygulamasına ortalama 5 dakikalık periyodlar halinde devam edilir (2). Uygulama sırasında hospitalizasyon, kan basıncı, kalp ritim takibi gibi önlemlerin alınması gerekebilir.

Lue, priapizm olgularında aspirasyon ve intrakavernoza enjeksiyon uygulamış ve yan etki olarak birkaç hastada kan basıncında dalgalanma, kalp ritminde dalgalanma ve 1 vakada ise rezistan migren atağı saptamıştır (12), Bondil ise, metaraminol ile intrakavernoza enjeksiyon uygulamalarında 2 ölüm ve 1 ciddi penil cilt nekrozu tariflemiştir (13). Diğer uygulaması kolay bir yöntemde iskemik priapizm olgularında soğuk salin solüsyonu ile irrigasyon yapmaktır. Ayrıca salin solüsyonu ile irrigasyon uygulamasına, kan aspirasyonu ile uygulanan intrakavernoza alfa adrenerjik ajan uygulaması eklenebilir. Tek salin solüsyonu uygulamaları da tercih edilebilecek, uygulaması basit bir yöntem gibi görünmektedir (14).

Yüksek akımlı non-iskemik priapizm olgularında, tek ya da çift taraflı perkütan arteriyel transkateteriyel embolizasyon (Pudental arter veya dalları), süperselektif mikrokoyl embolizasyonlar (intrakavernoza arteriyel şantın direk selektif embolizasyonu) da etkin yöntemlerdir (15). Ayrıca ülkemizden yapılan bir vaka sunumunda pediatrik yaş grubunda non-iskemik priapizm de kompresyon ve dubleks USG probu ile monitorizasyonun da etkin bir alternatif olduğu vurgulanmıştır (16).

Sonuç olarak diyebiliriz ki priapizm olgularında erken dönemde, ilk 24 saatlik bir zaman dilimi içinde aspirasyon

ve intrakavernozal alfa adrenerjik ajanlar ile irrigasyon uygulaması ilk tercih olmalı, eğer tablo 24 saati aşarsa ya da maksimum 10 uygulamaya cevap alınmazsa şant girişimi gibi ikincil bir cerrahi girişim planlanmalıdır (17).

Kısaca şant ameliyat prosedürüne de değinecek olursak, özellikle uzun süreli devam eden ve çoğunlukla yapılan işlemlere cevap vermeyen priapizm olgularında artan kan vizkozitesi, trabeküler ödem ve venüllerde trombüs gelişimi gibi başarı şansımızı düşüren hastalarda, şant ameliyatları tercih edilmelidir. Şant ameliyatında ana kaidde, kavernoöz cisimler, glans, korpus spongiozum, safen ven gibi vasküler basıncı daha az olan diğer yapılar ile ağzlandırılır. Bu tip şant ameliyatlarına örnek olarak, Winter şantı (korpora-spongiozal şant), Grayhack şantı (safen ven-korpus kavernoöz şantı) veya Barry şantı (dorsal ven-korpus kavernoöz şantı) verilebilir.

Diğer bir klinik durumda genel olarak yetersiz tedavi uygulamalarına sekonder oluşan tekrarlayan kısa süreli priapizm olgularıdır. Bu grup hastalarda 6 hafta boyunca uygulanan düşük doz etinil östradiol uygulaması da akıldada tutulması gereken medikal bir tedavi seçeneğidir. Amaç testosteron kan seviyesini düşürerek artık ereksiyon tablosuna son vermektir (18). Ya da literatürde yayınlanmış bir diğer seçenekte intrakavernozal self fenilefrin uygulamasıdır. Self enjeksiyon uygulaması özellikle uzun dönem tekrarlayan priapizm hastalarında ki nadir bir durumdur detümesansı sağlamak ve ereksiyon ataklarının önüne geçebilmek amaçlı hasta korelasyonu sağlanabiliyor ise kullanılabilir (19).

Tümörlere sekonder görülen priapizm olguları çoğunlukla tedaviye dirençlidir ve penektomi ameliyatları ile sonuçlanır (20).

Kaynaklar:

1. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In Walsh PC, Retz AB, Vaughann DE Jr, Wein AJ, Campbell's Urology, 8th edition, WB Saunders, Philadelphia, 2002; 1591-1618.
2. Tom F Lue. Campbell's Urology. Sixth edition; Philadelphia, WB Saunders Co, 1992; 722-725.
3. Polh J, Pott B, Kleinhans G. Priapism: A three-phase concept of management according to etiology and prognosis. Br J Urol. 1986; 58:113-115.
4. Shah J, Saleem M, Ellis BW. Prostate abscess presenting as priapism. Int J Clin Pract Suppl. 2005; Apr;(147):118-20.
5. Luet F, Wayne JG, Hellstrom WJG, Meninch JW, Tanagho EA. Priapism: a refined approach to diagnosis and treatment. J Urol. 1992; 136:104.
6. Saenz de Tejada I. Priapism new aetiologic insights and medican consequences. In: Penile disorders. Edited by Hartmut Porst. Hamburg: Springer, 1996; 87-101.
7. Hinman F. Priapism: Reasons for failure of therapy. J Urol. 1960; 83:420-422.
8. Spycher MA, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. J Urol. 1986; 135:142-146.
9. Witt MA, Goldstein I, Saenz de Tejada I, Greenfield A, Krane RJ. Traumatic laceration of intracavernosal arteries: the pathophysiology of non-ischemic high flow, arterial priapism. J Urol. 1990; 143:129.
10. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebre T, Levine L, Mulhall J, Perovic S, Ralph D, Stackl W. Priapism. J Sex Med. 2004; Jul;1(1):116-20.
11. Maraluz JN, Sullivan JW. Priapism: Review of 34 cases. Urology. 1985; 26:233-236.
12. Lue TF. Intracavernous drug administration: Its role in diagnosis and treatment of impotence. Semin Urol. 1990; 8:100-106.
13. Bondil P, Doremieux J, Nguyen QJL. Les injections intracavernouses de drogues vasoactives: Contribution a l'etude de leur valeur dans l'impotence erectile. J d'Urologie. 1987; 93:361-368.
14. Ateyah A, Rahman El-Nashar A, Zohdy W, Arafa M, Saad El-Den H. Intracavernosal irrigation by cold saline as a simple method of treating iatrogenic prolonged erection. J Sex Med. 2005; Mar;2(2):248-53.
15. Poey C, Guy F, Rabia N, Vergnolle M, Khadji A, Raynaud M, Dutheil A. Non traumatic high flow priapism: arterial embolization treatment. J Radiol. 2006; Feb;87:115-119.
16. Imamoglu A, Bakirtas H, Conkbayir I, Tuygun C, Sarici H. An alternative noninvasive approach for the treatment of high-flow priapism in a child: duplex ultrasound-guided compression. J Pediatr Surg. 2006; Feb;41(2):446-448.
17. Winter CC. Priapism cured by creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa. J Urol. 1978; 119:227-229.
18. Shamloul R, el Nashaar A. Idiopathic stuttering priapism treated successfully with low-dose ethinyl estradiol: a single case report. J Sex Med. 2005; Sep;2(5):732-734.
19. Teloken C, Ribeiro EP, Chammas M Jr, Teloken PE, Souto CA. Intracavernosal etilefrine self-injection therapy for recurrent priapism: one decade of follow-up. Urology. 2005; May;65(5):1002.
20. Chen GM, Zhu XW, Gao WJ, Cai SL, Liang ZY, Shen Y. Diagnosis and treatment of priapism due to neoplasma of penis. Zhonghua Nan Ke Xue. 2006; Feb;12(2):162-163.

Penisin somatik ve otonomik innervasyonu

Dr. Murat Akand ve Doç. Dr. Önder Yaman
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Penisin somatik ve otonomik innervasyonu rekons-trüktif ve vasküler penil cerrahi ile ilgilenen ürologlar için günlük kullanımda oldukça önemli yer tutmaktadır. Bu makalede penisin somatik ve otonomik innervasyonu hakkında klinik kullanımda faydalı olabilecek özet bilgiler sunulmuştur.

Penisin Somatik İnnervasyonu

Penisin somatik innervasyonu pudental sinir kanalı ile primer olarak S2, S3 ve S4 spinal sinirlerden kaynaklanır. Pudental sinir sakrospinöz ligamanın iskiyal çıkıntıya yapıştığı yerin yakınında altından, sakrotüberöz ligamanın da üstünden geçerek pudental kanala (Alcock kanalı) girer. Pudental sinirin sakrospinöz ligamanın altından geçtiği yer perineal sinir blokajı için önemli bir topoğrafik noktadır. Alcock kanalından sonra pudental sinirden skrotumun arka kısmına giden lifler ile birlikte perineal sinir ve de inferior rektal alanı innerve eden rektal sinir ayrılır. Daha sonra pudental sinir internal obturator kasın üzerinde ve levator ani kasının altında, obturator fasianın içinde bulunan internal pudental damarların medialinde dorsal penil sinir olarak devam eder. Dorsal sinir ürogenital diyaframın derin tabakasında ilerlerken kruslara bir dal verir. Daha sonra derin transvers perineal kasın içinden geçerek penis dorsoline yönelir. Dorsal sinire penisin dorsolateral yüzeyi boyunca penil dorsal arter eşlik eder ve glansta çok sayıda dallar halinde sonlanır.

Dorsal sinirin otonomik rolü olmadan penil shaft, glans ve anterior üretraya duyuşal sinir kaynağı oluşturduğu varsayılmaktadır. Bununla birlikte korporeal cisimler boyunca dorsal sinirin yaygın dağılımı ve perineal ve kavernöz sinir ile olan bağlantıları duyuşal fonksiyondan çok daha fazla fonksiyonu olduğunu düşündürmektedir (1).

Baskin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada dorsal sinirin pubik ark ve üretraya olan yakınlığını gözlemlemişlerdir. Dorsal sinir pubik kemiğin altından geçerken iskiyal kemiklere yakın, üretranın hafif lateralinde ve krural cisim-

lerin proksimalinde seyretmektedir. Krural cisimlerin başlangıcında iskiyal kemiklere dokunduğu yerde iyi tanımlanmış sinir demetleri bulunmamaktadır. Bu ilişki, konjenital adrenal hiperplazi tedavisinde krural cisimlerin pubik kemik yakınında ligasyonunu içeren redüksiyon klitoroplasti teknikleri ile ilişkilidir. Bu teknik kullanıldığında, krural cisimlerin birleştiği yere yakınlaşan sinirler hasarlanmadan krural cisimlere yakın kalınmasına dikkat edilmelidir. Anatomi kaynaklı bir yaklaşımla sinirleri hasarlama korkusu olmadan daha fazla erektile doku bırakılmalıdır. Ayrıca hipospadias cerrahisinde penil kurvatürü düzeltirken kapsamlı dorsal diseksiyon krural cisimlerden korporeal cisimlerin olduğu alana kadar ilerletilmemelidir. Çünkü bu noktada korporeal cisimlerin tunikası üzerinde dorsal sinir birkaç dala ayrıldığından hasarlanabilir (2).

Epispadias ve ekstrofide penil shaftın orta ve distal kısımlarında dorsal sinirler laterale doğru yer değiştirir, ve sadece proksimal kesimde anterolateral lokalizasyonda bulunurlar (3).

Penis ve skrotumun kutanöz sinirleri başlıca pudental sinirin dorsal ve posterior dallarından; skrotumun anterior kısmı ile penisin proksimal kısmının kutanöz innervasyonu ise yüzeysel inguinal halkadan çıktıktan sonra ilioinguinal sinirden kaynaklanır.

Penisin Otonomik İnnervasyonu

Penis de dahil olmak üzere tüm insan ürogenital organlarının parasempatik kolinerjik ve de sempatik noradrenerjik şeklinde çift otonomik innervasyonu olduğu tanımlanmıştır. Penisin sempatik sinirleri lumbal L1 ve L2'den, parasempatik sinirleri ise sakral S2, S3 ve S4'den kaynaklanır.

L1 ve L2'den çıkan beyaz kominikan dallar lumbal sempatik zincirdeki gangliyonlara gider. Üçüncü ve dördüncü splanik sinir gangliyonlardan aort bifurkasyonu, sol ana iliak ven ve sakrumun promontoryumu üzerinde bulunan superior hipogastrik pleksusa katılır. Sağ ve sol hipogastrik si-

nirler bu pleksusun her iki tarafından aşağıya doğru internal iliak arterin medialinde bulunan sağ ve sol pelvik (inferior hipogastrik) pleksuslara ilerler. Hipogastrik sinirler ayrıca üreterik ve testiküler pleksuslara da dallar gönderir. Mesane tabanı, prostat ve seminal veziküllere komşu olan pelvik pleksus sadece sakral pelvik splanik sinirlerden kaynaklanan parasempatik lifleri değil sempatik lifleri de içerir. Her bir pelvik pleksusun ön tarafı mesane tabanına giden arterler boyunca seyreden sinirler ile vezikal pleksusu oluşturur. Alt tarafı ise prostat, ejakulatuar kanallar, seminal veziküller, membranöz ve penil üretra ile bulboüretral bezlere sinir sağlayan prostatik pleksusu oluşturur.

Kavernöz sinir pubik arkın altından geçmeden önce, transvers perineal kas ile membranöz üretra arasında pelvisi terk eder. İki dalı bulunur; birincisi korpus spongiosumun erektile dokusuna olduğu kadar penil üretraya sinir sağlayan daha küçük olan kavernöz sinirdir. Diğeri ise, prostatik venöz pleksusun altında bulunan ve penis hilumundaki kavernöz damarlar civarında ince bir sinir ağı şeklinde sonlanmadan önce korpus kavenozumun erektile dokusuna sinir sağlayan büyük kavernöz sinirdir.

Kavernöz sinir oldukça fazla sayıda ince lif şeklinde pelvik pleksustan kaynaklanır. Bunlar vazodilatasyon oluşturan sempatik lifler ve de vakonstriksiyona neden olan parasempatik lifler içeren karışık sinirlerdir.

Kavernöz sinir bir veya birkaç geniş demet şeklinde prostatoveziküler arter ve venlerin dalları ile birlikte nörovasküler demet şeklinde seyreder. Endopelvik fasianın üstünde ve prostatik venöz pleksusun altında seyretmek üzere prostatın posterolateral yüzü ile rektumun arasından Denonvillier fasiasının önüne doğru geçer. Prostatın posterolateralinden geçerken prostatik kapsülü besleyen damarlara ince dallar verir. (4)

Baskin ve ark. hem normal hem de hipospadiaslı peniste nörovasküler demetin anatomisini incelemiş ve tunika albuginea çevresinde saat 11 ve 1 hizasından başlayıp üretral spongiöz bileşkeye kadar yaygın bir sinirsel ağ bulunduğunu ve saat 12 hizasında sinirlerin bulunmadığını gözlemlenmiştir. Saat 12 hizasında tunika albuginea kalınlığının ve buna bağlı olarak dayanıklılığının en fazla olduğunu; bunun da orta hat dorsal plikasyon tekniği için sinirsiz bir bölge oluşturduğunu belirtmişlerdir (5).

Kaynaklar:

1. Yücel S, Baskin LS. Identification of communicating branches among the dorsal, perineal and cavernous nerves of the penis. *J Urol* 2003; 170(1): 153-158.
2. Akman Y, Liu W, Li WY, Baskin LS. Penile anatomy under the pubic arc: reconstructive implications. *J Urol* 2001; 166(1): 225-230.
3. Hurwitz RS, Woodhouse CR, Ransley P. The anatomical course of the neurovascular bundles in epispadias. *J Urol* 1986; 136(1): 68-70.
4. Lepor H, Gregerman M, Crosby R, Mostofi FK, Walsh PC. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J Urol* 1985; 133(2): 207-212.
5. Baskin LS, Erol A, Li YW, Liu W. Anatomy of the neurovascular bundle: is safe mobilization possible? *J Urol* 2000; 164(3 Pt 2): 977-980.

Son dönem böbrek yetersizliği ve erektil disfonksiyon

Yrd. Doç. Dr. Hakan Vuruşkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Son dönem böbrek yetersizliğinde (SDBY), seksüel bozukluklar sık karşılaşılan bir durumdur. Üremik erkeklerin yaklaşık yarısında erektil disfonksiyon (ED) yakınması görülürken, libido kaybı ve cinsel ilişki sıklığında azalma daha fazla oranlarda bildirilmektedir. ED yaşam kalitesi üzerine olumsuz katkısı en fazla olan seksüel yakınma olup, (1-3) etyolojisi çok nedenli ve esas olarak organik kökenlidir. Hormonsal bozukluklar, çinko eksikliği, periferik nöropati, otonomik yetmezlik, periferik damarsal hastalıklar, kullanılan ilaçlar, sorumlu tutulan başlıca organik nedenlerdir. Günlük yaşam kısıtlamaları ve kronik hastalık psikolojisi de ED gelişiminde organik nedenlere katkı sağlar (4).

Üremik erkeklerde hipotalamus-hipofiz-gonad aksındaki denge bozulmuştur. Sınırlı beslenme, stres ve kronik hastalık nedeniyle gonadotropik hormonların salınımı belirgin olarak azalır. Hipofizden artmış luteinizan hormon (LH) salınımı gerçekleşir. Bu artış Leydig hücrelerinden testosteronun azalmış sekresyonu ve yetersiz feedback inhibisyonuna bağlıdır. Düşük plazma testosteron seviyeleri; azalmış gonadotropin uyarısı, azalmış Leydig hücre üretimi ve testosteronun eliminasyonunun artması ile ilişkilendirilmektedir. Renal klirensin azalması da metabolik klirensini azaltarak LH seviyelerinin yükselmesine katkı sağlar. Folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyeleri, Sertoli hücre atrofisi ve yetersiz inhibin baskılamasına bağlı olarak yükselir. Olguların %25-57'sinde hiperprolaktinemi varlığı bildirilmektedir. Bu durum seks steroidlerinin salınımını azaltmakta, impotans, hipogonadizm ve libido kaybına yol açmaktadır (5,6).

İmpotans, üremik erkekler tarafından doktora en çok iletilen seksüel bozukluktur. Bu olguların değerlendirilmesinde ve tedavisinde, hipotalamus-hipofiz-gonad aksındaki bozuklukların yanında, sempatik sinir sistemi anormallikleri, penisin arteriyel ve venöz yetersizlikleri de dikkate alınmalıdır. SDBY, aterosklerozda hızlanma ile sonuçlanır ve vasküler erektil disfonksiyona yol açar. Bu grup hastalarda, %78 gibi belirgin oranlarda kavernoal arterde

daralma saptanmıştır (7). Aterosklerozun sistemik etkisinin sonucu olan hipertansiyon, bu hasta grubunda yaygın bir problemdir. Antihipertansif tedavide kullanılan ajanlar, özellikle santral etkililer ve beta-blokörler impotans ile ilgili olarak en fazla suçlanan ajanlardır. SDBY'de azalmış eritropoetin sentezi anemiye, bu durum da korpus kavernosuma iletilen oksijen düzeyinde azalmaya neden olur. Dokuda azalmış oksijen nitrik oksit sentezini olumsuz etkiler. Bu olumsuz etki, fosfodiesteraz inhibitörlerinin etkisinde azalmaya ve endotel kaynaklı kontrakte edici faktörlerin artmasına yol açarak ED'a neden olur (8,9).

Renal transplantasyon uygulanan SDBY erkeklerde karşılaşılan diğer bir sorun da nakil sonrası görülebilen vasküler erektil disfonksiyondur. Anastomoza bağlı kavernoal kan akımının azalması, rejeksiyon atakları, immün baskılayıcı tedavinin temelini oluşturan kalsinörin inhibitörlerinin yan etkileri bu sonuca yol açabilmektedir. İnternal iliak arter yerine eksternal iliak arterin anastomoz için tercih edilmesi, graft fonksiyonlarının stabilizasyonu ve kalsinörin inhibitörleri içinde ED için en çok suçlanan cyclosporin A yerine daha güvenli bir ajanın kullanılması transplantasyon sonrası ED gelişmesinden hastayı koruyabilir (10,11).

Değerlendirme

Detaylı anamnez ve fizik bakı önemlidir. SDBY öncesi normal erektil fonksiyon olması, durumun hastalığa sekonder geliştiğine işaret eder. Hastada nörojen mesaneyi düşündüren semptom ve fizik bulguların varlığı nörojenik kaynaklı ED'u akla getirir. Benzer olarak periferik damar hastalığı ile ilgili bulgular, vasküler ED ile ilgili tetkiklere yönelmeye neden olur. Primer ve sekonder hipogonadizm açısından yüz, koltukaltı ve pubik kıllar gibi sekonder seks karakterleri değerlendirilmelidir. Vasküler ve nörojenik kaynaklı ED olgularında testis boyutları genellikle normaldir. Hastada birden fazla etyolojinin aynı anda bulunabileceği de unutulmamalıdır (4).

Öykü ve fizik bakıda anlamlı ipucu elde edilmeyen olgular nokturnal penil tümesans yönünden irdelenmeli ve gerektiğinde psikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır. Vasküler patoloji için Doppler çalışmaları yararlıdır. Hastaların kullandığı ilaçlar gözden geçirilmeli, hemoglobin seviyeleri ve diyaliz etkinliği değerlendirilmelidir. Testosteron, LH, FSH ve prolaktin seviyelerine bakılmalıdır (6).

Tedavi

Günümüzde SDBY olan erkeklerde ED tedavisi çok yönlü yaklaşımla yapılmaktadır. Öncelikle yetersiz diyaliz uygulamaları ve düşük hemoglobin seviyeleri düzeltilmelidir. Rekombinant insan eritropoetini verilmesi SDBY'de seksüel işlevi arttırmaktadır. Eritropoetinin anemiye düzeltmesi bu durumda önemli rol oynamakla birlikte, hipofiz-gonad aksındaki dengeyi düzelttiği ve serum testosteronunu artırarak, LH ve FSH seviyelerinde azalmaya yol açtığı bildirilmektedir (12).

Testosteron seviyeleri düşük gonadal yetmezlikli hastalarda, yerine koyma tedavisi ile klinik iyileşme sağlanırken, üremik erkeklerde testosteron replasmanı ile libido ve seksüel fonksiyonda istenen düzelme görülmemektedir. Ancak hipogonadizm saptanan ve libido eksikliğinden yakınan üremik erkeklerde tedavi başlangıcında tes-

tosteron kullanılması önerilmektedir (4). Klomifen sitrat kullanılan ve testosteron seviyelerinin normale döndüğü ve seksüel fonksiyonların iyileştiği hasta grupları bildirilmiştir. Prolaktin yüksekliği saptanan olgularda bromocriptine, parodel ve lisuride kullanılabilecek ajanlardır. Dopaminerjik agonist olan bromocriptinin yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır (13).

Fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörleri ED tedavisinde birinci basamak tedavi olmasından sonra SDBY ve ED yakınması olan olgularda da aynı amaçla kullanılmıştır. Bu tedavi, etkili ve iyi tolere edilebilen bir seçenek olarak bildirilmektedir (14-16). Goldstein ve ark. ED yakınması olan 532 üremik erkekte sildenafil ile %69 düzeyinde başarılı koitus bildirmiştir (17). Bu oran plasebo grubunda %22'dir. Sildenafille yanıt vermeyen olgularda penil kan akımının belirgin olarak azaldığı görülmektedir (18). Uluslar arası erektil fonksiyon indeksini 17 ve üzerinde olan olgularda sildenafil ile daha iyi sonuçlar alınabilmektedir (19).

Eksternal vakum araçları, vazoaktif ajanların intrakavernozal enjeksiyonu ve penil protez implantasyonu; başarısız oral tedaviler sonrası önerilebilecek seçeneklerdir. Ancak bu tedavilerin hasta tarafından kabulü ve uygulanabilirliği sınırlıdır.

Kaynaklar:

1. Procci WR, Goldstein DA, Adelstein J, Massry SG. Sexual dysfunction in the male patient with uremia: A reappraisal. *Kidney Int* 19:317-323, 1981
2. Toorians AW, Janssen E, Laan E, et al. Chronic renal failure and sexual functioning: clinical status versus objectively assessed sexual response. *Nephrol Dial Transplant* 12:2654-2663, 1997
3. Rosas SE, Joffe M, Franklin E, et al. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Int* 59:2259-2266, 2001.
4. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 10:1381-1388, 1999
5. Prem AR, Puneekar SV, Kaplana M, Kelkar AR, Acharya VN. Male reproductive function in uremia: Efficacy of haemodialysis and Renal transplantation. *Br J Urol* 78: 635-638, 1996
6. Ayub W, Fletcher S. End-stage renal disease and erectile dysfunction. Is there any hope? *Nephrol Dial Transplant* 15:1525-1528, 2000
7. Kaufman JM, Hatzichristou DG, Mulhall J, et al. Impotence and chronic Renal failure. A study of the hemodynamic pathophysiology. *J Urol* 151:612-618, 1994
8. Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, et al. Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway. Physiological role in penile erection. *J Clin Invest* 19:437-442, 1993
9. Kılıçarslan H, Yıldırım S, Bağcıvan İ, et al. The effect of chronic renal failure on phosphodiesterase inhibitor-induced relaxation responses in rabbit cavernosal strips. *European Journal of Pharmacology* 462:155-160, 2003
10. Abdel-Hamid IA. Mechanisms of vasculogenic erectile dysfunction after kidney transplantation. *BJU International* 94:497-500, 2004
11. Shamsa A, Motavalli SM, Aghdam B. Erectile function in end-stage renal disease before and after renal transplantation. *Transplant Proc* 37:3087-3089, 2005
12. Schaffer F, van Kaick B, Veldhuis JD, et al. Changes in the kinetics and biopotency of luteinizing hormone in hemodialyzed men during treatment with recombinant human erythropoietin. *J Am Soc Nephrol* 5:1208-1215, 1994
13. Muir JW, Beser GM, Edwards CR, et al. Bromocriptine improves reduced libido and potency in men receiving maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 20:308-314, 1983
14. Russo D, Musone D, Alteri V, et al. Erectile dysfunction in kidney transplanted patients: efficacy of sildenafil. *J Nephrol* 17:291-295, 2004
15. Şahin Y, Aygün C, Peşkirioğlu L, et al. Efficacy and safety of sildenafil citrate in hemodialysis patients. *Transplant Proceed* 36:56-58, 2004
16. Tas A, Ersoy A, Ersoy C, et al. Efficacy of sildenafil in male dialysis patients with erectile dysfunction unresponsive to erythropoietin and/or testosterone treatments. *Int J Imp Res* 18:61-68, 2006
17. for the Sildenafil Study Group, Goldstein I, Lue TF, Padma-Hothan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 338:1397, 1998
18. Turk S, et al. Erectile dysfunction and the effects of sildenafil treatment in patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 16:1818-1822, 2001
19. Yeniçerioglu Y, et al. Efficacy and safety of sildenafil for treating erectile dysfunction in patients on dialysis. *BJU Int* 90:442-445- 2002

Alt üriner sistem semptomları ve seksüel disfonksiyon

Yard. Doç. Dr. Emre Tüzel, Doç. Dr. Cem Güler
Afyon Kocatepe Üniversitesi Üroloji AD

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve erektil disfonksiyonla (ED) ilgili risk faktörleri iyi bilinmekte olup, bunlar yaşlanma, kilo alımı, abdominal obezite, sigara ve fazla miktarda alkol tüketimi (>75g/gün) olarak sıralanabilir (1). AÜSS ve seksüel disfonksiyon yaşanan erkeklerde oldukça sık karşılaşılan bozukluklardır ve bu iki bozukluk arasındaki ilişki oldukça dikkat çekicidir. Ayrıca hem AÜSS'ye bağlı işeme semptomları, hem de seksüel disfonksiyon kişinin yaşam kalitesini anlamlı ölçüde etkilemektedir (2). Eskiden AÜSS ve seksüel disfonksiyon arasında her iki durumunda yaşanan erkeklerde gözlenmesi dışında bir ilişki olmadığı düşünülmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda benin prostat hiperplazili (BPH) hastalarda artan yaşla birlikte seksüel disfonksiyon görülme sıklığının arttığı ve ilginç olarak AÜSS'nin varlığının ED gelişimi açısından en önemli risk faktörü olduğu gözlenmiştir (3). 30-80 yaş arası 5000 erkeğin yer aldığı Köln yaşanan erkek çalışmasında, ED prevalansının 40'lı yaşlı erkeklerde %2, 80'li yaşlı erkeklerde %53 olduğu gözlenmiş, ayrıca ED'si olan erkeklerde AÜSS prevalansının %72, olmayanlarda ise %37 olduğu bulunmuştur (4). Çok değişkenli analizde yaş, diyabet, hipertansiyon ve pelvik cerrahi öyküsüne ek olarak, AÜSS varlığının ED gelişimi açısından istatistiksel olarak bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Altı Avrupa ülkesi ve ABD'den 14 000 erkeğin yer aldığı uluslararası yaşanan erkek çalışmasında öncekilere benzer olarak, AÜSS'nin derecesinin ED'ni tahmin etmede yaştan sonra en güçlü parametre olduğu bulunmuştur (1). Ancak bu atfedilen çalışmaların hiçbirinden AÜSS ile seksüel disfonksiyon arasındaki ilişkiyi ortaya koyacak mekanizmaları açıklayabilecek bir bilgi edinilememiştir.

Epidemiyolojik perspektiften bakıldığında ED ve AÜSS arasında bir ilişki olsa da, bu nedensel ilişkinin henüz biyolojik kanıtları mevcut değildir. Seksüel disfonksiyon ve AÜSS arasındaki bağlantıyı açıklamaya yönelik 4 teori öne sürülmüştür.

i) Nitrik oksit sentaz (NOS)/nitrik oksit (NO) teorisi:

NO korpus kavernozum düz kaslarında ve damarlarında relaksasyona yol açan bir moleküldür. NO aynı zamanda insan prostat ve mesane dokusunda da bulunmakta olup buralarda düz kas tonusunu modüle etmektedir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda, normal insan prostatının glandüler epitelinin, fibromüsküler stromasının ve kan damarlarının yoğun nitrinerjik innervasyona sahip olduğu gösterilmiştir (5). Fosfodiesteraz izoenzimlerinin prostat dokusunda gösterilmesi de bu teoriyi destekler yöndedir (6). NOS/NO teorisine göre, azalmış NOS/NO miktarı düz kas hücreleri proliferasyonuna yol açmaktadır. Bunun sonucunda prostatta yapısal değişiklikler oluşmakta ve simültane kontraksiyonlar ile mesane çıkım direnci ve mesane kompliyansı etkilenecek AÜSS ortaya çıkmaktadır (7).

ii) Otonomik hiperaktivite ve metabolik sendrom teorisi: BPH'ya sekonder oluşan AÜSS'nin glikoz intoleransı, insülin rezistansı, obezite, dislipidemi hipertansiyon gibi ED için de risk faktörü olduğu bilinen metabolik bir sendromun bir parçası olduğu öne sürülmektedir (8,9). Ayrıca otonomik sinir sistemi hiperaktivitesi ve özellikle artmış sempatik tonus da BPH'ya sekonder oluşan AÜSS ile ilişkilidir ve artmış sempatik tonus ile ED arasında bir bağlantı olduğu da oldukça mümkündür (10).

iii) Artmış Rho-Kinaz aktivasyonu teorisi: Düz kas kontraksiyonu intraselüler kalsiyum konsantrasyonu artışı ile oluşmaktadır. Ancak bazı regülatör mekanizmalar kalsiyum duyarlılığını modifiye ederek düz kas kontraksiyonunun hücre içi kalsiyum seviyesinde bir değişme olmaksızın meydana gelmesini sağlar (11). Bu mekanizmalardan bir tanesi düz kasta kalsiyum duyarsızlaşmasını sağladığı düşünülen Rho-kinaz yoludur. Rho-kinaz yolu ile sarkoplazmik kalsiyum konsantrasyonunda anlamlı bir değişme olmaksızın düz kas kasılması oluşmaktadır ve Rho-kinaz yolu NO düzeyleri ile regüle edilmektedir (7). Rho-kinaz RhoA adı verilen bir G protein ile aktive olmakta ve bunun α -1 adrenoseptörlere bağlanarak düz kas hücresin-

deki myozin hafif zincir fosfatazi (MLC) inhibe ettiği düşünülmektedir (11). Bu şekilde bazal MLC kinaz aktivitesi ile MLC fosforilasyonunda artış olmakta ve sarkoplazmik kalsiyum miktarlarında bir değişme olmaksızın düz kas kasılması gerçekleşmektedir (11). Artmış Rho-kinaz aktivitesinin AÜSS ve ED'ye yol açtığı öne sürülmektedir.

iv) Pelvik ateroskleroz teorisi: Ateroskleroza bağlı olarak ortaya çıkan kronik iskeminin stromal fibroze, glandüler kistik atrofiye ve prostatta artmış düz kas kontraktilesine yol açtığı, ayrıca korpus kavernoza dokusunda penil fibrozis oluşturduğu ileri sürülmektedir (12).

Her ne kadar artan yaşla birlikte seksüel disfonksiyon ve AÜSS prevalansı artıyor olsa da, çoğu yaşlanan erkek cinsel olarak aktif kalmaktadır. Bu kişilerde seksüel disfonksiyon yaşam kalitesini kötü yönde etkilemekte ve bu kişilerde seksüel disfonksiyon sadece ED ile sınırlı kalmayıp, ejakülatuar disfonksiyon (EjD) sıklığı da artmaktadır (1,13). EjD'nin yarattığı sıkıntılı durum yaştan bağımsız olarak AÜSS'nin şiddeti ile ilişkilidir. Özellikle hafif AÜSS olan erkeklerin %51'inde ve şiddetli AÜSS olanların ise %80'inde EjD'nin sıkıntı yarattığı bulunmuştur (1). Bundan dolayı AÜSS olan hastaların klinik değerlendirilmesinde sadece ereksiyon fonksiyonunu ölçen anket formları değil aynı zamanda EjD varlığını ve derecesini sorgulayan anket formlarının da kullanılması fayda vardır. Günümüzde seksüel fonksiyonu değerlendirmek amacıyla kullanımda olan Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF), erkek seksüel fonksiyon envanterinin kısa formu, 'Urolife' skalası ve Danimarka Prostatik Semptom Skoru ve Seks gibi anket formları öncelikle ED'ye odaklanmış olup bu formlarda orgazm, libido, ejakülasyon ve toplam cinsel tatmini içeren sorular sınırlı sayıda yer almaktadır (14). Bu yüzden bahsedilen bu bozuklukları değerlendiren daha kapsamlı değerlendirme formlarının geliştirilmesi ve valide edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla erkek seksüel sağlık anketi (Male Sexual Function Questionnaire-MSHQ) geliştirilmiştir (15). Bu anket formunda 25 adet soru bulunmakta olup pilot çalışmalarda MSHQ skalasının AÜSS olan yaşlanan erkeklerde seksüel fonksiyonların ve EjD ile cinsel tatmin derecesinin değerlendirilmesinde klinik pratikte ve araştırma amacıyla kullanılabileceği ortaya konmuştur (15). Ancak henüz bu anket formunun dilimize çevirisi ve Türkçe validasyonu yapılmış değildir.

BPH'nın medikal tedavisinin de seksüel fonksiyonlar üzerine bir takım etkileri bulunmaktadır. Günümüzde BPH'nın medikal tedavisinde kullanılan iki grup ilaç bulun-

maktadır. Bunlar 5 α -redüktaz inhibitörleri ve alfa blokerlerdir. 5 α -redüktaz inhibitörlerinin seksüel fonksiyonlarla ilişkili yan etkileri libido azalması, ED, EjD ve jinekomastidir (16). Bu yan etkiler olasılıkla dihidrotestosteron düzeyindeki azalmayla ilgili olmaktadır. AÜSS'nin tedavisinde kullanılan diğer grup ilaç alfuzosin, doksazosin, tamsulosin ve terazosinden oluşan alfa blokerlerdir. Bu ilaçların yan etki profilleri ve seksüel fonksiyon üzerine olan etkileri değişkenlik göstermektedir. Amerikan Üroloji Derneği tarafından yapılan bir meta-analizde bu 4 grup α -1 adrenoseptör blokeri ilacın %1-3 oranında libido azalması, %3-5 oranında ED'ye yol açtığı ve bu etkilerin sıklıklarının plasebodan farklı olmadığı gözlenmiştir (17). Ancak tamsulosinin diğerlerinden farklı olarak %10 oranında EjD'ye yol açtığı diğer 3 α -1 blokerde ise EjD sıklığının %0-1 olduğu bulunmuştur (17). Tamsulosinin hangi mekanizmayla EjD'ye yol açtığı tam olarak bilinmemekle birlikte bu etkinin α -1A reseptörlerinin blokajıyla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (18). Tamsulosin dozuna bağlı olarak ejakülat miktarında azalmadan, anejakülasyona kadar değişen bir yelpazede EjD gözlenebilmektedir. Bu etki retrograd ejakülasyondan dolayı oluşmamakta olup, tamsulosinin seminal veziküller ve/veya vas deferenslerde yaygın olarak bulunan α -1A adrenoseptörleri bloke etmesinden dolayı olduğu ileri sürülmektedir (19,20). Çünkü tamsulosin α -1A selektivitesi gösteren yegane α -1 blokerdir.

Epidemiyolojik çalışmalarda AÜSS ile seksüel disfonksiyonun güçlü şekilde ilişkili olduğunun gösterilmiş olması, her iki hastalığın altında yatan tek bir patofizyolojik mekanizmanın var olduğu olasılığını desteklemektedir. Günümüzde hem ED hem de AÜSS için çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Bundan dolayı her iki hastalığın tedavisinde tek başına kullanılabilecek ajanların varlığı veya kombinasyon tedavileri araştırma konusu olmaktadır. Selektif α -1 adrenerjik blokerler mesane boynu, prostatik üretra ve prostatik stromada düz kas relaksasyonuna neden olurlar ve bunlar libido veya eretil fonksiyonu etkilememekle birlikte bazı durumlarda ereksiyon üzerine pozitif etki yapabilmektedirler (21). Deneysel çalışmalarda alfuzosinin tavşan korpus kavernoza düz kas dokusunda en az fentolamin veya sildenafil kadar gevşetici etki gösterdiği bulunmuştur (22). Klinik çalışmalarda ise 10 mg alfuzosin verilen BPH'ya bağlı AÜSS olan erkeklerde ED ve EjD yakınmalarında anlamlı iyileşmeler olduğu gözlenmiştir (23). İnsan prostat dokusunda NO ve fosfodiesteraz-5

izoenzimlerinin bulunduğu gösterilmiş olması (7) 5-fosfodiesteraz inhibitörlerinin AÜSS'li hastalarda kullanımını gündeme getirmiştir. Sildenafil ile AÜSS'de iyileşme gözlenmesinin nedeninin NO aracılığıyla oluşan düz kas gevşemesine bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. α -1 blokerler ile sildenafilin kombine kullanılmasıyla ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Klinik çalışmalarda alfuzosin ve

tamsulosinin sildenafil ile beraber verildiği AÜSS'li hastalarda IIEF skorlarında anlamlı iyileşme olduğu ve belirgin kardiyovasküler yan etkilerin oluşmadığı gözlenmiştir (23,24). α -1 adrenerjik blokerlerin ED üzerine olan etkisi ve 5-fosfodiesteraz inhibitörlerinin AÜSS üzerine olan etkilerinin tam olarak ortaya konulabilmesi için plasebo kontrollü prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Rosen R, Altwein J, Boyle P et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the ageing male (MSAM-7); *Eur Urol.* 2003; 44:637-49.
2. Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T. Health-related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries.; *Urology.* 1998; 51: 428-36.
3. Martín-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tajeda I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the epidemiologia de la disfuncion erectil masculina study.; *J Urol.* 2001;166:569-75.
4. Braun MH, Sommer F, Haupt G, Mathers MJ, Reifennath B, Engelmann UH. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical 'ageing male' symptoms ? Results of the 'Cologne Male Survey'; *Eur Urol.* 2003; 44:588-94.
5. Bloch W, Klotz T, Loch C, Schmidt G, Engelman U, Addicks K. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone and secretory function in the human prostate by nitric oxide.; *Prostate.* 1997; 33:1-8.
6. Ückert S, Kütte A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate.; *J Urol.* 2001; 166:2484-90.
7. Mc Vary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology.; *BJU-Int.* 2006; 96(suppl 2):23-28.
8. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome.; *Lancet.* 2005; 365:1415-28.
9. Hammarsten J, Hogstedt B, Holthuis N, Mellstrom D. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia.; *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998; 1:157-62.
10. Mc Vary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.; *J Urol.* 2005; 174:1327-33.
11. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, Rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non smooth muscle myosin II.; *J Physiol.* 2000; 522: 177-85.
12. Azadzi KM, Babayan RK, Kozlowski R, Siroky MB. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit.; *J Urol.* 2003; 170:659-63.
13. Vallencien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ, for the Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1274 European men suffering from lower urinary tract symptoms.; *J Urol.* 2003; 169:2257-61.
14. Rosen RC. Assessment of sexual dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia.; *BJU-Int.* 2006; 97 (supl 2): 29-33.
15. Rosen RC, Catania J, Pollack L, Althof S, O'Leary M, Seftel AD. Male sexual health questionnaire (MSHQ): scale development and psychometric validation.; *Urology.* 2004; 64: 777-82.
16. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines).; *Eur Urol.* 2004; 46:547-54.
17. AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia.; 2003.
18. Blue D, Zinner N, Grino P et al. R0700004, a selective α 1A-adrenoceptor antagonist, does not improve lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia.; *J Urol.* 2002; 167 (suppl): 265: A1044.
19. Giuliano F, Barnebe J, Droupy S, Alexandre L, Allard J. A comparison of the effects of tamsulosin and alfuzosin on neurally evoked increases in bladder neck and seminal vesicle pressure in rats.; *BJU Int.* 2004; 93:605-8.
20. Tambaro S, Ruiu S, Dessi C, Mangeau R, Marchese G, Pani L. Evaluation of tamsulosin and alfuzosin activity in the rat vas deferens: relevance to ejaculation delays.; *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 312:710-7.
21. Naderi N, Mochtar CA, de la Rosette JJ. Real life practice in the management of benign prostatic hyperplasia.; *Curr Opin Urol.* 2004; 14:41-44.
22. Palea S, Barras M. Comparison of the relaxant effects of alfuzosin, phentolamine and sildenafil on rabbit isolated corpus cavernosum.; *BJU Int.* 2003; 91:873-7.
23. van Moorselaar RJ, Hartung R, Emberton M, et al. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction.; *BJU Int.* 2005; 95:603-8.
24. Kaplan SA. Use of alpha-adrenergic inhibitors in treatment of benign prostatic hyperplasia and implications on sexual function

Erektile işlev bozukluğu olan olgularda peyronie hastalığının görülme sıklığı

Ahmed I El Sakka, *European Urology* 49 (2006) 564-569

Peyronie hastalarının çoğu ereksiyonu başlatma ve devam ettirmede değil, penil kurvatür nedeniyle vajinal penetrasyonda sıkıntı yaşamaktadır. Hastaların sadece %20'sinde ereksiyon yetersizliği rapor edilmiş ve Peyronie ile birlikte erektile işlev bozukluğu olan erkeklerin %70'inde ise vasküler bir patoloji rapor edilmiştir.

Görölme sıklığı %0.38-23 arasında olan Peyronie'nin, ED için risk faktörü olan diyabet ve iskemik kalp hastalıkları ile olan ilişkisi daha önce araştırılmış olup, bu yazıda yazarlar ED'li olgularda, Peyronie görölme sıklığını, risk faktörlerinin analizini ve olguların eşlik eden hastalıklarını araştırmıştır.

Aralık 2001 - Aralık 2004 tarihleri arasında toplam 1440 ED tanısı almış erkek hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm olguların sosyo-demografik özellikleri, yaşları, obezite durumları ve sigara alışkanlıkları değerlendirilmiş, diyabet, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, dislipidemi ve psikolojik bozukluklar gibi risk faktörleri araştırılmıştır. PD tanısı, plak palpasyonu ile konulmuş ve mevcut kurvatür ile onaylanmıştır. Tüm olguların rutin laboratuvar tetkikleri ile birlikte serum testosteron ve prolaktin değerleri ölçülmüştür.

ED ile birlikte Peyronie'si olanların yaş ortalaması 54.1 iken, Peyronie saptanmayanlarda 52.5 olarak bulunmuştur. Hastaların %12.9'unun 40 yaşın altında olduğu, %76.7'sinin fazla kilolu olduğu ve %38.2'sinin sigara kullandıkları tespit edilmiştir. Peyronie ile yaş, obezite, sigara kullanımı, günde içilen sigara sayısı ve kullanım süresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Tüm olguların %11.8'inde hafif, %38.3'ünde orta ve %49.9'unda ciddi düzeyde ED olduğu saptanmıştır. Tüm olguların %7.9'unda Peyronie tespit edilmiş olup, bu olguların %95.6'sında kurvatür olsun veya olmasın plak varlığı gösterilmiştir. Ortalama plak boyutları 1.1 - 0.8 cm olarak saptanmış, Peyronie ile ED arasında anlamlı bir ilişki varlığı bulunmuştur.

Hastaların %78.7'sinde diyabet, %29.9'unda hipertansiyon, %35.1'inde dislipidemi, %19.9'nunda iskemik kalp

hastalığı (İKH) ve %6'sında psikolojik bir bozukluk olduğu ortaya konulmuştur. Peyronie'nin, diyabet, dislipidemi ve psikolojik bozukluklar ile ilişkili olduğu, ancak medeni durum, hormonal bozukluklar, hipertansiyon ve İKH ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.

Kadıoğlu ve ark. Peyronie için, peniste deformasyon, ereksiyon esnasında ağrı ve elle hissedilir nodülün en yaygın (%85) semptomlar olduğunu rapor etmişlerdir. Yakın zamanlı bir çalışmada, elektronik posta ile gönderilen bir ankete 30-80 yaş arası erkeklerin verdikleri yanıtlara dayanarak Peyronie prevalansının %3.2 olduğu rapor edilmiştir.

Mevcut çalışmada Peyronie tanısı; palpe edilebilen plak, fizik muayene veya anamnez sırasında saptanan kurvatür ile konulmuştur. ED ile Peyronie arasındaki ilişki pek çok teori ile açıklanmaya çalışılsa da bu ilişki çok net değildir. Özellikle vasküler bozukluklar ve psikojenik faktörler, Peyronie'si olan erkeklerdeki ED için sorumlu potansiyel mekanizmalar olabilir. ED, bilindiği gibi yaşa bağlı bir durumdur ve bu çalışmada da Peyronie ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Mevcut çalışmada, Peyronie ile obezite, sigara kullanımı, diyabet, dislipidemi ve psikolojik bozukluklardan en az bir tane risk faktörü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte Peyronie'si olup ED olmayan hasta gruplarının kontrolünün yapılamaması bu çalışmanın eksiklerindendir. Bununla birlikte, ED olan hastalar arasında Peyronie için risk faktörlerini araştıran en geniş kapsamlı çalışmadır. Hasta grubunun tek bir merkezde toplanmış olması potansiyel bir metodoloji kısıtlaması olup, çok sayıda hasta ve standart araçların kullanılması ise, çalışmanın güvenilir ve genellenebilir olabileceğini göstermektedir.

Çeviri:

Dr. Ercan Malkoç, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Yrd. Doç. Dr. İlker Akyol

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği

Prematür ejakülasyon- köken alınan ülke etyoloji hakkında bilgi verir mi?

Daniel Richardson, David Goldmeier: St Mary's Hastanesi, Londra
J Sex Med, 2005, 2: 508-12

Prematür ejakülasyon (PE) sık görülen bir cinsel sorundur ve etiyolojisi bilinmemektedir. Belli ırk grupları daha çok risk altında olabilirler. Bu noktadan hareketle araştırmacılar, bu retrospektif çalışmada Londra'daki bir cinsel sağlık kliniğine başvuran olgulardaki PE sıklığını değerlendirmekteler.

Bu klinik hem birinci basamak (yıllık 80.000 ayaktan hasta) hem de üçüncü basamak bir referans merkez (yıllık 1200 olgu) olarak hizmet vermektedir. PE tanımı olarak DSM-IV kriterleri ve UK ulusal kılavuzları esas alınmıştır. Bu esaslar, hastanın arzu ettiğinden önce ve strese sebep olacak şekilde PE ve intravajinal latans süresinin <2 dakika olmasıdır (tüm vakalarda bu kriterlerin hepsi bir arada bulunmamakta).

Etnik köken olarak hastanın öz-bildirisi dikkate alınmaktadır. Ancak son 18 ayda başvuran hastaları kapsayan retrospektif bir çalışma olduğundan her olgunun dinî aidiyeti tam değildir. Çalışmada metodoloji olarak, referans merkezde saptanan PE olguları arasındaki kökeni Asya ve Kuzey Afrika olan olguların oranı, birinci basamak olgular arasındaki Asya ve Müslüman ülkelerin tüm başvurulara oranı ile ve nüfus sayımına göre bölgedeki Asya ve Müslüman ülkelerin lokal nüfus oranı ile karşılaştırılmaktadır.

Sonuç olarak referans merkezde 123 PE olgusu tanı almıştır (ortanca yaş 38, 19-65). Bu olgulardan %48'i Asya'daki ülkelere, %12'si ise Kuzey Afrika (çoğu Arap ve İslam dinine mensup) ülkelere, toplam %60 olgu, Asyalı ya da İslamik kökenli olarak gruplanmıştır.

Oysa lokal nüfus içinde aynı grubun oranı %11.86 ve genel cinsel sağlık kliniğine başvuranlar içindeki oranı ise %10.48 dir. Bu oranlar χ^2 testi ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmaktadır (her ikisi için de $p<0.001$).

Orta Doğu ve Asya kökenli erkeklerin PE ile başvuru sıklığındaki yüksekliği için araştırmacılar şu yorumları yapmaktadır. Bir olasılık aslında bu grup içinde sıklık artışı yoktur, ancak bu kişiler durumlarından daha fazla rahatsızlık duymaktadırlar. İngiltere'den bir çalışmada PE'nin kısa süreli (son yıl içinde 1 ay) olarak yaşanması daha siktir (son yıl içinde 6 ay boyunca yaşanmasına oranla) ve bu durum sertleşme bozukluğuna oranla daha az stres yaratmaktadır.

Literatürde belli dinî ve kültürel faktörlerin, PE üzerindeki etkisi konusunda sınırlı bilgi mevcuttur. Ejakülasyon süresi Doğulularda, Kafkaslara oranla daha kısa, bunlarda ise Afrikalı-Karayıpli nüfuslardan daha kısa olmaktadır. Ailel PE olguları bildirilmiştir.

Bu çalışmada PE ile İslam arasında ilişkilendirme yapılmaktadır. Bu ülkelerde mastürbasyonun seyrekliği, ilk cinselliğin acelecilik içinde yaşanması, evlilik öncesi cinselliğin yasak ve cezalandırılır oluşu ve işkence gören olgularda post-travmatik stres ele alınmaktadır.

Çeviri:

Dr. Taner Tanınmış, Dr. Haluk Erol

ADÜ- Üroloji Aydın

Hipotiroidizimin tavşan korpus kavernozumunda NO/cGMP yolu üzerindeki etkisi

Kılıçarslan H, Bağcıvan I, Yıldırım MK, Sarac B, Kaya T.
J Sex Med 3:830-837, 2006.

Hormonal bozuklukların impotansa hangi sıklıkla neden oldukları tartışmalıdır. Bununla birlikte güncel çalışmalarda, impotan erkeklerdeki hormonal bozukluk oranı %25 ile %35 arasında bildirilmektedir. Hipotiroidizimin %6 dolayında impotan erkekte görüldüğü rapor edilmiştir. Hipotiroidizimin impotans sebebi olabileceğini gösteren bazı bulgular vardır.

Bu çalışmada deneysel tavşan modelinde hipotiroidizmdeki nitrik oksit (NO)/ siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolu araştırılmış ve hipotiroid tavşanlar NO/cGMP yolundaki olası tutulumun incelenmesi için kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Çalışma 20 erkek yeni Zelanda tavşanı ile yapılmıştır. Tavşanlar 2 eşit gruba ayrılarak, birinci gruba tiroidektomi yapılarak hipotiroidi oluşturulmuş, ikinci gruba sham operasyonu uygulanmıştır.

Hipotiroid tavşanlar ile kontrol tavşanlar arasında ağırlıkları açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır. T3 ve T4 tiroid hormonları hipotiroid tavşanlarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Plazma TSH ve prolaktin ise hipotiroid

tavşanlarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Plazma total kalsiyum ve parathormon seviyeleri her iki grupta normal sınırlarda kalmıştır.

Papaverinin neden olduğu doza bağımlı gevşemeler her iki grupta benzerdi. Karbakolün neden olduğu gevşeme cevapları hipotiroidi tavşanlarda azaldı. Hipotiroid tavşanlar ile kontrol tavşanlar arasında, elektriksel alan uyarısı (EFS) ile oluşan gevşeme cevaplarında anlamlı farklılık vardı. YC-1'in neden olduğu gevşeme cevapları hipotiroid tavşanlarda anlamlı olarak azalmadı. DEA/NO ile oluşturulan doza bağımlı gevşeme cevapları her iki grupta benzerdi. Amrinonun neden olduğu gevşeme cevapları hipotiroid tavşanlarda anlamlı olarak değişmedi.

Hipotiroid tavşanlardaki EFS ve karbakolün gevşeme cevaplarındaki azalmalar, nitrerjik sinir ve endotelden NO sentez veya salınımındaki azalmaya bağlı olabilir.

Çeviri:

Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Erektile disfonksiyonlu ve multipl antihipertansif tedavi alan arteriyel hipertansiyonlu hastalarda, selektif fosfodiesteraz 5 inhibitörü olan vardenafilin etkinliği ve güvenirliliği

J Sex Med 2005; 2: 856-864

Van Ahlen H, Wahle K, Kupper W et al. Klinikum Osnabrück, Osnabrück, Germany

Erektile disfonksiyon (ED), Avrupa'da 20 milyon, Amerika'da 30 milyon olmak üzere tüm dünyada 150 milyon erkeği etkileyen ortak global bir problemdir. Hipertansiyon, ED için major risk faktörüdür ve en sık gözlenen komorbiditelerden biridir. Oral alınan fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) inhibitörleri ED için birinci basamak tedaviyi oluşturmaktadırlar. PDE 5 damar düz kasında mevcut olduğundan dolayı, PDE 5 inhibitörlerinin vazodilatatör etkisi antihipertansif ajan kullanan hastalarda sinerjik hipotansif etki gösterebilir. Bu retrospektif çalışmada arteriyel hipertansiyonu nedeniyle en az bir antihipertansif tedavi alan erektil disfonksiyonlu hastalarda, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü olan vardenafilin plaseboya kıyasla etkinliği ve güvenirliliği araştırılmıştır.

Bu çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrolü çalışmada, 354 hastaya 12 hafta boyunca plasebo veya vardenafil (5-20mg) verilmiş. Primer etkinlik günlükteki Sexual Encounter Profile (SEP) soruları 2 (vajnal giriş) ve 3'e (ereksiyon devamlılığı) göre tespit edilmiş. İlave etkinlik Global Assessment Questions (GAQ)'a verilen pozitif yanıtla ölçülmüş.

Oniki haftalık çalışma sonucunda, plaseboyla kıyaslandığında vardenafil, ortalama SEP 2 ve SEP 3 başarı oranlarını anlamlı bir şekilde arttırmış. Son gözlemlerde sırasıyla

SEP 2 vardenafil grubunda %83, plaseboda %58; SEP 3 ise vardenafil grubunda %67, plasebo grubunda ise %35 tespit edilmiştir. ($p<0,0001$ vs. plasebo) Çalışma sonunda vardenafil ile tedavi edilen grupta artmış ereksiyonlar %80 iken, plaseboda bu oranın %40 olduğu bulunmuştur ($p<0,0001$).

Tedaviye bağlı en sık yan etki, hafiften orta şiddetliye kadar olan ve geçici olarak izlenen baş ağrısı (%3.1) ve flushing (%1.6) olarak rapor edilmiştir. Önemli olarak, sistolik ve diastolik kan basınçlarında veya kalp hızlarında, vardenafil ile plasebo grupları arasında anlamlı değişiklikler tespit edilmemiştir. Vardenafil ile plasebo grupları arasında sırasıyla hasta başına kullanılan ortalama antihipertansif sayısı 1.5 ve 1.4 olarak bulunmuştur. Hem yan etki, hem de ereksiyonu sürdürebilme yeteneği, antihipertansif ilaç sınıfıyla ilişkili bulunmamıştır.

Vardenafil, hipertansiyon nedeniyle eşzamanlı antihipertansif tedavi alan hastalarda erektil fonksiyonu geliştirmekte, iyi tolere edilmekte ve kan basıncını anlamlı olarak etkilememektedir.

Çeviri:

Op. Dr. Mustafa Karalar

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Metabolik sendromlu hastalarda akdeniz diyetinin erektil fonksiyonu geliştirici etkisi

Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, De Sio M, Giugliano G, D'armiento M, Gligliano D.
Int J Impot Res. 2006; 18(4):405-410

Metabolik sendromlu erkeklerde erektil disfonksiyon (ED) sık görülür. Metabolik sendrom klinik olarak abdominal obezite, aterosjenik dislipidemi, yüksek kan basıncı ve glukoz intoleransı şeklinde tanımlanır. Ayrıca proinflamatuar durum ve endotelial disfonksiyonla birliktelik gösterir. Metabolik sendromun gelişiminde genetik, metabolik ve çevresel faktörler etkilidir. Son araştırmalar Amerika'da metabolik sendrom prevalansının yüksek olduğunu, erişkin nüfusun %24'ünü etkilediğini göstermektedir.

Bu çalışmada metabolik sendromlu erkeklerde ED prevalansının yüksek olduğu tespit edilmiş ve Akdeniz diyetinin ED'li olgular üzerine etkileri araştırılmıştır. Araştırmaya katılan 65 metabolik sendrom ve ED'li olgunun serum trigliserit, HDL kolesterol, glikoz düzeyi, karın çevresi, kan basıncı değerleri ölçülmüştür. Olguların 35'ine araştırma diyeti, 30'una kontrol diyeti uygulanmıştır. Araştırılacak diyeti alan olgulara davranışsal ve psikolojik destek de verilmiştir. Araştırma diyeti %50-60 karbonhidrat, %10-20 protein, %30 total yağ, %10 doymuş olan 300mg/gün kolesterol içermektedir. Ayrıca olgulara meyve, sebze, fındık ve balık eti tüketmeleri önerilirken, kırmızı et kısıtlanmıştır. Olgular 24 aylık programa tabii tutulmuştur. Akdeniz diyetindeki erkekler çoklu ve tekli doymamış yağ konsantrasyonlu diyet; yüksek düzeyde omega-3 ve kontrol grubuna kıyasla daha az oranda doymuş yağ tüketmişlerdir. İki yılın sonunda araştırma grubunda, kontrol grubuna göre serum glikoz, insülin, LDL kolesterol, trigliserit düzeyleri ve kan basıncında önemli oranda düşüş

gözlenmiştir. Ayrıca serum CRP düzeyi ve platelet agregasyonunda da düşüş gözlenmiştir. Araştırma grubunda erektil fonksiyonda düzelme saptanmıştır. Araştırma grubunda 13, kontrol grubunda 2 erkekte IIEF skoru 22 ve üzerinde saptanmıştır.

Erektil disfonksiyon kötü yaşam kalitesinin önemli nedenidir. Amerika'da 30 milyon erkekte ED olduğu tahmin edilmektedir. Vücut kitle indeksi 28,7 ve üstünde olan olgular normallere göre %30 oranında daha fazla ED riski altındadır.

Akdeniz diyetinin ED'yi iyileştirmesindeki etkisi bilinmiyor. Çok kalorili yiyeceklerin alınması oksidatif stres yaparak, proinflamatuar duruma neden olur. Bu endotel fonksiyon bozukluğu için önemli bir risk faktörüdür. Lifli gıdaların tüketilmesi sitokin salınımını azaltır. Örneğin yüksek lifli karbonhidrat tüketimi dolaşımda IL-18 düzeylerinde düşüşe neden olur. Akdeniz diyetinin antioksidan kapasitesi de vardır.

Akdeniz diyetinde her besinin ayrı ayrı etkisi değerlendirilmemiş olmasına rağmen, tüm diyetin birlikte kardiyovasküler hastalığı önlediği vurgulanmıştır. Sonuçta meyve, sebze, baklagil ve zeytinyağından zengin Akdeniz diyeti metabolik sendromlu erkeklerde ED prevalansını düşürmektedir.

Çeviri:

Dr. Uğur Öztürk

Ondokuz Mayıs Ü. Tıp Fak. Üroloji AD

Düşük testosteron düzeyli yaşlı erkeklerde aromataz inhibisyonunun kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olan lipid ve inflamatuvar markırlar üzerine olan etkisi

Dougherty RH, Rohrer JL, Hayden D, Rubins SD, Leder BZ
Clinical Endocrinology, 2005; 62: 228-235

Erkeklerde yaşlanmayla birlikte yavaş ancak kararlı bir gonadal androjen azalması olmakta ve bu da yüksek oranlarda hipogonadizm görülmesine neden olmaktadır. Hipogonadizm libido azalması, düşkünlük, entelektüel yeteneklerde azalma, kaba kas kitlesinde azalma, periferik yağ dokusunda artış ve osteoporoz gibi birçok fizyolojik değişikliğe yol açmakta ve androjen replasman tedavisi ile bu değişikliklerin bir kısmı geri dönebilmektedir. Ancak bugün için mevcut androjen tedavilerinin bir takım kısıtlamaları bulunmakta ve yaygın kullanım alanına giren oral preparatlar da bulunmamaktadır. Bu nedenle bazı otörler yaşlı hastalardaki hipogonadizmi tedavi etmek amacıyla, endojen androjen üretimini artırmak üzere aromataz inhibitörlerinin kullanımını önermektedirler. Ancak bütün androjen replasman tedavilerinde olduğu gibi, burada da henüz çözümlenmemiş konu olarak, bu ilaçların yaşlı hastalardaki emniyetinin ne olduğu konusudur. Diğer androjen replasman tedavilerinden farklı olarak, aromataz inhibisyonu ile serum östradiol (E2) düzeyi de azalmakta ve bu azalmanın erkeklerde bir risk olup olmadığı henüz net olarak ortaya konmuş değildir.

Yazarlar daha önce yayımlanmış bir çalışmalarında bir aromataz inhibitörü olan Anastrozolün yaşlı hipogonadal erkeklerde T düzeyini artırıp, E2 düzeyini azalttığını göstermişler. Bu çalışmalarında ise, yaşlı hipogonadal erkeklerde Anastrozol'ün kardiyak emiyetini araştırmak için, açlık lipid, insülin direnci, C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), vasküler hücre adezyon markırı-1 (VCAM-1) ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi kardiyovasküler hastalık için risk markırlarının düzeylerini araştırmışlardır.

Bu amaçla çalışmaya yaşları 62-74 yıl arasında olan 41 hipogonadal (Serum T düzeyleri: 6.7-15.6 nmol/L) erkeği almışlar. Androjen replasman tedavisi için risk taşıyan hastalar çalışmaya alınmamış ve hastalar 3 gruba randomize edilmiş; 1. gruptaki hastalar 1 mg/gün anastrozol, 2. gruptaki hastalar 1 mg/gün/haftada 2 gün anastrozol, 3. gruptaki hastalar ise 1 tablet/gün plasebo almışlardır. Hastalar 4 haftada bir olmak üzere toplam 12 hafta izleme

alınmış ve her vizitte yukarıda söz edilen markırları değerlendirmek üzere kan örnekleri alınmıştır. Çalışmanın sonunda anastrozol alan her iki grupta da T düzeyleri artmış (T: 15 nmol/L'den 26 nmol/L'ye yükselmiş) ve E2 düzeyleri azalmıştır (E2: 95 pmol/L'den 62 pmol/L'ye azalmıştır). Plasebo grubunda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Birinci ve 3. grupta serum HDL düzeyleri hafif düzeyde azalırken, 2. grupta önemli oranda düşmüştür. Ancak bu azalma başlangıca göre önemli olsa da, diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olmadığı saptanmıştır. Diğer lipid fraksiyonları bakımından gruplar arasında önemli fark saptanmamıştır. İnsülin direncini ölçmek için, açlık kan şekeri ve HOMA (homeostasis model assessment) skoru kullanılmış ve gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Ortalama IL-6 düzeyi 1.grupta hafif azalma (0.138 ± 0.114 pmol/L'den 0.098 ± 0.093 pmol/L'ye düşmüştür) gösterirken, diğer gruplarda stabil kalmıştır. ICAM-1 düzeyleri 2. grupta başlangıç değerine göre önemli azalma gösterirken, diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. VCAM-1 ve CRP düzeyleri bakımından gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada, yalnızca serum trigliserid ve E2 düzeylerindeki değişimler arasında pozitif korelasyon saptanmış, diğer değişkenler arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada bir aromataz inhibitörü olan anastrozolün yaşlı hafif hipogonadal erkeklerde serum T düzeyini artırdığı, serum E2 düzeyini düşürdüğü ve kardiyovasküler hastalık için risk oluşturan faktörlerde önemli bir değişikliğe yol açmadığı prospektif olarak ortaya konmuş bulunmaktadır. Yazarlar elde ettikleri bulguların daha geniş serilerle desteklenmesi kaydıyla, hafif hipogonadizmi olan yaşlı erkeklerde, androjen replasman tedavisi yerine, endojen androjen üretimini artırmak amacıyla anastrozol gibi aromataz inhibitörlerinin kullanılmasını önermektedirler.

Çeviri:

Doç. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Peyroni hastalığı ve dupuytren kontraktürü arasındaki gen ekspresyonu profillerinin karşılaştırılması

A. Qian, R. A. Meals, J. Rajfer, N. F. Gonzales-Cadavid
Urology, 64:399-404, 2004

Bu çalışmada araştırmacılar insanda görülen Peyroni Hastalığı (PD) ile Dupuytren hastalığının (DD) aynı patofizyolojiyi paylaşıp paylaşmadıklarını belirlemek amacıyla gen ekspresyon değişikliklerini karşılaştırmışlar. Bilindiği gibi PD penis tunica albugineasının lokalize fibromatozisi- dir ve sıklıkla penil deformasyon ve erektil disfonksiyona yol açar. PD sıklıkla (bir araştırmaya göre %21 oranında) diğer bir fibrotik proses olan ve palmar fasyadaki fibrotik değişikliklerle karakterize DD ile birlikte görülür. PD gibi DD nodülünde de myofibroblast, asal sellüler komponent- tir. Ancak bu genel görüntüye karşın PD ile DD'nin benzer patofizyolojik, profibrotik ve antifibrotik mekanizmaları içerip içermediği henüz net değildir.

Araştırmacılar her biri 9'ar örnekten oluşan ve PD plak- ları, normal tunica albuginea, Dupuytren nodülleri ve nor- mal palmar fasyadan oluşan toplam 4 grup üzerinde fark- lı gen ekspresyon profil analizi yaparak PD'yi normal tuni- ca albugineayla, DD'yi de normal palmar fasyayla karşıla- ştırmıştır (Clonotech Atlas DNA microarray). 2.0'ın üzerin- deki değişiklikler kaydedilmiştir. PD'de ekspresyonu deği- şen bazı genlere reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) uygulanmıştır.

Elde edilen bulgulara göre PD ve DD'de rol oynayan

bazı gen grupları şöyle belirlenmiştir:

a) kollajen degradasyon: matriks metalloproteinaz (MMP), MMP2 ve MMP9 ve timozinlerle (MMP aktivatör- leri) birlikte, TM_10 ve TM_4 ile birlikte;

b) ossifikasyon: osteoblast spesifik faktörler (OSFs) OSF-1 ve OSF-2 (sadece DD'de);

c) myofibroblast değişimi: RhoGDP dissosiasyon inhibi- tör 1. PD'de rol oynayan genler, decorin (transforming growth factor-beta 1 inhibitörü ve fibroblast replikas- yon/kollajen sentezi ögesi) ve erken growth yanıt proteini.

RT-PCR bulguları da bu sonuçları desteklemiştir.

Sonuçta bu bulgularla PD ve DD'deki bazı gen grupla- rının benzer ekspresyon değişiklik özellikleri gösterdiği belirlenmiştir. Buna dayanarak her ne kadar, DD'nin etyo- lojisinde PD gibi travmanın rolü net olarak gösterileme- mişse de, patofizyolojik gelişimlerinin benzer olabileceği ve aynı tedavi rejimlerinden faydalanılabileceği düşünül- müştür.

Çeviri:

Prof. Dr. Yusuf Oğuz Acar

Kocaeli Üniv. Tıp Fak. Üroloji AD

Endojen nitrik oksit eksikliğinde nitrik oksit salabilen PDE5 inhibitörü kullanımı insan korpus kavernozumunda gevşemeye neden olur

J Sex Med 2005; 2: 53–57 Jasjit S. Kalsi, BSc, MBBS, MRCS,† David J. Ralph, MS, FRCS,* Phil Thomas, FRCS, ‡ James Bellringer, FRCS, ‡Suks Minhas, MD, FRCS,* Phil D. Kell, FRCP, FRCOG,* ve Selim Cellek, MD, PhD†*The St. Peter's Andrology Centre , †Wolfson Institute for Biomedical Research, University College London, London,UK; ‡ Urology Department, Charing Cross Hospital, London, UK*

Penis ereksiyonu vasküler ve kavernoza düz kas gevşemesine bağımlı olup, seksüel uyarı sonrası otonomik sinirler ve endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) salınır. NO, guanilat siklaz enzimini aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) oluşumunu artırır. cGMP artışı da bir dizi yolun aktivasyonu neticesinde düz kaslarda gevşemeye yol açar. Fosfodiesteraz tip 5 (PDE₅) inhibitörleri cGMP'nin metabolizmasını engelleyerek endojen NO'nin etkisini artırır ve kavernoza düz kaslarda gevşemeye neden olur. Günümüzde, PDE₅ inhibitörleri erektil disfonksiyonun tedavisinde birinci tercih ilaçlar olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bununla beraber, uzun süreli diabet ve postradikal prostatektomi hastalarındaki kavernoza sinir hasarında gelişen ileri dereceli endojen NO eksikliğinde PDE₅ inhibitörlerinin erektil disfonksiyon tedavisindeki etkinliği azalmaktadır. Bu sorunu aşmak amacıyla endojen NO'ye ihtiyaç duyulmayan yeni tedaviler aranmaktadır. Sildenafilin spontan NO salınımına neden olan bir türevi olan sildenafil nitrat; NCX-911 PDE₅ inhibisyonunda sildenafille benzer özgüllük ve etkinliğe sahiptir. NCX-911'in insan kavernoza dokularının gevşemesinde sildenafille oranla daha etkili olduğu ve tavşan korpus kavernoza dokularında endojen NO eksikliğinde cGMP konsantrasyonlarını arttırdığı daha önce gösterilmiştir.

Yazarlar bu çalışmada sildenafil ile NO serbestleyen sildenafilin (NCX-911) endojen NO varlığı veya yokluğunda insan korpus kavernoza dokularında neden oldukları gevşemeyi karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Bu amaçla bu iki ajanın insan korpus kavernoza dokularında fenilefrin kullanılarak oluşturulan tonusun azalmasıdaki etkinlikleri konsantrasyon-

cevap eğrileri oluşturularak NO sentetaz inhibitörü N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME 500 µM) veya guanilat siklaz inhibitörü (ODQ, 10µM) varlığı ve yokluğunda karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, NCX-911 ve sildenafilin L-NAME ve ODQ yokluğunda konsantrasyon bağımlı şekilde insan kavernoza dokularını gevşetmede benzer etkinlikte olduğu (sırasıyla; EC₅₀=733.1±94.4 nM ve 800.7±155.8 nM, p=0.7183), L-NAME varlığında NCX-911'in etkinliğinin azalmazken sildenafilin etkinliğinin belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (sırasıyla, EC₅₀= 980.4±106.7 nM; NCX-911-kontrol karşılaştırması için P= 0.1132 ve 2446.7±256.8 nM; Sildenafil-kontrol karşılaştırması için P<0.001). ODQ varlığında ise her iki ilacında 1 µM'ın altında kavernoza düz kaslarda gevşemeye yol açmadığı (sırasıyla NCX-911 ve sildenafil için, EC₅₀= 6578±1150 nM ve 6488±938 nM) ve >1 µM konsantrasyonlarında da kavernoza kas tonusunda ancak %50 civarında gevşemeye yol açtığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar NCX-911'in sildenafilin aksine endojen NO eksikliğinde insan kavernoza düz kaslarını gevşetmede etkinliğini koruduğunu ve NO-serbestleştirici PDE₅ inhibitörlerinin NO eksikliği ile seyreden durumlarda erektil disfonksiyon tedavisinde kullanımlarının yeri olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bu ilaçların erektil disfonksiyonun tedavisinde güvenle kullanılabilmesi öncesinde sistemik etkilerinin de ortaya konulacağı ek çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Çeviri:

Uzm. Dr. Yakup Kordan

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erektile disfonksiyon gelişen diabetes mellituslu erkeklerdeki erektil fonksiyon üzerine iyi glisemik kontrolün ve diabetes mellitus tedavisinin etkisi: Pilot çalışma

Onder Yaman, Murat Akand, Alptekin Gürsoy, Murat Faik Erdoğan, Kadri Anafarta
J Sex Med 2006; 3: 344-348

Erektile Disfonksiyon (ED) Diabetes Mellitusun (DM) sık görülen bir komplikasyonudur ve yaşam kalitesini kötü yönde etkiler. DM olan erkeklerde %35-75 oranında herhangi bir derecede ED mevcuttur. Diabetik erkeklerdeki ED'nin ciddiyeti glisemik kontrol, hastalığın süresi ve komplikasyon gelişen DM varlığı ile ilişkilidir. ED gelişen DM (DMED) için farklı tedavi seçeneklerini (oral, topikal, intrakavernozal) inceleyen çalışmalar vardır. Fakat erektil fonksiyon ile diabet regülasyonunu karşılaştıran çalışma sayısı çok azdır. Bu çalışmada DMED'i olan erkeklerdeki erektil fonksiyon (EF) üzerine DM regülasyonu ve agresif tedavisinin etkisini inceledik.

Diabet kliniğinde ayaktan izlenen 8 Tip1, 17 Tip2 DM'lu hasta çalışmaya alındı. Ek hastalıkları yoktu. Ortalama yaşları 48,4 (31-62), ortalama BMI 24,7 (19,5-30), ortalama ED süresi 28,08 ay (6-84) ve ortalama bilinen DM süresi 9,24 ay (0-26) idi. Kişiler takip edildi ve glisemik kontrolden önce ve sonra değerlendirildi. (HbA1c'deki en az %1'lik azalma ve son HbA1c'nin <%8,1). Tüm hastalar özel diabet eğitimi programına alındı ve 6 aylık sürede 2-4 hafta aralar ile ayaktan görüldü. Diyetleri yoğunlaştırıldı ve fizik egzersizler tavsiye edildi. Glisemik optimizasyon Tip1 DM hastalarında insülin, Tip2 DM hastalarında metformin, sülfonilüre, glitazon ve insülin monoterapisi ya da oral glisemik ajanlarla birlikte verilerek sağlandı.

Plazma glikoz ve HbA1c değerleri ölçüldü. (HbA1c normal değerleri: %4,6-6,1). Çalışma programındakilere tedaviden önce ve sonra Rigiscan Plus moniterizasyon aleti kullanılarak 3 ardışık gece nokturnal penil tımesans ve rijidite testi uygulandı. İlk gece adaptasyon gecesi olarak kabul edildi ve kalan iki gecede en iyi değerler istatistiksel analiz için kullanıldı. Uykü sırasındaki erektil aktivite; erektil olay sayısı (Tip rijidite %60'dan fazla ve süresi 1 dakikadan uzun ise) ve TAU-RAU değerleri parametrelerinin değerlendirilmesiyle ölçüldü. Tüm hastalara 15 soruluk İİEF formu tedaviden önce ve sonra (6 aylık süre

sonunda) doldurtuldu.

Çalışma sonunda hastaların plazma glikozu (FPG) ve HbA1c seviyelerinde tedavi periyodu süresince anlamlı iyileşme olduğu görüldü ($p<0,001$). Ortalama FPG seviyesinin 214,12ng/dl'den 150,05mg/dl'ye, ortalama HbA1c seviyesinin de %8,87'den %6,56'ya düştüğü gözlemlendi. Ne varki, İİEF skorları ve NPTR parametreleri tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan farklılıklar saptandı. Ayrıca FPG ve HbA1c değerlerine, DM tipine ve DM süresine göre hastalar tekrar değerlendirildiğinde yine tedavi öncesi ve sonrası erektil değerlendirilmede anlamlı olmayan farklar saptandı.

DM olan erkeklerde olmayanlara göre ED riski 3 kat fazladır. Yetersiz glisemik kontrol sonucu oluşan fazla miktarda glikasyon son ürünleri (AGEs) penil tunika kollajeninde ve diabetik penil dokunun korpus kavernozumunda birikerek NO üretimini inhibe ederler. AGEs'ler çeşitli iyon kanallarını ve reseptörleri etkileyerek moleküler düzeyde erektil fonksiyonda hasara yol açarlar.

Günümüzde oral olarak kullanılan PDE5 inhibitörleri diabetik ve non-diabetik ED tedavisinde devrim yaratmıştır. Ancak diabetiklerde bu tedavinin başarısı daha düşüktür ve bunun NO bağımlı kavernoza dokü relaksasyon defektleri ve azalmış guanilat siklaz aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

DM tedavisinde FPG ve HbA1c seviyelerinin azaltılması DM regülasyonunda önemli bir basamak olmasına rağmen DMED tedavisinde tek başına yeterli değildir. Bizim çalışma popülasyonumuz nispeten düşük ve DM'un her iki tipini de içermektedir. Daha geniş sayıda ve aynı tip DM hastalarında bu çalışmanın yapılmasını öneriyoruz.

Çeviri:

Doç.Dr. Bilal Gümüş, Dr. Oktay Üçer
Celal Bayar Ün. Tıp Fak. Üroloji AD

Kronik prostatitli Çinli erkeklerde cinsel işlev bozukluğu prevalansı

Chao-Zhao Liang, Xue-Jun Zhang, Zong-Yao Hao, Hao-Qiang Shi, Ke-Wiao Wang. Üroloji ve Dermatoloji Bölümleri, Anhui Tıp Üniversitesi, China
BJU Int, 2004, 93:568

Kronik prostatit, üriner semptomlar, cinsel işlev bozukluğu (CİB) ve pelvik ağrı ile ilişkili ve önemli morbidite nedeni olan bir durumdur. Kronik prostatitin cinsel işlev bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir. Erkek cinsel işlev bozuklukları cinsel istekte azalma, erektil işlev bozukluğu (ED), ejakulatuvar bozukluklar ve orgazm olamayı kapsamaktadır ve en yaygın olan ejakulatuvar bozukluk nedeni erken boşalma (PE)'dir.

Bu çalışmada prostatit tanılı Çinli erkeklerde CİB prevalansını ve risk faktörlerini saptamak amaçlanmıştır.

Medikal öykü, klinik bulgular ve prostatik sekretin incelenmesi ile kronik prostatit tanısı konan, randomize seçilmiş 2000 erkek çalışmaya alınmış ve yaş gruplarına göre sınıflandırılmıştır. Uygun örnekte farklı yaş grubu grupları oluşturularak (20-29, 30-39, 40-49, 50-59) ve bu ayrı gruplar temel alınarak hastalık prevalansı saptanmıştır.

Doktor gözetimi altında ayaktan tedavi gören hastalara verilen çok seçenekli soru formları 3 bölümden oluşturulmuştur. (i) demografik bilgiler: yaş, medeni durum, eğitim, meslek; (ii) Uluslararası Sağlık Örgütü kronik prostatit semptom indeksi; (iii) Cinsel fonksiyon durumu değerlendirmek için 5 sorudan oluşan International Index of Erectile Dysfunction (İİEF) formu kullanılmış.

PE, seksüel girişimlerin yarısından fazlasında ortaya çıkan ve intravaginal ejakülasyon latens zamanının <2 dk. olması olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: en az 1 yıl kadın partner ile düzenli ilişkide olma ve PE süresinin ≥ 6 aydan olması olarak tanımlanmıştır. ED, cinsel performans tatmini için sürekli olarak penil ereksiyona ulaşmada veya devam ettirmede yetersizlik

olarak tanımlanmış. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; majör psikiyatrik hastalık, diyabet, vasküler hastalık, hipertansiyon ve kalp hastalığı, cinsel fonksiyonu etkileyen ilaçların kullanımı olarak belirlenmiştir.

2000 hastanın 1768'i soru formlarını tam doldurmuştur (%88.4). Bu hastalarda CİB prevalansı %49 olarak saptanmıştır. Kronik prostatitli olgularda PE ve ED oranları sırasıyla %26.2 ve %15'dir. PE ve ED'nin birlikte olduğu olgu sayısı %7.7 olarak bulunmuştur. CİB prevalanslarının yaşla birlikte arttığı; PE ve ED'nin prevalansları ile kronik prostatit süresi arasında pozitif bir ilişki olduğu gözlenmiştir. ED'li hastaların IIEF skoru ile yaş arasında negatif ilişki bulunmuşken, IIEF skoru ve kronik prostatit süresi arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Kronik prostatitli erkeklerde CİB prevalansında yaşlara göre önemli farklılıklar saptanmıştır. 20-29 yaş arası erkeklerde %35.8 iken, 50-59 yaş arası %70.6 olarak saptanmıştır.

CİB olan 866 hastanın 402'sinde saptanan ED çoğunlukla hafif derecededir. 246 (%61) hastada skor 12-21, 94 (%23) hastada skor 7-11 ve 62 hastada (%15.4) skor 5-7 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, kronik prostatit tüm yaşlarda ve tüm demografik alt gruplarda erkeklerin yaşam kalitesini etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Kronik prostatitli Çinli erkeklerde CİB yüksek olarak saptanmıştır. Hastaların çoğunda ED saptanmış ve derecesi hafif olarak bulunmuştur.

Çeviri:

Op. Dr. Hazım Bozca

Bayındır Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

Erkek üreme sisteminin gelişimi ve fonksiyonları üzerinde östrojenin rolü

Doç. Dr. Kubilay Vicdan
Özel Ankara Tüp Bebek Merkezi

GİRİŞ

Spermatogenezis germ hücrelerinin proliferasyonu ve spermatidlere dönüşüm sürecini tanımlar. Yıllardır spermatogenezisin FSH, LH ve androjenler tarafından düzenlendiği düşünülür ve geleneksel olarak östrojen kadınlık hormonu, testosteron ise erkeklik hormonu olarak bilinir. Ancak son yıllarda bu görüş hızla değişikliğe uğramış ve östrojenin erkek üreme sistemi üzerinde önemli fizyolojik bir rolünün bulunduğu ve normal spermatogenezis için gerekli olduğu gösterilmiştir (1). Östrojen α -reseptörünün (ER α KO), ya da aromataz enziminin bulunmadığı (ArKO) erkek farelerde fertilitenin olumsuz etkilendiğinin gösterilmesi ve ikinci bir östrojen reseptörü olan östrojen β 'nın, her ne kadar bu reseptörün eksik olduğu fareler (ER β KO) tamamen fertil olsalarda, erkek üreme sisteminde yüksek oranda bulunduğu saptanması östrojenin erkek üreme sistemi üzerinde önemli rol oynadığının kanıtlarıdır (2-5). Bu derlemenin amacı östrojenin erkek üreme sistemi üzerindeki etkilerini incelemektir.

a) Testislerde östrojen üretimi

Sıçanlarda ve farelerde yapılan çalışmalar testislerin fetal, yenidoğan, prepubertal ve yetişkinlik dönemlerinde aromataz aktivitesi yoluyla östrojen üretimine sahip olduğunu göstermektedir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda gösterildiği gibi ER- α ve ER- β reseptörleri ve aromataz enzimi tüm bu dönemlerde testislerde eksprese edilmektedir (1,2,6). Östrojen reseptörleri ve aromatazın testislerde Leydig hücreleri, seminifer tübüllerde Sertoli hücreleri ve germ hücreleri, efferent duktuslar ve epididimide lokalizasyonu ve yaygın olarak bulunması östrojenin bu hücrelerin gelişimi ve işlevleri üzerinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Leydig hücreleri gibi hücreler hem ER- α ve ER- β eksprese ederken, seminifer epitel başlıca ER- β içerir. Ayrıca bir çok hayvan türünde östrojen testis ve rete testis sıvılarında ve interstisyel sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (7).

b) Östrojenin hipotalamo-hipofizer-testis aksı üzerine etkileri

Spermatogenezisin başlatılması ve sürdürülmesi için hipofizden gonadotropinlerin salınımı gereklidir ve bu hipotalamo-hipofizer-testis aksının dengeli çalışmasına bağlıdır. Testosteronun gonadotropin salgılanmasını düzenlemek için hem hipofiz hem de hipotalamus üzerine olan negatif feed-back etkisinin östrojenlere aromatazasyonu yoluyla olduğu gösterilmiştir (8). Sıçanlarda hipotalamus ve hipofizde ER- α ve ER- β , maymunlarda hipofizde ER- β ve başlıca hipotalamusta olmak üzere beyinde aromatazın immünohistokimyasal olarak gösterilmesi östrojenin bu dokularda önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Yenidoğan evresinde dışardan verilen yüksek doz eksojen östrojenin hipotalamo-hipofiz-testis aksını etkileyerek GnRH sekresyonu ve dolayısıyla FSH, LH ve testosteron düzeylerini azaltır (9). Buna karşın yenidoğan aşamasında verilen düşük doz östrojen pubertede FSH düzeylerini stimüle edebilir (1). Yetişkin sıçanlarda ise 10 gün süreyle artırılarak verilen östrojenin FSH, LH ve testosteron düzeylerini azalttığı, buna karşın düşük dozda verilen östrojenin FSH üzerinde stimülasyon etkisi gösterdiği saptanmıştır. Tüm bu gerçekler östrojenin hipofiz üzerinde hem negatif hem de pozitif feed-back etkisi olduğunu göstermektedir.

c) Östrojenin efferent duktuslar ve epididimis üzerine etkileri

Efferent tübüllerin asıl görevi rete testis sıvısının yaklaşık %90'ının rezorbe edilmesi ve böylece epididimise ulaşan spermilerin konsantre olarak ejakülatta fazla sayıda spermatozoa bulunmasının sağlanmasıdır. Spermin son olgunlaşması yani morfolojik, biyokimyasal ve motilite ile ilgili özelliklerini kazanması için epididimisin baş, gövde ve kuyruk kısımlarından geçmesi gerekir. Böylece ejakülatta fertilizasyon yeteneğine sahip yeterli sayıda spermin varlığı sağlanır (1). Androjenlerin epididimal fonksiyonları düzenleyici rolünün yanı sıra 1970'lerdeki çalışmalar im-

matür ve matür epididimiste östrojenlerin rolünü de göstermiştir. Efferent duktuslar ve epididimiste dolaşımdan çok yüksek konsantrasyonda östrojenin varlığı ve ER- α ve ER- β reseptörlerinin yoğun olarak gösterilmesi, östrojenin bu dokularda ve sperm maturasyonu ve işlevleri üzerinde önemli rolünün olduğunu göstermektedir. McLachlan ve arkadaşları (10) prenatal olarak diethylstilbestrole (DES) maruz kalan farelerde epididimal granülomların geliştiğini ve eksojen östrojene maruz kalınmasının efferent duktus ve epididimis fonksiyonlarını bozarak fertilitiyi olumsuz etkileyebileceğini ileri sürdüler. Tersine ER- α bulunmayan ER α KO fareler efferent tübüllerde sıvı retansiyonunun azalması yani efferent tübül disfonksiyonu nedeniyle infertilirdiler (11). ER β KO farelerde yapılan çalışmalar ER- β 'nin efferent tübül ve epididimal gelişim üzerinde majör bir rolünün olmadığını düşündürmektedir.

d) Östrojenin testiküler iniş üzerine etkileri

Testislerin skrotuma inmesi erkek seksüel gelişiminin önemli bir aşamasıdır ve bundan fetal Leydig hücrelerinin başlıca androjenler olmak üzere salgıladığı faktörlerin sorumlu olduğu bilinmektedir. Androjen reseptörleri veya tip 2 5 α -redüktaz eksikliği olan farelerde inmemiş testis ve bundan kaynaklanan infertilitenin gözlenmesi androjenlerin testislerin inmesinden sorumlu olduğunu göstermektedir. Ancak gebelik sırasında erkek fetusların yüksek dozda DES gibi östrojenlere maruz kalmasının kriptorşidizm olasılığını çok artırması bu olayda östrojenlerin rolünü gündeme getirmektedir (12). Östrojen kullanımı ile kriptorşidizm oluşturulan hayvan çalışmaları östrojenin fetal hipotalamo-hipofizer-testis aksını etkileyerek fetal Leydig hücrelerinden androjen salınımını önlediği ve inmemiş testise neden olduğunu telkin etmektedir (1). Ancak sıçanlarda Leydig hücrelerinde östrojen reseptörleri bulunmaktadır ve östrojenin direk etkisi gözardı edilmemelidir. Son çalışmalarda intrauterin DES ya da 17- β östradiol gibi eksojen östrojenlere maruz kalınmasının, fetal Leydig hücrelerinden spesifik olarak salgılanan insulin-3 geninin (InsI3) ekspresyonunu azaltarak kriptorşidizme neden olduğunu göstermektedir (13). Buna karşın ER α KO farelerde kremaster kasın gelişimindeki defektler ER- α 'nın testis inişi ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir (14). Literatürde ER- α eksikliği olan bir erkekte bilateral inmemiş testis gösterilmiştir ancak aromataz eksikliği olan farelerde ve insanlarda inmemiş testis saptanmamıştır (1).

e) Östrojenin Leydig hücreleri üzerine etkileri

Leydig hücreleri fetal yaşamda Wolf kanallarının ve sonraki dönemde spermatogenezis ve sekonder seks karakterlerinin gelişimi için gerekli androjenleri yüksek konsantrasyonlarda salgırlar. Pubertede öncü ve yetişkin tipi Leydig hücrelerinin proliferasyonu adult Leydig hücrelerinin oluşumunda önemlidir. LH, Leydig hücre gelişiminin en önemli düzenleyicisi olmakla birlikte lokal olarak üretilen östrojeninde önemli rolünün olduğu düşünülmektedir (1). Daha matür olan Leydig hücrelerinin daha yüksek aromataz aktivitesine sahip olması ve öncü Leydig hücrelerinin matür olanlardan 20 kat daha fazla östrojen reseptörü içermesi östrojenin öncü Leydig hücre gelişimini bloke ettiğini düşündürmektedir (15). Östrojen ayrıca testosteron sentezi için gerekli olan enzimleri inhibe etmektedir (16).

f) Östrojenin Sertoli hücreleri üzerine etkileri

Human r-FSH uygulaması sıçanlarda Sertoli hücre sayısında ve spermatogenetik aktivitede artışla birlikte (17). FSH Sertoli hücrelerinde mitojenik aktivite gösterirken, troid hormonu Sertoli hücre proliferasyonunu inhibe edici, farklılaşmasını ise artırıcı etki yapar (1). Sertoli hücrelerinin bölünme aşamasında bu hücrelerin yüksek miktarda östrojen salgılaması, ER- β başta olmak üzere östrojen reseptörlerinin Sertoli hücrelerinde tüm gelişim sürecinde bulunması, östrojenin FSH yoluyla Sertoli hücrelerinin mitojenik aktivitesine katıldığını göstermektedir. Sharpe ve arkadaşları (18) sıçanlarda ekzojen olarak uygulanan östrojenin FSH düzeyini ve Sertoli hücre maturasyonunu azaltarak spermatogenezis ve testiküler histolojide kalıcı defektler yarattığını gösterdiler. Dorrington ve Kahan (19) östrojenin Sertoli hücre bölünmesini uyardığını ancak farklılaşması ve gelişimi üzerine negatif etki yarattığını saptadılar. Öte yandan endojen östrojenin bulunmadığı ArKO farelerde Sertoli hücrelerinde artış mevcuttur (3).

g) Östrojenin germ hücreleri üzerine etkileri

Germ hücre gelişimi immatür spermatogonialardan özelleşmiş elonge spermatidlere kadar bir seri mitotik ve mayotik bölünmeyi ve farklılaşmayı kapsar. Germ hücrelerinin bu gelişim süreci FSH ve testosteronun Sertoli hücreleri üzerindeki etkilerine bağlı olup, her iki hormonda germ hücrelerinde apoptozisi önler ve hücre bölünmesi ve farklılaşmasını potansiyalize eder (20). Ancak gelişimin

değişik aşamasındaki germ hücrelerinde östrojen reseptörleri ve aromatazin varlığı germ hücreleri üzerinde östrojenin hem Sertoli hücreleri aracılığı ile hem de direk etkisinin olduğunu desteklemektedir. Östrojen Leydig hücreleri ve Sertoli hücrelerinde inhibitör, germ hücreleri üzerinde ise stimülatör etki göstermektedir. Ekzojen olarak uygulanan östrojen sıçanlarda prespermatogonial hücrelerde (gonositler) ve spermatogonialarda proliferasyonu uyarmaktadır ve bu durum başlıca bu hücrelerde bulunan ER- β aracılığıyla gerçekleşmektedir (21). Ayrıca düşük doz östrojen germ hücrelerinde apoptozisi önlemektedir. Endojen östrojenin bulunmadığı ArKO farelerde yuvarlak spermatidlerde artmış apoptozisin gösterilmesi ve aromataz inhibitörlerinin maymunlarda yuvarlak spermatidlerin elonge spermatidlere dönüşümünde azalmaya neden olması, östrojenin spermatid farklılaşması üzerindeki etkisini göstermektedir (22).

SONUÇ

Tam olarak desteklenmemekle birlikte son 50 yıl içerisinde erkeklerde sperm sayısının giderek azaldığı ve bunun başlıca çevresel etkenlere bağlı olduğu ileri sürülmektedir (23). Fetal ve yenidoğan gelişim sürecinde östrojenlere etkin kalınması erkek üreme sisteminde inmemiş testis, epididimal bozukluklar, infertilite, testis kanseri sıklığında artış gibi bir çok soruna neden olabilmektedir. (24). Çevrede çeşitli kimyasalların bileşiminde bulunan östrojenlerin ve diyetle bulunan fitoöstrojenlerin steroid yapısındaki östrojenler gibi üreme ve sağlık üzerine benzer yararlı ve zararlı etkiler oluşturmaları söz konusudur. Bu bileşikler östrojen α ve β reseptörlerine bağlanarak estradiol'e benzer bir düzenekle etkilerini gösterirler (25). Fitoöstrojenlerin yararlı etkileri antiöstrojen ve kısmende östrojen eşdeşi gibi davranabilmelerine bağlıdır. Meme ve prostat kanseri gibi hormon bağımlı bir çok kansere karşı korun-

ma, menopoz yakınmalarında azalma, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıkların azalması fitoöstrojenlerin olumlu etkilerinden bazılarıdır (26). Fitoöstrojenlerin zararlı etkileri ise bazı hayvan türlerinde ve insanlarda üreme sistemini olumsuz etkileyebilmeleridir. Özetle endojen östrojenin varlığında dışardan ilaç olarak uygulanan ya da maruz kalınan çevresel östrojenler ve diyetle alınan fitoöstrojenler doza bağlı olarak erkek üreme sisteminde olumsuz etkilere neden olarak infertiliteye neden olabilmektedir (27).

Öte yandan endojen östrojenin yokluğu yine benzer şekilde erkek üreme sistemi ve spermatogenezis üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Endojen östrojen üretiminin bloke edildiği ArKO fareler östrojenin erkek üreme sistemi ve spermatogenezis üzerine etkilerini araştırmak için ideal modellerdir. Robertson ve arkadaşları (3-5) ArKO farelerde 18. hafta civarında spermatogenezisin bozulduğunu ve testis ağırlığı, germ hücre gelişimi ve seminifer tübül epitel ve lümen volümünde azalmanın oluştuğunu gösterdiler. Spermatositlerde ve spermatidlerde artmış apoptozis gözlemlendi. Buna karşın bu ArKO fareler dışardan fitoöstrojen içeren diyetle beslendiğinde tüm bu olumsuzlukların düzeldiği tespit edildi (5).

Sonuç olarak fetal yaşamdan başlayarak yetişkinlik dönemini de içine alacak şekilde testislerde östrojen sentezinin bulunduğu, östrojenin hipotalamo-hipofizer-testis aksınının düzenlenmesi, efferent tübül ve epididimis gelişimi, testislerin inisi, germ hücreleri, Leydig hücreleri ve Sertoli hücrelerinin gelişimi ve fonksiyonları üzerine etkisinin olduğu görülmektedir. Dışardan uygulanan östrojenler ya da diyetle bulunan fitoöstrojenler endojen östrojenlerin varlığında antagonistik etki ile üreme sistemini olumsuz etkilemektedir. Buna karşın endojen östrojenin yokluğu ArKO farelerde gösterildiği gibi yine erkek üreme sistemi üzerinde olumsuz etkilere sahiptir ve bu olumsuzluklar dışardan verilen östrojen ya da fitoöstrojenler ile düzeltilebilmektedir.

Kaynaklar:

1. O'Donnell L, Robertson KM, Jones ME, Simpson ER. Estrogen and spermatogenesis. *Endoc Reviews*. 2001; 22(3):289-318.
2. Korach KS. Insights from the study of animals lacking functional estrogen receptor. *Science*. 1994; 266: 1524-1527.
3. Robertson KM, O'Donnell L, Jones ME, Meachem SJ, Boon WC, Fisher CR, Graves KH, McLachlan RI, Simpson ER. Impairment of spermatogenesis in mice lacking a functional aromatase (cyp 19) gene. *Proc The Nat Acad Sci USA*. 1999; 96: 7986-7991.
4. Robertson KM, Simpson ER, Lacham-Kaplan O, Jones ME. Characterization of the fertility of male aromatase knockout mice. *J Androl*. 2001; 22: 825-830.
5. Robertson KM, O'Donnell L, Simpson ER, Jones ME. The phenotype of the aromatase knockout mouse reveals dietary phytoestrogens impact significantly on testis function. *Endocrinology*. 2002; (8):2913-2921.
6. Saunders PT, Maguire SM, Gaughan J, Millar MR. Expression of estrogen receptor b (ERb) in multiple rat tissues visualised by immunohistochemistry. *J Endocrinol*. 1997; 154: 13-16.

7. Hess RA. Oestrogen in fluid transport in efferent ducts of the male reproductive tract. *Rev Reprod.* 2000; 5:84-92.
8. Hayes FJ, Seminara SB, Decruz S, Boepple PA, Crowley Jr WF. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3027-3035.
9. Pinilla L, Garnelo P, Gaytan F, Aguilar E. Hypothalamic pituitary function in neonatally oestrogen-treated male rats. *J Endocrinol.* 1992;134:279-286.
10. McLachlan JA, Newbold RR, Bullock B. Reproductive tract lesions in male mice exposed prenatally diethylstilbesterol. *Science.* 1975;190:991-992.
11. Lee KH, Hess RA, Bahr J, Lubahn DB, Taylor J, Bunick D. Estrogen receptor a has a functional role in the mouse rete testis and efferent ductules. *Biol Reprod.* 2000; 63: 1873-1880.
12. Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, Straus FHD, Schoenberg HW. Association of diethylstilbesterol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol.* 1974;122:36-39.
13. Nef S, Shipman T, Parada LF. A molecular basis for estrogen-induced cryptorchidism. *Dev Biol.* 2000; 224:354-361.
14. Donaldson KM, Tong SY, Washburn T, Lubahn DB, Eddy EM, Hutson JM, Korach KS. Morphometric study of gubernaculum in male estrogen receptor mutant mice. *J Androl.* 1996;17:91-95.
15. Zhai L, Lanclos KD, Abney TO. Estrogen receptor messenger ribonucleic acid changes during Leydig cell development. *Biol Reprod.* 1996;55:782-788.
16. Saunders PT, Majdic G, Parte P, Millar MR, Fisher JS, Turner KJ, Sharpe RM. Fetal and perinatal influence of xenoestrogens on testis gene expression. *Adv Exp Med Biol.* 1997;424:99-110.
17. Meachem SJ, Machlan RI, de Kretser DM, Robertson DM, Wreford NG. Neonatal exposure of rats to recombinant follicle stimulating hormone increases adult Sertoli and spermatogenic cell numbers. *Biol Reprod.* 1996; 54:36-44.
18. Sharpe RM, Atanassova N, McKinnel C, Parte P, Turner KJ, Fisher JS, Kerr JB, Groome NP, Macpherson S, Millar MR, Saunders PT. Abnormalities in functional development of the Sertoli cells in rats treated neonatally with diethylstilbesterol: a possible role for estrogens in Sertoli cell development. *Biol Reprod.* 1998; 59:1084-1094.
19. Dorrington JH, Khan SA. Steroid production, metabolism and release by Sertoli cells. In: Russel LD, Griswold MD (eds) *The Sertoli Cell.* Cache River Press, Clearwater, FL, pp 538-549, 1993.
20. McLaghlan RI, Wreford NG, O'Donnel L, de Kretser DM, Robertson DM. The endocrine control of spermatogenesis: independent roles for testosterone and FSH. *J Endocrinol.* 1996; 148:1-9.
21. Saunders PT, Sharpe RM, Williams K, Macpherson S, Urquar H, Irvine DS, Millar MR. Differential expression of estrogen receptor a and b proteins in the testes and male reproductive system of human and non-human primates. *Mol Hum Reprod.* 2001;7: 227-236.
22. Shetty G, Krishnamurthy H, Krishnamurthy HN, Bhatnagar S, Moudgal RN. Effects of estrogen deprivation on the reproductive physiology of male and female primates. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1997; 61:157-166.
23. Sharpe RM, Shakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet.* 1993;341: 1392-1395.
24. Jensen TK, Toppari J, Keiding N, Shakkebaek NE. Do environmental estrogens contribute to the decline in male reproductive health. *Clin Chem.* 1995; 41: 1896-1901.
25. Wang TTY, Sathiyamoorthy N, Phang JM. Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways. *Carcinogenesis.* 1996;17: 271-275.
26. Setchell KDR, Cassidy A. Dietary isoflavones: Biological effects and relevance to human health. *J Nutr.* 1999;129: 758S-767S.
27. Vicdan K, Erdoğan D, Özoğul C, Elmas Ç. Fitoöstrojenlerin yoksun ve zengin diyet uygulamasında farelerde testis ince yapısı. *Türk Jinekoloji Derneği, 5. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, 16-21 Mayıs 2006, Antalya*

Kronik orkalji tanı ve tedavisi

Uzm. Dr. Lütfi Tunç, Prof. Dr. İbrahim Bozkırlı
GÜTF Üroloji ABD

Kronik orkalji aralıklı veya sürekli olabilen, unilateral, bilateral veya bilateral olup değişken zamanlarda gözükabilen, 3 aydan uzun süren, skrotal ağrı olarak tanımlanır (1,2).

Kronik orkaljinin tanı ve tedavisindeki zorluk ve karışıklıkların asıl nedeni ağrının net olarak tanımlanamamış olmasıdır. Uluslararası Ağrı Araştırma Teşkilatı ağrıyı, var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşla gitmeyen duysal ve emosyonel deneyim olarak ifade etmektedir. Ağrı öznel olduğu için hem fiziksel, hem de fiziksel olmayan bileşenler birlikte değerlendirilmelidir. Ağrı bir kavramdır, kişisel teorik oryantasyonun bir işlevidir. Örneğin beyin cerrahı için ağrı nöroanatomik ve nörofizyolojik bir süreçtir ve bu sürecin psikolojik boyutu önemli değildir. Psikiyatr için ise ağrı fiziksel, psikolojik ve sosyal faktörlerin toplamıdır (3).

1965 yılında kapı kontrol teorisinin ortaya atılması ile birlikte ağrı nörofizyolojisinde önemli bir atılım yaşanmıştır. Ancak bu teori merkezi sinir sistemindeki uzun süreli değişiklikleri açıklayamamıştır. Çeşitli fizyolojik ve davranışsal araştırmalar öğrenmenin ağrıda önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. Doku tahribatının yalnızca ağrı oluşturmakla kalmadığı, ayrıca homeostazis üzerinde olumsuz etki yaparak hormonal, nöral ve davranışsal değişikliklere de yol açtığı ileri sürülmüştür. Bu noktada kişinin genetik özelliklerinin de işe karıştığı tahmin edilmektedir (3).

Kronik orkaljide en önemli problem ağrının hasta tarafından tam olarak ifade edilememesi ve yerinin lokalize edilememesidir. Bazı araştırmacılar genel bir ifade olan orkalji tanımlamasını kullanmamışlar ve bunun yerine testis ağrısı için Heidenreich testalji (4), skrotum ağrısı için Shafik skrotalji (5) tanımlamasını kullanarak ağrı lokalizasyonunda daha net bilgi elde edilebileceğini ve daha doğru bir tedavi sağlanabileceğini önermişlerdir.

Kronik orkaljinin etyolojisinden idiopatik (%25), genitoüriner enfeksiyonlar (kronik epididimit, kr. prostatit, vs),

varikosel, vazektomi, hidrosel, spermatosel, kronik intermitten torsiyon, geçirilmiş genitoüriner cerrahi (örneğin; skrotal orşiopeksi), testis tümörü, üreter alt uç taşları, okült herni, irritabl barsak send., vs gibi nedenler sorumlu tutulmaktadır.

Kronik orkaljinin tanısında hastanın detaylı olarak hikayesi alınır ve sonrasında dikkatli bir fizik muayene yapılarak skrotum ve içeriği değerlendirilir. Altta yatan bir patolojinin olup olmadığını değerlendirmek için skrotal renkli doppler USG yapılır.

Kronik orkaljinin birinci basamak tedavisi için antibiyotik ve nonsteroidal antiinflamatuvar tedavisi, ikinci basamak tedavi olarak spermatik kord bloğu (25%'lik bupivacaine, 3 ml) ve Transkutan Elektriksel Sinir Stimülasyon (TENS), üçüncü basamak tedavi olarak multidisipliner ağrı tedavisi, antidepresanlar veya psikoterapi önerilmektedir (1,6).

Başlangıç tedavi seçenekleri başarısız olduğunda cerrahi tedavi önerilmektedir (1,7). Örneğin kronik epididimite bağlı ağrı olduğu tesbit edilirse kültür sonucuna göre antibiyotik başlanır. Oturma banyosu ve NSA-I önerilir. Bu tedaviler başarısız kalırsa, fertilité problemi yoksa epididimektomi yapılabilir. Herniorafi sırasında sinir hasarı olduğunda postoperatif olarak kronik orkalji görülebilir (8). Konservatif tedavi veya nonabsorbable suturlerin serbestlenmesi ile ağrı giderilebilir. Vazektomi sonrası ağrı sendromunda kronik konjestif epididimit veya sperm granuloma'ya bağlı olarak ağrı görülebilir. Bu hasta grubunda vazektomi düzeltme operasyonu önerilir. Etiyolojisine göre literatürde önerilen diğer tedaviler varikoselektomi, sperm granuloma eksizyonu, hidroselectomi ve orşiektomidir (1,7,9,10).

En tartışmalı konuların başında gelen ise orkalji tedavisi için varikoselektomi operasyonunun yapılıyor olmasıdır. Buradaki hipotez büyük varikosellerde devamlı olarak skrotumda bir ağırlık hissinin veya ısı artışının olması ve süpin pozisyonda sıklıkla varikoselin kollapsına bağlı ola-

rak bu ağrının hafiflemesidir.

Skrotumun inervasyonunda genitofemoral (L1-L2) sinirin genital dallarının skrotumun anterolateral yüzeyini ve kremasterik kası, ilioinguinal sinirin dallarının (L1) skrotumun ön yüzünü, pudental sinirin perineal dallarının (S2-S4) skrotumun arka yüzünü ve posterior femoral kutaneos sinirin perineal dallarının (S2-S3) skrotumun alt yüzeyini inerve ettiği bilinmektedir. Skrotaljide tedavi için yukarıda belirtilen sinirlerin denervasyonu gerekir. Testisin sempatik ve duyu (ağrı) inervasyonunu ise testiküler arterlerin hemen üzerinde seyreden sempatik sinirler ve visseral duyu lifleri sağlar. Bu lifler süperior mezenterik ve renal arterin aorta'dan çıktığı bölgedeki kollateral ganglion ve sinir plexuslarına ulaşır (11). Testaljide de tedavi için testiküler arterlerin hemen üzerinde seyreden sempatik sinirler ve visseral duyu liflerinin denervasyonu gerekmektedir. Kronik orkalji ve varikoselektomi ile ilgili yapılan çalışmalarda varikoselektomi sırasında testiküler arterin bağlanma oranı tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda bu oranın normalden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Literatürde de belirtildiği gibi spermatik ven ligasyonu yapılan vakaların yaklaşık % 50'sinde testiküler arter büyük venlerin alt yüzeyine yapışık ve arter çok kolay hasar görebilir ve arter üzerinde seyreden sempatik liflerin hasarına bağlı olarak ağrının geçebileceği ifade edilmektedir. Kronik orkalji sebebiyle spermatik ven embolizasyonu yapılan hastalarda ağrının azalmaması da bunu desteklemektedir. Fakat Yaman ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (12) ise varikoseli olan ve orkalji tarifleyen hastalarda mikrocerrahi varikoselektomi ile sıklıkla tedavinin sağlanabildiğinin gösterilmiş olması bu konuda daha çok cevaplanması gereken sorular olduğunu ortaya koymaktadır. Bunlardan en önemlisi varikoselektomi operasyonu ile ağrının etyolojisini ortadan kaldırıp, ağrının geçmesi mi beklemelidir ya da varolan ağrı mı tedavi edilmelidir. Ağrı mekanizmasına baktığımızda buna net olarak cevap verilebilmektedir. Ağrı mekanizmasına göre varikoselin patofizyolojisinde rol oynayan etkenler (adrenal metabolitlerin reflüsü, hipertermi, hipoksi, intratestiküler hiperperfüzyon yaralanması) ağrı oluşumunda rol oynayan yüksek eşikli nosiseptörleri transdüksiyon sensitizasyonu yoluyla düşük eşikli nosiseptörlere çevirirler. Düşük eşikli nosiseptörler bir kez oluştuktan sonra ağrının etyolojisinin ortadan kaldırılmasıyla tedavinin sağlanamayacağı düşünülmektedir. Dolayısıyla spermatik ven ligas-

yonu ile etyolojiyi ortadan kaldıracak fakat ağrı oluşumunda rol oynayan testisteki tip 2 reseptörler mekanik uyarılar, hipoksi veya inflamasyon gibi durumlarda harekete geçerler ve bir kez uyarıldığında ağrısız uyarılara karşı da hassaslaşırlar, uyarı etken ortadan kalktıktan sonra bile ağrı devam etmektedir (3). Literatürde anatomik problemler sebebiyle olduğu düşünülen ağrının (varikozel, spermatosel ve herniorafiye bağlı sinir hasarı gibi) cerrahi yolla düzeltilmesinin sıklıkla başarısız olduğunun gösterilmiş olması sebebiyle cerrahi tedavi olarak orşiektomi ve testisin mikrocerrahi denervasyonu önerilmiştir.

Orşiektomi ile orkalji arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çok çalışma vardır. Hatta bu çalışmalarda inguinal ve skrotal orşiektominin birbirine üstünlüğü dahi araştırılmıştır. Inguinal orşiektominin orkaljide daha başarılı olduğu ileri sürülenlerin hipotezine göre skrotumdaki inflamasyon ve fibrozis ekstratestiküler ağrı sebebi olabilmektedir. Fakat bu konuda yapılan en büyük çalışmada skrotal ve inguinal orşiektomi arasında fark olmadığı bulunmuştur (7). Kronik orkaljide orşiektomi ile %75 başarı elde edildiğini savunanlar varken (1), bir grup çalışmada operasyon sonrasında hastaların %80'inde ağrıların devam ettiğini bildirmişlerdir (2). Sonuç olarak fantom orkalji veya kontralateral ağrı olabilirliği sebebiyle orkaljide orşiektominin yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır (1,6,7).

Literatürde kronik orkaljide önerilen bir diğer cerrahi tedavi alternatifi de testiküler denervasyon operasyonudur (1,7,9,10). Kronik orkaljide medikal tedaviye rağmen düzelme olmazsa vaz deferens, vazal damarlar ve bir veya iki lenfatik korunarak diğer tüm kord elemanları kesilerek testiküler denervasyon yapılabileceği ileri sürülmüştür. Orkalji'de spermatik kordun denervasyonu ile ilgili ilk çalışmalar 1978 yılında yapılmıştır. Devine CJ ve arkadaşları (13) kronik orkaljisi olan iki hastada ilioinguinal sinir, genitofemoral sinirin spermatik dalları ve kordun otonomik sinir liflerini kesilmesi sonrasında ağrıların geçtiğini görmüşlerdir (13). Testiküler denervasyonda ağrının tam olarak lokalizasyonundan sonra eğer skrotalji varsa genitofemoral ve ilioinguinal sinir, testalji söz konusu ise testiküler arter üzerindeki sempatik liflerin kesilmesi önerilmektedir.

Testiküler denervasyon yapılmadan önce mutlaka spermatik korda lokal anestezi madde yapılması gerekir. Ağrı geçerse mikrocerrahi testiküler denervasyon yapılabilir.

Testiküler denervasyonla ilgili çok fazla çalışma bulun-

mamaktadır. Chao ve arkadaşları (10) kronik orkaljisi olan dört hastada inguinal insizyonla testiküler denervasyon yapmışlardır. Bu denervasyon sırasında testiküler arterin periadventisiyal dokusunu ayırmışlar, spermatik ven ve bütün kremasterik lifleri kesmişler ve %100 başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir. Levine ve arkadaşları (14) bu yöntemi mikrocerrahi spermatik kord denervasyonu olarak tanımlamışlar ve alt inguinal insizyonla (eksternal inguinal ring hizasından) spermatik korda ulaşılıp, ilioinguinal sinir ve eksternal ringe uzanan dalları bulup kesmişlerdir. Daha önce inguinal bir cerrahi geçiren (örn: herniorafi, vs) hastalara bu yöntem cerrahi tekniği zorlaştıracığı için önerilmemiştir. Bu teknikte ilioinguinal sinirin proksimal ucu eksternal oblik fasianın altına gömülmüştür. Dolayısıyla nöroma oluşumu engelenmeye çalışılmıştır. Spermatik kord penrose dren ile askıya alınmış, 8x-14x büyütme ameliyat mikroskobu altında korddaki fascia ve kremasterik lifler koterize edilip, kord içerisindeki arteriyel yapılar (testiküler, kremasterik ve deferansiyel arterler) korunmuştur. İntraoperatif olarak arteriyel yapıların belirlenebilmesi için mikro-doppler USG probe kullanılması önerilmiştir. İnternal spermatik ven iki kez bağlanıp, kesilmiş, 1-2 tane lenfatik damar lenfatik drenajın bozulmaması için sağlam bırakılmıştır. Vaz deferens kesilerek bu yapının sempatik inervasyonu önlenmiştir. Bir kaç hastada perivazal nörovasküler yapılar kesilmiş fakat vaz korunmuş, bu hastalarda ise orkalji geçmemiştir. Sonuç olarak, testiküler arter ve / veya deferansiyel veya kremasterik arter ve 1-2 lenfatik kalmıştır. Ortalama 16,6 ay takip süresi, %87 başarı elde edilmiştir. Komplikasyon olarak bir hastada testis atrofisi, bir hastada seroma (kendiliğinden düzelmiş) ve bir hastada da hidrosel gözlenmiştir.

Bir başka çalışmada da mikrocerrahi spermatik kord denervasyonu için vaz deferens ve deferansiyel arter spermatik kord damarlarından ve kremasterik kas liflerinden ayrılmış, deferansiyel arter ve eşlik eden sinir lifleri bipolar koter ile diseke edilmiş, ameliyat mikroskobu veya loop kullanarak kolaylıkla gözlenebilen testiküler arterler korunmuş. Bütün kremasterik kas lifleri ve genitofemoral sinirin genital dalı (femoral korunur) bipolar koter ile koterize edilmiş. Testiküler arterin adventisiyası (2-3 cm) nöromayı önlediği için bipolar koter ile koterize edilmiş. Yalnız vaz deferens, testiküler arter ve 1-2 lenfatik kalmıştır. Başarı oranı çok yüksek (%97) olarak bulunmuştur (35 hastanın 34'ünde başarılı) ve ortalama 31.5 aylık takipte

komplikasyon bildirilmemiştir (4).

Transperitoneal laparoskopik testiküler denervasyon ise ilk kez Brooks JD ve arkadaşları tarafından 1994 yılında uygulanmıştır (15). Bu cerrahi metodta umblikal 10 mm'lik port (kamera), infraumblikal midline 5 mm'lik port ve umblikusun laterali ile ipsilateral midklavikular çizginin kesiştiği noktaya 3-5 mm'lik port yerleştirmek suretiyle spermatik kord çepeçevre diseke edilir, gonadal arter ve ven perivasküler dokularla beraber bağlanıp kesilir, vaz deferens ve vasküler yapısı korunur. Cadeddu ve ark' nın yaptığı bir çalışmada (16) transperitoneal laparoskopik testiküler denervasyonun ortalama operasyon zamanı 97 dk., hastanede kalış süresi 1 gün, ortalama takip 25 ay olarak bildirilmiştir. Herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır. Ağrı skoru 69.3'den 19.3'e düştüğü bildirilmiştir. Arterin kesilmesinin sebebi, periadventisiyal doku sıyrılırken artere zarar verilebileceği, artere zarar vereceğiz derken, bu sefer de periadventisiyal dokunun tamamen sıyrıldığından emin olunamayacağıdır. Fakat arterin kesilmesiyle otonomik ve duysal sinir liflerinin kesildiğinden tamamen emin olunduğu ileri sürülmüştür. Burada yapılan işlemin tunika vajinalis, vaz deferens veya epididime (skrotal denervasyon) etkisi yoktur, yalnızca testalji tedavisi yapılmış olunmaktadır. Transperitoneal laparoskopik girişimin inguinal girişime göre avantajı, öncesinde spermatik kord cerrahisi geçirmişse (örn: vazektomi) inguinal girişimde arteriyel yapının korunması zordur. İnguinal girişimde laparoskopik girişime göre daha aşağı seviyeden korda ulaşılır. Arter buradan kesildiğinde testisin kanlanması bozulabilir. Fakat laparoskopik olarak daha yukarıdan kesildiğinde distal gonadal arterin kan akımı proksimal deferansiyel arterden gelen kolleteraller yoluyla sağlanabilmektedir. Bu çalışmada da 9 hastanın 8'i daha öncesinde cerrahi geçirmiş fakat testiküler atrofi görülmemiştir.

Heidenreich ve arkadaşlarının önerdiği mikrocerrahi spermatik kord denervasyonunda vaz deferens, testiküler arter ve 1-2 lenfatik korunarak diğer tüm kord elemanlarının (deferansiyel arter ve eşlik eden sinir lifleri, bütün kremasterik kas lifleri ve genitofemoral sinirin genital dalı, testiküler arterin adventisiyası) bipolar koter ile koterize ederek kesilmesi bu cerrahi yöntemlerden en uygun olanı gibi gözükmemektedir (4).

Spermatik kord anestezisi sonucu ağrısı geçenlere dikkatli bir şekilde mikrocerrahi teknik ile testiküler veya skrotal denervasyon yapılması önerilmektedir. Örneğin,

herniorafi sonrasında gelişen ağrıda ilioinguinal sinir hasarını düşünölmeli (skrotalji) ve buna yönelik tedavi yapılmalıdır. Vazektomi yapılanlarda ise laparoskopik testiköler denervasyon yapılmalıdır.

Sonuç olarak kronik orkaljinin hem tanımlanmasındaki, hem de tanı konulmasındaki zorluklar sebebiyle bu hastalığın tedavisi için daha fazla kontrollö çalışmalara ihtiyaç

vardır. Bu tedavinin önerilmesi veya uygulanması sırasında da Uluslararası Ağrı Araştırma Teşkilatının belirttiği gibi ağrının çok boyutlu bir deneyim olması, nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnoköltörel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel bir durum olması nedeniyle sınıflaması oldukça karmaşık ve tedavisinin de zor olduğunun unutulmaması gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Davis BE, Noble MJ, Weigel JW, Foret JD, Mebust WK. Analysis and management of chronic testicular pain. *J Urol* 1990; 143: 936-939.
2. Costabile RA, Hahn M, McLeod DG. Chronic orchalgia in the pain prone patient: the clinical perspective. *J Urol* 1991; 146: 1571-1574.
3. Erdine S. Ağrı mekanizmaları. Ağrı; Nobel Tıp Kitapevi, I. Baskı, 2000; 20-29.
4. Heidenreich A, Olbert P, Engelmann UH. Management of chronic testalgia by microsurgical testicular denervation. *Eur Urol* 2001; 41: 392-397.
5. Shafik A, Levine LA, Matkov TG. Microsurgical denervation of the spermatic cord as primary surgical treatment of chronic orchialgia. *J Urol* 2001; 165: 1927-1929.
6. Kursh ED, Schover LR. The dilemma of chronic genital pain. *AUA Update series*. 16: 290, 1997.
7. Davis BE, Noble MJ. Analysis and management of chronic orchalgia. *AUA Update Series Vol 11(10)*, 1992.
8. Starling JR, Harms BA, Schroeder ME, Eichman PL. Diagnosis and treatment of genitofemoral and ilioinguinal entrapment neuralgia. *Surgery*, 1987; 10: 581-583.
9. Chen TF, Ball RY. Epididymectomy for post vasectomy pain : histological review. *Br J Urol* 1991; 68: 407-410.
10. Choa RG, Swami KS. Testicular denervation. A new surgical procedure for intractable testicular pain. *Br. J Urol* 1992; 70: 417-420.
11. Moore KL, Dalleg AF.; *Abdomen., Philadelphia, Lipincott Williams & Wilcenson, IV. Baskı, 1999; 195-208.*
12. Yaman Ö, Özdiler E, Anafarta K, Göğüş O. Effect of microsurgical subinguinal varicocele ligation to treat pain. *Urology* 2000; 55: 107-108.
13. Devine C J, Schellhammer PF. The use of microsurgical denervation of the spermatic cord for orchalgia. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1978; 70: 1571-1573.
14. Levine LA, Matkov TG. Microsurgical denervation of the spermatic cord as primary surgical treatment of chronic orchalgia. *J Urol* 2001; 165: 1927-29.
15. Brooks JD, Moore RG, Kavoussi LR. Laparoscopic management of testicular pain after embolotherapy of varicocele. *J Endourol* 1994; 8: 361-363.
16. Cadeddu JA, Bishoff JT, Chan DY, Moore RG, Kavoussi LR, Jarrett TW. Laparoscopic testicular denervation for chronic orchalgia. *J Urol* 1999; 162: 733-736.

Androjen rezistans sendromu

Op. Dr. Murat Çakan

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

Androjenler erkekte üreme ve üreme dışı organ fonksiyonları ile seksüel gelişimde anahtar rol oynarlar. Bu etkilerini androjen reseptörleri (AR) aracılığıyla yaparlar (1). AR bir hücre içi transkripsiyon faktörüdür ve steroid/nükleer reseptör ailesine aittir (2). AR-hormon kompleksi direkt olarak hedef gen ile etkileşir ve kendi transkripsiyonunu regüle eder (3).

AR geni Xq11-12'de yer alır (4). 90 kb uzunluktadır ve 910-919 aminoasitten oluşur. AR'ı kodlayan gen 4 fonksiyonel bölgeyi kodlayan 8 exondan oluşur: exon 1 tarafından kodlanan N-terminal transaktivasyon bölgesi (canlı türlerine en spesifik bölge); exon 2 ve 3 tarafından kodlanan santral ve yüksek muhafazalı DNA-bağlanma bölge; exon 4'ün 5'-kısmı tarafından kodlanan esas bölge ve exon 4'ün 3'-kısmı ve exon 5-8 tarafından kodlanan C-terminal ligand-bağlayıcı bölge (LBD) (2). LBD'nin C-ucu hormon-bağımlı transkripsiyon aktivasyon fonksiyonunu yapar (2). AR'nin kristal yapısının ortaya konması sonucunda LBD'nin 9 α -heliks, iki 3_{10} heliks (ikisi birlikte 1-12 heliks) ve dört kısa β -uzantı ile birlikte 2 antiparalel β -kılıfın bir araya helikal sandviç tarzında gelmesiyle oluştuğu saptanmıştır (5).

Androjen insensitivite sendromu (AIS) androjen reseptör genindeki mutasyon sonucu hedef dokularda androjen etkisine direnç gelişmesiyle oluşur. Sonuçta komplet androjen rezistans sendromundan (CAIS) parsiyel androjen rezistans sendromuna (PAIS) kadar değişen bir hastalık spektrumu oluşur. 1/20000-1/64000 canlı doğumda görülür ve CAIS daha sıktır (1/20000) (6). Kesin olan bir durum genotip ile fenotip arasında bir ilişki bulunmadığıdır. Bu duruma maskülenizasyona etkisi olan başka faktörlerin varlığına bağlıdır.

AR en çok mutasyona uğrayan steroid reseptör tipidir. Bugüne kadar 600'den fazla mutasyonu rapor edilmiştir ve bunlar [<http://www.mcgill.ca/androgendb/>] adresinden görülebilirler. Mutasyonların %70'i X-geçişli, %30 de novo'dur. CAIS kesin olarak AR gen mutasyonuna bağlı iken PAIS'de mutasyon saptanma oranı azdır (7). Her ne

kadar 8 exonda da mutasyon görülebilse de en çok DNA-(%20) ve LBD'de meydana gelir (2). Exon 1 yarıdan çok alanı işgal etmesine rağmen mutasyon görülme oranı %15'tir ve bu mutasyonların hemen hepsinde CAIS oluşur (3). LBD'de oluşan mutasyonlarda ise CAIS daha sık görülür. Bu mutasyonların %90'ı hormon veya DNA bağlanmasını inhibe eden tek baz mutasyondur (yanlış anlamalı mutasyon). Bu mutasyon sonucu CAIS, PAIS ve en hafif form (MAIS) gelişebilir. Mesela, DNA bağlanması için sistin 614, ligand bağlanması için metiyonin 745 major rol oynar ve bunlardaki mutasyonlarda CAIS oluşur (8). Ayrıca nokta mutasyonlar mRNA işlenmesini değiştiren bağlantı yeri mutasyonlarına da neden olur (9). Rekürren mutasyonlara ve major strüktürel mutasyonlara ise nadiren rastlanır (10). Yine, bir veya birkaç baz çiftine ait delesyon, insersiyon veya dublikasyonlarla ilgili minör yapısal yeniden düzenlenmeler de az sıklıkta gözükür (11).

Komplet AIS (CAIS) (MIM 300068) hastaları fenotipik olarak kadın özelliklerini taşır (6). Aksillar veya pubik kıllar çok azdır ve 1/3'ünde hiç yoktur. Bazı hastalarda rudimenter Wolf kanalı, epididim ve vaz deferens olabilir. Bunun nedeni mutant AR geninin rezidüel aktivitesidir ve bu hastaların CAIS değil "şiddetli androjen rezistan" sayılması daha uygundur. Distal vajen kısa ve kör uçludur. İnguinal herni yaygındır. Androjen direnci ve artan östradiol salgılanması ile pubertede dişi sekonder seks karakterleri gelişir. Tanı genelde adolesan çağa girilince amonere ile konur. Karakteristik olarak LH ve T yüksektir. Bu hastalarda testis malign potansiyeli nedeniyle alınmalı ve östrojen desteği verilmelidir. Çoğunda vajinal rekonstruktif cerrahiye gerek olmaz.

Parsiyel AIS (PAIS) (MIM 312300) (örneğin Reifenstein, Gilbert-Dreyfus, Rosewater, Lub sendromu) fenotipik olarak kadından hafif virilize erkeğe kadar değişik derecelerde virilizasyon azlığı ile karakterize bir hastalıktır. Perineal hipospadias, ayrık skrotum, mikropenis, inmemiş testis, pseudovajina, pubertede atrofik testisler, jineko-

masti, overe benzer gonad ve infertilite bulunabilir. Ancak testisteki sertoli hücrelerden müllerien regresyon faktörleri salgılandığından müllerien duktus komple olarak regrese olmuştur ve bu nedenle her iki over, tuba ve vajenin 1/3'ü oluşmamıştır. Testiküler feminizasyon sendromundan farklı olarak fenotipik olarak erkeklerdir. Wolf kanalından epididim ve seminal kanalların oluşumu gerçekleşmiştir. Postpubertal olarak en sık penoskrotal hipospadiası ve jinekomastisi bulunan erkek fenotipi ile karşılaşılır. Endokrin değerlendirmede T, LH ve östradiol oranları yüksektir. Ancak feminizasyon derecesi CAIS'den daha düşüktür (12). Bu hastalarda AR ile ilişkili olarak anormal maksimal bağlanma kapasitesi, termolabilite ve androjen gen mutasyonları olabilir (13).

AIS'un en hafif dereceli formunda (MAIS-MIM 308370) dış ve iç genital organlar normal erkek yapısındadır. Ancak spermatogenez bozuktur ve/veya pubertede virilizasyon azlığı vardır. Bunlarda plazma LH ve T seviyeleri normaldir. Bazen fertilité bozukluğu görülmeyebilir. Quigley ve ark AIS'lı hastalarda maskülinizasyon derecesini 1-5 arasında gruplandırarak bir değerlendirme ölçeği ortaya koymuştur (2).

AIS'da hormon rezistansının şiddetine bağlı olarak aynı ailede dahi farklı fenotipler görülebilir (14). Hastalardaki bu fenotipik heterojenitenin nedenleri: 1- AR genin post-zigotik de-novo mutasyonları nedeniyle oluşan mutant ve yaban-tip AR allellerinin somatik mozaizmi; 2-embryojenik seks-farklılaşması sırasında değişen androjen seviyeleri veya farklı androjenlerin varlığı; 3- AR geni 1. exonundaki CAG'in tekrar sayısı olabilir. N-uçta fazla sayıda CAG tekrarında daha uzun poliglutamin traktı [AR(Gln)_n] oluşur ve bu transkripsiyonal aktivasyonda azalma, proteolizise daha fazla direnç oluşumu ve agregasyona eğilime neden olur (12). Ayrıca AR'in transkripsiyonal aktivitesini modüle eden kofaktörlerde önemlidir.

Örneğin ARA24, ARA54, Rb, SRC-3/ACTR ve gesolin ko-aktivatör iken SMRT ve filamin ko-repressor olarak görev alır (11). Bu etkenler hastalar arasındaki fenotipik farklılıkların nedenleri arasındadır.

AIS erkek psödohermafroditizminin ana genetik nedenidir. Bu hastalarda aile hikayesi ve genetik danışma önemlidir. Genital fenotip, hormonal durum, testosteron tedavisine klinik cevap, rekonstrüktif cerrahinin başarısı ve AR geninin moleküler çalışmaları karar vermede önem taşır. PAIS'te doğum sonrası cinsiyete karar verme güçtür. Bu hastalarda seksüel tercihin belirlenmesinde çok sayıda faktör etkindir. Mikropenis varlığında androjen tedavisi denenir. Jinekomasti için meme dokusunun rezeksiyonu veya hormonal tedavi verilebilir. Asya ülkelerinde, kısmi bir fenotipik benzerlik olsa dahi erkek çocuk olarak yaşama yönlendirme yaygın iken Brezilya'da fallus büyüklüğüne bakmaksızın doğumdaki fenotipe göre cinsiyet tercihinde bulunmaktadır (15).

AIS'li hastaların androjen sentez defektinin bulunduğu 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz ve 17-ketosteroid redüktaz eksikliğinden, ayrıca, 5 α-redüktaz enziminin otozomik mutasyonuna bağlı hastalıktan ayırt edilmesi gerekir. 5 α-redüktaz enzim mutasyonu düşük DHT, penoskrotal hipospadias, prepenil skrotum, geniş prostatik utrikul ile karakterizedir. Wolf kanal artıkları genelde yok veya rudimenter veya hipoplastiktir. Ancak Müllerin yapılar normaldir (16). Genelde pubertede tanı konur. 5 α-redüktazın tip 1 izoformunun aktivitesi ile virilizasyon olurken DHT eksikliği nedeniyle komplet virilizasyon olmaz (16).

Androjen rezistans sendromunda erken tanı ve hekim ile aile arasında multidisipliner bir yaklaşımın sağlanması önemlidir. Ancak bu şekilde hastanın seksüel fonksiyonunu düzenlemeye, psikolojik travmayı azaltmaya, çocuk ve ailesinin yaşam ve sağlık kalitesini arttırmaya yönelik girişimler başarılı olabilir.

Kaynaklar:

1. Trampen J, Klaassen P, Kuiper GG, van der Korput JA, Faber PW, et al. Cloning, structure and expression of a cDNA encoding the human androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;153:241-248.
2. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, El-Awady MK, Wilson EM. Androgen receptor defects: Historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev.* 1995;16:271-321.
3. Jaaskelainen J, Mongan NP, Harland S, Hughes IA. Five novel androgen receptor gene mutations associated with complete androgen insensitivity syndrome. *Human Mutation.* 2006;876.
4. Wieacker P, Griffin JE, Wienker T, Lopez JM, Wilson JD. Linkage analysis with RFLPs in families with androgen resistance syndromes: Evidence for close linkage between the androgen receptor locus and the DXS1 segment. *Hum Genet.* 1987;76:248-252.
5. Matias PM, Donner P, Coelho R, et al. Structural evidence for ligand specificity in the binding domain of the human androgen receptor. Implications for pathogenic gene mutations. *J Biol Chem.* 2000;275:26164-26171.
6. Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al, editors. *Williams textbook of endocrinology.* Philadelphia (Pa): Saunders; 2003;842-1002.

7. Morel Y, Rey R, Teinturier C, et al. Aetiological diagnosis of male sex ambiguity. : a collaborative study. *Eur J of Pediatr.* 2002;161:49-59.
8. Gelman EP. Molecular biology of the androgen receptor. *J Clin Oncol.* 2002;20:3001-3015.
9. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, Hawkins JR, Martin H, et al. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:658-665.
10. Quigley CA, Evans BA, Simental JA, et al. Complete androgen insensitivity due to deletion of exon C of the androgen receptor gene highlights the functional importance of the second zinc finger of the androgen receptor in vivo. *Mol Endocrinol.* 1992;6:1103-1112.
11. Leding S, Jakubiczka S, Neulen J, Aulepp U, Burck-Lehmann U, et al. Novel and recurrent mutations in patients with androgen insensitivity syndromes. *Horm Res.* 2005;63:263-269.
12. Sultan C, Lumbroso S, Paris F, et al. Disorders of androgen action. *Semin Reprod Med.* 2002;20:217-28.
13. Griffin JE, Wilson JD. The androgen resistance syndrome: 5 α -reductase deficiency, testicular feminization, and related disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (eds). *The Metabolic Basis of Inherited Disease.* McGraw-Hill Co, New York, 1989;1919.
14. Evans BAJ, Hughes IA, Bevan CL, Patterson MN, Gregory JW. Phenotypic diversity in siblings with partial androgen insensitivity syndrome. *Arch Dis Child.* 1997;76:529-531.
15. Melo KFS, Mendonca BB, Billerbeck AC, et al. Clinical, hormonal, behavioural, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. *J of Clin Endocrinol and Metab.* 2003;88:3241-3250.
16. McLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Eng J Med.* 2004;350:367.

Testis seminifer tübül bazal membranı

Doç. Dr. Varol Şahintürk

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı

Giriş

Hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonu dokuların organizasyonu ve bu organizasyonun sürdürülebilmesi için gerekli önemli bir hücresel özelliktir (1). Gerek hücreler arasındaki ve gerek ise hücreler ve ekstraselüler matriks (ECM) arasındaki etkileşimler çeşitli olaylarda rol alırlar. Bazal membranlar (BM) ECM'in özelleşmiş bir şekli olup ince, tabaka şeklinde ekstraselüler yapılardan meydana gelir ve dokuları kompartmanlara ayırırlar.

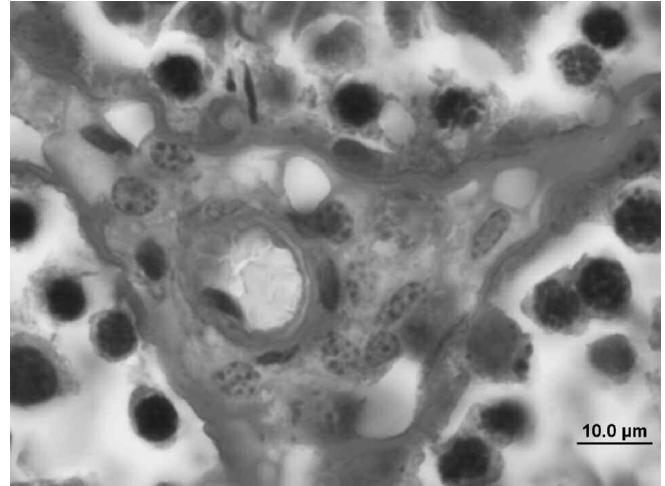
BM'ler tüm epitellerin bazal yüzlerinde ve kas, yağ ve diğer göç etmeyen hücrelerin etrafında bulunan tabakalardır (2). Ana bileşenleri kollajen tip IV, laminin, entaktin/nidogen ve heparan sülfat proteoglikanıdır (3,4). Bu bileşenlerin oranı ve bileşimi genelde dokulara göre değişmekte ve birden fazla hücre tipinin koordinasyonu ile yapılmaktadır (5). Bu derlemenin amacı testis seminifer tübül BM'si hakkındaki temel ve güncel bilgileri gözden geçirmektir.

BM tanımı

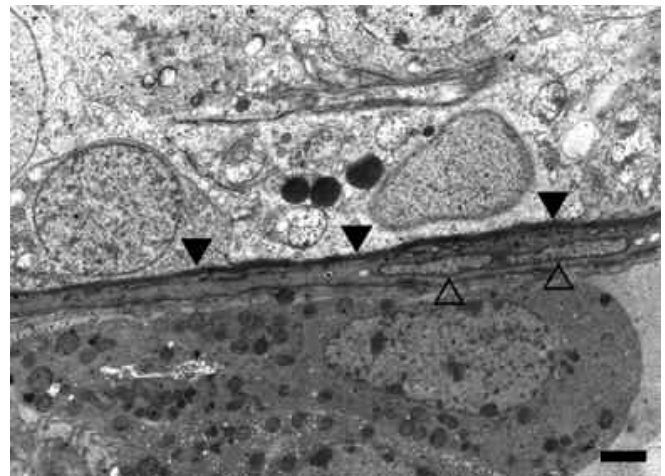
BM terimi epitelin bazal yüzünün altındaki tabakayı ifade eder. Hematoksilin ve eozin ile boyanmış kesitlerde genellikle ayırt edilmesi zordur. Bunun nedeni ince olması ve eozin boyasının BM ile birlikte alttaki bağ dokusunu da aynı renkte boyamasıdır. BM'yi gösterebilmek için periyodik asit-Schiff (PAS) tekniğinden yararlanılır. Bu boyama tekniği ile epitel ve bağ dokusu arasındaki ince BM tabakası leylâk (mor) renkte boyanır (Şekil 1) ve kolaylıkla ayırt edilir (2). Her ne kadar, geleneksel olarak BM'nin epitel ile ilişkili olduğu belirtilse de PAS ile pozitif olarak boyanan benzer yapılara periferik siniri çevreleyen destek hücreleri, yağ ve kas hücreleri çevresinde de rastlanır (2,6).

Bazal lamina (BL) tanımı

Elektron mikroskobu (EM) ile yapılan gözlemler BM'nin ayrıntılı yapısını ortaya koymuştur (Şekil 2). Elektron yoğun tabakaya BL, bazen de lamina densa adı verilir.



Şekil 1: Erişkin sıçan testisinin bu kesitinde BM yapısı leylâk (mor) renkte görülmektedir. Üç adet seminifer tübülün arasında yer alan üçgenimsi alan interstisyel alan olup içinde çok sayıda Leydig hücreleri karakteristik çekirdek görünüşleri ile dikkati çekmektedir. PAS+Hematoxilin, bar= 10.0 µm.



Şekil 2: Erişkin sıçan testisinin bu elektron mikrogramında seminifer tübül ile interstisyel alan arasında yer alan tunika proprianın tabakaları görülmektedir. Koyu renkte görünen çizgi (▼) BL, △ ile işaretlenen yapı ise PTMH çekirdeğidir. Resmin alt kısmında çekirdek ve sitoplazma özellikleri ile tanınan tipik bir Leydig hücresi yer almaktadır. Bar= 2µm.

lır. Bu tabaka 3–4 nm kalınlığındaki filamentlerden oluşur. BL ile hücreler arasında nispeten soluk, elektron geçirgen bir bölge görülür ki, buna da lamina lusida ya da lamina rara denir (6). Bu bölgede hücre adezyon moleküllerinin ekstraselüler kısımları (başlıca fibronektin reseptörleri) yer alır. Bu reseptörler integrinler denen transmembran protein ailesinin üyeleridir. İntegrinler hücre içindeki hücre iskeletine uzanırlar ve hücre dışındaki kısımları ile ECM'nin ana glikoproteinlerine bağlanırlar (2,6). Ayrıca, bir çok hücre içi transdüksiyon yollarını etkinleştirerek sinyalleri hücre içi kompartmanlara iletirler (7).

Işık mikroskobunda görülen BM ile EM'de görülen BL'nin aynı yapı olup olmadığı konusunda ortak bir görüş bulunmamaktadır. Bazı araştırmacılar BM'nin sadece BL'yi değil, ayrıca ona komşu kollajen tip III (retiküler lifler) içeren retiküler laminayı da kapsadığını savunmaktadırlar (2,8). Bu derlemede BM'nin BL ve altındaki retiküler laminadan oluştuğu, dolayısıyla BM ile BL'nin tam olarak aynı yapıyı ifade etmediği kabul edilerek bilgi verilecektir.

Retiküler lamina tanımı

BL'nin altında retiküler liflerden (kollajen tip III) oluşan bir tabaka yer alır ve bu retiküler lamina epitelin bir ürünü değildir. BL çeşitli yapılarla alttaki bağ dokusuna tutunur. Bunlar (2,8):

1. *Tutturucu lifler (kollajen tip VII)*: Hemidesmozomlara yakın yerleşirler ve BL matriksinden uzanarak bağ dokusundaki retiküler liflere tutunur.
2. *Fibrilin mikrofibrilleri*: 10–12 nm çapındadır ve lamina densayı elastik liflere bağlar. Fibrilin mikrofibrilleri elastik özelliklere sahiptir. Fibrilin genindeki (FBN1) mutasyon Marfan Sendromu'na yol açar.

BM/BL'nin moleküler yapısı

BL en azından 3 grup molekül içerir:

1. Kollajenler

Testis dahil memeli dokularının ECM'de bulunan yapısal proteinlerdir. BL'de çeşitli kollajen tipleri bulunur. Ancak ağırlıkta olan kollajen tip IV'tür (9). Diğer kollajen tipleri fibroblast ve ilişkili diğer hücreler tarafından yapılırken, BL'deki kollajen tip IV, epitel hücreleri ve bazal veya eksternal laminası olan diğer hücreler tarafından yapılır. Kollajen tip IV kısa filamentlerden oluşur ve yapısal bir ağ yapar (6,7). Kollajen tip VII ise BL'yi alttaki retiküler laminaya tutturur (tutturucu lifler). Kollajenler transmembran

reseptörler aracılığıyla sinyal taşınmasına da katılırlar (10). Kollajen tip IV BM'nin bütünlüğünün sağlanması ve sürdürülmesinde gereklidir, ancak BM'nin ilk oluşması sırasında mutlaka gerekli değildir (11).

2. Pretoglikanlar

BL hacminin büyük kısmını proteoglikanlar (heparan sülfat ve kondroitin sülfat) oluşturur. Bu moleküller oldukça hidratedir. Yüksek derecedeki negatif yükleri nedeniyle sülfatlı proteoglikanların, BL'den iyon geçişinin düzenlenmesinde önemli rollerinin olduğuna inanılmaktadır. Heparan sülfat proteoglikanı perlakan BM'nin filtrasyon ve büyüme faktörlerine bağlanma özelliklerinden sorumludur (12).

3. Glikoproteinler

Laminin: Laminin BL'de yer alan kollajen dışındaki proteinlerin en çok bulunanıdır (13). Bu glikoprotein molekülü lamina lusidayı aşarak BL'yi üstteki epitel hücrelerinin bazal yüzlerine bağlar.

Entaktin ve fibronektin: Entaktin küçük sülfatlı bir glikoprotein olup BL'de bulunduğu yer ve fonksiyonu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, laminin ve kollajen tip IV arasında çapraz bağlar oluşturarak BM'ye bir sağlamlık kazandırdığı düşünülmektedir (14). Üzerinde kollajen tip IV için bağlanma bölgeleri vardır. Laminine bağlanarak kararlı entaktin-laminin kompleksini oluşturur. Fibronektin tüm BL bileşenlerinin bağlanacağı bölgelere sahiptir ve olasılıkla bunları alttaki bağ dokusuna bağlamaya yaramaktadır.

Seminifer epitelin BM'inde laminin, kollajen tip IV, heparan sülfat proteoglikanı ve entaktin (15,16) varlığı gösterilmiştir. Ayrıca, fibronektin peritübüler myoid hücrelerin (PTMH) BM'inde saptanmıştır (15). Erişkin ve doğum sonrası incelenen sıçan testisi seminifer tübülleri çevresindeki BM'lerde, immüno Floresans yöntemi kullanılarak laminin, nidojen ve perlekan varlığı saptanmıştır (17).

Seminifer tübül BM'i

Testisteki her seminifer tübül morfolojik olarak iki bölüme ayrılır: 1) Sertoli ve germ hücrelerinden oluşan seminifer epitel, ve 2) BL ve altındaki kollajen lif ağı, myoid hücre tabakası ve lenfatik damardan oluşan tunika propria (18). Seminifer tübül bazal kompartmanının altında yer alan ve hücrel ve hücrel olmayan bölgelerden oluşan tunika proprianın hücrel olmayan bölgesi seminifer tübüle komşu BM'den oluşur (Testiste BM ECM'in değişikliğe uğramış bir şeklidir ve büyük oranda kollajen tip IV, la-

minin, heparan sülfat proteoglikanı ve entaktinden meydana gelir) (16). Bunun altında ise kollajen tip I lifleri vardır. Tunika proprianın hücresel bölgesi ise myoid hücre katı ve bunun gerisinde yer alan lenfatik damar endotelinden oluşmaktadır (16).

ECM'nin Sertoli hücrelerinin morfolojisi, farklılaşması ve göçünü etkileyerek Sertoli hücre işlevlerinin düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bilinmektedir (16). ECM'nin, örneğin kollajen tip IV'ün, Sertoli hücresi sıkı bağlantılarının dinamiklerini etkileyebileceği gösterilmiştir (19).

Adaptörler, testis seminifer epiteli dahil tüm epitellerdeki bağlantı kompleksleri ile ilişkili proteinler olup hücre adezyonu bölgelerinde protein kompleksi oluşumunu sağlar ve çeşitli protein kompleksleri arasında etkileşimler sağlayarak bağlantı bölgelerinin dinamiklerini düzenler (20).

BM'nin görevleri

BL ve BM'nin rolleri henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ancak, işlevsel açıdan önemli pek çok görevi yerine getirdikleri gösterilmiştir. Örneğin, hücre göçü için bir substrat oluştururlar ve dokuların farklılaşması, devamlılığının sağlanması ve yeniden şekillenmesi için önemli sinyalleri oluştururlar (21,22), çok sayıda farklı hücrelerin farklılaşmış fenotipinin devamlılığını sağlar, seçici bir filtrasyon bariyeri oluşturur ve büyüme faktörleri için bir depo görevi görür (23). Genelde epitelin alttaki bağ dokusuna tutunmasını ve epitel hücrelerinin farklılaşması ve çoğalmasını sağladığı da kabul edilmektedir. Ayrıca, ince ve yoğun matriksler olarak parankim hücrelerini interstisyel matriksten ayırırlar. Kısaca, BM'ler yapıların birbirine tutunması, kompartmanların oluşturulması, filtrasyon, kütuplaşmanın uyarılması, doku bütünlüğünün korunması ve tamiri görevlerini yerine getirmektedirler (2,6). İltihap hücrelerinin BM bileşenleri ile etkileşmesi immün yanıtı yönlendirebilmektedir (24).

Testis seminifer tübül BM'nin işlevleri ise aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

1. *Sertoli ve Leydig hücre işlevlerinin sürdürülmesi:* İn vitro çalışmalar ECM'nin Sertoli hücrelerinin işlevinde çok önemli rolü olduğunu göstermiştir (25). Örneğin, ECM Sertoli hücresinin morfoloji ve davranışını etkilemektedir. Sertoli hücrelerinin farklılaşma, büyüme ve göç gibi işlevleri, bu hücrelerin üzerinde bulundukları substrata (BM) bağımlıdır (16,26). ECM Leydig hücre-

lerinin de çoğalmasını, testosteron üretimini ve gen ekspresyonunu etkilemektedir (27,28). Aynı şekilde androjen supresyonu da adezyon işlevinin kaybolmasına ve seminifer epiteldeki germ hücrelerinin dağılmasına yol açmaktadır (29).

2. *Sinyal taşınması için platform oluşturulması:* BM, transmembran reseptörleri (integrinler) yoluyla sinyal taşınması için bir platform oluşturur. Örneğin, Sertoli hücrelerinin ECM substratları ile kültürü yapıldığında adenilat siklazın Gs kompleksi ve FSH ile uyarılmış cAMP yanıtı uyarılmaktadır (7).

3. *Seminifer epitel bütünlüğünün sürdürülmesi:* Seminifer tübül BM'yi veya bunun kollajen olmayan fraksiyona karşı oluşturulan antikorların pasif olarak verilmesiyle oluşturulan BM değişiklikleri sıçanlarda seminifer epitelde yerel dökülmelere neden olmaktadır (7). ECM'nin bir bileşeni olan lamininin ECM ile hücre içi iskelet arasında işlevsel bağlantı sağlayarak Sertoli hücresi sıkı bağlantı bariyeri işlevini düzenlediği bilinmektedir (7).

BM yapısı ve işlevinde rol oynayan başlıca testis hücreleri

PTMH ve Sertoli hücrelerinin her ikisi de seminifer tübül BM'nin sentezi ve depozisyonu için gereklidir ve bunun için bu iki hücre arasında işbirliği yapılması zorunludur (5,23).

Testisin PTMH'leri mezenkimal tipte hücreler olup seminifer tübülün bağ dokusunda, kendilerini Sertoli hücrelerinden ayıran BM'nin dış kısmında yer alırlar. PTMH'ler seminifer tübül tunika propriasının en belirgin yapılarıdır ve tübülleri desteklerler (2). Bu hücreler kasılabilirler ve en azından sperm hücresinin lümenine salınımından (spermiasyon) kısmen sorumludurlar. Ayrıca, seminifer epitel işlevinin parakrin düzenlenmesinde etkin rol alırlar (2). Ayrıca, Sertoli hücresinin salgılama yapmasını artıran parakrin faktörleri salgılayarak Sertoli hücre işlevini güçlü bir biçimde etkilerler (30).

Sertoli hücrelerinin laminin ve kollajen tip IV (5,31,32), heparan sülfat proteoglikanı (31) ve entaktin (33) ürettiği bilinmektedir. BM bileşenlerinin sentezi ve salgılanması üzerine A vitamininin etkisinin ilk defa araştırıldığı bir çalışmada PTMH'lerin fibronektin, laminin ve kollajen tip IV sentezleyip salgıladığı ve bu sentez ve salgılayanın retinol tarafından düzenlendiği saptanmıştır (34).

Testiste BM'nin klinik önemi

BM'daki kusur ve bozulmalar infertiliteye yol açabilmektedir. İnfertil erkeklerde bazen anormal BM yapısı ve immün kompleksler saptanabilmektedir (7,13). Ayrıca, kriptorşidizm, vazektomi ve varikoseli olan erkeklerde BM kalınlaşmaktadır (7). PTMH'lerin işlevlerinin bozulması in-sanda kriptorşidizm (35) veya Sertoli cell-only Sendromu gibi bazı testis hastalıklarında görülür. Bu durumlarda tübül duvarı anormal derecede kollajen birikmesi nedeniyle kalınlaşır ve BL çok tabakalı bir görünüm sergiler (36). BM'daki bu değişiklikler Sertoli ve PTMH fenotiplerini doğrudan etkilemektedir. Bu da ECM homeostazının normal testis işlevi için önemli olduğunu göstermektedir (16). Testis homeostazının bozulması adezyon moleküller-

rinin ekspresyonunu değiştirir veya ECM proteinlerinin yapımında değişikliğe yol açar. Böylece tunika propriada anormal bir yapı ortaya çıkar. Ayrıca, anormal bir integrin paterni varlığında PTMH'lerin kasılması da değişir ve bu da spermatogenezde bozulmaya yol açabilir (1).

Teşekkür

Bu çalışmada kullanılan elektron mikrograf, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı ve ESOĞÜ Elektron Mikroskopisi Merkez Laboratuvarı öğretim üyesi Prof. Dr. Cengiz Bayçu ve Doktora öğrencisi Dilek Burukoğlu'nun kendi çalışmalarından ve izinleri alınarak temin edilmiş olup kendilerine teşekkür ederim.

Kaynaklar:

- Magnanti M, Gismondi A, Gandini O, Rossi FM, Michetti PM, Santemma V, Morrone S. Integrin pattern and effect on contraction in cultured testicular peritubular myoid cells. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45:21-27.
- Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. *Histology-A text and atlas with cell and molecular biology*. Fourth edition. Baltimore, Lippincott Williams Wilkins, 2003; 86-125.
- Tunggal J, Wartenberg M, Paulsson M, Smyth N. Expression of the nidogen-binding site of the laminin g1 chain disturbs basement membrane formation and maintenance in F9 embryoid bodies. *J Cell Sci* 2003; 116, 803-812.
- Aumailley M, Gayraud B. Structure and biological activity of the extracellular matrix. *J Mol Med* 1998; 76:253-265.
- Skinner MK, Tung PS, Fritz IB. Cooperativity between Sertoli cells and testicular peritubular cells in the production and deposition of extracellular matrix components. *J Cell Biol* 1985; 100:1941-1947.
- Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of Histology*. Pennsylvania, W. B. Saunders Company, 1997; 58-69.
- Siu MK, Cheng CY. Extracellular matrix: recent advances on its role in junction dynamics in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. *Biol Reprod* 2004; 71:375-391.
- Junqueira LC, Carneiro J. Çeviri editörleri: Aytekin Y, Solakoğlu S. *Temel Histoloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2006; 69-71.
- Kahsai TZ, Enders GC, Gunwar S, Brunmark C, Wieslander J, Kalluri R, Zhou J, Noelken ME, Hudson BG. Seminiferous tubule basement membrane: Composition and organization of type IV collagen chains, and the linkage of $\alpha 3(IV)$ and $\alpha 5(IV)$ chains. *J Biol Chem* 1997; 272:17023-17032.
- Streuli C. Extracellular matrix remodelling and cellular differentiation. *Curr Opin Cell Biol* 1999; 11:634-640.
- Poschl E, Schlotzer-Schrehardt U, Brachvogel B, Saito K, Ninomiya Y, Mayer U. Collagen IV is essential for basement membrane stability but dispensable for initiation of its assembly during early development. *Development* 2004; 131:1619-1628.
- Timpl R. Proteoglycans of basement membranes. *Experientia* 1993; 49:417-428.
- Siu MK, Cheng CY. Dynamic cross-talk between cells and the extracellular matrix in the testis. *Bioessays* 2004; 26:978-992.
- Chung AE, Durkin ME. Entactin: structure and function. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3:275-282.
- Gulkesen KH, Erdogan T, Sargin CF, Karpuzoglu G. Expression of extracellular matrix proteins and vimentin in testes of azoospermic man: an immunohistochemical and morphometric study. *Asian J Androl* 2002; 4:55-60.
- Dym M. Basement membrane regulation of Sertoli cells. *Endocr Rev* 1994; 15:102-115.
- Loveland K, Schlatt S, Sasaki T, Chu ML, Timpl R, Dziadek M. Developmental changes in the basement membrane of the normal and hypothyroid postnatal rat testis: segmental localization of fibulin-2 and fibronectin. *Biol Reprod* 1998; 58:1123-1130.
- Lee NP, Cheng CY. Ectoplasmic specialization, a testis-specific cell-cell actin-based adherens junction type: is this a potential target for male contraceptive development? *Hum Reprod Update* 2004; 10:349-369.
- Siu MK, Lee WM, Cheng CY. The Interplay of collagen IV, tumor necrosis factor- α , gelatinase B (matrix metalloprotease-9), and tissue inhibitor of metalloproteases-1 in the basal lamina regulates Sertoli cell-tight junction dynamics in the rat testis. *Endocrinology* 2003; 144:371-387.
- Lee NP, Cheng CY. Adaptors, junction dynamics, and spermatogenesis. *Biol Reprod* 2004; 71:392-404.
- Philp D, Chen SS, Fitzgerald W, Orenstein J, Margolis L, Kleinman HK. Complex extracellular matrices promote tissue-specific stem cell differentiation. *Stem Cells* 2005; 23:288-296.
- Hudson BG, Reeders ST, Tryggvason K. Type IV collagen: structure, gene organization, and role in human diseases. Molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes and diffuse leiomyomatosis. *J Biol Chem* 1993; 268:26033-26036.
- Richardson LL, Kleinman HK, Dym M. Basement membrane gene expression by Sertoli and peritubular myoid cells in vitro in the rat. *Biol Reprod* 1995; 52: 320-330.
- Adair-Kirk TL, Atkinson JJ, Kelley DG, Arch RH, Miner JH, Senior RM. A chemotactic peptide from laminin $\alpha 5$ functions as a regulator of inflammatory immune responses via TNF α -mediated signaling. *J Immunol* 2005; 174:1621-1629.
- Dirami G, Ravindranath N, Kleinman HK, Dym M. Evidence that basement membrane prevents apoptosis of Sertoli cells in vitro in the absence of known regulators of Sertoli cell function. *Endocrinology* 1995; 136:4439-4447.
- Xia W, Mruk DD, Lee WM, Cheng CY. Cytokines and junction restructuring during spermatogenesis-a lesson to learn from the testis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16:469-493.
- Diaz ES, Pellizzari E, Meroni S, Cigorraga S, Lustig L, Denduchis B. Effect of extracellular matrix proteins on in vitro testosterone production by rat Leydig cells. *Mol Reprod Dev* 2002; 61:493-503.
- Vernon RB, Lane TF, Angello JC, Sage H. Adhesion, shape, proliferation and gene expression of mouse Leydig cells are influenced by extracellular matrix in vitro. *Biol Reprod* 1991; 44:157-170.
- Xia W, Wong CH, Lee NP, Lee WM, Cheng CY. Disruption of Sertoli-germ cell adhesion function in the seminiferous epithelium of the rat testis can be limited to adherens junctions without affecting the blood-testis barrier integrity: an in vivo study using an androgen suppression model. *J Cell Physiol* 2005; 205:141-157.

30. Gnassi L, Fabbri A, Spera G. Gonadal peptides as mediators of development and functional control of the testis: an integrated system with hormones and local environment. *Endocr Rev* 1997; 18:541–609.
31. Borland K, Muffly KE, Hall PF. Production of components of extracellular matrix by cultured rat Sertoli cells. *Biol Reprod* 1986; 35:997–1008.
32. Davis CM, Papadopoulos V, Sommers CL, Kleinman HK, Dym M. Differential expression of extracellular matrix componenets in rat Sertoli cells. *Biol Reprod* 1990; 43:860–869.
33. Lian G, Miller KA, Enders GC. Localization and synthesis of entactin in seminiferous tubules of the mouse. *Biol Reprod* 1992; 47:316–325.
34. Ricci G, Catizone A, Scarcella MF, Galdieri M. Vitamin A modulation of basement membrane production by purified testicular myoid cells. *Exp Cell Res* 1999; 249:102–108.
35. Francavilla S, Santiemma V, Francavilla F, De Martino C, Santucci R, Fabbri A: Ultrastructural changes in seminiferous tubule wall and intertubular blood vessels in human cryptorchidism. *Arch Androl* 1979; 2:21–30.
36. Salomon F, Hedinger CE: Abnormal basement membrane structures of seminiferous tubules in infertile men. *Lab Invest* 1982; 47:543–554.

İnhibin-B ve TESE

Dr. Mehmet Çetinkaya

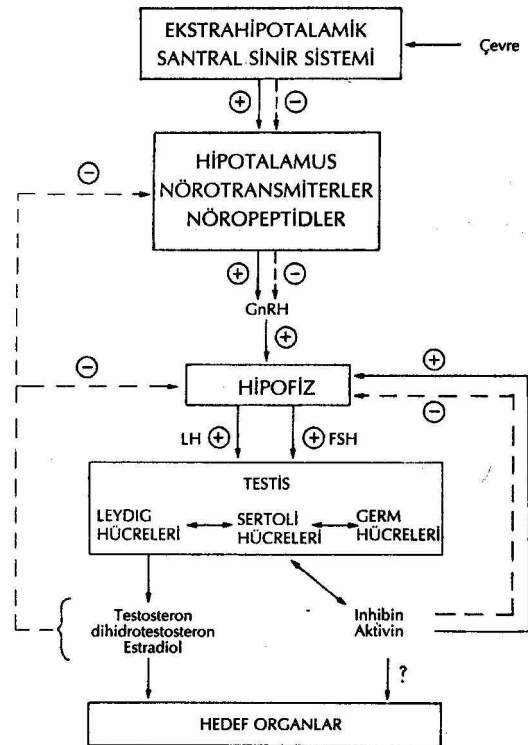
İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji AD

McCullagh, 1932'lerde ratlar üzerinde yaptığı araştırmalarda seminifer epitelyumun selektif yıkımının sekonder seks glandlarının atrofisine sebep olmaksızın hipofiz bezi hiperfonksiyonuna sebep olmaya yeterli olduğunu göstermiştir (1). Böylelikle, bu erken dönemde, inhibin (Latince; inhibere, inhibe eden) özünde tanımlanmıştır. Özellikle FSH (folikül Stimüle edici Hormon) sekresyonunu inhibe eden seminifer epitelyumu tarafından üretilen non-steroidal testiküler madde, uzun yıllar boyunca yapılan çalışmalar sonucunda geniş bir protein ailesi olan inhibinin keşfine neden olmuştur (2,3). Bununla birlikte, erkek üreme fonksiyonunda inhibinin fizyolojik ilişkisini anlamamıza yeni bilgiler katan, biyolojik olarak aktif dimerik inhibin formları için spesifik immuno assayin geliştirilmesiydi. Bugün, erkeklerde İnhibin-B'nin tek inhibin formu olduğu açıktır. Serum İnhibin-B seviyeleri, seminifer epitelyumun fonksiyonel durumunu yansıtır ve hipofiz ± gonadal aksında feed-back rolü oynar.

Primer olarak Sertoli hücrelerinden sekrete edilen 32 kD yapısındaki bir glikoprotein olan İnhibin, gonadotrop-larda FSH sekresyonunu inhibe eder. İnsan Sertoli hücreleri tarafından sekrete edilen inhibin formu, α ve β alt gruplarının bir heterodimer yapısı olduğu ve β alt grubunun B varyantına sahip olduğu için (örneğin, $\alpha\beta$) İnhibin-B olarak adlandırılır (4). İnhibin β selektif olarak, FSH'nin β subünitesini kodlayan genlerin transkripsiyonunu inhibe ederek, gonadotrop-larda FSH sekresyonunu inhibe eder (5). İnhibin B testosteron ile birlikte diüurnal bir ritm gösterir. Sabah en yüksek değerine ulaşırken akşama doğru düşme eğilimindedir (6). Sağlıklı ve infertil erkeklerde inhibin B'nin sabah ölçülen serum konsantrasyonları, FSH, sperm sayısı ve testis volümü ile de korele bulunmuştur (7).

Bozulmuş testiküler fonksiyonun değerlendirilmesinde bir belirleyici olarak İnhibin-B'nin klinik kullanımı tartışmalıdır (8). Bazı araştırmacılar testiste spermatozoa varlığını belirlemede İnhibin-B'nin bağımsız bir belirleyici olduğu-

nu ileri sürerken, daha detaylı bazı çalışmalar İnhibin-B'nin FSH'dan daha duyarlı olduğunu; ancak, infertil erkek testisinde sperm varlığını göstermeyebileceğini ileri sürmektedir (7). FSH sekresyonu kontrolünün diğer boyutu, testiste primer olarak Sertoli hücreleri tarafından sekrete edilen ve b subünitelerinin heterodimerlerinden meydana gelen (örn; $\beta_A \beta_A$, $\beta_A \beta_B$ ve $\beta_B \beta_B$, sonuncusu predominant) aktivinler olarak adlandırılan inhibinle yakından ilişkili 30 kD ağırlığındaki protein üretimi ile sağlanmasıdır. Şekil 1'de beyin, hipofiz bezi ve testis arasındaki feed-back ilişkiler görülmektedir.



Şekil 1: Hipotalamus-hipofiz-testis aksının grafişi. FSH, folikül stimüle edici hormon; LH, luteinizan hormon. Campbell's Urology, 7th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp 1239-1253

Bir çalışmada inmemiş testisli erkeklerde serum İnhibin-B düzeylerinin testiküler fonksiyonlar ile korele olduğu, düşük İnhibin-B düzeylerinin azalmış seminifer tubül

fonksiyonlarını predikte edebileceği ve sonuç olarakta fertilitite potansiyelini belirleyebileceği ifade edilmiştir. Yüksek FSH düzeyleri ile birlikte düşük serum İnhibin-B seviyeleri ve azalmış sperm dansitesi inmemiş testisli olgularda infertilite için artmış bir riskin göstergesidir denilmiştir (9).

İnhibin-B serum seviyelerinin, FSH, testis hacmi, sperm sayısı, SCO (Sertoli Cell Only) tübül varlığıyla ilişkili olan spermatogenezisin iyi bir belirteci olduğu gösterilmiştir (10-16). Özellikle FSH ile kombine kullanıldığında İnhibin-B ve FSH'nin tek başına kullanımından daha duyarlı bir markerdir (7,17). Buna rağmen İnhibin-B'nin yalnız veya FSH ile kombine değerlendirilmesi bireyin testis dokusu örneklerinde sperm varlığını tahmin edemez (7). İnhibin-B spermarogenetik hasarın çeşidini doğru bir şekilde tahmin edemez. Ayrıca fokal SCO'lu NOA vakalarında İnhibin-B ve FSH seviyelerinin her ikisinde normal oranda bulunmuştur (7-14).

Meachem ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, başarılı bir şekilde sperm elde edilen 52 TESE hastasında İnhibin-B'nin diagnostik sensitivitesi araştırılmıştır. Sperm elde edilen hastalarda FSH ve İnhibin-B kombine ölçümleri yüksek sensitivite (%75) ve spesifite (%73) göstermesine rağmen normal FSH ve İnhibin-B değerlerine sahip vakaların %25'de hiç sperm elde edilememiştir. İnhibin-B 20pg/ml'nin altında olan vakaların %38'de sperm bulunamamıştır. Meachem çalışmalarında, tek başına İnhibin-B'nin veya FSH ile birlikte değerlendirilmesinin bir hastaya TESE yapılıp yapılmamasında kullanılamıyacağı sonucuna varmıştır (18).

Ballesca ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmaya göre serum İnhibin-B başarılı ve başarısız TESE'yi ayırt edebilir. Bu çalışmada NOA hastalarında kontrol gruplarına kıyasla başarılı ve başarısız TESE arasındaki ayırım gösterilmiştir ve ROC analizine göre 40pg/ml'den yüksek İnhibin-B değerlerinin sensitivitesi %90, spesifitesi %100

bulunmuştur. Bu çalışma, Pierik'in çalışması ile benzer sonuçlar göstermiştir. Bellesca, kendi sonuçlarına dayanarak NOA'lı erkeklerde, TESE öncesi FSH ölçümü ve karyotip tayinine ilaveten İnhibin-B değerlerinin de ölçülmesi gerektiğini söylemektedir (19).

Bir çok çalışma göstermiştir ki, testiküler spermatozoanın elde edilmesi testiküler volüm, serum FSH gibi parametrelere bakmaksızın NOA vakalarının %50 den daha azında mümkün olabilmektedir (19-22) ve daha fazla testiküler doku toplayarak başarı oranı artırılabilir (22). İnhibin-B faydalı olsa bile, bireye TESE yapıp yapma konusunda klinik kararı tek başına İnhibin-B'ye veya FSH ve diğer parametrelerle kombine değerlendirilmesine dayandırılmaz (18).

Özetleyecek olursak:

1. İnhibin-B hakkındaki bilgilerimiz her ne kadar çok olsa da hedef organ üzerindeki etkileri net bir şekilde aydınlatılmış değildir.
2. İnhibin-B, spermatogenetik aktivitenin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.
3. İnhibin-B spermatogenetik aktiviteyi göstermede FSH'dan daha üstündür ve her ikisinin birlikte değerlendirilmesi daha anlamlı sonuçlar vermektedir.
4. İnmemiş testisli olgularda, düşük İnhibin-B seviyeleri infertilite için artmış bir risk faktörüdür.
5. TESE'de sperm bulunup bulunmama yönünde henüz elimizdeki bilgilerle, İnhibin-B için kabul edilmiş sınır bir değer veya görüşün olmadığı, fakat yaygın olan görüşe göre bireye TESE yapılıp yapılmama yönündeki kararda kullanılamıyacağıdır.

Şu ana kadar yapılmış olan çalışmalarda, hasta sayısı düşük olduğu için daha büyük hasta gruplarıyla çalışmaya ihtiyaç vardır. Böylelikle daha sağlıklı bilgiler elde edilebilecektir.

Kaynaklar:

1. McCullagh DR. Dual endocrine activity of the testis.; *Science* 1932;76: 19-20.
2. Robertson DM, Foulds LM, Leversha L, Morgan FJ, Hearn MT, Burger HG et al. Isolation of inhibin from bovine follicular fluid.; *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1985 Jan 16;126(1): 220-6.
3. Ling N, Ying SY, Ueno N, Esch F, Denoroy L & Guillermin R. Isolation and partial characterisation of a Mr 32,000 protein with inhibin activity from porcine follicular fluid.; *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 Nov;82(21): 7217-21.
4. De Kretser DM, Robertson DM. The isolation and physiology of inhibin and related proteins.; *Biol Reprod*. 1989 Jan;40(1): 33-47.
5. Clarke IJ, Rao A, Fallest PC, Shupnik MA. Transcription rate of the follicle stimulating hormone (FSH) beta subunit gene is reduced by inhibin in sheep but this does not fully explain the decrease in mRNA.; *Mol Cell Endocrinol*. 1993 Feb;91(1-2): 211-6.
6. Carlsen E, Olsson C, Petersen JH, Andersson AM, Skakkebaek NE. Diurnal rhythm in serum levels of inhibin B in normal men: relation to testicular steroids and gonadotropins.; *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 May;84(5): 1664-9.

7. von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, Nieschlag E. Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples.; *J Clin Endocrinol Metabolism*. 1999 Jul;84(7): 2496-501.
8. Kolb BA, Stanczyk FZ, Sokol RZ. Serum inhibin B levels in males with gonadal dysfunction.; *Fertil Steril* 2000 Aug;74(2): 234-8
9. Lee PA, Coughlin M T, Bellinger M F. Inhibin B: comparison with indexes of fertility among formerly cryptorchid and control men.; *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jun;86(6): 2576-84.
10. Byrd W, Bennett MJ, Carr BR, Dong Y, Wians F, Rainey W. Regulation of biologically active dimeric inhibin A and B from infancy to adulthood in the male.; *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 Aug;83(8): 2849-54.
11. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Simell O et al. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men.; *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 Feb;83(2): 675-81.
12. Leifke E, Simoni M, Kamischke A, Gromoll J, Bergmann M, Nieschlag E. Does the gonadotrophic axis play a role in the pathogenesis of Sertoli-cell-only syndrome?; *International Journal of Andrology* 1997 Feb;20(1): 29-36.
13. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH & Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis.; *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 Sep;83(9): 3110-4.
14. Foresta C, Bettella A, Rossato M, La Sala G, De Paoli M, Plebani M. Inhibin B plasma concentrations in oligozoospermic subjects before and after therapy with follicle stimulating hormone.; *Human Reproduction* 1999 Apr;14(4): 906-12.
15. Mahmoud AM, Comhaire FH, Depuydt CE. The clinical and biologic significance of serum inhibins in subfertile men.; *Reproduction and Toxicology* 1998 Nov-Dec;12(6): 591-9.
16. Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A et al. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men.; *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 Dec;82(12): 4059-63.
17. Bohring C, Krause W. Serum levels of inhibin B in men with different causes of spermatogenic failure.; *Andrologia* 1999 May;31(3): 137-41.
18. Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance.; *European Journal of Endocrinology* 2001 Nov;145(5): 561-71.
19. Ballesca JL, Balasch J, Calafell JM, Alvarez R, Fabregues F, de Osaba MJ, Ascaso C, Vanrell JA. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia.; *Hum Reprod*. 2000 Aug;15(8): 1734-1738.
20. Ezech UI, Moore HD, Cooke ID. Correlation of testicular sperm extraction with morphological, biophysical and endocrine profiles in men with azoospermia due to primary gonadal failure.; *Human Reproduction* 1998 Nov;13(11): 3066-74.
21. Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S et al. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients?; *Human Reproduction* 1997 Jan;12(1): 80-6.
22. Cha KY, Oum KB & Kim HJ. Approaches for obtaining sperm in patients with male factor infertility.; *Fertility and Sterility* 1997 Jun;67(6): 985-95.

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı" ve Erkek İnfertilitesi" ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 16. 06. 2006 ile 15. 09. 2006 tarihleri arasında Pub-Med ve Ulakbim veri tabanı temel alınarak hazırlanmıştır. Bu listede yayını olmayan ve bu tarihten sonra uluslararası dergilerde yayını basılan araştırmacıların mmbasar@hotmail.com adresine yayın künyelerini iletmeleri rica olunur.

1. Adaletli I, Kurugoglu S, Kantarci F, Tireli GA, Yilmaz MH, Gulsen F, Mihmanli I, Sander S. Testicular volume before and after hydrocelectomy in children. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 1131-6.
2. Aksoy Y, Aksoy H, Altinkaynak K, Aydin HR, Ozkan A. Sperm fatty acid composition in subfertile men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75: 75-79.
3. Baksu B, Davas I, Agar F, Akyol A, Varolan A. The effect of mode of delivery on postpartum sexual functioning in primiparous women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 27 (Epub ahead of print).
4. Canda AE, Mungan MU, Yilmaz O, Yorukoglu K, Tuzel E, Kirkali Z. Effects of finasteride on the vascular surface density, number of microvessels and vascular endothelial growth factor expression of the rat prostate. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 275-80.
5. Cebesoy FB, Aydos K, Unlu C. Effect of sperm chromatin damage on fertilization ratio and embryo quality post-ICSI. *Arch Androl* 2006; 52: 397-402.
6. Basar MM, Kisa U, Tuglu D, Yilmaz E, Basar H, Caglayan O, Batislam E. Testicular nitric oxide and thiobarbituric acid reactive substances levels in obstructive azoospermia: a possible role in pathophysiology of infertility. *Mediators Inflamm* 2006; 3: 27458.
7. Dokmeci D, Inan M, Basaran UN, Yalcin O, Aydogdu N, Turan FN, Uz YH. Protective effect of L-carnitine on testicular ischaemia-reperfusion injury in rats. *Cell Biochem Funct* 2006 Aug 2; [Epub ahead of print]
8. Duzcan F, Aybek Z, Tepeli E, Caner V, Cetin GO, Aybek H, Bagci H. Sex chromosome aneuploidy rates in the somatic cells of infertile men. *J Reprod Med* 2006; 51: 489-92.
9. Elicevik M, Tireli G, Sander S, Celayir S. Plasma testosterone and estradiol levels in unilateral cryptorchidism. *Arch Androl* 2006; 52: 343-346.
10. Horasanlı K, Miroglu C, Tanrıverdi O, Kendrici M, Boylu M, Gümüş E. Single stage Fowler-Stephens orchidopexy: a preferred alternative in the treatment of nonpalpable testes. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 759-761.
11. Isikoglu M, Ozgur K, Oehninger S, Ozdem S, Seleker M. Serum anti-Mullerian hormone levels do not predict the efficiency of testicular sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 256-60.
12. Kahraman S, Findikli N, Biricik A, Oncu N, Ogur C, Sertyel S, Karlikaya G, Karagozoglu H, Saglam Y. Preliminary FISH studies on spermatozoa and embryos in patients with variable degrees of teratozoospermia and a history of poor prognosis. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 752-761.
13. Kendirci M, Teloken PE, Champion HC, Hellstrom WJ, Bivalacqua TJ. Gene Therapy for Erectile Dysfunction: Fact or Fiction? *Eur Urol* 2006; 18 [Epub ahead of print].
14. Koseoglu N, Koseoglu H, Itil O, Oztura I, Baklan B, Ikiz AO, Esen AA. Sexual Function Status in Women with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Sex Med* 2006; 14 (Epub ahead of print).
15. Onaran M, Tan MO, Camtosun A, Irkilata L, Erdem O, Bozkirli I. Parametral cyst of urethra: A rare congenital anomaly. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 273-4.
16. Ozen IO, Bagbanci B, Demirtola A, Karabulut R, Ozen O, Demirogullari B, Turkyilmaz Z, Sonmez K, Basaklar AC, Kale N. A novel technique for vas deferens transection repairs. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 815-9.
17. Ozen IO, Vural IM, Moralioglu S, Barun S, Ercan ZS, Sarioglu Y. Effects of mexiletine on electrical field stimulation-induced contractile responses in the ipsilateral and contralateral vasa deferentia after unilateral testicular torsion/detorsion. *Eur Surg Res* 2006; 38: 423-9.
18. Ozkara H, Alan C, Atukeren P, Uyaner I, Demirci C, Gumustas MK, Alici B. Changes of nitric oxide synthase-containing nerve fibers and parameters for oxidative stress after unilateral cavernous nerve resection or manipulation in rat penis. *Chin J Physiol* 2006; 30: 160-166.
19. Peskircioglu L, Atac FB, Erdem SR, Devci S, Verdi H, Ozkardes H. The association between intron 4 VNTR, E298A and IVF 23+10 G/T polymorphisms of eNOS gene and sildenafil responsiveness in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2006; 27 [Epub ahead of print].
20. Sarac F, Yildiz S, saygili F, Ozgen G, Yilmaz G, Kabalak T, Tuzun M. Dehydroepiandrosterone and human adipose tissue. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 385-388.
21. Sengor B, Bayramgurler D, Muezzinoglu B, Altintas L, Bilen N, Apaydin R. Effects of acitretin on spermatogenesis of rats. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006; 20: 689-692.
22. Tahmaz L, Erdemir F, Kibar Y, Cosar A, Yalcyn O. Fournier's gangrene: report of thirty-three cases and a review of the literature. *Int J Urol* 2006; 13: 960-7.
23. Tas M, Bacinoglu S, Cirit U, Ozdas OB, Ak K. Relationship between bovine fertility and the number of spermatozoa penetrating the cervical mucus within straws. *Anim Reprod Sci.* 2006 Sep 11; [Epub ahead of print]
24. Taskiran C, Baltaci V, Gunalp S. Globozoospermia: Do Y-chromosome microdeletions play a role in this rare spermatogenic disorder? *J Reprod Med* 2006; 51: 628-34.
25. Turgut AT, Unsal A, Ozden E, Kosar P, Kosar U, Emir L. Unilateral idiopathic hydrocele has a substantial effect on the ipsilateral testicular geometry and resistivity indices. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 837-43.
26. Unal B, Kocer B, Ozel E, Bozkurt B, Yildirim O, Altun B, Dolapci M, Cengiz O. Fournier gangrene. Approaches to diagnosis and treatment. *Saudi Med J* 2006; 27: 1038-43.
27. Verit FF, Verit A, Kocyigit A, Ciftci H, Celik H, Koksall M. No increase in sperm DNA damage and seminal oxidative stress in patients with idiopathic infertility. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 339-44.
28. Yağcı A, Zık B. Immunohistochemical localization of insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) in the developing and mature rat testes. *Anat Histol Embryol* 2006; 35: 305-309.
29. Yaman O, Soygunur T, Zumrutbas AE, Resorlu B. Results of microsurgical subinguinal varicocelectomy in children and adolescents. *Urology* 2006; 68: 410-2. Yenisehirli A, Onur R. Specific H(+)/K(+)-ATPase inhibitors decreased contractile responses of isolated rat vas deferens. *Pharmacol Res* 2006; 7 (Epub ahead of print).

6-7 Ekim 2006, Amsterdam, Hollanda	5th Meeting of the European Society of Andrological Urology (ESAU)	Contact: European Association of Urology Phone: +31 26 389 0680 Fax: +31 26 389 0686 Email: info@congressconsultants.com Website: http://www.uroweb.org
6-7 Ekim 2006, Roma, İtalya	Male Infertility And Art	Congress Centre Roma Eventi Piazza Di Spagna – Rome (Italy) Organizer contact name: NICO SRL Organizer e-mail: nicocongressi.it Web-site: www.nicocongressi.it
14-15 Ekim 2006, Chicago, ABD	Update in Management of Women's Sexual Health 2006	ISSWSH 1111 N. Plaza Drive, Suite 550, Schaumburg, IL 60173, USA Tel. +1 847 51 77 225 Fax. +1 847 51 77 229 Mail. isswsh@wjweiser.com Web www.isswsh.org
19-23 Ekim 2006 Şanghay, Çin	Second Asia-Pacific Forum on Andrology	http://2apfa.asiaandro.com/login.aspxhttp://www.conference.ac.cn /apfa.htm Ms Hui Zhang (apfa@sibs.ac.cn).
21-25 Ekim 2006 New Orleans, ABD	American Society for Reproductive Medicine 62nd Annual Meeting	www.asrm.org
15-18 Kasım 2006, Ottawa, Kanada	Canadian Fertility and Andrology Society 2006 Annual Meeting	Venue: Westin Hotel – Ottawa, Ontario, Canada Organizer contact name: Agneta Holländer Organizer e-mail: agneta.hollander@cfas.ca Web-site: www.cfas.ca
17-19 Kasım 2006, İstanbul, Türkiye	First World Congress on Hypospadias and Intersex Disorders	Website: www.ishid.org/www.hypospadias-intersex.org
25-26 Kasım 2006, Roma, İtalya	Quality Management in Reproductive Health: Challenges and opportunities	Web-site: http://www.seronosymposia.org/reproductive/ event_descrip.ihtml?id=291
2-3 Aralık 2006, Viyana, Avusturya	2nd Annual meeting of the Austrian and the German Society for Sexual Medicine	Website: www.assm.at
3-6 Aralık 2006, Viyana, Avusturya	9th ESSM Congress	Wbsite: http://www.essm2006.org
4-7 Aralık 2006, Chatel-Guyon, Fransa	Fourth International Workshop On Epididymis 2006	Website : http://www.agence-mo.com/epididymis4

İnterseks

¹Doç. Dr. Ahmet Reşit Ersay, ²Uzm. Dr. Murad Çeltik

¹Çanakkale Üniversitesi Mediko Sosyal Merkezi Anafartalar Kampüsü, ²İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fak. Üroloji AD

Seksüel farklılaşma bozuklukları, yenidoğanda en sık eksternal genital organların anormal görünümüyle ortaya çıkar. Tıbbi, psikolojik ve sosyal komplikasyonları olan, bazı hallerde acil müdahaleyi gerektiren ve tanının hızlı bir şekilde belirlenmesinin gerektiği acil bir durumdur (1,2).

İnterseks terimini, Lawson Wilkins Pediatrik Endokrinoloji Topluluğu ve Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğu ortak kararı ile "Seks Gelişimindeki Bozukluk" ("Disorders of Sex Development" -DSD) olarak adlandırılması kararlaştırılmıştır (8).

İnterseks vakasına yaklaşım multidisipliner bir şekilde olmalıdır. Hastanın değerlendirilmesi ve tedavisi, yeterli teknik donanım ve tecrübeye sahip merkezlerde, konunun uzmanı doktorlar tarafından yapılmalıdır (1,3,8).

Yenidoğanın genital görünümü büyük ölçüde erkek tipinde farklılaşmanın aktif sürecinden sorumlu genetik ve hormonal etkilerin varlığı veya yokluğu ile belirlenir. Fetüs erkek olmaya yönelik bu etkilerin yokluğunda dişi bir gelişim gösterir.

Fetüste internal ve eksternal organların anatomik ve fizyolojik farklılaşması kromozomal faktörler, gonadal faktörler ve biyokimyasal (endokrin) faktörler tarafından düzenlenir:

1. Kromozomal Faktörler: Erkek cinsiyetinin farklılaşması Y kromozomunun kısa kolundaki SRY geni (seks belirleyici gen) tarafından başlatılır. SRY etkisi altında kalan farklılaşmamış gonad erkek cinsel farklılaşmasıyla sonuçlanan hormonal bir denge yaratan bir testis oluşturur. Erkeksele farklılaşma 12 haftalık bir zaman alır ve sonrasında penis büyür, testisler skrotuma iner. SRY'nin yokluğunda dişi cinsel farklılaşma meydana gelir.

2. Gonadal Faktörler: Testisteki Leydig hücrelerinden sentez edilen testosteron Wolf kanal yapıları (epididimis, vas deferens ve seminal vezikül) stimüle eder. Bu hormon fonksiyonlarını 5 α redüktaz tarafından dihidrotestosterona dönüşümünden sonra yapabilir.

Sertoli hücrelerinden sekrete edilen anti-Müllerian hormon Müllerian yapıların (fallop tüpleri, uterus ve üst vagina) gelişimini baskılar.

3. Biyokimyasal (Endokrin) Faktörler: Anti-Müllerian hormon, testosteron ve dihidrotestosteronun yetersiz biyosentezi erkek ve dişi yönündeki farklılaşmada yetersizliklerle ortaya çıkabilirler.

Düşük anti-Müllerian hormon düzeyi Müller kanal yapıların varlığını sürdürmesi ile sonuçlanabilir. Düşük testosteron düzeylerinde de Wolf kanal yapılarının yetersiz farklılaşması ile karşılaşılır. Testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünün yetersiz olduğu durumlarda ise genital tüberkülün yetersiz farklılaşması ve dış genital organların yetersiz maskülinizasyonu (ciddi hipospadias, mikrofalus) gözlenir.

SINIFLANDIRMA

I. Dişi Psödohermafrodit(46,XX DSD): Over varlığı, karyotip 46XX

- A) Endojen(Fötal) androjenlerin artışına sekonder (KAH)
 - a) 21- hidroksilaz eksikliği
 - b) 11 β -hidroksilaz eksikliği
 - c) 3 β -ol-dehidrogenaz eksikliği
- B) Maternal androjenlerin artışına sekonder
 - 1) Eksojen alım
 - Annenin virilizan ilaç kullanımı (Progesteron, Danazol)
 - 2) Endojen üretim
 - Maternal androjen salgılayan tümör (Gebelikte luteoma)

II. Erkek psödohermafrodit (46, XY DSD): Testis varlığı, karyotip 46 XY

- A) Yetersiz androgen üretimine sekonder
 - 20 α -hidroksilaz eksikliği
 - 3 β -ol-hidroksilaz eksikliği
 - 17 α -hidroksilaz eksikliği

17,20 – desmolaz eksikliği

17- ketosteroid redüktaz eksikliği

B) Testosteronun(T) dihidrotestosterona(DHT) yetersiz dönüşümüne sekonder > 5 α redüktaz eksikliği

C) Yetersiz androgen (T / DHT) utilizasyonuna sekonder (androgen reseptör eksikliği)

İnkomplet (tam olmayan)

Komplet (tam) (testiküler feminizasyon)

D) Eksik Anti-Müllerian hormon(AMH)'ye sekonder

III. Gerçek Hermafroditizm (Ovotestiküler DSD): Testis ve ovaryum varlığı, karyotip 46XY, 46XX mozaik şeklinde olabilir.

IV. Mikst Gonadal Disgenezi : Testis ve streak gonad mevcuttur. En sık karyotip 45XO/46XY'dir.

V. Saf Gonadal Disgenezis: Streak gonad varlığı, karyotip 45XO (turner sendromu), 46XX, 46XY'dir.

VI. Diğerleri (disgenetik testis, teratojenik faktörler)

Dişi Pseudohermafrodit (46, XX DSD)

Normal ovaryum, uterus ve fetal adrenal glandların oluşturduğu androjenlerin endojen aşırı üretimi veya transplasental geçen maternal androjenler nedeniyle dış genital organlarda değişik derecelerde virilizasyon izlenir. Bu hastaların kromozom yapısı 46 XX'dir.

Dişi pseudohermafroditin en sık nedeni kongenital adrenal hiperplazidir (KAH). Bu hastalar, klinik uygulamadaki interseks vakalarının üçte ikisini kapsar.

Erkek Pseudohermafrodit (46, XY DSD)

Bilateral gonadları mevcuttur ve kromozom yapısı 46XY şeklindedir. T'nin biyosentezinin eksikliği, T'nin DHT'ye yetersiz dönüşümü (5 α redüktazın eksikliği nedeniyle) veya T/DHT'den yetersiz yararlanımı (androjen reseptör eksikliği) nedeniyle eksternal genital organlarda yetersiz virilizasyon görülür. Ayrıca yeterli erkek dış genital ve artık müllerian yapılarına [ör: tüpler ve uterus (hernia uteri inguinalis)] sahip Anti-Müllerian hormon (AMH) eksikliği olan hastalarda bu gruptadır.

Gerçek Hermafrodit (Ovotestiküler DSD)

Hastalar çeşitli kombinasyonlarda hem over hem de testis dokularına sahiptirler. Karyotipleri çeşitlilik gösterebilir (46XX, 46XY veya mozaik 46XX / 46XY). Gerçek hermafroditler interseks olgularının yaklaşık %10'unu içerirler.

Mikst Gonadal Disgenezis

İkinci en sık interseksüellik kategorisidir. En sık karyotip 45 XO / 46 XY mozaizmidir. Varolan testis infertilidir ve Müllerian yapılar her iki tarafta da olabilir. Puberteden sonra varolan testisin yüksek gonadoblastoma riski vardır.

Saf Gonadal Disgenezis

Karyotip yönünden 3 subgrubu olan [45XO (Turner sendromu) 46XX ve 46XY] bilateral streak gonadlı bu olgular dişi fenotiplidir. Özellikle 46XY karyotipli subgrupta streak gonad malign degenerasyona oldukça eğilimlidir.

İNTERSEKS ARAŞTIRMA ve DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ

İnterseks (seks gelişim bozukluğu - DSD) vakası ile karşılaşıldığında izlenmesi gereken yolu sıralayacak olursak;

1. Uzman değerlendirmesi yapılmadan yenidoğanın cinsiyet ayrımının yapılmasından kaçınılmalıdır.
2. Değerlendirme ve tedavinin multidisipliner çalışan ve pediatri subgruplarının yer aldığı deneyimli bir merkezde yapılması gerekir.
3. Tüm hastalarda cinsiyet ayrımının yapılması gerekir.
4. Hastalara ve ailelerine karşı karar alma aşamasında cesaretlendirici olmak gerekir.
5. Hasta ve ailelerine karşı özenli davranılmalı, yeterli açıklamalar yapılmalı ve kayıtları iyi tutulmalıdır.

Multidisipliner takımda ideal olarak olması gereken uzmanlık dallarını sıralayacak olursak; Pediatrik endokrinoloji, çocuk cerrahisi ve/veya çocuk ürolojisi, çocuk psikiyatrisi, jinekoloji, genetik, neonatoloji olarak sıralanabilir. Bu bilim dallarının bir takım halinde çalışarak diğer sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesine yönelik eğitim çalışmaları yapmaları gerekir (1,2,8). Hastanın değerlendirilmesinde ve cinsiyet tayin edilmesi aşamasında iyi hazırlanmış bir tedavi planının olması gerekir. İdeal olarak hasta ve yakınları ile bilgilendirici görüşmeler yaparak profesyonel yardım verilebilmelidir (8).

YENİDOĞANDA İNTERSEKS ARAŞTIRMA KRİTERLERİ

Cinsiyet tayin edilmesi ilk olarak doğum odasında yapılmaktadır. Ancak bir çok vakada görünüm aldatıcıdır. Örneğin bilateral kriptorşidizm görünümlü bir bebek normal görünümlü bir fallik yapı nedeniyle bir erkek olarak

düşünülebilir, fakat aslında ciddi virilizasyonun eşlik ettiği kongenital adrenal hiperplazili bir kız çocuğu olması söz konusudur. Burada yapılacak olan yanlış bir değerlendirme hastanın tıbbi, sosyal ve psikolojik açıdan bir çok komplikasyonla karşı karşıya kalmasına yol açabilir. Bu nedenle yenidoğanlarda interseks hastalarının geç tanı almalarını önlemek ve gecikmelerden dolayı oluşabilecek komplikasyonları engellemek için iyi tanımlanmış tanı kriterlerine ihtiyaç vardır. Yenidoğanda tablo 1'deki bulgular izlendiğinde interseks ihtimalinin arttığı anlaşılmalı ve incelemeler başlatılmalıdır (1).

Tablo 1. (1-8)

1. Belirgin erkek görünümü olan bebekte;
 - a) Miadında doğmuş bebekte bilateral palpe edilemeyen testisler
 - b) Bifid skrotumla birlikte görülen hipospadias
 - c) Hipospadias ile beraber inmemiş testis
2. Cinsiyeti ayırt edilemeyen;
 - Ambigius genitale
3. Belirgin dişi görünümü;
 - a) Herhangi bir derecede klitoral hipertrofi
 - b) Kısa, dar ve tek açıklı vulva
 - c) Bir gonad içeren inguinal herni

GEÇ DÖNEM SEMPTOMLAR

Büyük çocukluk ve genç erişkinlik döneminde aşağıdaki geç dönem semptomlarla ortaya çıkabilirler;

1. Daha Önce tanı konulmamış ambigius genitale
2. İnguinal hernisi olan kadın hastalar
3. Gecikmiş veya inkomplet puberte
4. Virilizasyon görülen kadın hastalar
5. Primer amenore
6. Göğüs gelişimi olan erkek hastalar
7. Periyodik hematürisi olan erkek hastalar

İNTERSEKS HASTASINA YAKLAŞIMDAKİ ALGORİTİM

1) Öykü:

- Detaylı hamilelik anamnezi alınmalıdır, hamilelik sırasında alınan ilaçlar (androjenlere maruziyet), geçirilmiş hastalıklar ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır (1-3).
- Yenidoğan ölümleri, daha önceki doğumlardaki interseks bozuklukları veya genital anomaliler araştırılmalıdır (1-5).

- Akriba evliliği (2), primer amenore veya diğer aile bireylerinde infertilite (2),
- Yenidoğanın büyüme yetersizliği, kusması, diyaresi (2),
- Annede androgen üreten bir tümör varlığı sorgulanmalıdır (3-5).

2) Fizik Muayene:

Yenidoğanda özellikle ilk 15 gün içerisinde kongenital adrenal hiperplazinin (KAH) tuz kaybettiren ve hiperpotasemiye yolaçan tiplerini akılda tutmak gerekir. Bu grup hastalarda elektrolit seviyeleri hemen saptanmalı ve tanisiyon monitörizasyonu yapılmalıdır.

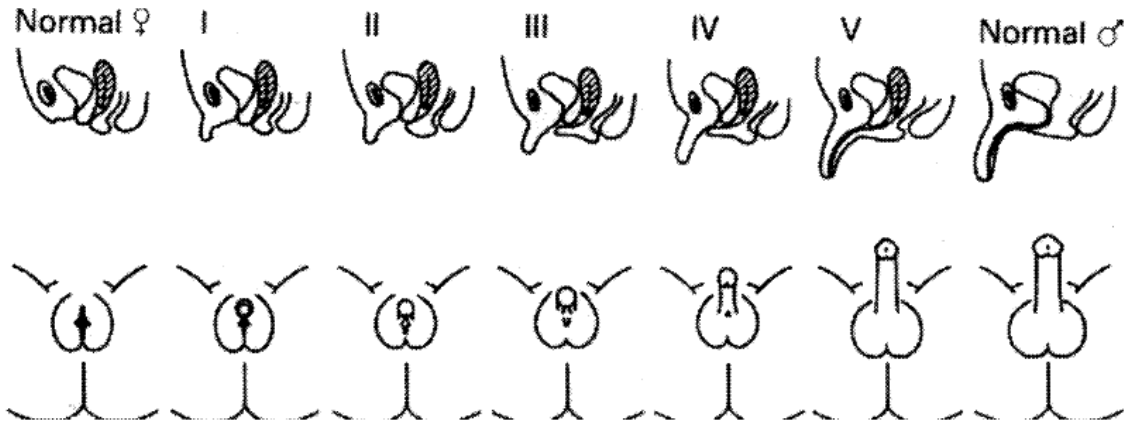
- **Genital ve areolar alanda pigmentasyonun varlığı;** kongenital adrenal hiperplazide genital bölge ve meme başlarında pigmentasyon gözlenir.
- **Hipospadias veya ürogenital sinüs varlığı,**
- **Fallusun boyutu;** corporal cisimlerin gerçek boyutlarını parmaklarla değerlendirerek ölçülebilir. Yenidoğanda kordi ve prepubik yağ fazlalığı penisin gerçek boyutunu ölçmeyi güçleştirebilir. Bu sebeple Özbey ve arkadaşlarının (6) yayınladıkları yöntem kullanılabilir. Disposable enjektörün (10cc) piston takılan bölümü pubise gelecek şekilde penis enjektör içine alınır. Enjektörün kesilen ön kısmından takılmış olan piston ile negatif basınç oluşturularak vakum yapılır. Enjektörün ölçeği kullanılarak penis boyu ölçülmüş olur.

Fullterm yenidoğanlarda uzamış penis uzunluğu en az 2cm olarak ölçülmelidir (2,5).

- **Palpabl ve/veya simetrik gonadlar;** Labioskrotal katlantıların doluluğu ve simetrisi dikkatle değerlendirilmelidir. Bu katlantılarda asimetri olduğunda virilizasyonun daha fazla olduğu tarafta bir gonad palpe edilir ve sıklıkla inguinal herni ile birlikte olur.
- **Kan basıncı ölçümü**

Fizik muayene aşamasında kesin tanı oluşturmak olanaksızdır. Güvenli olarak çıkarımlar yapıp istenmesi gereken tetkiklere yönelik fikir vermesi açısından fizik muayene oldukça değerlidir. Eğer hastada bir gonad palpabl ise, gonadların abdomende yerleşimli normal overler olduğu kongenital adrenal hiperplazi (KAH) tanı değerlendirmemiz dışında kalmaktadır.

Eksternal genital organların değerlendirmesinde Prader evreleme sistemi (Şekil 1) ve dış maskülinizasyon skalası (Tablo 2) kullanılabilir (3,4,5,7).



Evre 0: Normal female anatomi, **Evre 1:** Büyümüş fallus, **Evre 2:** Uzamış fallus ile birlikte ayrılmış uretral ve vaginal açıklık, **Evre 3:** Uzamış fallus ile birlikte tek taraflı ürogenital sinüs açıklığı, **Evre 4:** Uzamış fallus ile birlikte hipospadias, **Evre 5:** Normal erkek anatomisi

Şekil 1: Prader Evreleme Sistemi

Tablo 2. Dış Maskülinizasyon skorlaması

Skrotal Füzyon	3/0	Gonad (Sağ ve sol her biri için)
Mikropenis	0/3	Skrotal 1.5
Uretral meatus		İnguinal 1
Normal	3	Abdominal 0.5
Glandular	2	Gonad yok 0
Penile	1	
Perineal	0	

3) Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri: Öykü ve fizik muayene sonucunda elde edilen ipuçları, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile birleştirilerek kesin tanıya ulaşılır. American Pediatri Akademisi tarafından hazırlanmış olan algoritim tablosu da yol gösterici olarak kullanılabilir (Tablo 2).

Kullanılabilecek tüm laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri şu şekilde sıralanabilir;

Yanak sürüntüsü

Kan: 17 - hidroksiprogesteron, testosteron, anti-Müllerian hormon, androstenedion, elektrolitler, LH, FSH, Kortizol, ACTH

İdrar: Adrenal steroidler

Kromozom analizi: FISH ile X ve Y kromozomları, periferik venöz kandan tam

karyotipleme, mozaizm (kan, genital cilt, gonad)

Abdomino - pelvik ultrason

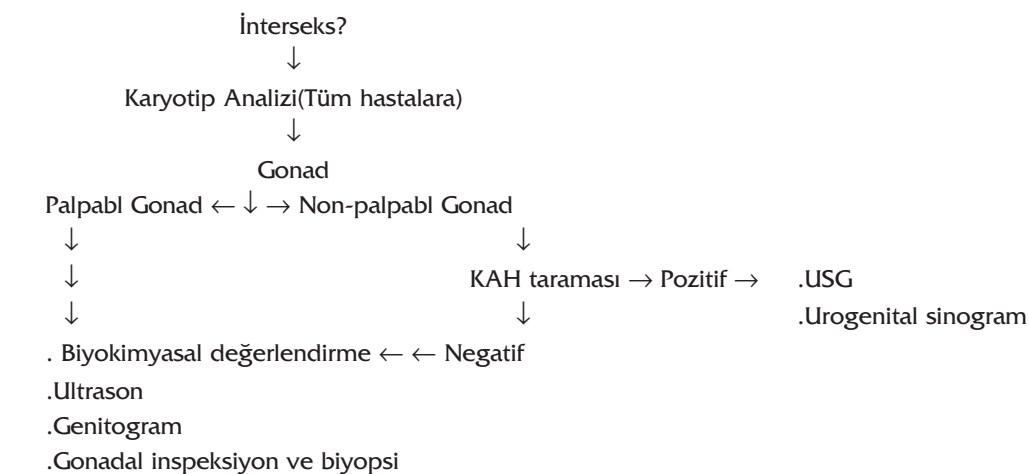
Genitogram

HCG ve ACTH stimülasyon testi

Androjen bağlayıcı çalışmalar

Endoskopi

Tablo 2.



AYIRICI TANI

Fizik muayenede gonad hissedilmesi durumunda bunun kesinlikle testis olduğu hatırlanmalıdır. Bu klinik bulgu dışı pseudohermafroditizmi ekarte eder(yani kongenital adrenal hiperplaziyi).

Pozitif yanak sürüntüsü ve gonad palpe edilemeyen durumlarda tanı KAH veya dışı pseudohermafroditizmdir. KAH durumunda acil medikal tedavi sağlanmalıdır (kortikosteroid tedavisi, elektrolit ve kan basıncı monitörizasyonu). KAH tanısı için aşağıdaki tetkikler yapılmalıdır;

- Plazma 17 – hidroksi progesteron ölçümü
- Plazma elektrolitleri
- Yanak sürüntüsü

Erkek pseudohermafroditlerde HCG stimülasyon testi:

- Hem T(testosteron) hem de DHT(dihidrotestosteron) normal artış: Androgen insensitivite sendromu
- Hem T hem de DHT normalin altında artış: T biosentez bozukluğu
- T normal, DHT normalin altında artış: 5 α redüktaz eksikliği

Gonad palpasyonu sonrası değerlendirmede eğer Müllerian kanal yapısı varsa tanı gerçek hermafroditizm veya gonad disgenezisidir. Eğer Müllerian kanal yapısı

yoksa tanı erkek pseudohermafroditizmdir. (5 α redüktaz eksikliği, Androgen insensitivite sendromu)

SONUÇ

İnterseks vakalarında tanının yenidoğan döneminde konması, tam bir tedavi sağlanması ve cinsiyetin netleştirilmesi önemlidir. Erken tanı yenidoğanın hayatının ileri dönemlerinde gelişebilecek medikal, psikolojik ve sosyal komplikasyonların azaltılması hatta ortadan kaldırması açısından önemlidir. Bu hastalar uzun dönem psikolojik ve fiziksel tedavi şekliyle ilgili kuşkulardan dolayı, ebeveynlerin ve etkilenen çocuğun devamlı olarak danışma alması önerilir. Bazı interseks bireyler psikoseksüel oryantasyon ile genital görünüş ve fonksiyonları arasında münakaşaya girselerde bu konu hakkında belirlenmiş prensipler uygulandığında bu problemler minimuma indirilebilir.

Tedavi ve takip süreci esnasında ailelerin hissettiği psikolojik stres kabul edilmelidir. Önemli problem olduğunda psikiyatristlerden ve konu hakkında deneyimli sağlık uzmanlarından, rehberlerden yardım istenmelidir. Bazı aileler benzer deneyimleri olan başka insanlarla konuşmaktan fayda görebilirler (1,8).

Kaynaklar:

1. American Academy of Pediatrics: Evaluation of the Newborn With Developmental Anomalies of the External Genitalia. Pediatrics 2000;106:138-1422.
2. EAU Guidelines : Intersex(Abnormal Sexual Differentiation). 2002,41-47
3. Ogilvy-Stuart AL, Brain CE:Early of ambiguous genitalia. Arch Dis Child 2004;89:401-407
4. Hughes I.A. :Intersex. BJU Int;2002;90:769-776
5. Low Y,Hutson JM :Rules of clinical diagnosis in babies with ambiguous genitalia. J.Paediatr. Child Health;2003;39:406-413
6. Özbey H, Temiz A, Salman T :A simple method for measuring penile length in newborns and infants.BJU Int 1999;84:1093-1094
7. Ahmed S.F., Khwaja O, Hughes I.A. :the role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. BJU Int 2000;85:120-124
8. Hughes I.A.,Houk C., Ahmed S.F., Lee P.A.: Consensus statement on management of intersex disorders. Journal of Pediatric Urology (2006) 2, 148- 162

Türk Androloji Derneği gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji grubu aylık raporu Eylül/2006

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi

YAŞLANMAMIZDA DA ÜREME SÖZ SAHİBİ

Bu gün zeki isek, güçlü isek ve de matematik problemlerimizi çözebiliyorsak, bunu tabiatın doğal seçim yasasına borçluyuz. Doğal seçim yasasının esası ise değişen çevre koşullarına uyabilen canlı türlerinin ayakta kalabilmeleridir.



Örneğin buzul çağına sona ermesini takiben mamutların ortadan kalkması ya da deniz suları ısındığı için deniz analarının larvalarını yiyerek beslenen deniz canlılarının azalarak zehirli deniz anası nüfusunun gittikçe artması gibi (1). Bir yandan doğal seçim işlerken, diğer yandan da canlılarda ortaya çıkan tesadüfi mutasyonlar o canlının yaşam tarzını etkileyen önemli değişikliklere neden olurlar. İşte doğal seçim yasası ve canlının kendisindeki yapısal değişiklikler bir denge oluşturlarsa, yaşam da devam eder. Aynı insanın suya muhtaç olması gibi: Su bulursak hayatta kalırız, bulamazsak ortadan kayboluruz.

Gelgelelim, yaşamda ileri yaşlara geldikçe, yapısal değişikliklerin karşısında doğal seleksiyonun gücü de azalır (2). Çünkü avcılar, kazalar ve hastalıklar gibi nedenlerden dolayı canlılar daha uzun yaşamaya vakit bulamadan ölürlər. Erkenden öldükleri için de doğal seçim yasası işleyecek vakit bulamaz. Sonuçta erkenden yaşlanıp, hayata veda ederiz. Pekiyi, neden erkenden yaşlanıyoruz? Bunun altında yatan neden; bir yandan ileri yaşlarda ortaya çıkan zararlı mutasyonların birikmesi; diğer yandan da hemen ölebiliriz korkusuyla, üreme ve hayatta kalım arasında bir tercih yapılarak seçimin, vücudun tüm enerji yatırımının organların yenilenmesi yerine erkenden üreme üzerine yapılması yönünde olmasıdır. Doğanın tek amacı vardır:

genlerin sağlıklı biçimde bir sonraki nesile aktarılması!

Zararlı mutasyonların birikimi 2 şekilde gerçekleşir; 1) hem genç yaşlardayken üreme ve hayatta kalma üzerine faydalı, hem de ileri yaşlarda ölüme neden olabilecek kadar zararlı olan mutasyonların, ileride çevresel tehditlere maruz kalmadan erken dönemde üreme daha avantajlı olduğu için, doğal seleksiyon tarafından desteklenmesi ve neticede vücutta birikmesi (çünkü üreme bittikten ve genler ileriki



nesillere aktarıldıktan sonra artık doğal seleksiyonun görevi tamamlanmıştır, daha fazlasına karışmaz!); 2) sadece ileri yaşlarda ortaya çıkan zararlı mutasyonların, üreme dönemi çoktan geçtiği için, vücut tarafından fazla uğraşılmadığından birikmesi.

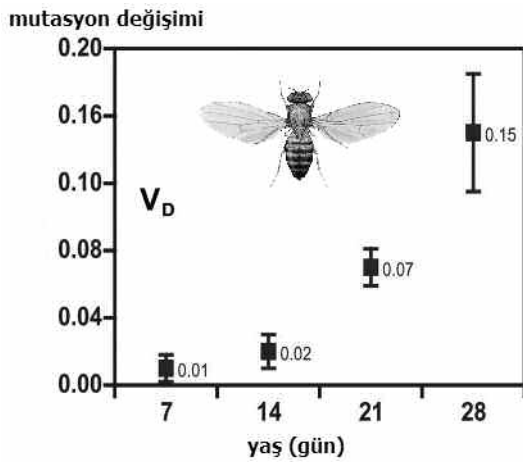
Bir canlı türü düşünelim. Bunlar 3 yaşında doğurmaya başlıyor ve 16 yaşında ölüyor olsunlar. Eğer DNA'larında bir mutasyon olup, daha erken, örneğin 14 yaşında ölmeye başlarsa, bunlarda erken yaşlanma oluyor demektir. Bu mutasyon zararlı bir mutasyon olmalıdır, çünkü erkenden yaşlandırıp, öldürüyor. Ancak ilginç olarak, 16 yerine 14 yaşında ölmeleri bu canlı grubunun beklenen ömür boyu üreme başarısı üzerinde fazla bir değişiklik göstermemekte. Hala, mutasyon olmayanların %96'sı kadar yavru yapabilmekteler. Zaten 14 yaşına kadar hayatta kalan birey sayısı çok az olduğundan, böyle bir mutasyon taşıyıp 16 yerine 14 yaşında ölmek o tür için fazla önem taşımamakta, dolayısıyla böyle bir mutasyonu elimine etmeye de uğraşmamakta. Diğer bir değişle, mutasyon fazla tehlikeli bir düşman olarak kabul edilmemektedir (2).

Diğer bir bakışla ise, öldürücü olmasına karşın bu mutasyon oldukça az zararlı kabul görmekte. Oysa bu mutasyon 2 yaş gibi erken dönemde ortaya çıkmış olsaydı, çok

Genel olarak, yaşamda ileri yaşlara geldikçe, yapısal değişikliklerin karşısında doğal seleksiyonun gücü de azalır (2). Çünkü avcılar, kazalar ve hastalıklar gibi nedenlerden dolayı canlılar daha uzun yaşamaya vakit bulamadan ölürlər. Erkenden öldükleri için de doğal seçim yasası işleyecek vakit bulamaz. Sonuçta erkenden yaşlanıp, hayata veda ederiz. Pekiyi, neden erkenden yaşlanıyoruz? Bunun altında yatan neden; bir yandan ileri yaşlarda ortaya çıkan zararlı mutasyonların birikmesi; diğer yandan da hemen ölebiliriz korkusuyla, üreme ve hayatta kalım arasında bir tercih yapılarak seçimin, vücudun tüm enerji yatırımının organların yenilenmesi yerine erkenden üreme üzerine yapılması yönünde olmasıdır. Doğanın tek amacı vardır:

tehlikeli bir düşman muamelesi görecekti. Çünkü bunların beklenen ömür boyu üreme başarıları 0'a düşmekte. Yani, mutasyon olmayanlara göre üremeleri sınırlamakta! Eğer bu mutasyonun görülme yaşını ilerletirsek anlaşılmakta ki, aktif olarak üreme dönemi geçtikçe, mutasyonun tehlikeli kabul edilme derecesi de düşmekte. Özet olarak, mutasyonlar zararlı etkilerini ne kadar ileri yaşta gösteriyorlarsa, elimine edilmeleri için o kadar az uğraşılır. Neticede önemsenmeyen bu mutasyonlar gittikçe birikirler. İşte yaşlanmanın bir izahı, etkileri ileri yaşlarda, yani üreme çağı geçtikten sonra ortaya çıkan zararlı mutasyonların birikmesidir.

Hangi mutasyonlar ileri yaşlarda ölüme yol açar? Hücre yenilenmesini önleyen mutasyonlar buna örnektir. DNA hasarları (mismatch errors), DNA'nın replikasyonundaki hatalar ya da çevresel toksik maddeler tarafından ortaya çıkarılırlar. DNA hasarlarını tamir mekanizmasında rol alan bazı enzimler vardır. Eğer bu enzimleri kodlayan germ-serisi genlerde mutasyonlar varsa, zamanla birikip kansere dönüşebilirler. İnsanda nonpolipoz kolon kanseri buna örnektir. Biz bu kanseri, erken yaşlanma olarak ele



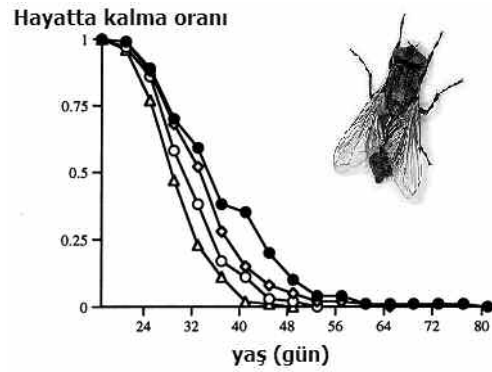
D. melanogaster'de ileri yaşlarda gen mutasyonlarının birikimi.

alalım. Bu kansere yol açan mutasyonlar, populasyon içinde varlıklarını sürdürmektedirler, çünkü zararlı etkilerinin ortaya çıkma yaşı ortalama 42 (17-92)'dir, yani ömrü kısaltmaya başlamaları, üreme çağı geçtikten çok sonra, hayatın ileri yıllarında ortaya çıkmaktadır. Bu da, yaşlanmaya yol açan zararlı mutasyonların birikimine bir örnek olarak kabul edilebilir.

Hayvan deneyleri de bu yönde kuvvetli kanıtlar sunmaktadır. Örneğin meyva sineklerinde (*Drosophila melanogaster*) bazı genetik değişikliklerin yaşla birikerek arttığı

gösterilmiş ve sonuçta da ileri yaşlarda etki göstermeye başlayan zararlı mutasyonların, doğal seleksiyon tarafından fazla elimine edilmeye uğraşılmadığı önerilmiştir (3).

Çok ilginç bir çalışma 2000 yılında Reed ve Bryant tarafından gerçekleştirildi (4). Sineklerde sadece 5 gün yavru lamaya müsaade edilerek, daha sonra üremelerine izin verilmemiş. 5 gün içerisinde doğan yavru lar ise alınarak, onların da en fazla 5 gün içerisinde yavru yapmalarına izin verilmiş. Yavrudandıktan sonra hayvanlar yaşamlarına devam etmişler. Böylece yavru lama yaşı erkene geçmiş oldu. Neticede görüldü ki, sineklerin ömürleri de kısaltılmakta. Araştırmacılar bunu, daha önce üremeye engel olacak diye savaş verdikleri zararlı mutasyonların, erkenden yavru layıp, üremeden sonraya kaldıkları için önemsenmeyerek biriktikleri ve sonuçta erken yaşlanmaya neden oldukları yorumunu yapmışlardır. Bir başka ifadeyle, erken doğu-



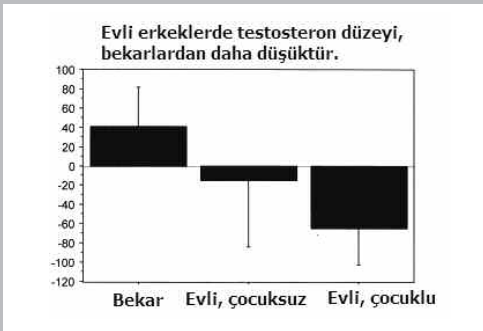
Karasineklerde, eğer yavru lama yaşı erkene kaydırılırsa, ileriki nesillerde biriken zararlı mutasyonlar, hayvanların ömürlerinin kısaltılmasına neden olur.

ran hayvanlarda, yaşam da kısaltılmaktadır. Tam tersi, yine aynı hayvan grubunda yapılan bir başka çalışmada, üreme yaşı geciktirildikçe, ömrün uzadığı, yavru sayısını azaldığı ve de strese karşı direncin arttığı dikkat çekmiş. Araştırmacılar, vücudun tüm olanaklarının uzun yaşamak için kullanıldığını, yavru lamakla uğraşılmadığını, bunun da nedeninin erkenden ölmeyip, uzun süre yaşayacaklarının garanti olduğunun anlaşılmış olmasına bağlamaktalar. Peki, insanda durum nasıl? İlginçtir, insanda da durum değişmiyor. İngiltere'de yapılan bir araştırmada, çevresel ve genetik faktörlerdeki değişkenliği minimuma indirmek için soylu ailelerin soyağaçları incelendiğinde, 60'ından daha uzun yaşayan ailelerde çocuk sayısının anlamlı derecede azalmış olduğu, hatta çocuk doğurma yaşının da çok daha ileri yaşlara ertelendiği görülmüş (5,6). Bütün bu veriler de,

üreme ile uzun yaşama arasında bir kar-zarar hesabı yapıldığını desteklemekte. Geline nokta ilginçtir: acaba hiç doğurulmasa, daha mı uzun yaşanacaktır!.. Ya da ilk doğum yaşının geciktirilmesi, ömrü uzatır mı? Bu konuda tartışmamıza ileriki sayılarda devam edeceğiz.

ŞEFKATLİ BABALARIN TESTOSTERONU DA DÜŞER!

Testosteron düzeyi ile aile babası olma arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (7). Testosteronu fazla olan erkekler mevcut potansiyellerini daha çok "cinsel ilişki" konusunda yoğunlaştırmakla, testosteronu daha az olanlar seks hayatından çok, "aile babalığı" yapma eğilimindedirler (T 578 vs 203 pmol/l). Demek ki testosteron, seks yapma ile aile babalığı yapma arasında yönlendirici bir etkiye sahiptir. Burada erkeğin günlük aktiviteleri, düşünceleri, duyguları hep testosteron salgılanmasını etkiliyor da olabilir. Sekse değil de, ailesine daha fazla önem verenlerde testosteron da düşük kalmakta. Gerçekten de, erkek dışıye ulaşabilmek için diğer rakipleriyle mücadele ederken testosteronu da yükselmektedir. İlginç olanı, araştırmalar bütün bu ilişkilerde sabah testosteron düzeylerinin anlamlı bir farklılık ortaya koymadığını, ama akşamki ölçümlerde belirgin farklılık gösterdiğini vurgulamaktadır. Evlendikten sonra ise, sabahki serum testosteronu, günün sonuna doğru, bekâr olanlara göre daha anlamlı düzeylere düşer. Bunun anlamı, akşamki testosteron düşüşünün, evlendikten sonra seksüel ilişki isteğinde azalma, buna karşılık aile ilişkilerine daha fazla zaman ayırma ile paralellik gösterdiğidir. Belki, gün içinde erkeğin tüm düşüncesi akşamki yuva özlemine yönelmektedir! Yine de, seks arzusu mu, çocuğuna şefkat mi seçiminin testosterona mı bağımlı yoksa testosteron salınımını mı etkiliyor olduğu konusu tam aydınlatılmış değildir.



KADINDA MENOPOZ NEDEN GELİŞTİ?

Üreme potansiyeli kadında erkeğe göre daha erken ve daha hızlı kaybolur. Oysa kalp, solunum ve böbrek fonksiyonları önemli bir farklılık göstermemektedir. O halde, neden kadının diğer organları ve fonksiyonları değişmez iken, üreme fonksiyonu erkenden susmaktadır?

Bir nedeni menopozun, uyum sağlayamadığımız bir artifakt olduğudur. Diğer ise, büyükanne torunun yetişmesine olan katkısı nedeniyle uyum sağlanmış bir durum olması. Birinci teorisinin esası, ilkel topluluklarda



erişkinlerin en çok 50-55 yıl yaşamaları, ama modern çağımızda ise 80 hatta 90 yaşına kadar yaşıyor olması nedeniyle menopozun, modern insanın ortaya çıkardığı yapay bir sonuç olmasıdır. Avcılık-toplayıcılıkla geçinen ataları-

mız bu yeni durumu tecrübe edecek kadar uzun süre yaşayamadıkları için, menopoz yaşamın uyum sağlanmış bir parçası olamaz. Gerçekten de, araştırmalar hayvanların koruma altına alınıp yeteri şekilde bakımları sağlandığı zaman, doğal ortamda yaşayan türdeşlerine göre ömürlerinin de uzadığını göstermiştir. Ömürleri uzuyor ama dişilerin üreme kapasiteleri de erkeğe göre erkenden kaybolmaktaydı. Bu hipoteze göre etken olan faktör, günümüz-



de yaşamın, atalarımızın kine göre anlamlı derecede uzamış olmasıdır. Sonuç olarak, ömür uzamış ama üreme kapasitesi daha fazla gelişmediği için yerinde kalarak, menopoz adı verilen bir açıklık ortaya çıkmıştır (2).

İkinci hipotezin savunucuları ise çocukların sütten kesildikten sonra hala beslenme ve hayatta kalabilme için esasen anneye ihtiyaç duymalarını kanıt olarak gösterirler. Günümüzde çalışan bir anne çocuğuyla rahat ilgilenilebilir diye, bundan başka çocuk dünyaya getirme kapasitesini sınırlamaktadır. Ayrıca kadın ne kadar uzun yaşarsa, bir diğer bebeğe bakabilme fırsatı da artar. Çocuk yapma sayısı azaldığında, gebelik ve doğuma bağlı risklere de daha az maruz kalmış olacaktır. Diğer yandan, kendi kızları da çocuk doğurup kendisi de büyükanne olduğu zaman, bu torunlarına bakabilecektir. Eğer kadın ileri yaşlara kadar yaşayabilirse, kendi üremesini kesip, torunlarının bakımına katkıda bulunacak, böylece kızları daha fazla çocuk

TEŞEKKÜRLER BÜYÜKANNE!

Afrika'da, atalarımızın yaşantısına benzer şekilde avcılık-toplayıcılıkla geçinen kabilelerde yapılan çalışmada, ileri yaş kadınların evlenmemiş ya da evli ama erken yaşta çocuk sahibi olanlara göre, çocuklarına yiyecek temin etmek için daha fazla çalıştıklarını ortaya konmuştur. Böylece ihtiyacından fazla besin elde ederek, çocuklarını ve torunlarını da besleyebilmektedirler. Bu da büyükanne hipotezini destekler nitelikte bir gözlemdir.

dünyaya getirebilecektir. Dolayısıyla, kendi çocukları ya da torunları arasında, hangisinin sayısının daha fazla olabileceği yönünde bir kar-zarar değerlendirmesi yapılmaktadır: kendisi mi daha fazla çocuk doğursun yoksa büyükanne olup, kızının torunlarını doğurmasını mı desteklesin. Hangisinin sayısı ve sağlığı daha iyi olursa, kendi genlerini sonraki nesillere aktarabilme şansları da o derece fazla olacaktır. Bazı araştırmacılar ise büyükanne'nin faydasının, torunlarının bakımı değil, kızının gebeliğinin daha sağlıklı geçmesi, böylece fôtusun sağlıklı olması yoluyla gerçekleştiğini savunmaktadırlar (8). Figür 1'de, eğer anneanne ölmüş ise, torununun ölüm riskinin de arttığı görülmekte. Bu artışın daha hayatının başında ortaya çıkıyor olması, anneannenin annenin gebeliği sırasındaki faydasının önemini vurgulamaktadır. Özellikle anne tecrübesiz ise, yani genç yaşlardaysa, bu risk daha da artmaktadır. O halde, kadının son çocuğunu da doğurduktan sonra bir süre hayatta kalması, ki bu süreç menopoza ile uyumludur, çocukların sağlığı açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Büyükanne hipotezi doğruysa, bunların kızları, kendi doğurduklarından daha fazla çocuk sahibi olmuş olmalıdır. Bunun aksi görüşler de vardır. Bir çalışmada, 50 yaş kadınların ortalama 1.7 kız, 1.1 erkek çocuk sahibi oldukları, torunlarının sağlıklarına ise, kendi çocuğununkinin sadece %5'i kadar katkıda bulunabildikleri ortaya konmuştur. Dolayısıyla, büyükanne hipotezinin de daha geniş serilerle kanıtlanması gerekecektir (2).

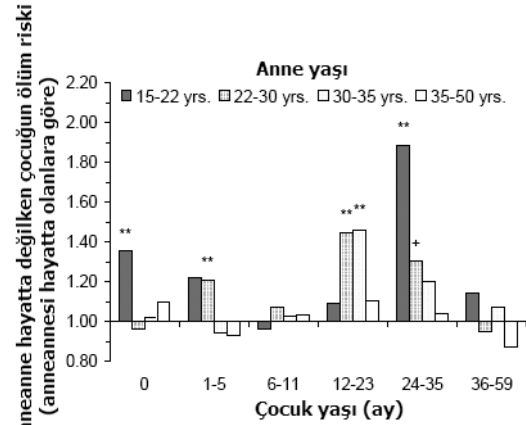


Fig. 1

1. www.euroresidentes.com/Blogs/2005/08/spanish-mediterranean-coast-invaded-by.htm
2. Freeman S, Herron JC. Aging and other life history characters. In: Evolutionary Analysis. S. 455, Pearson Education Inc., NJ, 2004.
3. Hughes KA, Alipaz JA, Drnevich JM, Reynolds RM. A test of evolutionary theories of aging. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Oct 29;99(22):14286-91.
4. Reed DH, Bryant EH. The evolution of senescence under curtailed life span in laboratory populations of *Musca domestica*. Heredity, 85, 2000. 115-21.
5. Westendorp R, Kirkwood T. Human longevity at the cost of reproductive success. Nature 396, 743, 1998.
6. Doblhammer G, Oeppen J. Reproduction and longevity among the British peerage: the effect of frailty and health selection. Proc. R. Soc. Lond. B: 2003, 270, 1541-1547.
7. Gray P, et al. Marriage and fatherhood are associated with lower testosterone in males. Evol Hum Behav. 23: 193, 2002.
8. Beise J. The helping and the helpful grandmother - The role of maternal and paternal grandmothers in child mortality in the 17th and 18th century population of French Settlers in Quebec, Canada. MPIDR working paper WP 2004-004 jan 2004

ERKEKLİK ELDEN GİDİYOR MU?

Y kromozomunun kaybolması yeni bir insan türüne yol açabilir !

Araştırmacıların, bir süre sonra Y kromozomunun kaybolacağı yorumunu yapmaları üzerine, daha sonra bunun görevinin nasıl devam ettirileceği konusu gündemde yerini almıştır. Bir görüş, Y kromozomu üzerinde bulunan



SRY geninin “erkek yapıcı” görevinin, diğer kromozomlar tarafından üstlenilebileceğidir. Ancak ilginç olanı, Y’sini kaybetmiş bu yeni grup erkeğin, Y içeren gruptan ayrı bir tür halinde gelişimlerine devam etme olasılıklarıdır. Sonuçta yeni bir hominid türü mü gelişecek (1,5)!

Bilindiği gibi seks kromozomları olan X ve Y, çok çok yıllar önce diğer otozomal kromozomlardan gelişmişlerdir. Ama zamanla Y kromozomu 1500 orijinal genini kaybederek, gittikçe küçülmüştür. Tamamen kaybolmamasının nedeni ise, üremede avantaj sağlayan erkek gibi erkek yapma şeklinde kritik bir görev üstlenmiş olmasıdır. SRY ise bu genlerin en önemlisidir.

Bir zamanlar birçok fonksiyona sahip, çok yönlü bir kromozom olan Y, yaklaşık 100 (belki 300) milyon yıl önce bir nedenden dolayı mutasyona uğrayarak erkek yapma görevi üstlendi. İşte bundan sonra Y kromozomunun kaderi de değişti. Zamanla partnerini kaybetti ve kendini yenileyecek bir eşi kalmadığı için de gittikçe ufaldı. Avustralya Ulusal Üniversitesinden Jenny Graves’e göre ise, bu gidişle, önümüzdeki 15 milyon yıl içerisinde Y kromozomu kaybolacaktır (2). Gerçekten de, Y kromozomu, diğer

Karşılaştırmalı gen analiz çalışmaları, SRY’nin, X kromozomu üzerindeki SOX3 geninin küçük bir karşılığı olduğunu ortaya koymuştur. Oysa SOX3 geni esasen beyinde ortaya çıkmaktadır. Testis belirleyici olmaktan çok, beyin belirleyici bir rol taşıdığı düşünülmektedir. Araştırmacılar, SRY’nin doğrudan “erkek gibi erkek yapıcı” bir görev yapmadığını, bunun yerine testis gelişimini inhibe eden bir geni inhibe ederek, testislerin gelişimini yönlendirdiklerini düşünmektedirler. Burada farklı dozda SOX3 gen ekspresyonu beyin yerine testis ile ilgili bir rol üstlenmiş olabilir. Neticede, zamanla Y kromozomu yok olsa bile, X üzerindeki ya da başka bir otozomal kromozom üzerindeki SOX3 kalıntıları, testis gelişimini yönlendirebilir (2).

kromozomlarda olduğu gibi kendini eşleyecek ve bu şekilde yenileyecek bir çiftine sahip değildir. Dolayısıyla, üzerinde gelişen mutasyonlar yenilenemez ve faydalı fonksiyon da görmedikleri için, zamanla kromozomu terk ederler. Yaklaşık olarak her 1 milyon yılda, Y kromozomu üzerindeki genlerden 5 tanesi kaybolmaktadır (6). Günümüzde Y kromozomu üzerinde, toplam 1400 genden, çalışabilir durumda sadece 45 gen kalmıştır. Diğerleri yalancı genlerdir, bir zamanlar çalışan ama şimdi artık fonksiyon görmeyen.

Söz konusu Y kromozomumuz, yıllarca bir yandan erkek yönde farklılaşmayı sağlarken, diğer yandan da sperm üretimine çalışmaya uğraşmakta. Günde 150 milyon sperm üretirken, doğal olarak mutajenik faktörlerden de fazlasıyla etkilenebilmektedir. İnfertil erkeklerin yaklaşık %10-15’inde Y kromozom genlerinde kayıp, yani delesyon, ortaya çıkması bunun en güzel göstergesidir. Zamanla bu mutasyon sıklığının artması olmayacak varsayım değildir. Y kromozomundaki kayıplar, kısaltmaya, kısalma da kayıplarda artışa ve infertilite sıklığının yayılmasına neden olabilir. Bu ne kadar sürer, bilinmez. Bir tahmin önümüzdeki 125.000 yıl içinde, yaklaşık 5000 nesil sonra Y kromozomunun bu günkü nüfusun sadece %1’i kadar kalacağıdır. Sonra? Erkek nesil ne yönde devam edecek, merak konusu. Böyle giderse, Homo sapiens türü de 100 – 200 bin yıl içinde kaybolacak demektir. Tüm Y kromozomu kaybolda da, son kalan genin SRY olacağı sanılmakta. SRY de kendine bir başka kromozom üzerinde yer bulursa sorun yok, erkek türü devam eder. XX erkekler ya da bir çeşit tarla sıçanı olan mole vole’ler (Ellobius lutescens) buna örnektir. Mole voleler erkek görünümünde olup, Y kromozomları yoktur ama üreyebilirler. Çünkü diğer kromo-

zomları SRY fonksiyonu gösteren genlere sahiptirler. Bu hayvanlar bu yolla erkeklerinin kaybolmasını önlemişlerdir. Belki bizlerde de böyle bir mekanizma gerçekleşecektir. Ya da, tüp bebek teknolojisindeki gelişmeler ileride tek başlarına oosit genomlarını birleştirerek, çocuk olmasını sağlayabilir. Belki sadece kız bebekler dünyaya gelecektir, ama insan soyu da devam edecektir (3).

Bu senaryoya göre, ileride Y kromozomu taşımayan erkekler büyük oranda infertil kalacaktır. Ama üremelerini devam ettirebilen küçük bir kısmı, SRY taşıyan bu yeni genleri çocuklarına aktarmayı sürdüreceklerdir. İşte yeni gen ya-



Y kromozomundaki kaybolmaya karşı en iyi tedbiri mole vole'lere almıştır. Dişi olmalarına karşın, erkeğin sahip olması gereken genleri başka bir kromozomuna aktarır, Y olmasa bile biseksüel yaşamlarını devam ettirebilmektedirler (4)!....

pısı taşıyan bu erkek grubu yeni bir türü de oluşturmuş olacaktırlar. Birbirleriyle çiftleşme-

yecekleri için de, aynen 5 milyon yıl önce insanların şempanzelerden ayrıldıkları gibi, gittikçe farklılaşacaklardır. Çünkü ayrı türlerin birbirleriyle birleşmelerini önleyen biyolojik mekanizmalar vardır. Yeni tür kendine yeni bir seks tarzı da keşfedecektir.



Diğer yandan, her 150.000 erketen biri Y kromozomsuz doğar, buna XX erkek sendromu adı verilir. Bunlarda Y kromozomu bulunmadığı için, diğer kromozomlar üzerinde, Y'dekin karşılığı olan genler seslerini yükseltmeye başlarlar.

Gerçekten de, bu erkeklerin %10'unda, X kromozomları üzerinde, testis belirleyici genlerle ilişkili küçük bir Y kromozom parçasığının varlığı gösterilmiştir. XX erkekler üzerinde çalışan Murdoch Childrens Research Institute'den Andrew Sinclair, "Y kromozomu tamamıyla ortadan kalktığında, bu erkekler yeni bir erkek tipi mi yoksa yeni bir insan türü mü oluştururlar, emin değilim" yorumunu yapmaktadır.

1. News in Science, 10 ağustos 2006
2. Graves JA. From brain determination to testis determination: evolution of the mammalian sex-determining gene Reproduction, Fertility and Development 13(8) 665-672
3. Sykes B. The Guardian Saturday, Sep 06, 2003, (www.genesis-p-ridge.com/index.php?section=article&album_id=15&id=96&print=1)
4. www.sammonsays.com/artman/publish/Men-Go-Extinct-column.shtml
5. www.johnshakespeare.com.au/cartoons/cartoon4.html
6. Aitken J, Graves J. Nature 415, 963, 2002

Duyuru: GUVSB raporlarında sizin de yazılarınızın yer almasını istiyorsanız, lütfen www.androloji.org.tr/guvsbg sitesi üzerinden iletişim yollarını kullanarak yazınız. Kendi derlemeleriniz olabileceği gibi, ilginç konularda kısa tercümeler de gönderebilirsiniz.

Cinsiyetin önceden belirlenmesi ve cinsiyet seçiminin ahlaki yönü

V.J.Grant

Human Reproduction; 21(7): 1659-1661, 2006

Cinsiyet seçimi hakkındaki sorunların iki temel nedeni vardır: embriyonun tam olarak bir insan sayılıp sayılmadığı konusundaki farklı görüşlerden kaynaklanan ahlaki sorunlar ve cinsiyet seçiminin neden olacağı sosyal sonuçlardan doğabilecek ahlaki sorunlar. Buradaki ahlaki sorun embriyonun statüsü ve hakları ile bunun bir insan fetusuna uygulanıp uygulanamayacağıdır. Bu düşükte olduğu gibi bir vicdan meselesi gibi görünmektedir. Bireysel düzeyde bakılacak olursa, aile ölen bir kız ya da erkek çocuğun yerine yenisini koymak istediğinde bu durum belki de etik olabilir. Fakat sosyal düzeyde genel olarak cinsiyet tercihleri cinsel ayrımcılığa neden olabilir ve insanların yaşam haklarına ters düşebilir. Bir cinsiyetin sayısında fazla artış diğer cinsiyetin oranında bozulmalara neden olabilir. Öyleyse aile dengesini kurmak gibi sosyal nedenlerle yapılan cinsiyet tercihleri tartışılmalıdır.

Memelilerde cinsiyet farklılaşması X- ya da Y- kromozomu içeren spermatozoalardan herhangi birinin ovuma ulaşması ile tesadüfi olarak belirlenmektedir. Yeni bir yaklaşım olan cinsiyet ayırım teorisine göre memelilerde çocukların cinsiyetlerinin tamamen tesadüfi olarak belirlenmemektedir. Aksine cinsiyet ayırımı annenin karakteristikleri ve konsepsiyon esnasındaki çevresel yaşam kalitesine bağlı olabilir. Bu konuda üç önemli teori vardır. Cinsiyet ayırım teorisine göre memeli dışı birçok türde yavrunun cinsiyetinin belirlenmesi konusunda kanıtlar içeren pek çok uyarılama vardır. Türler arası cinsiyet farklılaşması farklı olsa da bazı teorisyenler memelilerin de bir miktar kontrol yeteneği olduğuna inanmaktadır.

İkincil olarak memelilerde cinsiyet oranlarına ait bilinen varyasyonlarda tutarlılık yoktur. Teorisyenler görüşünde çelişkili olan bu bulguları değerlendirmek için henüz bir metod bulamamış olsa da bir çok çalışmada anneye ve çevresine ait farklı karakteristiklerin etkili olduğu düşünülmektedir. Bunlardan en önemlileri iyi koşullar, yüksek statü ve annenin baskınlığı ve/veya stressiz bir çevredir. Üçüncül teori ise cinsiyet tayininde temel rolün anneye ait

olduğuna dairdir. İddalar ve gözlemler henüz yeterli olmasa da iyi koşulların ve yüksek statünün annenin testosteron seviyelerinin daha yüksek olmasını sağladığı düşünülmektedir. İnsanlardaki baskın karakter oluşumunda testosteronun etkili olduğu düşünülmektedir. Yüksek testosteron seviyelerinin de erkek cinsiyete sahip yavruların doğmasına neden olduğu sanılmaktadır.

Yanısıra stres altında testosteron düzeyleri artmaktadır. Bu da kronik stres altında olunan dönemlerde erkek cinsiyetine sahip doğumların artışına neden olmaktadır.

Detayları araştırılmakta olan bir diğer teoriye göre ise fertilizasyona katılan ovumun testosteron/östrojen oranı farklı foliküllerden köken alması cinsiyet tayininde etkilidir. Mesela yüksek testosteron içeriği olan bir folikülden köken alan ovum Y- kromozu içeren bir sperm ile döllenmeye dolayısıyla erkek bir çocuğun doğmasına adapte olur.

Sonuç olarak hipotez dişi ya da erkek infantlara gebe kalan kadınların genetik yatkınlıkları doğrultusunda konsepsiyon sürecindeki testosteron düzeyleri ve çevre koşullarına bağlı olarak cinsiyet ayırımının gerçekleştiği yönündedir. Aynı kadının dişi ve erkek infantlara gebe kalması ise testosteron düzeyindeki fizyolojik dalgalanmalara bağlanmaktadır. Aile dengesini kurmak için bir önceki çocukta farklı bir cinsiyette çocuk sahibi olmak için cinsiyet seçiminde bulunma teşebbüsü bu konuda en kötü neden olabilir.

Yazar bu makale ile cinsiyet belirlenmesinin olası mekanizmaları hakkında nitelikli bilgiler vermekle birlikte önceden cinsiyet belirlemenin ahlaki sorumlulukları üzerinde bir sorgulama yapmış. Cinsiyetin ebeveynler tarafından belirlenmesi bireysel bazda çok zararlı görünmese de bunun yaygınlaşması istenmeyen toplumsal sorunlara yol açabilir.

Çeviri:

Dr. Mehmet Umul, Doç. Dr. Barış Altay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

IVF major doğumsal defektlerde artışı da birlikte getirir

Fertil Steril. 84; 1308-15, 2006

Bu çalışmada in vitro fertilizasyon (IVF) ya da intrauterin inseminasyon (IUI) yapılarak doğurtulan çocuklardaki major anomalilerin görülme sıklığı araştırılmıştır. Iowa üniversitesinde 3 yıl içerisinde 1462 IVF (476 ICSI, 335 dondurulmuş embriyo ve 415 ZIFT; zigot intrafallopian transfer uygulaması) ve 343 IUI uygulaması incelemeye alınmış. IVF çocuklarından %6.2'sinde, IUI'da ise %5'inde major bir doğumal defekt saptanırken, doğal sikluslarda bu oran %4.4'de kalmıştır. IVF'de OR 1.30 ile anlamlı bir artış olarak görülürken, IUI için bu yükseklik anlamlı düzeyde olmamıştır. Özellikle kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemi anomalilerinde artış dikkat çekmektedir. Dondurulup çözünen embriyolar kullanıldığında, taze embriyolar-dan farklı bir artış görülmemiştir. Bulgular daha detaylı analiz edildiğinde, IVF'e alınan kadınlarda ortalama yaş, kontrol grubundan hafif fazla olmuştur. Ortaya çıkan anomaliler ise kardiyovasküler, kas-iskelet sistemi, kulak, göz, gastrointestinal, genitoüriner, orofasial, solunum sistemleri, deri lezyonları, değişik sistem tümörleri ve kromozomal anomalileri şeklinde değerlendirilmiş. Bu anomalilerin görülme sıklıkları çoğul gebeliklerde daha da artmaktaydı.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar her ne kadar anlamlı bir anomali artışını ortaya koymaktaysa da, bu artışın hafif derecede olması, çiftlerin IVF seçeneğini kabul etmemeleri yönünde bir engel taşımayacağı kanısı vermektedir. IVF'de neden konjenital anomali artışı olduğu açık değildir. Burada, seçilen spermatozoanın aslında oosite bağlanamayacak kadar bozuk olması bir faktör olarak düşünülebilir. Yine de bunun her zaman doğru olmayacağı söylenilebilir, çünkü diğer çalışmalarda görülen, örneğin hipospadias sıklığında artış gibi durumlar, bu çalışmada hiç görülmemiştir. Dolayısıyla, IVF'e ait spesifik bir faktör söz konusu değildir.

Diğer faktörler arasında epigenetik etkileşim sorumlu tutulmaktadır. Bunlar ya infertil çiftin kendine ait bir defekt olarak ya da IVF tekniğinden kaynaklanan bir sonuç olarak

anomaliye yol açabilir. Bilindiği gibi, anne ya da babanın DNA'sında sitozinin metilasyonu, ilgili genin ekspresyonunu sağlamaktadır ki buna genomik imprinting adı verilir. İşte IVF'de de imprinting bozuklukları bazı genlerin ekspresyonunu önlemiş olabilir. Beckwith-Wiedemann veya Angelman sendromları böyle anomaliler arasında en fazla artış gösterenidir. Gerçekten de, çoğu çalışma bu anomalilerin arttığı yönünde aynı görüşü paylaşmaktadır. Embriyo kültür ortamları da, imprinting bozuklukları yaparak, konjenital anomalilerden sorumlu olabilir. Diğer yandan, sperm konsantrasyonu arttıkça, genomik imprinting de bozulmaktadır. Dolayısıyla, imprinting anomalileri ve birlikte görülen gametogenez bozuklukları erkekten kaynaklanıyor olabilir. Diğer yandan, kadının ovulasyon indüksiyonun da etkili olması olasıdır.

IVF'de doğumsal anomalilerde artışın bir diğer nedeni ise anne ya da babaya ait genetik sorunlardır. Bunun anlamı, infertil popülasyonun konjenital anomalili çocuk doğurma potansiyellerinin fazla olduğudur. Bunun ortaya koymak için IUI yapılan çiftler de çalışmaya alınmış, ama bunlarda anomali riskinde bir artış gösterilememiştir. Artış olmaması gerçekte IUI yapılan olgu sayısının azlığından kaynaklanmış da olabilir. Eğer sayı azlığı nedeniyle artış gösterilememiş ama gerçekte böyle bir artış varsa, sorun çiftlere ait olmalıdır. Ama IUI'da da ovulasyon indüksiyonu ilaçları kullanılacağından, problemi sadece eşlere yüklemek yanlış olacaktır, çünkü bu medikasyonlar da sorumlu olabilir. Bunu açığa kavuşturmak için daha geniş serilerin gerektiği açıktır. Çalışmada, dondurulmuş embriyoların kullanılmasının anomali riskini arttırmamış olması, bir başka yönüyle de konjenital malformasyon probleminin çiftlerden veya ovulasyon indüksiyonunda kaynaklanabileceği şüphesini artırmaktadır.

Çalışmanın ilginç bir başka sonucu da, literatürde bildirildiği üzere, erkek çocukların anomali yatkınlığının kızlardan daha fazla olmadığıdır. Genel olarak, özellikle ürogenital defektler erkek çocuklarda daha fazla görülmektedir.

Burada kızlara ait çoğu ürogenital sistem anomalilerinin 1 yaşına kadar saptanamaması etkili olmuş olabilir. Diğer yandan, IVF sonrası konjenital anomalilerde artış gözlenmesi, bu çiftlerin daha yakın takip edilmelerinin bir sonucu da olabilir. Gerçekten de, ailelerin anomalileri kendiliklerinden bildirme sıklığı, çocuğu takip eden doktor tarafından bildirilenlerden anlamlı ölçüde düşük kalmaktadır. Dolayısıyla, IVF anomali artışı göreceli bir artış da olabilir. IVF gebelikleri, olası bir anomali bakımından oldukça detaylı bir takibe alınmaktadırlar. Gebelik boyunca ayrıntılı

tetkiklerin yapılması, daha fazla anomali saptanmasını da beraberinde getirecektir.

Sonuç olarak, oldukça geniş bir doğum serisinin incelendiği bu çalışma, hafif de olsa IVF gebeliklerinde doğumsal major anomali sıklığının anlamlı derecede arttığını göstermektedir.

Çeviri:**Prof. Dr. Cihat Ünlü*****İstanbul Acıbadem Hastanesi Üreme Sağlığı Merkezi***

İdiopatik obstrüksiyonda vazo-epididimal anastomozun iki sütür invajinasyon tekniği sonrasındaki erken açıklık oranları

R Kumar, G Gautam, N.P. Gupta

Department of Urology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India. BJU Int, (97), 575- 577, 2006

Obstrüktif azospermi tüm erkeklerde yaklaşık %1, erkek faktör infertilitede %15 oranında bulunur. Tanı, ejakulatta spermin olmaması bunun yanında testiküler biyopside normal spermatogenezin saptanması temeline dayanır. Vazoepididimal bağlantı obstrüksiyonu obstrüktif azosperminin cerrahi olarak düzeltilebilen bir nedenidir. Özellikle geçirilmiş vazektomi sonrası meydana gelen obstrüksiyonlar için vazoepididimostomi mükemmel açıklık ve hamilelik oranları sağlar. 2000 yılında, Marmar, erkeklerde ilk defa iki sütür invajinasyon tekniği ile vazo-epididimostomi'yi tanımlamıştır. Bu çalışmada, idiyopatik vazoepididimal bağlantı obstrüksiyonu olan erkeklerde iki sütür invajinasyon tekniğini kullandık ve 2 yıllık prospektif çalışma ile sonuçları değerlendirdik.

İdiopatik obstrüktif azospermi tanısı alan tüm erkekler prospektif olarak değerlendirildi. Normal semen volümü, fruktoz varlığı ve mutlak azospermi en az iki semen örneği ile doğrulandı. Normal spermatogenez her iki testisten yapılan ince iğne aspirasyonu ile değerlendirildi. Hastalara, daha büyük hacimli olan ve spermatogenezin gösterildiği tek taraflı testiste cerrahi rekonstrüksiyon önerildi. Tek tüp mikrocerrahi vazo-epididimal anostomozda iki sütür invajinasyon tekniği uygulandı. Epididim kuyruğunu çevreleyen tunika insize edildi, her bir tüp dikkatli bir şekilde künt diseksiyon ile ayrıştırıldı. Tübülün dilate olduğu vakalarda, iki iğneli iki adet 10/0 Nylon sütür paralel olacak şekilde yerleştirildi. Sıvı toplandı ve ışık mikroskopisi ile değerlendirildi. Tübüllerin kollabe olduğu ve insizyon ile sıvı görülmeyen veya epididimal sıvının mikroskopisinde sperm saptanmayan olgularda anostomoz için daha proksimal kısım tercih edildi. Cerrahi sonrası, cinsel ilişkiye girmeme 6 hafta süre ile önerildi. Cerrahi sonrası 6.hafta ve 3'er aylık periyodlarla gebelik sağlanıncaya kadar semen örnekleri mastürbasyon ile toplandı.

Cerrahi eksplorasyon sırasında, vazoepididimostomi yapılmış, epididimal sıvıda sperm saptanmış 29 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Ortalama operasyon sü-

resi 55 (50-65) dakika idi. Cerrahi sonrası 23 hasta en az bir defa semen örneği verdi, ortalama takip süresi 7.6 (1.5-30) ay idi. 11 hastada (%48), spermin varlığı ortalama 3.2 (1.5-7) ayda gösterildi. Ortalama sperm dansitesi 17(10-65) milyon /mL idi. 4 erkekte normal sperm dansitesi ve motilitesi saptandı.

Obstrüktif azospermisi olan erkeklerde cerrahi rekonstrüksiyon kabul edilebilir bir yaklaşımdır. Yardımcı üreme teknikleri ile karşılaştırıldığında, cerrahi onarımın uzun periyotta çözüm sağladığı ve altta yatan patolojiyi düzelttiği bilinmektedir. Marmar, 2000 yılında, ilk olarak iki-sütür tek tüp invajinasyon tekniğini 19 azospermik hastaya uygulamış, bilateral vazoepididimostomi yapılan olgularda %78 patensi oranı saptarken, bu oran tek taraflı vazoepididimostomi, karşı tarafa vazo-vazostomi yapılanlarda ise %86 idi. Çalışmamızda patensi oranı daha önce rapor edilmiş %50-80 oranından biraz düşük olarak saptandı. Vazoepididimostomi'nin en sık rastlanan nedeni geçirilmiş vazektomi'dir. Bu olgularda öncesinde fertil olmalarına karşın daha sonra obstrüksiyon oluşturulmuştur. Çalışmada erkeklerdeki izole vazoepididimal bağlantı obstrüksiyonunun azosperminin nedeni olamayabileceği öngörülmüştür. Cerrahi öncesinde testiste normal spermatogenezin bulunmasına rağmen, hastaların 20 (%70)'sinde epididimde normal motil sperm saptanmamış, epididimal disfonksiyonun da infertiliteye katkıda bulunabileceği vurgulanmıştır. Çalışmada daha kalın iğnenin kullanılmış olması da daha zayıf sonuçların alınmasına katkıda bulunmuştur. Cerrahi sonrası spermin pozitif olduğu ortalama süre sadece 3.2 ay olup maksimum süre 7 ay idi. Biz bu süreye kadar erkeklerde spermin saptanacağını, ancak daha ileri takibin de iyileşmede etkili olacağını ümit ediyoruz. Uygun takibin olmaması nedeniyle paternite veya canlı doğum oranı değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak, mikrocerrahi rekonstrüksiyonu teknik olarak zor ve eğitim gerektiren bir prosedürdür. İdiopatik obstrüktif azospermi nedeniyle vazo-epididimostomi ya-

pılan hastaların açıklık oranı ilk yılda neredeyse %50'dir. Hatta obstrüksiyonun yeri net olmayan erkeklerde bile ilk seçenek tedavi cerrahi rekonstrüksiyon olarak önerilmelidir.

Çeviri:

¹Op. Dr. Emre Huri, ²Op. Dr. Mustafa Sofikerim

¹Ankara Gölbaşı Hasvak Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

²Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Yaşlı erkekte azalan sperm motilitesine moleküler yaklaşım

Henkel R, Maass G, Schuppe HC, Jung A, Schubert J, Schill WB.

Department of Urology, Friedrich Schiller University, Jena, German Fertil Steril. 2005 Nov;84(5):1430-7

Kadının yaşı ile fertilité yeteneği arasında ilişki vardır. Yaş arttıkça üreme fonksiyonlarında azalma, düşük oranlarında ve oositte kromozomal anormalliklerde artış, implantasyon oranlarında azalma görülmektedir. Ancak erkeklerde üreme fonksiyonlarında ani düşüş görülmesi de 70-80 yaşında çocuk sahibi olmak yaygın değildir. Testiste yapısal bozukluk, Leydig hücrelerinin sayısında ve mitokondrial steroidogeneze olan azalma ile Leydig hücre fonksiyonlarında azalma ve Sex hormon bağlayıcı protein globulinin serum konsantrasyonunda artış rapor edilmektedir. Bazı çalışmacılar yaşlanan erkekte ejakülat hacminde sperm sayısında ve motilitesine azalmayı rapor etmişlerdir. Bazı gruplar ise sperm sayısının arttığını belirtmektedir. De la Rochebrochard ve Thonneau, 40 yaş üzerindeki erkeklerde infertilite riskinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Kidd ve arkadaşları normal sperm morfoloji oranının ve motilitesinin yaş ile birlikte azaldığı, zona free hamster oosite sperm penetrasyon testi, akrozom reaksiyonu akrosin aktivitesinin yaşlı ve genç erkeklerde farklı olmadığını belirtmiştir. Bu çalışmanın amacı yaşlı erkeklerde azalan sperm motilitesinin moleküler mekanizmasını araştırmaktır.

YÖNTEM

Retrospektif ve prospektif olarak düzenlenen çalışma Üniversite Androloji biriminde yapılmıştır. Toplam 2.111 hasta ve donör üzerinde yapılan çalışmada, yaş, sperm sayısı, ejakülat miktarı sperm motilitesi CASA ile (velocity average path, velocity straight line, velocity curvilinear, li-

nearity, and lateral head displacement), normal sperm morfoloji oranı Shorr boya ile anormal olarak mavi boyanan kuyruk oranı, ve total and serbest testosteron, FSH, and LH seviyesi tespit edildi. Seminal sıvıda, kuyruk ve tüm spermde çinko konsantrasyonu atomik absorpsiyon spektrofotometri ile yapıldı.

SONUÇ

Hasta yaşı ile serum testosteron seviyesi ve sperm motilitesi (hızı) arasında negatif korelasyon vardır. Anormal boyanan kuyruk ve kuyruktaki çinko oranı ile yaş arasında pozitif korelasyon vardır. Anormal boyanan kuyruk oranı ile motilite ve sperm hızı arasında negatif korelasyon vardır, kuyruktaki çinko içeriği ile pozitif bir ilişki vardır. Kuyruktaki çinko içeriği ile motilite arasında negatif korelasyon vardır. Testosteron ile sperm motilitesi ve sayısı arasında pozitif ilişki vardır.

TARTIŞMA

Epididimin fonksiyonel olarak testosteron bağımlı olması nedeniyle bizim sonuçlarımız gösteriyor ki, epididimal sperm maturasyonunda yoğun dış fiberlerden çinko-nun çıkarılması yaşlı erkekte azalan sperm motilitesi ile sonuçlanacaktır.

Çeviri:

Gülşen Aktan

İstanbul Tıp Fakültesi Anroloji Bilim Dalı

Luciani-guo hipotezine göre latent aberran otozomal bölgelerin ve infertil non-obstrüktif azoospermi ve kompleks 46,XY t(9;13;14) (p22;q21.2;p13) translokasyonlu matürasyon duraklamasındaki birlikteliği

Eric Scott Sills, Joseph Jinsuk Kim, Michael A Witt, and Gianpiero D Palermo: Non-obstructive azoospermia and maturation arrest with complex translocation 46,XY t(9;13;14)(p22;q21.2;p13) is consistent with the Luciani-Guo hypothesis of latent aberrant autosomal regions and infertility. Cell Chromosome. 2005 Sep 14;4:2.

Çalışmanın amacı 3 otozomunda (9,13 ve 14) anormal kompleks translokasyonu saptanan infertil, sağlıklı kabul edilen erkekte klinik ve histolojik özelliklerin tanımlanması idi.

Y-kromozomundan bağımsız 9, 13 ve/veya 14 kromozom aberasyonlarının ciddi spermatogenik bozulmaya neden olduğunu iddia eden Luciani-Guo hipotezini destekleyen klinik kanıtlar vardır. Testiküler gelişim ve spermatogenezde bu otozomların katkılarının daha karakteristik tanımlanması için ek olarak floresan insitu hibridizasyon ve spesifik kromozom bölgelerinin moleküler analizi gerekmektedir.

Normal popülasyonla karşılaştırıldığında infertil erkekler arasında gözlenen anormal kromozom sıklığı, erkek infertilitesinin gamet gelişimini etkileyen genetik faktördür. SRY, AZF, RBM, DAZ, USP9Y, TSPY, DFFRY de dahil olmak üzere bu genlerin bir çoğu Y kromozomuna lokalize olmuştur. Gamet gelişiminde rol oynayan otozomal genetik indükleyici/regülatörler az anlaşılmasına rağmen WUT1 (kromozom 11), SOX9 (kromozom17) ve DAZLA (kromozom3) gibi spermatogenezde önemli olan genlerin küçük bir kısmı Y kromozomunda lokalize değildir. Hem Luciani hem de Guo spermatogenezde bazı otozomlar için roller önerdiler fakat onların hipotezinin test edilmesinin zor olduğu anlaşıldı. Bu bildiride azoospermi ile ilişkili kromozom 9, 13 ve 14 parçalarını içeren nadir görülen kompleks translokasyonu sunulmuştur.

Burada incelenen olgu bir yıldan fazla başarısız gebelik girişiminden sonra üreme endokrinolojisine konsülte edilen sağlıklı bir Kafkas çiftiydi. Kadın 33 yaşındaydı ve bütün değerlendirmeleri tamamen normaldi. Kocasının semen analizi total azoospermiydi ve bu tekrarlanan analizlerle doğrulanmıştı. Y-kromozom mikrodilesyonu ve mutasyon olmadığı saptandı. Kistik fibrozis testi taraması ne-

gatifti (20 hücre analizi). Serum testosteronu 415 ng/dl ve prolaktini de 6,7 ng/ml olarak normal değerlerde ölçülmüştü. Serum LH ve FSH normal, 20 hücreli periferik kan karyotipi sonucu non-mozaiik 46,XY t(9;13;14) (p22;q21.2;p13) olarak gösteriyordu. Bu hasta evlatlıktı bu yüzden aile öyküsü aydınlatıcı değildi. Biletaral testiküller biyopsiye gidilerek reproduktif ürolojik değerlendirilmeye yapıldı. Spermatik matürasyon duraklamasıyla birlikte Leyding hücre hiperplazinin aynı formu ve peritübüller fibrozis görüldü. Kocasının kromozomal aberasyonunun son derece nadir görüldüğü hakkında çiftte genetik danışma verildi. Testiküler biyopsi ile yeniden elde edilen spermle yapılacak intrasitoplazmik enjeksiyonun anomalili gamet için riski yüksek idi. Bu nedenlere çift ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon donör spermi kullanılarak yapılmasını seçti.

1984'de Luciani ve arkadaşları Y-kromozomu aberasyonu olmadan 13q;14q translokasyona sahip non-obstrüktif azospermi vakası tanımladı. Bundan yola çıkarak normal testiküler gelişim için kromozom 13 ve/veya 14'te belli bölgelerin gerekli olduğu varsayıldı. Daha sonra Guo ve arkadaşlarının >100 infertil erkekte yaptığı çalışmayla otozom aday listesine kromozom 9, 21'i ekledi. Yapılan mayotik çalışmalar gösteriyor ki, düzensiz spermatogenez anormal kromozom sinapslarından kaynaklanabilir, bu yüzden X-Y bivalent formasyonu veya X kromozom inaktivasyonu içeren herhangi bir koşul mayozisde çok kritiktir. Sinapsı olmayan bölgelerin kendileri mayotik hatayı gizleyen spermatositlerin gelişimsel duraklamasını tetikleyebilir. Sadece iki kromozomu etkileyen basit karşılıklı translokasyonların erkek fertilitesinde silici efektlerinden dolayı 3 veya daha fazla kromozomu içeren kompleks translokasyonların gametogenez için şiddetli ve ciddi sonuçlarının olması şaşırtıcı değildir. Her ne kadar

bu hastalarda fertilité sađıansada dođacak çocuktaki genetik hata riski kabul edilemez derecede yüksektir.

Bu kromozom 9,13,14' eren kompleks translokasyon hakkında ilk yayınlanmış vakadır. Her ne kadar spesifik kromozom aberasyonlarının hastalık durumlarıyla ilişkinin ek çalışmalarla desteklenmesi gereksede bu belli kompleks translokasyona sahip hastalar cerrahi olarak el-

de edilen spermin intrastoplazmik sperm injeksiyonunda kullanılabilmesi için spermin genetik olarak anormali olasılığı nedeniyle kötü adaydırlar.

Çeviri:

Dr. Necati Arici

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, roloji AD

Varikoseli olan adolesanlarda sperm DNA fragmentasyonu

Bertolla RP, Cedenho AP, Hassun Filho PA, Lima SB, Ortiz V, Srougi M.
Fertil Steril 85 (3), 625-8, 2006

Bu kontrollü prospektif çalışmada, varikoseli olan adolesanların spermalarında DNA fragmentasyon oranının olmayanlara oranla artmış olup olmadığı araştırılmıştır. Hastalar, klinik tanı almış grade II ve III varikoseli olan, yaşları 15 ile 17 arasında değişen 20 adolesan ve kontrol grubu olarak da varikoseli olmayan 20 adolesandan oluşmuştur.

Sperm çekirdeğindeki DNA fragmentasyon oranları, COMET yöntemiyle çalışılmış ve hastalar derece I (DNA fragmentasyonu yok), derece II (az DNA fragmentasyonu), derece III (anlamlı DNA fragmentasyonu) ve derece IV (şiddetli DNA fragmentasyonu) olacak şekilde 4 gruba ayrılarak analiz edilmişlerdir.

Çalışma sonucunda, varikoseli olan ve olmayan adolesanlar arasında semen analiz sonuçları, yaş ve sağ testis hacimleri arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Varikoseli olmayan grupta, olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde sol testis hacimleri yüksek bulunmuştur ($p=0.014$). Varikoseli olmayan adolesanlarda fragmente olmamış DNA (derece I) taşıyan sperm yüzdesi yüksek olarak bulunurken ($p<0.0001$), varikoselli grupta yüksek bir yüzdede derece III ve derece IV DNA fragmentasyon

oranları bulunmuştur ($p=0.0003$, $p<0.0001$).

Semen analizleri her iki grupta da farklılık göstermesine rağmen, varikoseli olan adolesanlarda sperm DNA fragmentasyonu artış göstermektedir. Bu hastalarda iki olası mekanizma DNA fragmentasyon artışına neden olabilir; apoptoz ve oksidatif stres. Çalışma, klasik semen analizinde sperm kalitesinde değişiklik olmadığı halde sperm çekirdeğinde DNA fragmentasyonu olabileceğini ortaya koymaktadır. DNA fragmentasyonunun infertiliteyle yakından ilişkili olması nedeniyle infertil hastalarda standart semen analiz yöntemine ilave olarak DNA stabilitesinin gösterilmesi önemlidir. Varikosel, sperm özelliklerinde (motilite, konsantrasyon ve morfoloji) zamanla bozulmaya sebep olurken, DNA fragmentasyonu daha erken yaşlarda gelişmektedir. Buna dayanarak, adolesan hastalarda DNA fragmentasyonunun değerlendirilmesi, tedavi seçeneklerine karar vermede önemli bir faktör olarak kullanılabilir.

Çeviri:

Dr. Halit Talas

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Adolesan varikoselde grade ve testiküler hipotrofi arasında korelasyon yoktur

Alukal JP, Zurakowski D, Atala A, Bauer SB
J. Urol, 2005 Dec; 174(6): 2367-70

Testiküler hipotrofi adolesan varikoselli hastalarda en çok kabul edilen cerrahi endikasyondur. Daha önce yapılan birçok çalışmada varikosel derecesi ve testiküler hipotrofi arasında ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar retrospektif olarak varikosel nedeniyle tedavi edilmiş 168 hastayı incelemişlerdir. Hastaların ortalama yaşı 14.9 olarak bulunmuştur. Hastalar fizik muayene ile değerlendirilmiş ve skrotal ultrason ile testis volumleri ölçülmüştür. Bilateral testisler arasındaki hacim farkı Etkilenmemiş Testis Boyutu--Etkilenmiş Testis Boyutu / Etkilenmiş Testis Boyutu x 100 formülü ile hesaplanmıştır. Testiküler hacim farkları %10'un altı, %10-20 arası, %20'nin üstü olarak kategorize edilmiştir. Bilateral varikoseli ve tek testisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır. Testiküler hacim farkları varikosel dereceleri ile karşılaştırılmıştır.

Hastaların 26'sı (%15) Grade 1, 61'i (%36) Grade 2, ve 81'i (%48) Grade 3 Varikosel olarak sınıflandırılmıştır. Grade 1 varikoselli hastalar ve hacim farkları 18 ± 15 , Grade 2 varikoselli hastalar için hacim farkları 25 ± 20 , Grade 3 varikoselli hastalar için ise 19 ± 14 olarak belirlenmiştir. Benferoni karşılaştırması ile gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Bundan farklı olarak hastalar 15 yaş baz alınarak 15 yaşın altı ve üstü olmak üzere 2 gruba ay-

rılmıştır. Doksaniki hasta 15 yaşından küçük, 76 hasta ise 15 yaşından büyük gruba girmiştir. Varikosel dereceleri sırasıyla 15 yaşından küçüklerde %20, %32 ve %48 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında hacim açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Onbeş yaşından büyük olan grupta varikosel dereceleri sırasıyla %11, %42 ve %47 olarak belirlenmiştir. Önceki grupta olduğu gibi bu grupta da hacim açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Hastalar hacim değişimlerine göre incelendiğinde hacim değişimi olarak 3 kategoride de grade değerleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Daha önce ki birçok çalışmada varikosel derecesi ve testiküler hipotrofi arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmanın sınırlayıcı özelliği Grade 1 hastaların sayıca azlığı olarak kabul edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışma varikosel derecesi ve testiküler hipotrofinin bağımsız değişkenler olduğunu göstermiştir.

Çeviri:

Dr. Evren Süer, Dr Tarkan Soygür

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi BD

Ketotifen açıklanamayan infertilite ve lökositospermili erkeklerde sperm motilitesini ve morfolojisini düzeltir

Olivia O, Multigner L
Fertil Steril. 85(1):240-243,2006

Lökositlerin semende immün yanıtın sağlanması ve anormal sperm hücrelerinin yok edilmesinde önemli görevleri vardır. WHO kriterlerine göre lökositospermi demek için WBC konsantrasyonu semende $>1 \times 10^6/\text{ml}$ olması gereklidir. Lökositospermi aktif veya geçirilmiş genital yol enfeksiyonu, aksesuar bez patolojileri, testiküler travma ve spinal kord hasarında görülebilir. Yüksek lökosit sayısının inflamatuvar olaya yönelik olarak lokal immünglobulin üretimi ile yanıt verdiği düşünülür.

Lökositosperminin sperm fonksiyonu ve fertilitate etkisi tam açıklanamamıştır. Bazı araştırmacılar lökositospermi durumunda sperm hasarı olmadığını savunurken, bir kısım araştırmacı düşük sperm kalitesine neden olduğunu savunmaktadır. Lökositospermisi olan erkeklerde düşük sperm sayısı, bozulmuş sperm motilitesi, anormal sperm hücre konsantrasyonu artışı ve spesifik sperm morfolojisi defektleri rapor edilmiştir. Sonuç olarak, kontrollü çalışmalar sonucunda lökositosperminin erkek infertilitesinde önemli bir bozucu faktör olduğu rapor edilmiştir.

Lökositosperminin, sperm fonksiyonlarını nasıl etkilediği tam anlaşılamamıştır. Lökositler, özellikle lenfoid hücreler, kimyasal, fiziksel ve biyolojik uyarı sonucu aktive olurlar. İnflamatuvar yanıt ve sellüler reaksiyonlara cevap olarak salgılanan antijenler, süperoksitler, kompleman proteinleri, nöropeptitler ve lipoproteinler hücre degradasyonuna sebep olur. Lökosit aktivasyonu sonrası, histamin, bazı sitokinler, kemokinler gibi inflamatuvar mediatörler salınır. Bu inflamatuvar mediatörler sperm hücrelerinde hasar, sperm motilitesinde azalma, akrozomal reaksiyon inhibisyonu, oksidatif stres veya sperm DNA hasarı yapar.

Lökositospermi tedavisi için antibiyotikler denenmiş ama başarılı sonuçlar alınamamıştır. Bu çalışmada antihistaminik etkili bir mast hücre stabilizatörü olan ketotifenin lökositospermisi mevcut erkeklerde kullanım sonuçlarına bakıldı. Ketotifenin, lökosit degranülasyonunu önlemesi ve histamin salınımını engellemesi, lökosit sayısını azalt-

ması ve seminal parametrelerde düzeltme yapıcı özelliklerinden faydalanılması amaçlandı. 49'u primer infertil olmak üzere 55 infertil erkek çalışmaya alındı. Çalışmaya alınma kriterleri 1 ay arayla yapılan 2 semen örneğinde lökositosperminin olması, aktif seminal enfeksiyonun olmaması ve bakteri kültüründe üreme olmaması idi. Ayrıca, endokrinopatiler ve kadın infertilite faktörleri de sorgulandı. Hastaların ortalama yaşı 32 (22-47), ortalama infertilite süresi 2 yıl (1-7) idi. 13 hastada (%23.6) sperm konsantrasyonu $<20.10^6/\text{ml}$, 36 hastada (%65.4) motil sperm oranı $<\%50$ ve 15 hastada (%27.2) normal sperm morfolojisi oranı $<\%30$ idi. Sperm morfoloji, sitoloji ve lökosit tespiti için may-grun, wald-giemsa boyaları kullanıldı. Ketotifen, 12 hafta boyunca 2 mg/gün dozda verildi. Semen örnekleri 4., 8. ve 16. haftada alındı. 6 aylık süredeki hamilelikler de kaydedildi.

Tedavi sırasında veya sonrasında semen volumü ve sperm konsantrasyonunda anlamlı bir fark görülmedi. Lökosit konsantrasyonu 4 haftalık tedavi ile dramatik bir düşüş gösterdi. Bu düşüş tüm tedavi süresince ve tedavi sonrası 4 haftalık dönemde devam etti. Sperm motilitesi de benzer şekilde 4 haftada arttı ve bu artış eğilimi tedavi sonrasında da devam etti. Tedavi öncesi %42 olan motilite tedavi sonrası %51 oldu ($p<0.02$). Morfolojik olarak normal sperm hücre sayısı ilk 4 haftada hafif arttı ve 8 hafta sonunda bu artış anlamlı olarak devam etti. Tedavi öncesi %35 olan normal sperm morfolojisi oranı tedavi bitiminde %43 oldu ($p<0.02$). Toplam 16 hamilelik (%29.1) saptandı.

Ketotifen, genelde erkek üreme sisteminde bulunan histamin-1 reseptörünü bloke eder ve histaminin inflamatuvar etkilerini ortadan kaldırır. Ketotifen, aynı zamanda, mast hücre degradasyonu ve genel olarak inflamatuvar mediatörlerin salınımını da engeller. Lökositler ile sperm hücrelerinin birbirini etkilemesi sperm yapısına ve sperm yüzeyinin immünolojik durumuna bağlıdır. İnflamatuvar durumun azaltılmasının semen kalitesine etkisinin meka-

nizması çok iyi bilinmektedir.

Ketotifen yıllar önce idiopatik oligozoospermi ve astenozoospermi tedavisinde kullanılmış ve sperm sayısı ve motilitesinde küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Fexofenadine (antihistaminik-mast hücre stabilizatörü) idiopatik oligozoospermisi veya azoospermisi bulunan; testiküler biyopside mast hücresi saptanan infertil erkeklerin tedavisinde kullanılmış ancak faydalı bulunmamıştır.

Ketotifenin bu çalışmada sağladığı umut verici sonuçların desteklenmesi için çift kör ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Op. Dr. Murat Çakan, Araş. Gör. Murat Topçuoğlu
SB Ankara Yıldırım Beyazıt Araştırma ve Eğitim
Hastanesi 2. Üroloji Kliniği

İnfertil erkeklerde melatonin hormon profili

Awad H, Halawa F, Mostafa T, Atta H.
Int J Androl. 2006 Jun;29(3):409-13.

Pineal bez ve salgısı olan melatonin üzerinde son yıllarda birçok çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda melatoninin endokrin dokuların yanında endokrin olmayan dokulara da etkisi olduğu ortaya konulmuştur. Melatonin güçlü bir antioksidandır. Bu antioksidan etki hem doğrudan hem de dolaylı olarak (birtakım antioksidan enzimleri aktive ederek) oluşmaktadır. Melatoninin erkeklerde üreme döngüsüne etkisi olduğu gösterilmiştir. Serum ve semen melatonin seviyeleri ile sperm hareketliliği arasında tartışmalı noktaların bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı fertil ve infertil erkeklerde serum ve semen melatonin, prolaktin, testosteron ve FSH seviyeleriyle sperm parametreleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Çalışmaya alınan hastalar (n=20) normospermik fertil (kontrol), oligoastozoospermi (OA), OA+lökositospermi, OA+varikozel, non-obstrüktif azospermi (NOA) +yüksek serum FSH, NOA+normal serum FSH olmak üzere 6 grupta değerlendirilmiştir. Semen analizi Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre yapılmıştır. Serum ve semende melatonin, prolaktin, testosteron ve FSH düzeyleri tayin edilmiştir. Gruplararası karşılaştırmalarda Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test kullanılmış ve Pearson korelasyon çalışması 0.01 seviyesinde anlamlı kabul edilmiştir.

Serum ve semen melatonin seviyesi infertil grubun her birinde fertil gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Serum ve semen melatonin seviyesi hareketli sperm yüzdesiyle pozitif korelasyon gösterirken, sperm sayı ve anormal yapılı sperm arasında korelasyon bulunmadı. Serum melatonin seviyesi seminal melatonin ve serum prolaktin seviyesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Diğer taraftan, serum FSH ve testosteron ile seminal ve serum melatonin seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı.

Bu çalışmanın aksine; literatürde semen melatonin seviyesini fertil erkeklerde daha düşük saptayan yine fertil ve infertil gruplar arasında fark bulamayan çalışmalar bulunmaktadır. Luboshitzky ise serum melatonin seviyesini normal erkeklerde semendekinden daha yüksek saptamıştır.

Yine aynı çalışmada semen parametreleriyle kan ve semen hormonları arasında bir ilişki gösterilememiştir. Melatonin güçlü bir antioksidan olup bu etkisi onun hücreli bariyerleri geçerek tüm hücreli elemanlara geçebilme kapasitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Lewis yaptığı çalışmada infertil erkeklerde özellikle sperm hareketi kötü olanlarda, semen antioksidan kapasitesinin fertil erkeklerden düşük olduğunu saptamıştır. Daha önce yapılmış çalışmalarda varikozel ve lökositospermisi olan infertil erkeklerde semende serbest oksijen radikallerinin fertillere göre artmış olduğu gösterilmiştir. Gavella ise semendeki melatoninin fizyolojik konsantrasyonlarda nanomolar seviyesinde olduğu ve bunun da invivo ortamda antioksidan gücünün sınırlı olacağını göstermiştir.

Bu çalışmada serum ve semendeki melatonin seviyesi bulguları literatürdeki birçok çalışma ile uyum gösterirken çok az bir kısmı ile çelişmektedir.

Serum yada semen melatonin seviyesi ile farklı sperm parametreleri arasında ilişki tartışmalı diğer bir konudur. Bu çalışmada sperm hareketleriyle melatonin arasında pozitif korelasyon bulunmuş olmasına rağmen, literatürde negatif korelasyon ve korelasyonun bulunmadığını gösteren yayınlar mevcuttur.

Bu çalışma ve literatürdeki birçok çalışmada serum melatonin seviyesi prolaktin ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bu melatoninin dopamin salgısını inhibe edici etkisinden kaynaklandığı gösterilmiştir. Serum ve semen melatonin düzeyinin, serum FSH ve testosteron seviyesiyle korelasyonu saptanamamıştır.

Bu veriler ışığında melatoninin erkeklerde üremenin nöroendokrin döngüsünde düzenleyici olarak etki gösterebildiği ayrıca azalmış seminal melatonin seviyesinin infertil semen parametreleri ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Gonadotropin düzenleyici testiküler helikaz (GRTH) geninin tek nükleotid polimorfizmleri ile bozulmuş insan spermatogenezi arasındaki olası bağlantı

Zhoucun A, Zhang S, Yang Y, Ma Y, Lin L, Zhang W.
Hum Reprod 21;(3), 755-759, 2005.

İnfertil çiftlerin %50'sinde erkek infertilitesi söz konusudur. Genellikle genetik değişimler sonucu ortaya çıktığı varsayılan erkek infertilitesine anlamlı oranlarda idiopatik azoospermi ya da şiddetli oligozoospermi eşlik eder. Son yıllarda birçok genetik faktörün ki bunlar bazı sayısal ve yapısal kromozomal anomaliler, Y-kromozom mikrodelsiyonları, bilinen bazı spermatogenezle ilgili gen mutasyonları olup bozulmuş spermatogeneze neden oldukları bildirilmiştir. Ancak bu genetik değişimler olguların yaklaşık %15'nin bozulmuş spermatogenezini açıklamakla birlikte genetik sebeplerin büyük bölümü belirlenememiş gen mutasyonlarıdır.

Gonadotropin düzenleyici testiküler RNA helikaz (GRTH) DEAD-box (Asp-Glu-Ala-Asp) RNA helikaz protein ailesine dahildir. Bu ailenin üyeleri, transkripsiyon, nükleer transkripsiyon ve pre-mRNA oluşumu gibi RNA fonksiyonlarında düzenleyici rol oynarlar. GRTH testis spesifik bir RNA helikaz olup spermatogenezin tamamlanması için gereklidir. Ayrıca faredede bozulmuş spermatogenezin patogeneziyle ilişkilidir. Bu nedenle insan GRTH geninin, bozulmuş insan spermatogenezinde önemli bir rol oynadığı kabul edilmiştir. Bu hipotezi test etmek için GRTH gen varyasyonları ile bozulmuş spermatogenez arasındaki olası bağlantı bu çalışmada araştırıldı.

Olgu grubunu 25 ile 38 yaş arasındaki 228 idiopatik oligozoospermili infertil erkek ve 119 şiddetli oligozoospermili (semen sayısı <5x10⁶/ml) infertil erkek oluşturmuştur. Bu olgularda diğer organik ve testis kaynaklı infertilite sebepleri, yapısal ve sayısal kromozom anomalileri, Y kromozomunda AZF bölgesi mikrodelsiyonları ekarte edilmiştir. Kontrol grubunu ise 26-40 yaş arasındaki reproduktif yarımsız 1 çocuğa sahip, normal spermatogenez parametreleri ve sperm sayısı olan 201 fertil erkek

oluşturmuştur.

GRTH geninin total 12 ekson ve komşu intron /ekson sınırındaki mutasyon taraması, denatürasyon yüksek performans likit kromatografi (DHPLC) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir ve DNA sekanslama ile doğrulanmıştır.

Dört adet tek nükleotid polimorfizmi (SNP) bulunmuştur. Bunlar; İntron 6 da artı 55. pozisyonundaki G→T değişimi (IVS6+55G→T), İntron 8 de artı 10. pozisyonundaki A→C değişimi (IVS8+10A→C), ekson 10 da cDNA sekansında pozisyon 852 de C→T değişimi (c.852C→T) ve ekson 11 de cDNA sekansında pozisyon 927 de G→A değişimi (c.927G→A) dır. c.825C→T ve c.927G→A değişimleri kodlanma bölgesinde olup GRTH genin aminoasit sırasını değiştirmemişlerdir. IVS8+10 A→C ve c.927G→A değişimleri ilk. kez bildirilmişlerdir.

Kontrol grubu ve olgular arasında polimorfik IVS6+55G→T ve c.825C→T lokusları için polimorfizm frekansları açısından anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Bununla birlikte bu iki lokus ve bozulmuş spermatogenez ile anlamlı haplotip bağlantısı bulunmuştur.

Bu çalışma azoospermi ve şiddetli oligozoospermili infertil erkeklerde GRTH geni mutasyon analizi yapılan ilk çalışmadır. Sonuçlar GRTH genindeki IVS6+55G→T ve c.852C→T tek nükleotid değişimlerinin azoospermi veya şiddetli oligozoospermili erkek infertilitesi ile bağlantısının olabileceğini göstermiştir. Araştırma, GRTH genindeki varyasyonlarının insanda bozulmuş spermatogeneze yatkınlık göstermesine katkıda bulunabileceğine işaret etmektedir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Beyhan Durak

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD

Sperm DNA hasarının ICSI sonrası embriyo kalitesi üzerine olumsuz etkisi

Armand Zini, James Meriano, Karim Kader, Keith Jarvi, Carl A. Laskin ve Kenneth Cadesky
Hum Reprod, Vol 20, No.12 pp. 3476-3480, 2005

Sperm DNA hasarının infertil erkeklerde yaygın olduğu ve üreme potansiyelini, intrauterin inseminasyon başa-rısı ve IVF/ICSI sonrası fertilizasyon oranlarını olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir. Denatüre DNA'ya (DD) ve fragmente DNA'ya (DF) sahip sperm oranını infertil erkeklerde sırasıyla %25 ve %28, fertil erkeklerde ise %10 ve %13 olarak bildirilmiştir. DD'li sperm oranının yüksek olduğu çiftlerde (>%30) doğal üreme potansiyelinin azaldığı ve çiftlerin ancak %10'luk az bir grubunun bir yıl içinde çocuk sahibi olabildiği gösterilmiştir. Ayrıca düşükle sonlanan doğal gebeliklerde diğer çiftlere göre sperm DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiştir. IVF ve ICSI sonrası fertilizasyon oranlarının ise sperm DNA hasarından etkilendiği yani DNA hasarlı spermelerde pronükleus oluşturabileceği gösterilmiştir. Diğer taraftan DNA hasarının IVF ve ICSI sonrası gebelik oranlarını olumsuz olarak etkilediği gösterilmiş fakat gebeliğin oluşmadığı bir sınır değer tam olarak belirlenememiştir. Yapılan diğer bir çalışmada, DNA hasarının embriyo gelişimini olumsuz olarak etkileyebileceği ileri sürülmüştür.

Bu çalışma, sperm DNA denatürasyonu ve ICSI sonrası parametreler arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla dizayn edilmiştir. Sperm DD analizi, Akridin-oranj ile işlem görmüş spermelerin flow-sitometrik analizi ile belirlenmiş ve sonuç DD'li sperm yüzdesi olarak ifade edilmiştir. ICSI uygulanan ve ejakülat kullanılan 40 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Ejakülatlar, ICSI uygulamasından 1-2 hafta önce DNA denatürasyonu açısından incelenmiştir. Çiftler sperm DD sonuçlarına göre alt gruplara ayrılmıştır. Birinci grup: %0-15, 2. grup: >%15-30 ve 3. grup: >%30 olarak sınıflandırılmıştır. Parametreler arasındaki ilişkileri belirlemek için SPSS programı kullanılmış ve P=0.05 değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışma 60 çift ile yapılmıştır. Birinci gruba 23 çift, 2. gruba 26 çift ve 3. gruba da 11 çift dahil edilmiştir. Maternal yaş, E2 seviyeleri, hCG injeksiyonu günü, ortalama sperm sayısı, motilite ve morfolojisi, oosit matürasyonu,

fertilizasyon ve 3. gün embriyo gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Gebelik oranları da tüm gruplarda benzer bulunmuştur. Üçüncü grupta spontan gebelik kaybına eğilimin artmış olduğu gözlenmiştir (p=0.5). Beş spontan abortusun tümü geç ilk trimestirda görülmüştür. Üçüncü gruba ait embriyolarda, diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek multinükleasyon gözlemlenmiştir.

Multinükleasyonun, sperm DNA hasarı belirlenen kişilerde artmış olarak gözlemlenmesi sperm DNA hasarının embriyo kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceğini göstermektedir. ICSI embriyolarında multinükleasyon oranının %15-35 olarak görüldüğü ve embriyo fragmentasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada belirlenen fertilizasyon ve embriyo gelişiminin DNA hasarına bağlı olarak değişmediği bulgusu ise embriyonik genomun ikinci hücre bölünmesine kadar aktive olmamasından kaynaklanmaktadır.

Gruplar arasında gebelik oranları açısından bir fark gözlemlenmemesi ise morfolojik olarak düzgün spermelerin seçilip enjekte edilmesi ve kaliteli embriyoların seçilerek transfer edilmesine bağlı olabilir.

Sonuç olarak yüksek oranda sperm DNA hasarı görülse bile fertilizasyon gerçekleşip embriyo gelişebilmekte ve gebelik oluşabilmektedir fakat DNA replikasyonu sırasında yaşanan problemler çocukta, de novo mutasyonlara neden olabilmektedir. ICSI sırasında tüm doğal seçim yöntemleri ekarte edilip spermeler rasgele seçildikleri için sperm DNA bütünlüğü ICSI uygulamalarında önemli bir parametre olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmanın bulgularına dayanarak spermden belirlenen DNA hasarının fertilizasyon ve gebelik oranlarını etkilemesine rağmen embriyo kalitesi ve spontan gebelik kaybı ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmaktadır.

Çeviri:

Bio. Seda Yılmaz, MSc.

Ferticenter İstanbul Tüp Bebek Merkezi

Prof. Dr. Talat Yurdakul



Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Talat Yurdakul 1960 yılında Yozgat'ta doğdu. İlk ve orta öğrenimini Ankara'da tamamladı. Ankara Bahçelievler Cumhuriyet Lise'sinden 1977 yılında mezun oldu. Aynı yıl başladığı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 1983 yılında bitirdi. Zorunlu hizmetini 1983-85 yılları arasında İstanbul SSK Kadıköy Dispanseri ve Göztepe Hastane'sinde yaptı. Sağlık bakanlığının 1984 yılında açtığı tıpta uzmanlık sınavını Üroloji dalında birincilikle kazanarak Türkiye Yüksek İhtisas Hastane'si Üroloji Kliniği'nde ihtisasına başladı. Bir yıl sonra Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin açmış olduğu sınavı kazanarak Üroloji anabilim dalında ihtisasına devam etti. 1990 yılında Üroloji ihtisasını tamamlayarak 1993 yılına kadar klinikte uzman olarak çalıştı. Aynı yıl Selçuk Üniversite'si Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'ne yardımcı doçent olarak atandı. 1994 yılında Üroloji doçenti oldu.

1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri'ne giderek önce Cleveland Klinik'te 3 ay süre ile gözlemci olarak bulundu. Daha sonra Pittsburgh Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde 11 ay süre ile Androloji Fellow'u olarak çalıştı. Pittsburgh Mercy Hospital'da altı ay süreli mikrocerrahi eğitimini tamamlayarak sertifika aldı.

1997'de yurda dönerek çalışmalarını Selçuk Üniversitesi'nde sürdürdü. Ağırlıklı erkek infertilitesi üzerinde klinik olarak çalışan Dr. Yurdakul azospermik hastalardan mikrocerrahi kullanarak sperm elde etme konusunda çok sayıda vaka yaparak tecrübesini arttırdı. Mikrocerrahi ile varikosel onarımı, ejakulator kanal obstrüksiyonunun transüretal rezeksiyonu, vazovazostomi gibi infertilite ile ameliyatların kliniğinde rutin olarak yapılabilmesini sağladı. Değişik androloji ve Üroloji toplantılarında deneyimlerini meslektaşları ile paylaştı. Selçuk Üniversitesi'nde Tüp Bebek Merkezi'nin kurulması ile ilgili çalışmalara katıldı. Kuruluşundan bu yana merkezin çalışmalarında aktif olarak rol aldı.

Özellikle çalıştığı bölgede obstrüktif azospermilerin tanısında yetersiz kalınarak hastaların gereksiz cerrahi müdahalelere ve hormonal tedavilere maruz kaldığını müşahade etti. Bu konu Üroloji asistan eğitiminde infertil erkeğin değerlendirilmesi ile ilgili hassasiyetini arttırdı.

Boş zaman uğraşları arasında briç ve tenis oynamak bulunmaktadır. Yurtiçinde ve yurtdışında yayınlanmış çok sayıda bilimsel yayını bulunan Dr. Yurdakul, evli ve iki çocuk babasıdır.

Hipertansif kadınlarda cinsel yaşam

Arş. Gör. Dr.Esma Demirezen

İ. Ü. Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı

Bu derlemenin amacı, toplumun önemli bir bölümünü etkileyen hipertansiyonun cinsel yaşam üzerindeki etkisini kadın cinsel sağlığı açısından vurgulamak, konuyla ilgili mevcut verileri inceleyerek hipertansif kadınlarda cinsel sağlığın değerlendirilmesinin önemine dikkati çekmektir.

Hipertansiyon, gelişmiş ve gelişmekte olan birçok ülkeyi etkileyen bir epidemi olarak tanımlanmaktadır. Türkiye’de erkeklerin %43’ü, kadınların %56’sı olmak üzere, toplam 16.3 milyon yetişkin hipertansiftir (1). Bu verilere göre Türkiye’de toplumun yaklaşık 1/3’ünün hipertansif olduğu ve Türk erişkinleri arasında insidansın giderek arttığı söylenebilir (2). Diğer ülkelere ait oranlar ise Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) %28, Kanada’da %27, İsveç ve İtalya’da %38, İngiltere’de %42, İspanya’da %47, Almanya’da ise %55’dir (3). Yüksek prevelans, kardiyovasküler morbidite ve mortalite etkisinden dolayı hipertansiyon önemli bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmaktadır (4).

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu ise vasküler, nörojenik, hormonal, müsküler ve farmakolojik yönü olan multi faktöryel bir durumdur (5). Kadınlarda cinsel sorunlar isteksizlik, uyarılma problemleri, disparoni, vajinismus ve orgazmik disfonksiyon gibi problemleri kapsamakta ve kadınların %75’i yaşamlarının her hangi bir döneminde cinsel sorunlarla karşı karşıya kalmaktadırlar (6). Vasküler, müsküler ve farmakojenik etkileri nedeniyle hipertansiyon ve hastalığın yönetiminde kullanılan antihipertansif ilaçlar pelvik bölge ve cinsel organların yapı ve fonksiyonunu önemli ölçüde etkilemektedir. Bunun sonucunda, pelvik bölge kan akımının azalması ile kadın ve erkekte cinsel fonksiyona ilişkin sorunlar daha sık görülebilmektedir. Bu problemler arasında kadınlarda, klitoral ve vajinal damar yapısında değişimler, pelvik bölgedeki kan akımında azalma, vajinal duvar ve klitoral düz kasların incilmesi ve buna bağlı kuruluk gelişebilmektedir. Bu durum kadında cinsel ilişkide ağrı duyma, orgazm olamama ve uyarılma aşamasının olumsuz etkilenmesine bağlı olarak cinsel is-

teksizlik gibi sorunlara neden olmaktadır. Erkeklerde ise, penis kan akımının azalması ile sertleşmeyi sağlama ve sürdürmede güçlük, cinsel isteksizlik ve boşalma sorunları gelişmektedir. Bununla birlikte hipertansiyonun yönetiminde kullanılan tiazid grubu diüretikler, betablokerler gibi antihipertansifler de cinsel fonksiyonu etkileyebilmektedir (4,6-11).

Hipertansiyonun kadın ve erkek popülasyonunda majör sağlık sorunu olmasına karşın hipertansiyonun cinsel fonksiyon üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar günümüzde önemli ölçüde erkekleri kapsamaktadır (7,11,12). Bazı çalışmalarda hipertansif kadın ve erkeklerde cinsel fonksiyona ilişkin bazı önemli bulgular sağlanmıştır. Buna göre uzunlamasına yürütülen The Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) çalışmasında (13) başlangıçta erkeklerin %14.4’ü, kadınların %4.9’unda cinsel sorun bildirilmiştir. Buna göre erkeklerin %12.2’si ereksiyon sağlama /sürdürmede güçlük, kadınların ise %2’si ise orgazm olma konusunda sorun yaşamaktaydı. İki yıllık izlem sürecinde erkeklerde ereksiyon probleminin alınan antihipertansif ilaç grubuna bağlı olarak %9.5’den %14.7’ye yükseldiği belirlenmiştir. Buna göre plasebo alan gruba göre chlorthalidone alan grupta ereksiyon problemi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak 48’nci ayda tedavi grupları arasında benzerlikler bulunmuştur. Buna karşın kadınlarda antihipertansif ilaç gruplarına göre cinsel sorun oranı tüm gruplarda düşük bulunmuştur. Hannon ve arkadaşlarının (2002) Fransa’da yürüttükleri bir çalışmada (14) ise hipertansif bireylerin %38’inde cinsel sorunlar belirlenirken bu oran erkeklerde (%49) kadınlara (%18) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Sadece erkek hipertansifleri kapsayan bazı çalışmalardan geniş kapsamlı MMAS (Massachusetts Male Aging Study) çalışmasında (15) ise empotans ve kalp hastalıkları, diyabet, öfke indeksi ve hipertansiyon ile doğrudan bir ilişki belirlenmiştir. Bu kapsamda erektil disfonksiyon, diyabet veya kalp hastalığı olmayan 40 - 70 yaş arası 513

erkek 1987/9–1995/7 arasında izlenmiş ve yapılan son değerlendirmede kilolu olma, sigara içme erektil disfonksiyon ile ilişkili bulunurken, hipertansiyon ve erektil disfonksiyon arasında daha zayıf bir ilişki bulunmuştur. Almanya'da yürütülen Cologne Male Survey çalışmasında (16), diyabetiklerde 3.95 kat, hipertansiflerde ise 1.58 kat daha fazla erektil disfonksiyon tanımlanmıştır. Benzer şekilde Health Professional Follow up çalışmasında (17) da erektil disfonksiyon ile değiştirilebilir bazı sağlık davranışları, komorbid durumlar, risk faktörleri ve erektil disfonksiyon arasındaki ilişkiye dikkat çekilmektedir. Buna göre diyabetiklerde 1.5 kat ve hipertansiflerde 1.3 kat daha fazla erektil disfonksiyon tanımlanmıştır. İspanya'da yapılan bir çalışmada (18) hipertansif erkeklerde erektil disfonksiyon 1.58 kat daha fazla bulunmuştur. Akkuş, Kadioğlu, Esen ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada (19) ise erektil disfonksiyon riski kardiyak hastalarda 1.39 kat, diyabetiklerde 2.65 kat ve hipertansiflerde ise 1.77 kat daha fazla bulunmuştur.

Kadın hipertansiflere ilişkin mevcut sayılı veriler arasında, Okehialam ve Obeka (2006) Nijerya'da yaptıkları çalışmalarında (20) hipertansif kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğunun kontrol grubu ve tedavi öncesi gruba göre daha fazla olduğunu belirlemişlerdir. Buna göre yeni tanı hipertansiflerin %13.6'sında, tedavi altındaki hipertansiflerin %17.2'sinde ve hipertansif olmayan kontrol grubunun ise %4.7'sinde cinsel fonksiyon bozukluğu tanımlanmıştır. Duncan ve arkadaşları tedavi altında olan ve olmayan hipertansifleri ve sağlık kontrol grubunu kapsayan vaka kontrol çalışmalarında hipertansiflerin sağlıklı gruba

göre lubrikasyon ve orgazma ulaşmada daha fazla sorun yaşadıkları belirlenmiştir (12). Burchardt ve arkadaşları (6) ise hipertansif kadınlarda cinsel aktivite, davranış, disfonksiyon ve memnuniyet düzeyini inceledikleri çalışmalarında, kadınların %42.6'sında cinsel problem belirlemiş, kadınların 3.9 ± 1.2 yıldır cinsel problem yaşadıkları ve hiçbirinin bu konuda tedavi almadıkları belirlemişlerdir. Aynı çalışmada, kadınların %24.2'si cinsel aktivitenin kendileri için çok önemli olduğunu, %30.6'sı önemli olduğunu, 19.4'ü fark etmediğini, %11.3'ü önemsiz olduğunu, %14.5'i ise hiç önemli olmadığını belirtmiş olup %29.7'si ise anksiyete ve cinsel aktiviteden çekinme, %29.3'ü ise cinsel aktiviteden memnuniyetsizlik bildirmişlerdir. Ülkemizde ise, kadın cinsel sağlığına ilişkin çalışmalar artmasına karşın, hipertansif kadınlarda cinsel fonksiyona ilişkin çalışmalar henüz sınırlıdır. Argun ve arkadaşları (21) tarafından yapılan ve hipertansiyonlu kadınlarda cinsel disfonksiyonun incelendiği bir çalışmada, kadınların %41.8'inde tedavi edilmemiş cinsel disfonksiyon belirlenmiş, %74.6'sında bu durumun 5 yıldan fazla süredir devam ettiği, %55.2'si cinselliği önemseydiği ve sadece %6'sının cinsel aktiviteyi başlattığı belirtilmiştir.

Özetle, konuyla ilgili veriler yurt dışında ve ülkemizde oldukça sınırlıdır. Ancak bu sınırlı veriler dahi, cinsel fonksiyon bozukluğunun hipertansif kadınlarda önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Ülkemizde kadın popülasyonunun yarısından fazlasının hipertansif olduğu dikkate alındığında, rutin izlem kapsamında hipertansif kadınlarda cinsel fonksiyonun değerlendirilmesi ve kadınların uygun birimlere yönlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar:

1. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey, *Atherosclerosis*, 2001, 156, 1-10.
2. Koylan N. Diyabet, Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Risk, 2004, 1:2, 29 - 34.
3. Maier KW, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M. Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States, *Hypertension* 2004, 43:10-17.
4. Düsing R. Sexual dysfunction in male patients with hypertension, Influence of antihypertensive drugs, *Drugs* 2005, 65:6, 773-786.
5. Berman J. Etiology and management of female sexual dysfunction, *Urology Times*, 2004, ABI/ INFORM Trade & Industry, p.3.
6. Burchardt M, Burchardt T, Anastasiadis AG, Kiss AJ, Baer L, Pawar RV, Taille AL, Shabsigh A, Ghafar MA, Shabsigh R. Sexual dysfunction is common and overlooked in female patients with Hypertension, *Journal of Sex & Marital Therapy*, 2002, 28, 17-26.
7. Duncan LE, Lewis C, Jenkins, and Thomas A. Pearson. Does hypertension and its pharmacotherapy affect the quality of sexual function in women, 2000, *American Journal of Hypertension*, 13(6), 640-647.
8. Ferrario CM, Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension : implications for therapy, *J. Clin Hypertens (Greenwich)* 2002, 4 (6): 424-32.
9. Kadioğlu A, Usta MF, Cangüven O, Semerci B, Aşçı R, Yaman Ö, Orhan I, Çayan S. Seksüel Tıp (Erkek ve Kadında Seksüel Fonksiyon Bozuklukları, (Eds.) Lue TF ve ark., Türk Androloji Derneği, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006.
10. Della Chiesa A, Pfiffner D, Meier B, Hess OM. Sexual activity in hypertensive men, *J. Hum Hypertens* 2003, 17 (8): 515 - 21.
11. Bansal S. Sexual dysfunction in hypertensive men : a critical review of the literature. *Hypertension* 1988; 12 : 1 - 10 .
12. Duncan LE, Lewis C, Smith CE, Jenkins P, Nichols M, Pearson TA (2001). Sex, drugs, and hypertension : a methodological approach for studying a sensitive subject, *International Journal of Impotence Research*, 13, 31-40.
13. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, Yunis C, Svendsen K, Liebson PR, Elmer PJ. Long - term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women, *Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)*, *Hypertension* 1997, 29 (1 Pt 1): 8 - 14.

14. Hanon O, Mounier – Vehier C, Fauvel JP, Marguand A, Jaboureck O, Justin EP, Kearney – Schwartz A, Girerd X. Sexual dysfunction in treated hypertensive patients. Results of a national survey, Arch Mal Coer Vaiss 2002, 95(7 – 8):673 – 7.
15. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA ve ark. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. Prev Med 2000; 30:228 – 38 .
16. Braun M, Wassmer G, Klotz T ve ark. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the "Cologne Male Survey". Int. J Impotence Res 2000; 12:305 – 11.
17. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I ve ark. Sexual function in men older than 50 years of age : results from the health professionals follow – up study. Ann Intern Med 2003 ;139: 161 – 168.
18. Martin – Morales A, Sanchez – Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez – Vela L, Jimenez – Cruz JF, Burgos- Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study, J Urol. 2001 Aug; 166 (2): 569 – 74.
19. Akkus E, Kadioglu A, Esen A ve ark. On behalf of the Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey : a population based study. Eur Urol 2002; 41: 298 – 304.
20. Okeahialam BN, Obeka NC. Sexual dysfunction in female hypertensives, J. Natl Med Assoc.2006, 98 (4): 638 – 40.
21. Argun B, Aran S, Altıntaş R, Tunçkale A, Özkara H, Alıcı B ve Öner A. Hipertansiyonlu kadın hastalarda seksüel disfonksiyon, 6. Ulusal Androloji Kongresi, 8 – 11 Haziran 2005, İzmir, Özet Kitabı, s. 114.

Oral kontraseptifler ve cinsellik

Dr. Ayla Berkiten Ergin, Prof. Dr. Nuran Kömürcü

Kocaeli Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Araştırma Görevlisi, Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu, Öğretim Üyesi

Son 40 yıldır hormonal kontraseptiflerin etkili ve geriye dönüşümlü bir aile planlaması yöntemi olarak kullanıldığı görülmektedir. Halen dünyada oral kontraseptif (OKS) kullanım oranı giderek artmaktadır. OKS'ler, Amerika'da en yaygın kullanılan kontrasepsiyon yöntemlerinden biridir. Ülkemizde ise en son TNSA (Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması) 2003 verilerine göre RİA (Rahim içi araç)'dan sonra, en fazla kullanılan aile planlaması yöntemi OKS'lerdir. Evlenmemiş ve evli kadınlarda kullanım oranının %98.7 olduğu belirlenmiştir (2,5,6,7).

Oral kontraseptiflerin içeriğinde bulunan östrojenler etinil östradiol ve mestranoldür. Mestranol, organizmada etinil estradiole dönüşerek etki yapar. Son yıllarda kontraseptif yönetiminde; etinil estradiol 50 µg'dan 20-15 µg'a düşürülmüş ve androjen aktivitesi azaltılarak ve daha az yan etki izlenmiştir. Ülkemizde bulunan OKS'lerin içinde etinil estradiol vardır ve doz 20-50 µg'dır. OKS'lerin içinde en çok kullanılan progestin ise II. kuşak diye bilinen L.norgestrel'dir ve 150-300 µg dozlarında kullanılır. Mini haplarda ise sadece progesteron vardır (4).

İnsan cinselliğini kognitif süreçler, nörofiziksel, mood ve biyokimyasal mekanizmalar gibi pek çok kompleks yapı etkiler. Seksüel cevapta birkaç önemli organ görev alır. Bu organların merkezi ise beyindir. Beş duyu, (koku, dokunma, tat, işitme ve görme) seksüel hayal ve fanteziler ile beyine yardım eder. Beyin bu sinyalleri kabul eder ve mesajı bedene iletir. Bu mesajı oluşturan sinyaller kan akımını artırarak östrojen, testosteron ve vazoaaktif maddeler gibi seks hormonlarının salınımı artar. Östrojen, beyindeki ve vajinadaki kan akımını artırır. Testosteron ise cinselliğin kontrol edilmesinde anahtar rolü oynar. Yoğun östrojen ve testosteron reseptörü bulunduran hipotalamus mood ve seksüel fonksiyonları kontrol eder. Diğer yandan progesteron ise, insan cinselliğini inhibe edici özelliktedir. Pre-menstrual dönemde progesteron düşük olduğundan bu dönemde cinsel isteğin daha fazla olduğu bildirilmektedir (7,10).

Yapılan çalışmalar, hem erkekte hem de kadında, cin-

sel isteğin östrojen / progesteron salınım döngüsünden çok testosteron tarafından belirlendiğini ortaya koymuştur. Östrojen; vajinal mukoza dokusu, vajinal duyarlılık, vazokonjesyon ve sekresyon üzerine etkilidir. Plazma östrodiol seviyesi 50 pg/ml den az olduğunda kadınlarda seks aktivite sıklığında azalma, ağırlı cinsel ilişki (disparoni), seksüel cevapta bozukluk, orgazm güçlüğü ve genital duyarlılıkta azalma olmaktadır. Plazma östrodiol seviyesinin 50 pg/ml üzerine çıkması ile vajinal, klitoral, ve üretral kan akımını takiben lubrikasyonun arttığı, ilave olarak vajinal atrofinin önlendiği bildirilmektedir (10). Ancak, cinsel isteği belirlemede testosteronun yeri daha önemlidir. Aşırı cinsel aktivitesi olan cinsel yönden saldırgan insanlarda kan testosteron düzeyleri yüksek bulunmuştur (10). Kadında testosteron seviyesi 30 ng/ml olması normaldir, 10 ng/ml altındaki testosteron seviyesinde seksüel istekte kayıp, meme ucu ve klitoris uyarılmalarına karşılık azalmış cevap, seksüel hazda, orgazm kapasitesinde ve kas tonüsünde azalma gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır. Progesteronun ise, cinsel istek üzerinde genel olarak olumsuz bir etkisi olduğu düşünülmektedir (10).

Kombine Oral Kontraseptiflerin kullanımı over ve adrenal gland androjenlerini azaltır. Androjenler, psikolojik iyilik hali dışında, seksüel fonksiyonların devamlılığı ve libidonun düzenlenmesi açısından da önemli rol oynamaktadır. Özellikle progestinden zengin olan preparatlarda, overlerin androjen üretiminin azalmasına bağlı olarak cinsel istekte (libido) azalma olur. Bazı kadınlarda da cinsel uyarının yetersizliği sonucu, cinsel ilişki rahatsız edici veya ağırlı olabilir. Ayrıca progestin fazlalığı kadında mood değişiklikleri ve depresyona yol açabilir, bu ve diğer bir yan etkisi olan yorgunluk da cinselliğe olan ilgiyi azaltabilir (10).

Mantıksal olarak da OKS'lerin nöroendokrin durumu etkileyerek cinselliği etkileyeceği düşünülebilir. Oral kontraseptifler parasempatik, psikoseksüel ve emosyonel etkilere sahiptirler. Oral kontraseptiflerin olumlu etkilerinin yanı sıra, olumsuz etkileri de bilinmektedir. En önemli

olumsuz etkileri ise mood değişiklikleri ve libidodaki değişimlerdir. Almanya'da geniş popülasyonla (n=1466) yapılan bir alan çalışmasında, kullanılan yöntemler ve memnuniyet ilişkisi incelenmiş, en fazla memnuniyet cerrahi sterilizasyon da (kullanıcıların %92'si) bulunmuştur. Bunu %68 ile OKS kullanımı izlemektedir (9). Bu çalışmada da en önemli yan etki mood değişiklikleri olarak belirlenmiştir. Oral kontraseptif kullananlarda mood değişiklik oranı ise %16'dır (9).

Üremeye ait steroidlerin sağlıklı kadınlarda cinsel ilgi üzerindeki etkileri tam açıklanamamıştır. Benzer şekilde kontraseptif steroidlerin cinsel istek ve motivasyona etkileri hala tartışmalı bir konudur (2).

Farklı çalışmalarda OKS kullanan kadınlarda, diğer yöntem kullananlara göre koital sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (2). Yine bazı çalışmalarda OKS kullananlarda diğer kontraseptif yöntem kullananlara oranla orgazm sıklığı ve şiddeti artmaktadır. İtalya'da 2003 yılında hormonal kontraseptiflerin cinsellik üzerine etkilerinin araştırılmasına ilişkin bir çalışmada 149 kadın çalışma grubuna alınmış, 56'sı hormonal yöntem kullanmıştır (n= 28 hormonal vaginal halka, n=28 oral kontraseptif, n=28 kişi ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir). Cinsellik üzerine etkileri IRSF (Interviewer Rating of Sexual Function) ile değerlendirilmiştir. Üç ay kontraseptif kullanımında hem hormonal vaginal halka kullanılan grupta, hem de oral OKS kullananlarda cinsel fonksiyonlarda geniş çaplı bir gelişme gözlenmiştir. Hormonal vaginal halka kullanan grupta cinsel fantezi artışı anlamlı bulunmuştur. İki grubun partnerleri de kontraseptif kullanımından üç ay sonra cinsel fonksiyonlarda gelişme gözlediklerini bildirmiş, yalnız hormonal vaginal halka kullananlarda cinsel ilgi, paylaşma ve cinsel fantezilerde artış daha fazla görülmüştür. Çalışma sonuçlarına göre hormonal kontraseptiflerin cinsel fonksiyonlarda pozitif etkilerinin olduğu belirtilmektedir (7). Bu görüşlere karşın bazı yazarlar OKS'lerin kadınların cinsel fonksiyonlarını ve libidoyu negatif yönde etkilediklerini göstermişlerdir. Fakat bu etkilerin geçici olduğu belirtilmiştir (7). Cinselliği etkileyen bu negatif mekanizma hala açıklanamamaktadır. Bazı vakalarda yeni kontraseptiflerdeki östrojen dozuna bağlı vajinal kuruluk olduğu, hipoadrojenizm nedeni ile seks hormonu bağlayıcı globülin artışı, buna bağlı olarak testosteron düzeyinin azalması libidodaki azalma mekanizmasını açıklar. Bunun yanında yeni progestin şekilleri de androjenik aktiviteyi azaltır. Bu mekanizma diğer mekanizmayı tamamlar. Kon-

traseptif yönetime karar vermede cinsel yaşam üzerine etkilerinden de söz edilmesi önem kazanmaktadır (7).

Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, farklı iki kültürdeki kadınlarda kombine oral kontraseptifler ile yalnız progesteron içeren oral kontraseptiflerin cinsellik üzerine etkileri araştırılmıştır. 150 sterilize yada eşi vazektomi olan kadın çalışmaya alınmıştır. Elli kişiden oluşan 3 ayrı grup ile randomizasyon sağlanmıştır. Kombine oral kontraseptifler (KOK), yalnız progesteron içerenler (POP), ve plasebo olarak üç grup belirlenmiştir. Tedaviye 4 ay devam edilmiş, sorular ve görüşmeler günlük kaydedilmiştir (1).

Kombine oral kontraseptif kullanan 25 Edinburg'lu kadının 12'sinde, cinsel ilgide azalma rapor edilmiş, en önemli yan etki ise mood değişikliği olarak bildirilmiştir (1).

Aynı çalışmada Manila'lı kadınlarda yan etkiler daha az gözlenmiştir. Kontrasepsiyon amaçlı kombine oral kontraseptif kullanıldığında negatif etkilerde azalma daha aşikar olmasına rağmen bazı kadınlar yönetime devam etmeme kararı almıştı ve bu çalışma sonucunda daha fazla araştırmalara ihtiyaç olduğu savunulmuştur (1).

Oral kontraseptif kullanımı ile ilgili yapılan diğer bir çalışmada da, OKS kullanan grupta özellikle serbest plazma testosteron düzeyi düşük bulunmuştur. Avrupalı hekimler modern, monofazik düşük doz OKS'leri (30 µg ethinylestadiol) yada daha az östrojen kullanımını ve düşük doz sentetik progesteronu (desogestrel, gestodene, levonorgestrel yada norgestimate) tercih ederler (2). Oral kontraseptiflerin hem olası yan etkileri azalır, hem de iyi medikal ovulasyon baskısı sağlanır. İtalya'da 63 normal menstrual düzene sahip kadın grubuna 15 µg ethinylestadiol/ 60 µg gestodene 9 ay boyunca verilmiş, tedavinin 3-6 ve 9. aylarında cinsel öyküleri, kişisel deneyim anketi (Personal Experience Questionnaire (PEQ) ile alınmıştır. Sonuçta cinsel istek 3-6 ve 9. ayda belirgin bir şekilde azalmıştır (p<0.005) ve cinsel aktivite sıklığı 9. ayda hap kullananlarda azalmıştır (p<0.05). Seksüel heyecanlanma ise 3. ayda temel düzeyden daha fazla azalmıştır (p<0.05). Ancak orgazm sıklığında OKS kullananlarda belirgin bir değişiklik olmamıştır (p= anlamlı değil). Ayrıca, seksüel haz 3-6 ve 9. ayda temel düzeyden daha kötüdür (p<0.001). Sonuçta, 3. ve 9. ayda yaşanan disparonide (%19) (n=9) anlamlı farklılık yoktur, benzer şekilde 6. ayda yaşanan disparoni oranı ise %17 olup (n=8) anlamlı değildir (2).

Son yıllardaki düşük doz OKS'ler ile ilgili çalışmalarda (15 µg ethinylestadiol/ 60 µg gestodene) en önemli yan

etki mood değişiklikleri ve cinsellikteki değişimlerdir. Bir çalışmada, menstural siklusun foliküler fazında hormonal kontraseptif kullanmayan kadınlar cinsel isteğin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir ki bu ovülasyon öncesi dönemde cinsellik oranında artış şeklinde görülür ve luteal faza göre bu evrede erotik fanteziler daha fazladır. Oral kontraseptif kullanımında ise, sıklık cinsel davranışlar non-sıklık olacaktır. Fakat birçok kadın aktif seksüel ilişki sıklığının, OKS kullanımı ile arttığını ve daha yüksek psikoseksüel motivasyon ile hoşlanmanın olduğu ve kullanıcıların partner değerlendirmelerinin de daha olumlu olduğu bildirilmiştir (2). Diğer yandan yeni progestinler küçük dozda geliştirilmiştir yada gerçek androjen özelliğinden yoksundur. Gestodene ve 3-ketodesogestrel progesterona bağlanır ve androjen reseptörüdür (2).

Oral kontraseptif kombinasyonunda kullanımı ile seks hormonu bağlayıcı globülin düzeyi artar sonuçta serbest testosteron seviyesi düşer. Bu oral kontraseptif kullanıcılarında cinsel isteğin azalmasını açıklar. Vajinal kuruluk düşük östrojen düzeyi ile ilgili olabilir. Sonuç olarak heyecanlanma ve hoşlanma bozulur. Oral kontraseptif kullanıcılarındaki libido kaybı, psikoterapi ile giderilebilir. Bu çalışmada düşük doz östrojen vajinal lubrikasyonun azalmasına neden olmuştur ve libido hipoandrojenezim nedeni ile azalmıştır (2).

Hong Kong'daki 442 Çinli kadının kullandıkları kontrasepsiyon yöntemleri ve bunların cinsellik üzerine etkilerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada da; yöntem kullanımından, 3-4 ay sonra çalışma gerçekleştirilmiş ve Derogatis Sexual Fonksiyon Envanteri (DSFI-Çin versiyonu) kullanılmıştır. En fazla seksüel memnuniyet skoru ($p=0.004$) ve seksüel dürtü ($p=0.003$), kadın sterilizasyonundan sonra anlamlı dere-

cede yüksek bulunmuştur. Ancak bu skorun beden imajı ile anlamlı bir farkı belirlenmemiştir ($p>0.005$). Oral kontraseptifler, enjektabl yöntemler ve RIA'ların kullanımı ile seksüel memnuniyet, beden imajı ve cinsel dürtü skorları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$) (3).

Sanders ve arkadaşlarının 2001 yılında Amerika'da 79 kadın ile yaptıkları çalışmalarında ise; %38'i OKS kullanmaya devam etmiş, %47'si kullanmayı bırakmış ve %14'ü de diğer OKS'ler ile yöntem değiştirmiştir. Duygusal yan etkiler, premenstrual gerilimin artması, seksüel düşüncelerin sıklığının azalması en fazla yöntem bırakma nedeni sayılabilir. Yapılan lojistik regresyon analizine göre, vakaların %87'inde psikoseksüel heyecanlanmada azalma bulunmuştur. Emosyonel ve seksüel yan etkiler OKS'leri bırakma yada değiştirme nedeni olarak görülmüştür (8). Almanya'da 1466 kadın ile yapılan çalışmada ise OKS kullanıcılarının %44'ü, kondom kullanıcıların %11'i, ve cerrahi sterilizasyona sahip kadınların %57'si ise cinsel yaşamlarının pozitif etkilendiğini belirtmişlerdir.

Bazı çiftlerde ise, gebelik korkusunun ortadan kalkması, gelecek menstrüel kanamanın ne zaman olacağının bilinmesi, cinsel ilişki sıklığında ve alınan hazda bir artış sağlayabilmektedir (10-11).

Sonuç olarak OKS'lerin cinsellik üzerine etkileri halen tartışılmaktadır. Cinsellik sadece biyokimyasal değil aynı zamanda psikoseksüel ve kültürel pek çok kompleks yapıyı da barındıran bir olgudur. Kullanılan yöntemlerin cinsellik üzerine etkilerini belirlemek de bu oranda güçtür. Bunun için çok geniş gruplarda ve değişik kültürlerde randomize kontrollü çalışmalar yapılması ve bu çalışmalar ışığında sağlık çalışanlarının danışmanlıkta, yöntemlerin cinsellik üzerine etkilerini de vurgulaması gereklidir.

Kaynaklar:

1. Graham C, Ramos R, Bancroft J, Maglaya C, Farley T. The effects of steroidal contraceptives on the well-being and sexuality of women: A double-blind, placebocontrolled, two-centre study of combined and progestogen-only methods.; *Contraception* 1995 December; 52 (6): 363-369.
2. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M. Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 µg ethinylestadiol/60 µg gestodene.; *Contraception*, 2004 ; (69): 237-240.
3. Li R H W, Teh D K, Tong NC, Tsui M H Y. Impact of common contraceptive methods on sexuality—a study in Hong Kong Chinese Women.; *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2004; Jun (9): 44.
4. Gökmen O, Çiçek M.; *Günümüzde Kontrasepsiyon*, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001; 135-154.
5. Gorrie T.M, Mc Kinney E, Murray S. ; *Foundations of Maternal-Newborn Nursing, Second Edition*, 1998; 890-892.
6. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003. Hacettepe Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara, Ekim 2004; 61-65.
7. Guida M, Sardo A, Bramante S, Sparice S. Effect of two types of hormonal contraception – oral versus intravaginal- on the sexual life of women and their partners.; *Human Reproduction*. 2005 ; 20(4) : 1100-1106.
8. Sanders S, Graham C, Bass J, Bancroft J. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation.; *Contraception*. 2001; 64: 51-58.
9. Oddens B. Women's satisfaction with birth control: A population survey of physical and psychological effects of oral contraceptives, intrauterine devices, condoms, natural family planning and sterilization among 1466 women.; *Contraception* .1999; 59:277-286.
10. Yılmaz A C. Kullanılan kontraseptif yöntemlerin kadınlarda cinsellik üzerine etkisi, M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans Tezi, 2003. (Danışman: Yrd.Doç.Dr. Hatice Yıldız Eryılmaz)
11. Biçer S, Bulut A, Çalı Ş.; *Aile Planlamasında Temel Bilgiler, İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı, İstanbul*, 2002 ;65

Aşırı aktif mesane sendromlu kadınlarda cinsel işlev bozukluğu

Prof. Dr. Ramazan Aşçı
OMÜTF Üroloji Anabilim Dalı

Aşırı aktif mesane sendromu (AAMS), stres inkontinans, pelvik organ prolapsusu, rekürren bakteriyel sistit, mesane tümörü ve vajinit gibi birçok neden kadınlarda alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) yol açabilir. Erkeklerde AÜSS ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki son on yılda yoğun olarak araştırılmış, aralarındaki patofizyolojik ilişki açıklanmaya çalışılmıştır (1,2). Buna karşın kadınlarda AÜSS ile kadın cinsel işlev bozukluğu (KCİB) arasındaki ilişkiyi gösteren araştırmalar yetersizdir. Bu gözden geçirmede genç ve cinsel aktif kadınları daha çok etkileyen AAM ile KCİB arasındaki ilişki açıklanmaya çalışılacaktır.

AAM, sık görülen ve yaşam kalitesini önemli oranda bozan bir hastalıktır. Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) AAM yi idrar sıkışması, sıkışma sonucu idrar kaçırma veya kaçırmama ve genellikle sık idrar yapma ve geceleri idrara çıkma ile birlikte olan bir sendrom olarak tanımlamıştır (3). Bu semptomlar ürodinamik olarak gösterilebilen detrüsör aşırı aktivitesine bağlı olabileceği gibi, işeme ve alt üriner sistemin diğer bozukluklarına da bağlı olabilir. Enfeksiyon ve bilinen diğer patolojilerin bulunmadığı durumlarda bu semptomları taşıyanlarda AAMS den söz edilir. AAMS daha çok mesanenin depolama sorunu ile ilişkili iken, AÜSS hem depolama hem de boşaltma sorunlarına bağlıdır. Ayrıca AAM mikst üriner inkontinans (sıkışma ve stres), sıkışma inkontinansı ve urgensi (sıklık ve nokturi) gibi geniş bir klinik spektruma sahiptir. AAM, yaşam kalitesini negatif etkileyen ve her toplumda sık görülen bir hastalıktır (3-5).

Kadın CİB leri ilgi/arzu azalması, uyarılma ve lubrikasyon bozuklukları, orgazm bozuklukları ile disparoni ve vajinismus olarak tanımlanmıştır (6). KCİB için önemli risk faktörleri vasküler bozukluklar, nörojenik hastalıklar, hormonal-endokrin bozukluklar, muskuler hastalıklar ve psikojenik nedenler olarak sayılabilir (6,7).

Aşırı Aktif Mesane Epidemiyolojisi:

AAM sıklığı Fransa ve İtalya'da %12, Almanya'da %18, İs-

veç ve İngiltere'de %19 ve İspanya'da %22 olarak bulunmuştur (8). Avrupa için ortalama AAM sıklığı %16,6 olarak hesaplanmıştır. Avrupa'da AAM'li olguların %85'inde sık idrara gitme, %54'ünde sıkışma ve %36'sında sıkışma inkontinansı öne çıkmaktadır (8). AAM 60 yaş öncesi genç kadınlarda daha sık görülürken, 60 yaş sonrası erkeklerde daha sık görülmektedir (8).

ABD de 18-75 yaş aralığında 5204 kişinin değerlendirildiği bir epidemiyolojik çalışmada AAM görülme sıklığı kadınlarda %16,9 ve erkeklerde %16 bulunmuştur (9). Total görülme sıklığı ise %16,5'tur. Olguların %37,3'ü ıslak ve %72,7'si kuru AAM den yakınmıştır. Bu çalışmada her iki cinste de yaşlanma ile AAM sıklığının arttığı gözlemlenmiştir (9).

Kadınlarda Cinsel İşlev Bozukluğu Epidemiyolojisi

Farklı yöntemler ve ölçüm araçları kullanılarak yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda KCİB görülme sıklığı %30-50 arasında saptanırken, 60 yaş üzerindeki kadınlarda bu oran %60-80'e çıkmaktadır (7).

Kadınlarda cinsel ilgi/arzu bozukluğunun görülme sıklığı %17 ile %55 arasında değişmektedir. Finlandiya'da yapılmış bir çalışmada 18-74 yaş arası kadınlarda ilgi/arzu bozukluğunun görülme sıklığı %35 olarak bulunmuştur. Elli beş yaş altında bu oran %15-25 iken, 55-74 yaş aralığında %50 olarak bulunmuştur (10).

Uyarılma ve lubrikasyon bozukluğunun görülme sıklığı birçok çalışmada farklı bulunmuştur. Genel olarak kadınların %8-15'inde lubrikasyon bozukluğu varken, çeşitli çalışmalarda bu oran %21-28 olarak saptanmıştır (10). Yaşlanma ile birlikte, özellikle 50 yaş üstü kadınlarda lubrikasyon yetersizliği daha sık görülmektedir.

Orgazm bozukluğu 18-74 yaş arası kadınlarda yaklaşık %25 olarak bildirilmektedir. Yaşlanma ile birlikte orgazm bozukluğu görülme sıklığı artmaktadır (10).

Kadınlarda cinsel ağrı bozukluğunun görülme sıklığı toplumdan topluma ve bireyin subjektif değerlendirmesi-

ne göre değişmektedir. Ülkemizde en sık görülen KCİB olmasına rağmen, batı toplumlarında %2-20 arasında değişmektedir. Vajinismus oldukça düşük görülme sıklığına sahiptir ve %6 oranında görülmektedir (10).

Ülkemizde yapılan bir araştırmada kadın cinsel işlev indeksini (FSFI) cevaplayan 518 kadının %48,3'ü CİB'dan yakınmıştır (11). CİB görülme sıklığı 18-30 yaş grubunda %41, 31-45 yaş grubunda %53,1 ve 46-55 yaş grubunda ise %67,9 olarak bulunmuştur. Olguların %48,3'ünde istek/arzu bozukluğu, %35,9'unda uyarılma sorunu, %40,9 unda lubrikasyon sorunu, %42,7 sinde orgazm sorunu, %45'inde tatminsizlik ve %42,9'unda cinsel ağrı sorunu tespit edilmiştir (11). İleri yaş, depresyon gibi psikiyatrik hastalıklar, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar KCİB için risk faktörleridir.

AAM ve KCİB ilişkisi

Kadınlarda AAM ve üriner inkontinansın CİB'e yol açtığını bildiren birçok çalışma rapor edilmiştir. Üriner inkontinanslı kadınların %46'sı üriyasyon sorunlarının cinsel ilişkilerini olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir (12). Detrüsrör instabilitesi bulunan kadınlar, stres inkontinansı olan kadınlara göre daha yüksek oranda CİB'den yakınmaktadır. Handa ve arkadaşları şiddetli üriner inkontinanslı kadınlarda istek/arzu azlığı, vajinal kuruluk ve cinsel ağrı bozukluklarının daha sık görüldüğünü rapor etmişlerdir (13).

İşeme sorunları olan kadınlarda cinsel aktivite sırasında aşırı idrar yapma isteği ve koitus sırasında idrar kaçırma en sık görülen yakınmalardır (14). Cinsel ilişki sırasında idrar kaçırma oranı 40-60 yaşlar arasındaki normal kadınlarda yaklaşık %2 olarak bulunmuştur (15). Ortalama yaşı 52 olan 227 AÜSS li veya üriner inkontinanslı kadında CİB sıklığı %46 bulunurken, cinsel ilgi-arzu azlığı yaygın görülen CİB olarak saptanmıştır (14). Sıkışma inkontinansı ile azalmış cinsel ilgi-arzu bozukluğu olan kadınların cinsel ilişkiden (interkors) kaçınma, ilişki sırasında çok kuvvetli idrar yapma isteği ve cinsel ilişki sırasında sık idrar kaçırmaları olabilir. Ayrıca sıkışma inkontinansı olan kadınların %46'sında orgazmik bozukluk da saptanmıştır (14).

Bir prospektif çalışmada ürojinekolojik değerlendirme sonucu detrüsrör instabilitesi ve AAM saptanan 100 kadının cinsel işlev skoru, stres inkontinansı olan kadınlarınkinden daha düşük bulunmuştur (16). Bu çalışmada cinsel aktivite sırasında idrar kaçırma sıklığı 60 yaş altı kadınlar-

da %29 olarak saptanırken, 60 yaş üzeri kadınlarda %3 olarak bulunmuştur. AÜSS li kadınlarda CİB kişisel ilişkileri de kötü yönde etkilemektedir. Stres inkontinans veya AAM si olan 43-50 yaşları arasındaki kadınların evlilik ilişkileri daha kötü ve cinsel tatminleri daha az bulunurken, cinsel ilgi-arzularında değişim saptanmamıştır (17).

Kore'de çok merkezli internet üzerinden yapılan bir araştırmaya yaşları 20-49 arasında 3372 kadın katılmıştır (18). AAM görülme sıklığı %12,7 üriner inkontinans görülme sıklığı %21 olarak bulunmuştur. Çalışma ile ilgili önemli çekinceler olmasına rağmen, cinsel aktivitenin normal popülasyona göre AAM li olgularda 4,8 kat ve üriner inkontinanslı olgularda 3,9 kat azaldığı bulunmuştur (18).

Patel ve arkadaşları klinik olarak AAM tanısı konulmuş 150 kadını değerlendirdikleri çalışmalarında 78 kadının sonuçlarını rapor ettiler (19). Kadınların %73'ünde sık idrara gitme, %76 sında stres ve %65 inde sıkışma inkontinansı bulunurken, kadınların %40'nın son bir ay içinde hiçbir cinsel aktivitesi olmamıştır. Olguların %43'ünde cinsel ağrı bozukluğu, %25'inde istek-arzu azlığı, %27'sinde orgazm bozukluğu saptanmıştır. AÜSS ile CİB arasında istatistiksel ilişki bulunmamıştır (19).

AÜSS'li kadınlarda sıklıkla CİB görülmektedir. İnkontinansı olan kadınlarda CİB görülme sıklığı %21 ile %71 arasında değişmektedir ve sıkışma inkontinansı olan kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadınlarda AÜSS ve üriner inkontinans yaşam kalitesini ve cinsel yaşamı olumsuz yönde etkilemektedir (20).

Danimarka'da Hansen'in toplam 8491 erkek ve kadını kapsayan erkekler için DanPSSSex ve kadınlar için Pelvic Organ Prolapse-Urinary Incontinence Sexual Function Questionnaire (POP-UISFQ)'i kapsayan mektuplar ile yaptığı bir araştırmada AÜSS görülme sıklığı erkeklerde %39,1 ve kadınlarda %41,3 olarak bulunmuştur (21). Toplam 4052 kadının değerlendirildiği araştırmada KCİB için ileri yaş, stres inkontinans, sıkışma inkontinansı, miks inkontinansı, diyabet ve kardiyovasküler gibi komorbid durumların her birinin bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır (21). Bu araştırma AÜSS nin KCİB için bağımsız risk faktörü olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

AAM ile KCİB ilişkisinin Patofizyolojisi

AÜSS, dolayısıyla AAM ile KCİB arasındaki patofizyolojik ilişki iyi anlaşılamamıştır. AAM orta yaş kadınlarda sık

görülmektedir. Üriner inkontinans gibi AÜSS de ileri yaş kadınlarda daha sık görülmektedir. Yaşlanma ile birlikte azalmış estrogen seviyesi vajina, üretra, trigon epitelinde atrofi ve pelvik döşeme kaslarında zayıflama oluşturarak hem AÜSS ve hem de CİB'e yol açabilir. Ayrıca estrogen azlığı vajinal kuruluk ve cinsel ilişki sırasında ağrı oluşturabilir. Estrogen azlığı hem KCİB hem de AÜSS ye yol açabilir.

İlişki sırasında idrar kaçırma, sıkışma hissi ve ağrı AAM'li olgularda ruhsal olarak cinsel ilişkiden kaçınma ile sonuçlanmaktadır. AAM'li olgularda koitus, mesane kontraksiyonları için tetikleme görevi yapabilir. Bir seride 2153 kadının %11 inde cinsel ilişki sırasında idrar kaçırma yakınması olduğu rapor edilmiştir (22). Bu kadınların %90'ı vajinal penetrasyon sırasında, %93'ü orgazm sırasında ve %92'si de hem orgazm ve hem de penetrasyon sırasında idrar kaçırmışlardır (22). Koitus sırasında idrar kaçırma, hem partner ilişkisini ve hem de tatminkar cinsel ilişkiyi bozacaktır.

AAM-AÜSS'li kadınlarda cinsel ilişki sırasında idrar kaçırma vajinal penetresyon sırasında vajen ön duvarı ve mesane boynunun yer değiştirmesi veya intraabdominal basınç artışına bağlanabilir. Orgazm sırasında yapılan ürodinamik çalışmalarda aynı anda oluşan mesane kasılması ile üretral relaksasyon gösterilmiştir (17).

AAM'ye bağlı idrar kaçırma veya sıkışması olan kadınlarda yaşam kalitesi, uyku düzeni ve eş ilişkisi önemli oranda bozulmaktadır. Buna bağlı cinsel ilgi-istek de azal-

ma ve orgazmik bozukluklar ortaya çıkabilir. Dolayısıyla kadınlarda CİB ile AAM arasındaki ilişki psikolojik olabilir. Bu konuda daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

AAM'nin KCİB ye nasıl yol açtığı ve hangi medyatörlerin rol oynadığı aydınlatılamamıştır. AAM etiyojisi üç teori ile açıklanmaktadır (4). Nörojenik teoride suprapontin işeme merkezlerini etkileyen santral sinir sistemi ve spinal kord hastalıklarında mesane inhibe edilememektedir. Nörojenik hastalıklar da KCİB için önemli risk faktörüdür. Mesane çıkım obstrüksiyonlarında detrüsrün parsiyel denervasyonu sonucu spontan aksiyon potansiyeller gelişir ve detrüsrde mesane içi basıncı artıran ancak içeriğini tam da boşaltamayan mikro kasılmalar oluşur. Miyojenik teori diye adlandırılan bu teori daha çok BPH'li erkeklerdeki AAM için geçerlidir. Üçüncü teori ise mesane dolduğunda ürotelyumdan normalden fazla miktarda asetil kolin salgılanması veya ürotelyum içindeki duyu reseptörlerinin normal miktarlarda salgılanan asetil kolin'e aşırı duyarlı olmasıdır. Sıkışma ve sık idrara gitmeyi açıklayan bu teori, vajinal ve klitoral uyarılmada asetil kolinin temel medyatör olmaması nedeniyle CİB ve AAM birlikteliğini açıklayamaz.

Sonuç olarak AAM'li kadınlarda CİB daha sık görülmektedir. Sıkışma inkontinansı olanlarda KCİB daha şiddetlidir. Dolayısıyla AÜSS nedeniyle başvuran kadınlarda cinsel işlevlerin de sorgulanması, değerlendirmenin bir parçası olmalıdır.

Kaynaklar:

- Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, O'Leary MP, Puppò P, Robertson C, Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 44(6):637-49.
- McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol* 2005; 47:838-845
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al: The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61:37.
- Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol*. 2006; 175(3 Pt 2):S5-10.
- Jaffe WJ, Te AE. Overactive bladder in the male patient: epidemiology, etiology, evaluation, and treatment. *Curr Urol Rep*. 2005; 6(6):410-18.
- Basson R, Leiblum S, Brotto L, Derogatis L et al. Revised definitions of women's sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2004;1(1):40-8.
- Berman JR, Berman LA, Kanaly KA. Female Sexual Dysfunction: New Perspectives on Anatomy, Physiology, Evaluation and Treatment. *EAU Update Series* 2003; 1: 166-77.
- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87(9):760-66.
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* (2003); 20: 327-36.
- Lewis RW, Fugl-Meyer AR, Bosh R et al. Seksüel disfonksiyonun tanımı, sınıflaması ve epidemiyolojisi. *Seksüel Tıp, 2.Uluslararası Seksüel Disfonksiyon Toplantısı-Paris* (Ed. Lue, Basson, Rosen et al; Çev ed. Kadioğlu ve ark.), TAD yayını, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006; 37-72
- Oksuz E, Malhan S. Prevalence and risk factors for female sexual dysfunction in Turkish women. *J Urol* 2006; 175(2): 654-58.
- Sutherst JR. Sexual dysfunction and urinary incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86:387-88.
- Handa VL, Harvey L, Cundiff GW, Siddique SA, Kjerulff KH. Sexual function among women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:751-56.
- Salonia A, Zanni G, Nappi RE et al. Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: results of a cross-sectional study. *Eur Urol* 2004; 45(5): 642-48.
- Shaw C. A systematic review of the literature on the prevalence of sexual impairment in women with urinary incontinence and the prevalence of urinary leakage during sexual activity. *Eur Urol* 2002;42:432-40.
- Gordon D, Groutz A, Sinai T, et al. Sexual function in women attending a urogynecology clinic. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999; 10(5): 325-28.

17. Yip SK, Chan A, Pang S, et al. The impact of urodynamic stress incontinence and detrusor overactivity on marital relationship and sexual function. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1244-48.
18. Kim YH, Seo JT, Yoon H. The effect of overactive bladder syndrome on the sexual quality of life in Korean young and middle aged women. *Int J Impot Res* 2005;17(2):158-63.
19. Patel AS, O'Leary ML, Stein RJ, Leng WW, Chancellor MB et al. The relationship between overactive bladder and sexual activity in women. *Int Braz J Urol* 2006; 32(1):77-87.
20. Temml C, Heidler S, Ponholzer A, Madersbacher S. Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. *Eur Urol*. 2005; 48(4):622-27
21. Hansen BL. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in both sexes. *Eur Urol* 2004; 46(2):229-34.
22. Moran PA, Dwyer PL & Ziccone SP. Urinary leakage during coitus in women. *J Obstet Gynaecol* 1999; 19(3): 286-288.
23. Sand PK, Appell R. Disruptive effects of overactive bladder and urge urinary incontinence in younger women. *Am J Med*. 2006; 119(3 Suppl 1):16-23.

Ortotopik sistektomide damar-sinir paketi koruma: Kadın cinsel fonksiyonları üzerine etkisi

Bhatt A, Nandipati K, Dhar N, et al. Neurovascular preservation in orthotopic cystectomy: impact on female sexual function. *Urology*, 67(4) 2006, 742-745

Hematürinin izlenmesiyle mesane kanseri genç kadın popülasyonunda artan sıklıkla tespit edilmektedir. Genç kadınlar, idrar kontrolü ve vücut imajlarını korumak için ortotopik yeni mesaneleri sıklıkla tercih etmektedirler. Kadın cinsel fonksiyonu radikal sistektomiden sonra etkilenmektedir. Bu popülasyonda özellikle cinsel fonksiyon kaybı önemlilik arz etmektedir. Mesane kanserinin onkolojik kontrolünün sağlanabilmesi için daha erken cerrahi tedavi, damar-sinir demetlerinin yakınındaki vajina ve serviks gibi diğer komşu yapıların korunmasına da izin vermektedir.

Pelvik pleksustaki sinir lifleri, mesane boynu ve üretraya vajinanın lateral duvarları komşuluğunda ulaşır. Tarih-sel olarak, klitorisin devaskülarizasyonuna neden olan anterior vajinanın lateral duvarındaki damar-sinir demetlerinin hasarlanması veya çıkarılması radikal sistektomide yapılmaktaydı. Klitorisin devaskülarizasyonu distal üretranın çıkarılmasıyla da meydana gelir. Üretra ve damar-sinir koruma, potansiyel olarak bu bölgedeki damar ve sinirleri korumaktadır.

Bu çalışmanın amacı; sistektomide damar-sinir demetinde korumanın olup olmadığını ve ortotopik diversiyonunun cinsel aktif kadın popülasyonunda cinsel fonksiyonu etkileyip etkilemediğini araştırmaktır. Damar-sinir demetleri korunan ve korunmayanlar FSFI soru formu ile karşılaştırıldı. Ortotopik sistektomiden sonra 13 hastada kadın cinsel fonksiyonu sorgulandı. Tümörün intraoperatif olarak damar-sinir demetine yayılmadığına karar verilen 6 hastaya sinir koruyucu cerrahi uygulandı. Onüç hastanın tümü preoperatif olarak seksüel aktif ve 65 yaşından küçüktüler. Bir yıl sonundaki takiplerinde hiç birinde rekürrens saptanmadı. Bu arada da pelvik radyoterapi almamışlardı. Tüm hastalara, 6 bölümden oluşan, 19 maddelik FSFI soru formu doldurtuldu. Bu bölümler istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, tatmin ve ağrıyı içermektedir.

Damar-sinir demeti korunmayan grupta (n=7) ortalama yaş 56.7 (54-62) yılıdır. Ortalama takip 27.3 (22-34) aydır. FSFI preop 25.0, postop 11.0 idi. Bu grupta 7 hastanın 6'sında cinsel ilişki tamamen sona ermişti. Sırasıyla preop ve postop istek 4.2 den 3.0'a, uyarılma 3.2'den 1.2'ye, lubrikasyon 4.8'den 1.2'ye, orgazm 4.6'dan 1.2'ye, tatmin 3.6'dan 2.8'e ve ağrı 4.6'dan 1.6'ya gerilemişti. Buna karşın damar-sinir demeti korunanlarda (n=6) ortalama yaş 55.9 (52-59) yıl ve ortalama takip süresi 13.2 (12-14) aydır. FSFI skoru ise preop 24.5 postop 22.3 idi. Sırasıyla istek 3.3'den 3.0'e, uyarılma 4.1'den 3.0'e, ağrı 4.2'den 3.7'e, tatmin 5.0'den 4.7'ye minimal derecede azalmıştı. Orgazm ve lubrikasyon arasında fark yoktu. Bu grupta bir hastada sistektomiden sonra dispareni mevcutken bir yıl sonra tamamen düzelmişti. Altı hastada da bir yıl sonra cinsel aktivite tamamen normale yaklaşmıştı.

Hasta sayısı az olmakla birlikte, bu sonuçlar kadın hastalarda her şeye rağmen ortotopik radikal sistektomi esnasında damar-sinir demetinin korunmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Damar sinir demeti korunanlarda korunmayanlara göre daha uzun ameliyat zamanı ve daha fazla kan kaybı görülmesine rağmen; genç, sağlıklı ve cinsel aktif kadınlarda cinsel fonksiyonun korunmasındaki üstünlüğünden ve memnuniyetten dolayı damar-sinir demetinin korunmasının faydalı olduğu ortaya çıkmaktadır.

Cerrahi sırasında olan sinir-damar paketi, mümkünse uterusun korunması cinsel fonksiyonu korumaya yardımcı faktörlerdir. Bu ön sonuçlar diğer cerrahları da kadın sistektomisi sırasında damar-sinir demetini korumaya itecektir.

Çeviri:

Doç Dr. Ali Ayyıldız, Op. Dr. Turgay Akgül
SB Ankara EA Hastanesi 2. Üroloji Kliniği

Doğumun cinsel fonksiyonlara etkisi

Botros SM, Abramov Y, Miller JJR, Sand PK, Gandhi S, Nickolov A, Goldberg RP
Obstet Gynecol 2006; 107: 765-70.

Kadın cinsel fonksiyonu önemli bir yaşam kalitesi bileşenidir ve birçok psikolojik, ilişkisel ve psikolojik faktörden etkilenir. Çocuk doğurma işlemi, kadınların üreme hayatında fiziksel ve psikolojik açıdan merkezi bir olaydır. Kadınların %25'i postpartum dönemde 6. aya kadar devam eden cinsel fonksiyonlarda azalma izlenmiştir.

Bu çalışmanın amacı; çocuk doğurma eyleminin ve doğum tipinin cinsel fonksiyonlar üzerine olan etkisini ikiz kadınlar üzerinde araştırmaktır. Bu çalışmada böyle bir biyolojik kontrol grubu oluşturarak genetik farklılıklar ekarte edilmekte ve çevresel faktörlerle ilgili önemli bilgilere ulaşılmaktadır. Çalışmada çocuğu olan kadınlar ile çocuğu olmayan ikizlerinin cinsel fonksiyon skorları yönünden karşılaştırılması ve farklı doğum metotları uygulanmış ikizleri cinsel fonksiyonlar yönünden karşılaştırılması yapılmıştır.

Çalışmaya 271 çifti (n=542) tek yumurta ikizi olan toplam 342 çift ikiz (n=684) alındı. İkizlere Pelvik Organ Prolapsusu/Üriner İnkontinans Seksüel Anket Formu (Pelvic Organ Prolapsus/ Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12)), İnkontinans Etki Anket (Incontinence Impact Questionnaire) kısa formu ve Pelvik Taban Hastalıkları formları uygulandı. Tüm bilgiler 2003 ve 2004'te Ohio'da yapılan İkizler günü festivalinde toplandı. PISQ formu, üriner inkontinansı olan veya pelvik organ prolapsusu olan hastalarda ürojinekolojik semptomların cinsel fonksiyonlara olan etkisini araştıran bir testtir. Ölçeğin kısa formu olan 12 soruluk şeklinin 2003 yılında geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Her soru 0 ile 4 puan arasındadır ve yüksek puanlar daha iyi bir cinsel fonksiyonu tanımlamaktadır.

Hastalar 3 gruba ayrıldı: 1) Cinsel yönden aktif olan 138 çift ikiz kadın, doğum ve genel risk faktörlerinin etkisini incelemek için 2) Cinsel yönden aktif her ikisi de doğum yapmış 98 ikiz çift, doğum tipinin etkisini araştırmak için 3) Cinsel yönden aktif olan ve geçmişte sadece vajinal doğum öyküsü olan 76 çift ikiz kadın, epizyotomi ve müdahaleli doğumun rolünü araştırmak için çalışma kap-

samına alındı.

Tüm tek yumurta ikizi hastaların (271 çift, n=542), 352'si (%65) cinsel olarak aktifti. Aktif kadınların hemen hepsi premenopozal evrede ve birden fazla doğum yapmış insanlardı. Cinsel aktivitesi olmayan kadınların en sık belirttikleri neden partner eksikliği idi (%68). Diğer nedenler; isteksizlik (%11), cinsel partnerde empotans (%7), partnerde isteksizlik (%2) şeklinde sıralandı.

Doğum yapmış ikizler ile doğum yapmamış ikizler, yaş, vücut kitle indeksi, önceki cerrahiler ve stres inkontinans yönünden benzer özellikler taşısalar da iki grup arasında urge inkontinans yönünden anlamlı bir fark izlendi. Doğum yapmış ikizlerin %32'inde urge inkontinans gözlenirken doğum yapmamışlarda bu oran %7 idi (p=0.008). Ortalama PISQ-12 skoru ise doğum yapmış ikizlerde doğum yapmamışlara göre anlamlı derecede yüksekti.

Cinsel olarak aktif 138 ikiz hastanın %13.4'ü çok nadiren veya hiç cinsel istek duymadığını belirtirken, %16.7'si çok nadiren veya hiç zirveye ulaşmadığını, %6.4'ü cinsel ilişki sırasında çok nadiren veya hiç heyecan hissetmediğini, %7'i genelde ağrı olduğunu ve %2'si ise ilişki sırasında idrar kaçırdığını belirtmiştir.

Ortalama PISQ-12 skoru 99.3 olarak tespit edildi. Elli yaş ve üzerindeki hastalarda stres inkontinans, urge inkontinans ve fekal inkontinans varlığının düşük PISQ skoru ile korele olduğu gözlemlendi. Hiç doğum yapmamış kadınlarda, tek doğum ve birden çok doğum yapan kadınlara göre anlamlı oranda yüksek PISQ skorları tespit edilmiştir.

Her iki kardeşinde doğum yaptığı ikizlerin araştırıldığı modelde ortalama PISQ skorları incelendiğinde doğum tipinin cinsel hayat üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi. Vajinal doğum yapmış ikizlerin karşılaştırıldığı modelde ise epizyotomi veya müdahaleli doğumun cinsel yaşam kalitesi üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi. İri bebek doğumu, vücut kitle indeksi ve histerektomi gibi faktörlerin cinsel fonksiyonları etkilemediği görüldü.

Yapılan çok değişkenli lineer regresyon analizi ile doğum ve fekal inkontinansın azalmış cinsel fonksiyon ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Ayrıca artmış parite ve yaşın cinsel ilişki sırasında duyulan azalmış heyecan ile ilişkili olduğu belirlendi. Doğumun; dispareni, ilişki sırasında görülen inkontinans, erektil disfonksiyon ve orgazm değişikliği üzerine etkisinin olmadığı saptandı.

Bu çalışmada; azalmış cinsel istek ve heyecan durumunun önceden gerçekleştirilen doğumlardan en çok etkilenen cinsel fonksiyon bileşenleri olduğu izlendi. İlginç olarak doğumun tipinin (vajinal veya sezaryen) belirgin bir rolü yoktu. Diğer bir deyişle çocuk doğurma ile anlamlı derecede bozulan cinsel yaşam kalitesinin bileşenleri fiziksel olmaktan çok psikolojik nedenli durmaktadır. Ayrıca

epizyotomi veya doğum tipinin dispareni riskini arttırdığı literatürle uyumlu olarak gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak; 276 ikiz hasta üzerinde yapılan bu çalışma bizlere kadın cinsel fonksiyonları üzerine olan çevresel ve obstetrik faktörler hakkında bilgi sağlamaktadır. Doğum yapmamış kadınların cinsel fonksiyonlarının, yaş ve doğum tipinden bağımsız olarak doğum yapmış ikiz kardeşlerine göre daha iyi olduğu görülmüştür. Epizyotomi ve forseps gibi obstetrik girişimlerin cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi gözlenmemiştir.

Çeviri:

Op. Dr. Turgay Akgül, Doç. Dr. Ali Ayyıldız

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Kadın ve erkek cinsel disfonksiyon envanterleri

G Corona, EA Jannini and M Maggi

International Journal Of Impotence Research (2006) 18, 236-250

Cinsellik insanın ayrılmaz bir parçasıdır. Aşk, kişinin mutluluğu, özsaygısı ve sağlıklı ilişkileri için etkili ve samimi cinselliğe katkıda bulunur. Cinsel sağlık ve davranışı; aile, arkadaşlar, eğitim, kültür ve çevre gibi birçok etken belirler. Fakat, kişinin bireysel deneyimleri ve kendi imajı çok daha önemli etkenlerdir. Bazı hastalıklar cinsel sağlığı etkileyebilir ve bozabilir. Hastalar cinsel sıkıntıları olduğunda hekime başvurmak isterler, ancak hastaların anksiyete ve suçluluk gibi duyguları, hekim-hasta ilişkisini olumsuz etkiler ve etkili iletişim ile empati kurulmasını engeller. Cinsel disfonksiyon (CD) açısından hastayı değerlendirmede esas adım, hastanın genel ve cinsel hikayesinin detaylı ve doğru bir şekilde alınmasıdır. Böylece ilgili olan ve olmayan durumların ayıklanması da mümkün olacaktır. Bir çok patolojik durum (Diyabetes mellitus, aterosklerozis, arteriyel hipertansiyon, hiperlipidemi, psikiyatrik, sistemik veya pelvik nörolojik hastalıklar gibi) iyi araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Bunun yanında önceden kullandığı ilaçlar ile ilgili hikayesi de göz ardı edilmemelidir. Soru sormak için doğru yolu bulmak, cinsel sağlık ve hastalık ile ilgili cevapları seçmek zor olabileceğinden; standardize edilmiş, puanlaması kolay ve geçerliliği yapılmış vaka-hikaye envanterleri, CD'ü tanımlamaya, tedavilerin sonuçlarını daha iyi ve kolay değerlendirmeye yardım ederler. Cinsel envanterler değişik dillere çevrilererek uygulanmadan önce, o ülkenin insanların etnik, kültürel, dini yapıları, eğitim düzeyleri de göz önünde bulundurulmalı ve değişiklikler ona göre yapılmalıdır. Aksi takdirde terapötik izlem ve değerlendirme açısından sakıncalar doğurabilmektedir.

Cinsel envanterler iki grupta incelenebilir; hekim ve hasta arasında yüz-yüze görüşme ile bazı terimlerin açıklanmasına da imkan sağlayan yapılandırılmış görüşmeler ile edinilen bilgiler, diğeri ise hastanın kendi kendine doldurduğu soru-yanıt formlarıdır. Bu formlar kişilerin sınırlı zamanda söyleyemeyeceği, hassas bilgilerin edinilmesine olanak sağlar. Her iki metodun da avantajları ve dezan-

vantajları vardır. Birçok cinsel envanterde insanın cinsel döngüsü (istek, uyarılma, plato, orgazm ve rezolüsyon fazları) temel alınmıştır. Bu fazlarla ilgili hipoaktif cinsel istek, erektil disfonksiyon, prematür veya gecikmiş ejakülasyon, kadında anorgazmi, disparoni gibi semptomlar da tanımlanmıştır. Bazı envanterler de, evlilik durumu ve ilişkileri, iyileşmeden sonraki ve cinsel semptomlar esnasındaki yaşam kalitesi veya psikolojik etkileri gibi cinselliğin diğer yönüne odaklanmıştır.

Erkek cinsel fonksiyonu ile ilgili envanterler; International Index of Erectile Function (IEEF= Uluslararası Erektile Fonksiyon Endeksi), Sexual Health Inventory for Men (SHIM= Erkekler için Cinsel Sağlık Envanteri), Erectile function domain of IEEF-6 (IEEF-6'nın erektil disfonksiyon boyutu), Brief Sexual Function Inventory for Urology (BSFI= Ürolojik Kısa Cinsel Fonksiyon Envanteri), Florida Sexual History Questionnaire (FSHQ= Florida Cinsel Öykü Anketi), Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ= Erkek Cinsel Sağlık Anketi), Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS= Golombok Rust Cinsel Doyum Envanteri), Erection Quality Scale (EQS= Ereksiyon Kalite Skalası), Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX= Arizona Cinsel Deneyimler Skalası), Derogatis Interview for Sexual Functioning Self Report (DSFI-SR= Derogatis Cinsel Fonksiyon Kişisel Görüşme Formu), Derogatis Sexual Function Inventory (DSFI= Derogatis Cinsel Fonksiyon Envanteri), Sexual Interaction Inventory (SII= Cinsel Etkileşim Envanteri), Self-Esteem And Relationship Questionnaire (SEAR= Kişisel İmaj ve İlişki Anketi), Psychological Impact of Erectile dysfunction (PIED= Erektile disfonksiyonun Psikolojik Etkileri), Erectile Dysfunction Effect on Quality of Life Questionnaire (ED-EQoL= Erektile Disfonksiyonun Yaşam Kalitesine Etkileri Anketi), Quality of Life in Male Erectile Dysfunction Questionnaire (QoL-MED= Erkek Erektile Disfonksiyonunda Yaşam Kalitesi Anketi), Quality of Sexual Life Questionnaire (QVS= Cinsel Yaşamın Kalitesi Anketi), Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction (EDITS=

Tedaviden Doyumun Eretil Disfonksiyon Envanteri), Patient and Partner Treatment Satisfaction Scale (TSS= Hasta ve Eşinin Tedaviden Doyum Skalası), Chinese Index of Premature Ejaculation (CIPE-10= Çin Prematüre Ejekülasyon Endeksi), Patient-Reported Outcome (PRO= Hastanın Bildirdiği Sonuç), Structured Interview on Erectile Dysfunction (SIEDY= Eretil Disfonksiyon Üzerine Yapılan- dırılmış Görüşme) olarak özetlenebilir.

Kadın Cinsel envanterleri arasında ise; Brief Sexual Function Index for Women (BSFI-W= Kadınlar için Kısa Cinsel Fonksiyon Endeksi), Female Sexual Function Index (FSFI= Kadın Cinsel Fonksiyon Endeksi), Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS= Golombok Rust Cinsel Doyum Envanteri), Sexual Function Questionnaire (SFQ= Cinsel Fonksiyon Anketi), Female Intervention Efficacy Index (FIEI= Kadın Girişimi Yarar Endeksi), Profile of Female Sexu-

al Function (PFSF= Kadın Cinsel Fonksiyonunun Profili), Short form of the Personal Experience Questionnaire (SPEQ= Kişisel Deneyimler Kısa Form Anketi), Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ= Cinsel Fonksiyonda Değişiklikler Anketi) örnek olarak gösterilebilir.

Sonuç olarak, tüm bu cinsel öykü envanterleri cinsel sağlık profesyonellerinin klinik ve araştırma uygulamalarında önemli araçlar olsa da, cinselliği ile ilgili konuşmanın hastalar için zor olduğu unutulmamalıdır. Cinsel sorunla karşı karşıya gelen sağlık profesyonelinin en önemli ustalığı dinleme becerisidir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün

Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği AD

Emzirme ve postpartum dönemde maternal cinsel fonksiyon: Review

AK LaMarre, LQ Paterson, BB Gorzalka

University of British Columbia, Vancouver, British Columbia

The Canadian Journal of Human Sexuality, 2003, 12(3-4), 151-165

Bu makale, postpartum dönemde emzirme ve emzirmeye bağlı hormonal değişikliklerin kadın cinsel fonksiyonunu nasıl etkilediğine dair geçmiş ve günümüz literatürüne bakış sağlayacaktır.

İlgili veri tabanları (Pubmed, PsychoINFO, Medline gibi) postpartum maternal cinsel fonksiyonu inceleyen makaleler açısından taranmıştır.

Masters ve Johnson (1966), emzirme ve biberonla beslemenin cinsel fonksiyon üzerine fizyolojik ve subjektif etkilerini belirleyen ilk çalışmaya öncülük etmiştir. Postpartum 4.-5. haftalarda emziren ve biberonla besleyen anneler karşılaştırıldığında overlerden östrojen ve androjen üretiminde önemli bir azalma olması ile vaginal duvarın daha ince olması ilişkili bulunmuştur. Emziren annelerle emzirmeyenlerin cinsel istek düzeyleri 6.-8. haftalarda karşılaştırıldığında, emzirenlerin cinsel isteklerinin gebelik öncesi düzeye daha çabuk döndüğünü belirtmişlerdir. Ancak bu araştırmaya alınan bazı kadınlar tam emzirirken bazıları kısmi emzirmiştir, emzirmeyi basit bir dikotom olarak ayırmak metodolojik olarak ciddi hatalar içermektedir. Falicov (1973), Masters ve Johnson'ın bulgularını doğrulamış; emziren kadınların gebelik öncesi cinsel aktivitelere daha erken geri döndüklerini ifade etmiştir. Robson, Brant ve Kumar (1981), emzirmenin maternal cinsel fonksiyon üzerine anlamlı etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Kayner ve Zagar (1983), emzirmenin isteği azalttığını gösteren ilk araştırmacılarıdır.

İlk çalışmalar postpartum cinsel fonksiyonu tartışmayı başlatmak adına önemli olmasına rağmen, çok sayıda

yöntem hatası olması nedeniyle sonuçlar sağlıklı biçimde yorumlanamamaktadır. Daha sonra yapılan çalışmalarda istatistiksel karşılaştırmalar önem kazanmış, vakalar özenli bir şekilde karşılaştırılmıştır. Prospektif çalışmalar ve postpartum kadında hormonal değerlendirmelere ağırlık verilmiştir (Alder&Bancroft, 1988) ve postpartum dönemde cinsel istek ve cinsel ilişki sıklığında azalma olduğu, ancak emzirmenin etkilerinin net olmadığı belirtilmiştir. 1990'larda yapılan araştırmalarda emzirmenin şüpheli durumu ortadan kalkmış ve emzirme cinsel fonksiyondaki (özellikle cinsel istekte azalma ve disparoni göz önüne alındığında) önemli azalma ile ilişkili bulunmuştur. Emziren kadınlardaki yüksek prolaktin ve oksitosin düzeylerinin cinsel fonksiyonu farklı şekillerde etkilediği görülmüştür (Gard, 1998; Gorzalka&Lester, 1987; Krüger, Haake, Hartmann, Schedlowski&Exton, 2002; Mc Neilly, 2001; Regan, 1999). Mc Neilly (2001), laktasyonda yüksek prolaktin düzeylerinin genel bir ovarian baskı ile ilişkili olduğunu ve bu baskılamının ovarian androjen sekresyonunu da etkilediğini belirtmiştir.

Emziren ve emzirmeyen kadınlar arasındaki hormon düzeylerinin (özellikle androjen) kesin değerleri henüz bilinmediğinden gelecekte yapılacak araştırmalarda düzenli kontroller ve hormon tetkiklerinin değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

Çeviri:

MSc Şule Gökyıldız

Çukurova Üniversitesi, Adana Sağlık Yüksekokulu