

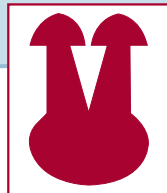
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Eylül 2008

Sayı 34



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
Uzm. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR

Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener

YÖNETİM KURULU

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

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Doç. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Doç. Dr. Ahmet Barış ALTAY

Uzm. Dr. Memduh AYDIN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

REDAKTÖR

Yard. Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

EJAKÜLASYO PREKOKS

Prof. Dr. Ahmet METİN

Prof. Dr. Haluk EROL

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

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

TEMEL ARAŞTIRMA

Doç. Dr. Hakan KILIÇARSLAN

Doç. Dr. Mustafa Faruk USTA

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa

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

REKONSTRÜKTİF CERRAHİ

Prof. Dr. M. Önder YAMAN

Prof. Dr. Tahir TURAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli

PROSTAT VE CİNSELLİK

Prof. Dr. Ramazan AŞÇI

Prof. Dr. Levent PEŞKİRCİOĞLU

Doç. Dr. Murat ÇAKAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

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

ED VE FARMAKOTERAPİSİ

Prof. Dr. Ahmet Adil ESEN

Prof. Dr. Melih ÇULHA

Doç. Dr. Muammer KENDİRCİ

Yard. Doç. Dr. Fikret ERDEMİR

Uzm. Dr. Osman Melih BEYSEL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmit

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, İstanbul

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Çorlu Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Tekirdağ

YAŞLILIK VE CİNSELLİK

Prof. Dr. Yaşar ÖZGÖK

Doç. Dr. Ali ATAN

Uzm. Dr. Önder CANGÜVEN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji AD, Ankara

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

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

İNFERTİLİTE

VARİKOSEL

Doç. Dr. Selahittin ÇAYAN

Doç. Dr. Ayhan KARABULUT

Doç. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN

Uzm. Dr. Necati GÜRBÜZ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, Ankara

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Adana

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

ANDROLOJİ LABORATUVARI

Yard. Doç. Dr. Engin KANDIRALI

Uzm. Kimyager Gülşen AKTAN

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

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Laboratuvarı, İstanbul

YARDIMLA ÜREME TEKNİKLERİ

Doç. Dr. Ahmet Barış ALTAY

Doç. Dr. Lütfi TUNÇ

Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

Zeynep Kamil Kadın - Çocuk Hastalıkları Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

PEDİATRİK ANDROLOJİ

Doç. Dr. Tarkan SOYGÜR

Doç. Dr. A. Kenan KARADEMİR

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

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

OBSTRÜKTİF İNFERTİLİTE

Prof. Dr. Hamdi ÖZKARA

Prof. Dr. İrfan ORHAN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji AD, İstanbul

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

KADIN İNFERTİLİTESİ

Prof. Dr. Erkut ATTAR

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

ENDOKRİNOLOJİ

Doç. Dr. İsa ÖZBEY

Atatürk Üniversitesi Azizeye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum

GENETİK

Prof. Dr. Nihan Erginel-Unaltuna

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

GELİŞİMSEL ÜREME VE SEKSÜEL BİYOLOJİ

Prof. Dr. Kaan AYDOS

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

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

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

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

Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

CERRAHİ HASTALIKLAR

Yard. Doç. Dr. Dilek AYGIN

Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya

KARDİYOLOJİK HASTALIKLAR

Msc. Hicran YILDIZ

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

PSİKİYATRİ

Prof. Dr. Sevim BUZLU
Yard. Dr. Leyla KÜÇÜK

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

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

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

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

ONKOLOJİK HASTALIKLAR

Yard. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

DİYABET

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

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

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

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

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

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Prof. Dr. M. Murad BAŞAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

BİR PORTRE

Uzm. Dr. Memduh AYDIN

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Yayıncı
Yerküre Tanıtım ve
Yayıncılık Hizmetleri A.Ş.

Sıracevizler Cad. 27/3
Şişli 34381 İstanbul

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

Baskı
Yıltem Reklam ve Basım
Hiz. Ltd. Şti.

Mahmutbey Mh. Deve Kaldırım Cd. Gelincik Sk.,
Güven İş Merkezi No:6/2 Bağcılar - İstanbul
Tel : (0212) 445 02 45 pbx
Faks : (0212) 446 80 82

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

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

BİLGİ ÜRETİMİ ÜZERİNE DÜŐÜNCELER

Üniversite ve eğitim hastaneleri yalnızca sağlık hizmetleri ve eğitim verilen kuruluşlar değil, aynı zamanda bilimsel araştırmaların yapıldığı, yani bilginin üretildiği merkezlerdir.

Türkiye son yıllarda bilgi üretiminde toplam 98.186 makale ile dünyada 21. sıraya yerleşmiştir. Türkiye'nin dünya bilimsel makalelerine katkı oranı %0,6, toplam atıf sayısı 428.642, etki değeri ise 4,37'dir. ABD'de bu sayının 5.861.401; İngiltere'de 1.443.131; Japonya'da 1.371.470; Almanya'da ise 1.318.796 olduğu bilinmektedir. Bu ülkelerin ortak özelliği GSMH'dan %2'nin üzerinde bilime katkı yapmalarıdır.

Araştırmadaki başarı, yalnızca akademik kadronun güçlü olmasıyla sağlanamaz, profesyonel bir destek kadrosunun varlığı da önemlidir. Ülke içi ve dışı kaynakları en iyi şekilde değerlendirebilecek her basamaktaki insan kapasitesinin geliştirilmesi stratejinin başlangıcı olmalıdır.

Bilimsel araştırmalarda takım çalışması anlayışı, daha proje geliştirme sürecinde önem kazanır. Proje takımları oluşturulurken, bu takımda stratejik planlama, kaliteli öğretim süreçlerine duyarlı uzmanlarla, gerekli teknik beceri sahiplerinin dengeli bir biçimde yer alması sağlanmalıdır.

Bilim adamı – sanayi işbirliği sağlanması da önemlidir. Araştırmaların ne kadarının ürüne dönüştürüldüğü ise ayrı bir organizasyon ile takip edilmeli, ürüne dönüştürebilenler ödüllendirilmelidir.

Yapılacak bilimsel çalışmalara maddi kaynak, AR-GE harcamalarının GSMH'nın %2,5'ine (15 milyar dolar) çıkarılması (Avrupa Birliği öngörülerini doğrultusunda) ile sağlanabilir.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

Bölüm EditörleriII
Yazım KurallarıIV
Başkandan MesajV
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
Derleme	
Penis boyu normalleri Yard. Doç. Dr. Engin Kandıralı, Prof. Dr. Atilla Semerciöz, Prof. Dr. Ahmet Metin185
Ejakülasyon nörobiyolojisi ve fizyopatolojisi Doç. Dr. Öğuz Ekmekçioğlu187
Kanser kemoterapisi erkeklerde cinsel fonksiyon bozukluğuna neden olur mu ? Doç. Dr. Kenan Karademir, Yard. Doç. Dr. Ferhat Ateş, Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Yard. Doç. Dr. İlker Akyol, Yard. Doç. Dr. Bülent Şen191
İmmünofilin ilaçların iyatrojenik erektil disfonksiyon tedavisindeki yeri Doç. Dr. Sena F. Sezen, Uzm. Dr. Önder Cangüven194
Prematür ejakülasyon tedavisinin tarihsel evrimi ve fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin rolü Dr. Hacı İbrahim Çimen, Dr. Ege Can Şerefoğlu198
Kasık fıtığı onarımının cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi Op. Dr. Zülfikar Karabulut, Op. Dr. M. Burak Hoşcan, Prof. Dr. Gökhan Moray202
Penis inervasyonunun değerlendirilmesinde klinik nörofizyolojinin yeri Doç. Dr. Uğur Yılmaz204
Güncel Makale Özeti	
Fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörlerinin tekrarlayan priapizmin farmakolojik önleme programında kullanımının uygulanabilirliği Çeviri: Uzm. Dr. Hidayet Çoban, Yrd. Doç. Dr. Fikret Erdemir209
Erektil disfonksiyonlu erkeklerde ko-morbid durumların yüksek sıklığı ile erektil disfonksiyonlu erkeklerde tadalafilin etkinliği ve güvenliği: Momentus (birleşik devletlerde ulusal tadalafil çalışmasında erektil disfonksiyonlu erkeklerde çoklu gözlemler) çalışmasından sonuçlar Çeviri: Prof. Dr. M. Murad Başar210
Penil venöz kaçığın patogenezinde tunika Albuginea'nın rolü Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Fikret Erdemir, Uzm. Dr. Hidayet Çoban212
Radikal retropubik prostatektomiden sonra erken vakum ereksiyon cihazı kullanımı üzerine pilot çalışma Çeviri: Uzm. Dr. Hidayet Çoban, Yrd. Doç. Dr. Fikret Erdemir214
Sildenafil sitrat ve penil enjeksiyon tedavisinin her ikisine yanıt veren hastalarda tedavi başarısının değerlendirilmesi Çeviri: Prof. Dr. M. Murad Başar215
Prostat enflamasyonu ile alt üriner sistem semptomları arasındaki ilişki: REDUCE çalışmasının temel verilerinin incelenmesi Çeviri: Uzm. Dr. Abdullah Açıkgöz, Prof. Dr. Ramazan Aşçı216
Balayı impotansında gūnaşırı tadalafil kullanımı Çeviri: Dr. Ahmet Hacıslamoğlu, Prof. Dr. M. Murad Başar218
İnsülin rezistansı hayvan modelinde günlük sildenafil tedavisi endotel disfonksiyonunu ve oksidatif stresi geri döndürür Çeviri: Dr. Ege Can Şerefoğlu219
Sildenafil kronik kullanımı tip 2 diyabetli erkeklerde endotelial fonksiyon belirteçlerini iyileştirir Çeviri: Dr. Özgür Haki Yüksel, Dr. Seyit Özdemir221
Yüksek enerjili KTP fotoselektive prostat vaporizasyonunun erektil fonksiyon üzerindeki etkisi: Kısa süreli izleme sonuçları Çeviri: Dr. Serkan Varol, Prof. Dr. Ramazan Aşçı222
Erektil disfonksiyonun tedavisinde intrakavernöz prostoglandin E1 enjeksiyonu: Uzun dönemde hasta memnuniyeti ve cinsel yaşam kalitesi Çeviri: Prof. Dr. Melih Çulha223
Vardenafil tedavisinde elde edilen erektil fonksiyondaki düzelme hem hasta hem de eşinin tedavi memnuniyeti ile uyum gösterir Çeviri: Dr. Mustafa Kadıhasanoğlu, Doç. Dr. Muammer Kendirci224
Metabolik sendrom erektil disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü mü? Çeviri: Op. Dr. Yılmaz Aslan, Dr. Ali Ömür Aydın, Doç. Dr. Ali Atan225
Metabolik sendromun Japon erkeklerinde sildenafil cevabı üzerindeki olumsuz etkisi Çeviri: Dr. Metin Öztürk226

İnfertil erkeklerde sperm DNA bütünlüğü ile seminal askorbik asid arasındaki ilişki Çeviri: Dr. Ata Özen, Yard. Doç. Dr. Mehmet Turgut	227
Benign prostat hiperplazisine ikincil alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde günde iki kez verilen vardenafilin etkinliğini değerlendirmek için yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışma Çeviri: Dr. Serdar Savaşçı, Prof. Dr. Ramazan Aşçı	228
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI	230
KONGRE TAKVİMİ	231
İzole erkek epispadias: Tek merkezde yapılan 33 hastanın analizi Çeviri: Dr. Mohammed Abdulmajeed, Dr. Evren Süer, Doç. Dr. Tarkan Soygür	232
Alt üriner sistem semptomları ve erektil disfonksiyon arasındaki ilişki: Boston bölgesi toplum sağlık araştırmasının sonuçları Çeviri: Dr. Hacı İbrahim Çimen, Dr. Ege Can Şerefoglu	233
Vardenafil erektil disfonksiyon tedavisinde sildenafilden aşağı mı, üstün mü? Biyokimyasal, fizyolojik ve klinik kanıtların yeniden gözden geçirilmesi Çeviri: Dr. Metin Öztürk	235
İNFERTİLİTE	
D e r l e m e İnmemiş testis olgularında orkiopoksi uygulanmasının testis kanseri gelişimi üzerine etkisi Dr. İlker Gökce, Doç. Dr. Tarkan Soygür	237
Yardımlı üreme tekniklerinde kullanılmak üzere azospermik erkeklerden sperm elde etme yöntemleri Uzm. Dr. Hasan Soydan, Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener	239
Cinsel gelişim kusurları Prof. Dr. Hüseyin Özbey	243
Gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji Prof. Dr. Kaan Aydos	247
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Leydig hücreli testis tümörlerinde elektif testis koruyucu cerrahinin uzun dönem takipleri: Tek merkezli deneyim Çeviri: Dr. Yakup Bostancı, Prof. Dr. Ramazan Aşçı	256
İnsan spermatositlerindeki mayotik rekombinasyon ile sperm anöploidi arasındaki ilişki Çeviri: Dr. Raşit Altıntaş, Doç. Dr. Barış Altay	257
Obstrüktif azospermide tedavi seçenekleri için karar analizi Çeviri: Dr. Gürkan Çoban, Doç. Dr. Barış Altay	258
BİR PORTRE Doç. Dr. Selahittin Çayan	260
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e Türkiye üreme sağlığı programı, cinsel sağlık üreme sağlığı mezuniyet öncesi eğitim projesi, İstanbul Üniversitesi Bakırköy Sağlık Yüksekokulu deneyimleri Prof. Dr. Hacer Karanisoğlu, Yard. Doç. Dr. Saadet Yazıcı, Öğr. Gör. Gaye Gündüz, Öğr. Gör. Neriman Zengin	261
Histerektomi sonrası psikososyal uyum Arş. Gör. Güliz Onat Bayram	264
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda cinsel uyarılma ile ilgili serebrokortikal bölgelerin fonksiyonel MRI (BOLD-based) ile değerlendirilmesi Çeviri: Dr. Murat Savaş	270
Bisiklet sürücüsü ve koşucu kadınlarda genital duyu ve cinsel fonksiyonlar: Koşmanız oturmanızdan daha mı güvenli? Çeviri: Doç. Dr. Ercan Yeni	271
Cinsel uyarılma sürecinde kadın genital duyusunda fizyolojik değişiklikler Çeviri: Doç. Dr. Ercan Yeni	272
Metabolik Sendrom cinsel aktif kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu için bir risk faktörü müdür? Çeviri: Doç. Dr. Ercan Yeni	273
Kadın cinsel fonksiyon indeksi: İyileştirme için metodolojik eleştiri ve öneriler Çeviri: Yard. Doç. Dr. Dilek Aygün	274
Kadınlarda hipoaktif cinsel istek bozukluğunun tedavisinde testosteronun rolü Çeviri: Yard. Doç. Dr. Dilek Aygün	276

Penis boyu normalleri

Yard. Doç. Dr. Engin Kandıralı, Prof. Dr. Atilla Semerciöz, Prof. Dr. Ahmet Metin
AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD

Tarih boyunca penis boyu devamlı tartışma konusu olmuştur. Son zamanlarda üroloji pratiğinde de penis boyu kısılığı ile başvuran erkek sayısındaki artış ile bu konu tekrar gündeme gelmiştir. Normal penis boyunun doğru tanımlanması, penis boyu kısılığı ile gelen kişilere doğru yaklaşım için gereklidir.

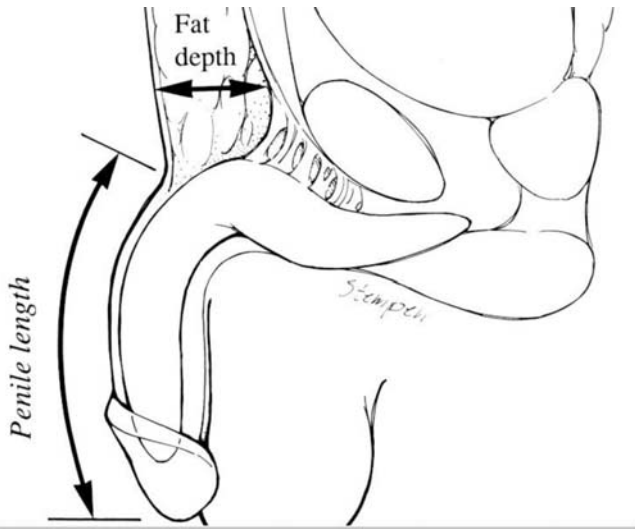
Penis boyu nasıl ölçülür?

Penis boyu gevşek peniste, gerdirilmiş peniste ve sertleşmiş (erekte) peniste ölçülebilir. Penis çevresi ise gevşek peniste penis orta bölgesinden ölçüm yapılarak bulunur. Ölçümde en az 0.5 cm. işaretlenmiş cetvel kullanılır. Penis boyu için penopubik birleşim yerinden meaya kadar olan uzaklık ölçülmelidir. Gerdirme için penis glanstan tutularak çekilir ve ölçüm yapılır. Ölçme işlemi özel bir odada, kişi çıplak kaldığı anda vakit kaybetmeden yapılmalıdır. Bu sayede kişinin ortam şartlarından en az düzeyde etkilenmesi sağlanmış olur (1). Yapılan çalışmalarda gerdirilmiş penis boyu ile sertleşmiş penis boyu arasında ilişki saptanmış olup, sadece gerdirilmiş penis boyunu ölç-

mek yeterlidir (1,2). Wessells ve ark. tarafından fonksiyonel penis boyu tanımlanmış olup, bu sertleşmiş penis boyuna pubik yağ kalınlığının eklenmesi ile bulunmaktadır (1).

Normal penis boyu ne kadardır?

Normal penis boyu ortalama penis boyunun 2 SD arasındaki değer olarak tarif edilmektedir (1). Literatürde penis boyu ile ilgili birçok yayın bulunmasına karşın, penis boyu nomogramlarını içeren yayın sayısı azdır. Bu konudaki en önemli çalışma Wessells ve arkadaşları tarafından 1996 yılında 80 erektil disfonksiyonlu Amerikalı (54 beyaz, 16 siyah, 10 asyalı) erkek üzerinde yapılmıştır (1). Bu çalışmada hastaların ortalama yaşı 54 yıl, ortalama gevşek penis boyu 8.85 cm, ortalama gergin penis boyu 12.45 cm ve ortalama sert penis boyu 12.89 cm, ortalama penis çevresi ise 9.71 cm. bulunmuştur. Aynı çalışmada gevşek penis hacmi ile sert penis hacmi arasında 40 cc. fark saptanmıştır, bu da ereksiyonda penisin kanla dolduğunun işaretidir. Aynı çalışmada hastalar 40 yaş altı ve üstü olmak üzere ikiye ayrıldıklarında sadece pubik yağ kalınlığında anlamlı fark saptanmış, penis boylarında ise fark saptanmamıştır. Bu çalışmada penis uzatma ameliyatı için alt sınır gevşek penis için 4 cm altı, gergin penis için 7.5 cm'nin altı olarak bildirilmiştir (1). Penis boyları ile ilgili en büyük seri İtalya'da 2001 yılında yapılmış ve penis nomogramları çıkartılmıştır (Tablo 1) (3). Bu çalışma yaşları 17-19 arasında değişen 3300 İtalyan erkek üzerinde yapılmış ve ortalama gevşek penis boyu 9,0 cm, ortalama gergin penis boyu 12,5 cm ve ortalama penis çevresi 10



Resim 1: Penis boyu ölçümünün şematik görünümü (1).

Tablo 1: İtalyan erkeklerde penis nomogramları

	Ortalama	-2 SD	+2 SD
Gevşek penis boyu cm	9.0	5.0	13.0
Gevşek penis çevresi cm	10.0	8.5	11.5
Gergin penis boyu cm	2.5	7.5	17.5

Tablo 2: Çeşitli çalışmalarda belirlenen penis boyları (*Hastalar ölçüm yapmış, **Ölçümden önce penis üç kez çekilmiş, ***Pubik yağ ölçüme dahil edilmiş)

	n	Yaş	Gevşek penis boyu (cm)	Gergin penis boyu (cm)	Sert penis boyu (cm)	Gevşek penis çevresi (cm)	Ülke
Kinsey 1948*	2770	20-59	9.7	-	15.5	-	Amerika
Bondil 1992**	905	17-91	10.7	16.74	-	-	Fransa
Da Ros 1994	150	-	-	-	14.5	-	Brezilya
Wessells 1996	80	21-82	8.85	12.45	12.89	9.7	Amerika
Smith 1998*	184	-	-	-	15.71	-	Avustralya
Ekmekçioğlu 1999***	174	> 21	-	14.5	-	-	Türkiye
Chen 2000	55	21-78	8.3	12.5	13.6	-	İsrail
Schneider 2001	111	18-19	8.6	-	14.18	-	Almanya
	32	40-68	9.22	-	14.18	-	Almanya
Ponchiatti 2001	3300	17-19	9	12.5	-	10	İtalya
Şengezer 2002	200	20-22	6,8	8,9	12,7	-	Türkiye
Son 2003	123	19-27	6.9	9.8	-	8.5	Kore

cm. olarak bulunmuştur (3). Yapılan diğer bir çalışmada ise yaşın penis boyuna etkisinin olmadığı, sadece erektil disfonksiyonun penis boyuna negatif olarak etki ettiği gösterilmiştir (4). Penis boyları ile ilgili ülkemizde yapılmış 2 çalışma mevcuttur. Bunlardan biri 200 asker üzerinde yapılmış olup ortalama gergin penis boyu 8.98 cm. ortalama sert penis boyu ise 12.73 cm. olarak saptanmıştır (5). Diğer çalışma Kayseri ilimizde yapılmış olup 21 yaş üstü 174 erkeğin ortalama gerdirilmiş penis boyu 14,5

cm. bulunmuştur. Ancak bu çalışmada pubik yağ kalınlığı ölçüme dahil edilmiştir (6). Penis boyu ile ilgili yapılan diğer çalışmalar Tablo 2'de gösterilmiştir (1-11).

Sonuç olarak penis boyu gergin peniste penopubik birleşim yerinden meaya kadar ölçüm yapılarak bulunur. Ülkeler ve ırklar arasında penis boyları farklılık göstermekte olup, ortalama penis boyu 8,9 cm ile 16,7 cm arasında değişmektedir. Başta ülkemizde olmak üzere tüm ülkelerin kendi penis boyu nomogramlarını çıkarması gereklidir.

Kaynaklar:

1. Wessells H, Lue TF, McAninch JW. Penile length in the flaccid and erect states: guidelines for penile augmentation. *J Urol.* 1996;156(3):995-7.
2. Chen J, Gefen A, Greenstein A, Matzkin H, Elad D. Predicting penile size during erection. *Int J Impot Res.* 2000;12(6):328-33
3. Ponchiatti R, Mondaini N, Bonafe M, Di Loro F, Biscioni S, Masieri L. Penile length and circumference: a study on 3,300 young Italian males. *Eur Urol.* 2001;39(2):183-6.
4. Awwad Z, Abu-Hijleh M, Basri S, Shegam N, Murshidi M, Ajlouni K. Penile measurements in normal adult Jordanians and in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2005;17(2):191-5.
5. Sengezer M, Ozturk S, Deveci M. Accurate method for determining functional penile length in Turkish young men. *Ann Plast Surg.* 2002;48(4):381-5.
6. Ekmekçioğlu O, Nas H, Demirci D, Yılmaz U, Gülmez İ. Bölgemizde penis boyları. *Türk Üroloji Dergisi* 1999; 25(1):66-71.
7. Shah J, Christopher N. Can shoe size predict penile length? *BJU Int.* 2002;90(6):586-7.
8. Spyropoulos E, Borouas D, Mavrikos S, Dellis A, Bourounis M, Athanasiadis S. Size of external genital organs and somatometric parameters among physically normal men younger than 40 years old. *Urology.* 2002;60(3):485-9.
9. Son H, Lee H, Huh JS, Kim SW, Paick JS. Studies on self-esteem of penile size in young Korean military men. *Asian J Androl.* 2003;5(3):185-
10. Schneider T, Sperling H, Lummen G, Syllwasschy J, Rubben H. Does penile size in younger men cause problems in condom use? a prospective measurement of penile dimensions in 111 young and 32 older men. *Urology.* 2001;57(2):314-8.
11. Smith AM, Jolley D, Hocking J, Benton K, Gerofi J. Does penis size influence condom slippage and breakage? *Int J STD AIDS.* 1998;9(8):444-7.

Ejakülasyon nörobiyolojisi ve fizyopatolojisi

Doç. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı

Tüm canlılarda amaç neslin sürdürülmesidir. İnsan için ise bilinçli ve bilinçaltı düzeyde üreme birincil amaç olsa da, haz alma önemli bir unsur olmuştur. Cinsel ilişkiyi sağlayan ya da boşalan organ penistir, ancak işlevi yürütme-yi sağlayan beyin ve sinir sistemidir. Boşalma işlevi için sinir sistemindeki belli başlı araçlar belli bölgelerde çalışır. Bu araçlar baskılayıcı ve uyarıcı özelliktedir. Ejakülasyonu baskılayabilme ya da erteleyebilme muhtemelen insana özgü bir olaydır. Doğaya baktığımızda birçok hayvanda ejakülasyon çok çabuktur. Üst varlık olan insan ise ejakülasyonunu kontrol edebilmektedir. Ejakülasyon sinir sistemi ve nörotransmitterlerle yönetilen nörobiyolojik bir olaylar kompleksidir.

Ejakülasyon tek bir olay gibi bilinmesine rağmen aslında üç evresi vardır; 1. Emisyon, 2. Ejeksiyon, 3. Orgazm (1).

Emisyon; boşalma emisyonla başlar ve α adrenerjik reseptörler aracılığıyla işlev gören T10-L2 arasındaki bölgedeki sempatik aracılı nöral fonksiyondur. Emisyon vezikula seminalislerin ve prostatın kasılmasını, sperm ve seminal sıvının posterior üretraya dökülmesini sağlar. Mesane boyunu retrograt ejakülasyonu önleyecek şekilde kapanır (1).

Ejeksiyon; dışarıya boşalma evresine s2-4 aracılık eder ve çizgili sfinkterin gevşemesini ve bulbokavernöz kaslarla pelvik taban kaslarının ritmik kontraksiyonunu içerir (1).

Orgazm; boşalmanın kaçınılmazlığı hissi posterior üretranın gerilmesine bağlı olarak oluşur. Ejakülatuar refleks merkezinden gelen sinyaller periüretal kasları innerve eder, sonucunda pulsatil kasılmalara yol açarak seminal sıvıyı üretraya doğru atar. Bunu tipik olarak santral yaşanan orgazm takip eder (1).

Ejakülasyonun santral kontrolünün kompleks nörosirkülatuar yolağı aferent sensör bilgiye ve daha yüksek kortikal alanlara bağımlıdır (2). Ejakülasyona karışan ön beyin yapıları mediyalpreoptik alan (MPOA), nükleus paragigantosellularis (nPGI), stria terminalis, amigdala ve talamustur. Hayvan çalışmaları MPOA'nın çiftleşme davranışı-

nı artırmada merkezi rol oynadığını düşündürmektedir; MPOA'nın elektrikle uyarılması sıçan ve maymunlarda seminal emisyon ya da ejakülasyona yol açabilir ve yine sıçanlarda insandaki orgazma benzer şekilde ürotrogenital refleks oluşturabilir. Çalışmalar erkek farelerde nPGI'nin ejakülasyon üzerinde baskılayıcı etkisi olduğunu göstermiştir ve buradan inen sinirlerin çoğunluğu serotonerjiktir. NPGI'den lumbosakral motor çekirdeklere inen serotonerjik yollar vardır ve bunlar ejakülasyonu tonik olarak inhibe eder. MPOA'nın nPGI'yi inhibe etmesi ejakülasyonla sonuçlanır (2).

Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmasında insan beyninde birçok bölgenin ejakülasyona katıldığı gösterilmiştir (3). Eşleri tarafından elle uyarılan gönüllü heteroseksüel erkeklerde cinsel uyarıyla kıyaslayarak ejakülasyon sırasındaki bölgesel beyin kan akımı artışları ölçülmüştür. Primer aktivasyonun özellikle ventral tegmental alan olmak üzere mezodiensefalik transizyon zonda olduğu bulunmuştur. Bu bölge birçok ödüllendirici davranışla ilişkilidir. PET serebellumda da belirgin şekilde kuvvetli bölgesel kan akımları olduğunu göstermiştir. Diğer bölgeler zona incerta, subparafascicular çekirdek, lateral santral tegmental alanın ventroposterioru, orta ve intralaminar talamik çekirdeklerdir. Sadece sağda olmak üzere PET'de lateral putamen ve claustrumun bazı alanları ve 7/40, 18, 21, 23, 47 Broadman alanlarında aktivasyon görülmüştür. MPOA, stria terminalisin yatak nükleusu, ve amigdalanın ejakülasyonda rol aldığını gösteren rodent çalışmalarının aksine insanlarda ejakülasyon sırasında bu bölgelerin hiçbirinde kan akımı artışı saptanmamıştır. Amigdala ve komşu entorhinal kortekste azalmış aktivite saptanmıştır.

Spinal kordda ikinci ejakülasyon merkezi mevcuttur, ama emisyon ve ekspulsiyonu azaltmak için sempatik, parasempatik ve motor çıkışı spinal ejakülatör merkezlerin nasıl koordine ettiği henüz bilinmemektedir (4). Spinal kordda iki farklı aferent yolak vardır. Bunlar dorsal penil si-

nirin s4'e giden sensör lifleri ve spinal kordun sempatik gangliyonlarına bilgi ileten sempatik lifleridir.

Ejakülasyon işlevinde nörotransmitterlerin rolü

Norepinefrin (NE) ve serotonin ejakülasyonu kontrol eden birçok nörotansmitter arasındadır ve kolinerjik, adrenerjik, oksitosinerjik ve gama amino bütirik asiderjik (GABA) nöronların sekonder olarak işe karışmasıyla kontrol sağlar (5).

Ejakülasyonun emisyon evresinde sempatik sinyaller NE'in seminal traktın postganglionik nöronlarından düz kas adrenerjik reseptörlerini aktive etmek üzere salınır. Bu, hücre içi kalsiyum seviyelerinin yükselmesine ve vaz deferens düz kasının kasılmasına yol açar. Sonuç olarak, sperm ampullaya atılır, burası sonra kontrakte olarak seminal sıvıyı posterior üretraya iter. Pudental sinir (s2-s4 sakral spinal kord segmentlerinden köken alır) perineal çizgili kasları innerve eder (bulbo ve iskiokavernöz kasları da içerir). Bu kasların pulsatil kontraksiyonları seminal sıvıyı ejakülasyonun ekspulsiyon evresinde üretradan dışarı iter. Ekspulsiyonu üretromuskuler refleks, emisyonu glans-vazal refleks kontrol eder.

Serotonin (5-HT)

Nörotransmitter ve kuvvetli vazokonstriktör olan serotonin ejakülasyon ve cinsel işlev üzerine inhibitör etkilidir (6). Serotoninerjik nöronlar negatif feedback sistemle kendi kendilerini regüle eder. Serotonin sinaptik aralığa presinaptik aksonal veziküllerden salınır.

Selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI) 5-HT taşıyıcılarını bloklar, sinaptik aralıkta serotoninini artırır, oysa 5HT1a otoreseptörleri daha fazla 5HT salınımını inhibe etmek için aktive edilir.

Birçok 5HT reseptörü mevcuttur ve bunlar ejakülasyonla ilişkilendirilmiştir. 5HT1a ve 5HT2c cinsel uyarılma ve ejakülasyonla özellikle ilişkilidir. Ejakülasyonun hızı 5HT2c ve 5HT2a reseptörlerince belirlenir. Selektif 5HT1a reseptör agonisti 8-OH-DPAT'nin ratlarda santral serotonin seviyelerini azalttığı ve ratların çok kısa sürede boşaldığı gösterilmiştir. Rat lateral hipotalamusuna SSRI'ın mikroenjeksiyonu santral serotoninini artırmış ve ejakülasyonu geciktirmiştir (7).

5HT1b reseptör antagonisti ratlarda ejakülasyonu boz-

muştur. 5HT2c stimülasyonu ise ejakülasyonu bozup ereksiyonu artırmıştır. 5HT2c agonistlerinin sakral parasempatik nükleustaki viseromotor nöronlardaki 5HT2c reseptörlerine etkiyle ereksiyon artışı olması muhtemeldir. Selektif olmayan bir 5HT2 agonisti ratlarda çiftleşmeyi inhibe etmiş ve ejakülasyon latansını ve ejakülasyon sonrası latansı uzatmıştır, oysa antagonist çiftleşmeyi kolaylaştırmıştır. Bazı 5HT2 reseptörleri çiftleşmeyi inhibe ederken 5HT2c reseptör subtipleri hem ereksiyonu artırmış, hem de ejakülasyonu inhibe etmiştir. 5HT1a reseptörlerinin uyarılması ereksiyonu kolaylaştırmış ve cinsel durgunluğu gidermiştir. Bu etki muhtemelen santralde dopamin taşıyıcısı düzeyini artırarak olmaktadır (2).

Clement ve arkadaşlarının çalışmasında spinal düzeyde serotoninin nasıl etki ettiği incelenmiş; intratekal serotoninin penil sensör giriş sonucu pudental motonöronların ateşlenmesini artırarak ejakülatör ekspulsiyon refleksini kuvvetlendirdiği bulunmuştur (8).

Dopamin

Dopamin, birçok ödülle motive edilen davranışta işin içine karışmaktadır. Dopamin çiftleşme öncesinde ya da sırasında birçok entegrasyon sağlayıcı bölgede salgılanmaktadır. Tonik inhibiyonu ortadan kaldırarak sensorimotor entegrasyonu artırıp işlev görüyor olabilir. Böylece, steroid hormonlar nöronların cevap verir hale gelmesine öncülük edebilir. Ancak, tonik inhibisyon önceden kaldırılmaz ise nöronlar tam olarak yanıt vermez. Dopamin, davranışı doğrudan ortaya çıkarmayabilir, fakat cinsel uyarıların, hormonal olarak başlatılmış çıkış yollarına daha kolay ulaşmalarına izin verebilir (2).

Erkek ratlarda üç ana entegre edici sistem cinsel motivasyonu ve genital ve somatomotor yanıtları kontrol eder. Bu sistemlerden çıkışlar cinsel motivasyonun ifade edilmesini, genital refleksleri ve çiftleşmenin somatomotor paternlerini kontrol eder. Nigrostriatal sistem uyarılara hareket açısından hazır olma durumunu artırır. Mezolimbik sistem iştah davranışı ve güven (destek) için kritiktir. MPO sistem genital reflekslerle ve özellikle cinsel motivasyon ve çiftleşmenin motor paternlerine katkı sağlar.

Dopamin etkisini en azından 5 dopamin reseptör izoformu üzerinden gösterir; bunlar D1 benzeri (D1 ve D5) ve D2 benzeri (D2, D3 ve D4) reseptörlerdir. Çiftleşme evresinin ilerlemesini bu reseptörler düzenleyebilir. Dopamin-

deki küçük artışlar D2 benzeri reseptörler üzerinden etki ederek genital refleksleri inhibe ediyor görünmektedir. Düşük doz D3/D2 agonisti (quinelorene) ilk refleks ereksiyona veya seminal emisyonla kadar geçen süreyi kısaltmıştır, fakat ereksiyon ya da seminal emisyon sayısını azaltmamıştır. Orta dozdaki D1 agonisti ya da D1/D2 agonist karışımı (apomorfine) parasempatik aracılı ereksiyonların sayısını artırmış ve çiftleşmeyi hızlandırmıştır, fakat D1 agonisti sempatik aracılı seminal emisyon sayısını dış ortam testlerinde azaltmıştır. Yüksek doz D3/D2 agonisti veya apomorfine ve D1 antagonisti ejakülasyonu artırıp ereksiyonu inhibe etmiştir. MPOA'daki artan düzeydeki DA önce ereksiyonu inhibe eder, sonra kolaylaştırır ve ejakülasyonu hızlandırır. Düşük doz D3/D2 agonistin saf inhibitör etkisi farklı bir D2 reseptör ailesinden midir yoksa aynı reseptör alt tipleri farklı etkileri farklı nöronlar üzerinden mi göstermektedir, bu durum tam açık değildir (9).

Clement ve arkadaşlarının D3 agonistiyle yaptıkları çalışmada (7-OH-DPAT) tek başına ya da selektif veya non-selektif D2 ve D3 antagonistleriyle veya tek başına intraserebroventriküler (İSV) olarak verilmiş. 7-OH-DPAT tek başına verildiğinde ejakülasyonu ve bulbospongios kasın ritmik kontraksiyonlarını sağlamıştır. Nonselektif D3/D2 antagonistinin, seçici D3 antagonistinin önceden ventriküler enjeksiyonu ejakülasyonu ve BS kas kontraksiyonunu engellerken seçici D2 antagonisti bu etkiyi göstermemiştir. Bu araştırmacılar İSV olarak 7-OH-DPAT verilmesinin ejakülasyonun fizyofarmakolojisini incelemeye iyi bir yol olabileceğini öne sürmüşler ve ejakülasyon bozukluklarının tedavisi açısından D3 reseptörlerinin hedef olabileceğini bildirmişlerdir (10).

Gama Amino Bütirik Asit

Gama amino bütirik asitin cinsel işlev üzerinde inhibitör ve regülatör rolü olduğuna inanılmaktadır. GABA^A agonistlerinin sistemik ya da lokal verilmesi cinsel davranışı inhibe ederken GABA^A antagonistlerinin sadece direkt olarak MPOA'ya mikroenjeksiyonu sonrası ejakülasyon latansını azalttığı gösterilmiştir (11).

Nitrik Oksit

Nitrik oksitin (NO) MPOA'da penil ereksiyonu kolaylaştırdığı gösterilmiştir ve seminal emisyonu inhibe edebi-

lidir. İnsan vaz deferens (VD), seminal vezikülü (SV), mesane boynu ve prostatın motor innervasyonu ana olarak noradrenerjik sinirlerce oluşmaktaysa da bu organların kasında daha az yoğunlukta kolinerjik innervasyon da olduğu gösterilmiştir. Otonomik sinirler sadece kaslar arasında değildir, aynı zamanda epitel altında yoğun bir pleksus da oluşturur. Bu sinirler sekretomotor ve/veya motor işlevler gerçekleştirir ve asetil kolin esterazdan zengin oldukları bilinmektedir (12).

NO/cGMP yolağının santral rolü

Çabuk boşalan erkeklerde PDE5 inhibitörlerinin SSS etkileri olabileceğini gösteren deliller bulunmaktadır. Bu deliller: (i) sildenafil kan beyin bariyerini geçer ve beyinde çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik etkiler açığa çıkartır; (ii) SSS'de PDE5'i de içeren PDE'leri gösterilmiştir; (iii) SSS'nin davranış ve cinsellik dürtüsünün olduğu bölgelerde nitrik oksit sentaz (NOS) ve guanilat siklaz daha fazla aktiftir; ve (iv) cinsel fizyolojinin çeşitli yönlerini de içeren bazı SSS işlevlerinin modülasyonu NO/cGMP yolağına atfedilmektedir. NO'nun stimüle ettiği guanilat siklaz aktivitesinin santral rolü daha önce düşünülenenden fazla karmaşıktır ve farklı hücre yanıtlarıyla ilişkilidir. Önceki veriler ejakülasyon işlevinde SSS NO/cGMP yolağının potansiyel olarak önemli rolünü gösterebilir ama bu yolla VD, SV, prostat ve uretranın işlevini etkilemek için gereken değişikliklerin kalite ve boyutu ile ilgili bilgi vermemektedir (12).

Santral sempatik çıkışın azaltılması

MPOA'da NO aktivitesinin sempatik tonusu azaltarak tonik olarak ejakülasyonu inhibe ettiği öne sürülmüştür, çünkü insanlar dahil çeşitli türlerde NO'nun santralden periferik sempatik çıkışı azaltarak sempatik düzenlemede rol aldığı bilinmektedir ve bu etki cGMP'ye bağımlı bir mekanizmayla ya da klasik nörotransmitterlerle etkileşim aracılığıyla olmaktadır. Yanı sıra NO donörlerinin hipotalamusta cGMP seviyelerini yükselttiği gösterilmiştir (118). Ratlarda intratekal sildenafil uygulamasının hipotalamusun MPOA'sında cGMP ve NO seviyelerini artırdığı gözlenmiştir. Rat hipokampal kesitleri yüksek konsantrasyonda vardenafil ile inkübe edildiğinde ölçülen cGMP artmaktadır.

Teorik olarak, cinsel uyarı sırasında VD, SV ve prosta-

tın sınırlarından salınan NO'nun ereksiyon başlamasında ve sürdürülmesinde bu organları gevşek tutan bir faktör olduğu öne sürülmektedir. eNOS geni olmayan fareler genetik olarak intakt farelerle karşılaştırıldığında ejakülasyon olması için daha az uyarıya gereksinim duymaktadır ve daha kısa latans süresinde ejakülasyon olur ki, bu durum çabuk boşalma tablosuna benzemektedir (13).

NOS ve (hemoksijenaz-2) HO-2'nin birlikte bulunduğu göz önüne alındığında, NO ve karbon monoksit (CO) arasında ejakülatör işlevin modülasyonuna katkıda bulunan bir etkileşim olabilir. CO'in NO aracılı cGMP artışını blokladığı ve CO üretimi inhibitörlerinin NO aracılı cGMP salınımını güçlendirdiği gösterilmiştir, bunlar HO-2 tarafından üretilen CO'in NOS'a bağlanıp inaktive edebileceğini göstermektedir. Bu bulgular HO-2 geni olmayan farelerde gecikmiş ya da anejakülasyonun oluşumunu ve azalmış bulbokavernöz aktiviteyi açıklayabilir (14).

Ejakülasyon Çalışmalarında Hayvan Modeli Seçimi

Hayvanlar ve insanlarda ejakülasyon süreci farklı olsa da bu süreci çalışmak için etik ve zorunlu olarak hayvan modelleri kullanılması gerekmektedir. Waldinger ve arka-

daşları (15) tez ve geç boşalma çalışmaları için hayvan modellerini incelemişlerdir. Ratların ejakülasyon latansları insanlarınkine benzediği için deneylerde bu hayvanlar kullanılmaktadır. Erkek ratın çiftleşme davranışında bir dizi üste çıkış vardır, bunlar içeri girişli ya da girişsiz olabilir. 10-15 giriş sonrası ejakülasyon olur ve bu olayların hepsi 5 dakika civarında sürer. Bu davranış modelinin insanların ejakülasyon sürecine benzediği öne sürülmüştür. Hayvanların çoğunda ejakülasyon latansı normaldir. Bu hayvanlarla çalışmak yanlış sonuç verebilir. Normal cinsel davranış göstermeyen hayvanlarda çalışmak nörobiyolojik mekanizmalar ve ejakülatuar disfonksiyon hakkında daha iyi bilgi elde edilmesini sağlayabilir. Çalışmalarında %80 rat normal, %10'ar rat geç ya da erken boşalan olarak bulunmuştur.

Sonuç

Ejakülasyon nörobiyolojik bir olaydır. İnhibitör mekanizmalar dengeli bir şekilde çalışarak kontrolün oluşturulmasını sağlamaktadır. Normalden sapmalar ejakülasyon anomalilerine neden olmaktadır. Bu konuları aydınlatmak için halen birçok deneysel ve klinik araştırma gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Master VA, Turek PJ. Ejaculatory physiology and dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 363-75.
2. Hull EM, Muschamp JW, Sato S. *Physiology and Behaviour* 2004; 83: 291-307.
3. Holstege G, Georgiadis JR, Paans AMJ, et al. Brain activation during human male ejaculation. *J Neurosci* 2003; 23: 9185-93.
4. Truitt WA and Coolen LM. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science* 2002; 297: 1566-9.
5. McMahon C, Abdo C, Incrocci L et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2004; 1: 58-65.
6. Waldinger M, Olivier B. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: clinical and research considerations. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (suppl 6): S27-33.
7. Ahlenius S, Larsson K, Svenson L, Hjorth S, Carlsson A. Effects of a new type of 5-HT receptor agonist on male sexual behavior. *Pharm Biochem Behav* 1981; 15: 785-92.
8. Clement P, Barnabe J, Laurin M, Giuliano F. Enhancing effect of intrathecal serotonin (5-HT) on pudental motoneuron reflex discharges. *J Sex Med* 2006; 3 (suppl 5): 383.
9. Clement P, Barnabe J, Kia HK, Alexandre R, Giuliano F. D2-like receptors mediate the expulsion phase of ejaculation elicited by 8-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 830-4.
10. Clement P, Barnabe J, Denys P, Alexandre R, Giuliano F. Ejaculation induced by i.c.v injection of preferential dopamine (D3) receptor agonist 7-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin in anesthetized rats. *Neuroscience* 2007; 145: 605-10.
11. McMahon C, Meston C, Abdo C, et al. Of the Committee 9B. Disorders of orgasm in men and women, ejaculatory disorders in men. 2004.
12. Abdel-Hamid IA. Phosphodiesterase 5 inhibitors in rapid ejaculation: potential use and possible mechanisms of action. *Drugs* 2004; 64: 13-26.
13. Kriegsfeld LJ, Demas GE, Huang PL, et al. Ejaculatory abnormalities in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase (eNOS-1). *Physiol Behav* 1999; 67: 561-6.
14. Burrnett AL, Johns DG, Kriegfeld LJ, et al. Ejaculatory abnormalities in mice with targeted disruption of the gene for heme-oxygenase-2. *Nat Med* 1998; 4: 84-7.
15. Waldinger MD, Olivier B. Animal models of premature and retarded ejaculation. *World J Urol* 2005; 23: 115-8.

Kanser kemoterapisi erkeklerde cinsel fonksiyon bozukluğuna neden olur mu ?

Doç. Dr. Kenan Karademir, Yard. Doç. Dr. Ferhat Ateş, Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Yard. Doç. Dr. İlker Akyol, Yard. Doç. Dr. Bülent Şen
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, özellikle gelişmiş batı toplumlarında insanların yaşam süreleri belirgin olarak uzamıştır. 1900'lü yılların başında insan yaşamı 45-48 yıl olarak gösterilirken, 2000'li yıllar için yaklaşık 2 kat artarak 80 yıla ulaştığı belirtilmektedir (1,2). Bu artışa paralel olarak yaşla birlikte kanser görülme sıklığında da belirgin bir artış vardır. Bu artışın nedenleri arasında teknolojik ürünlerin doğal dengeyi değiştirmesi ve bunlara uzun süreli maruz kalmak varsayımı yanında, teknolojik yeni tanı araçlarının gelişimi ile ilgili olduğu dikkat çekmektedir (3).

Kanser tedavisindeki gelişmeler belirgin olarak devam etmektedir. Bu gelişmeler ile daha az invaziv cerrahi girişim, daha az morbid radyoterapi veya kemoterapi amaçlanmaktadır. Günümüzde yapılan pelvik cerrahi ve radyoterapilerin sıklıkla cinsel bozukluklara neden olduğunu bilmekteyiz (4). Kanser kemoterapisi ile hormonal, immünojenik ve sitoredüktif veya sitotoksik tedaviyi kastetmekteyiz. Özellikle prostat kanserlerinde kullanılan hormonal tedavilerin cinsel bozukluklara neden olduğu hakkında belirli bir bilgiye sahibiz (4). Ancak immünojenik ve sitoredüktif veya sitotoksik tedavilerin cinsel bozukluklara neden olup olmadığını, oluyorsa ne oranda ve ne şekilde olduğunu bilmiyoruz. Pubmed medikal arama motoru ile "sexual dysfunction, chemotherapy and cancer" anahtar kelimeleri girilerek araştırma yapıldığında (Ekim, 2007) toplam 484 makaleye ulaşılmaktadır. Bunların büyük çoğunluğu, testis ve prostat kanser (hormonal ve cerrahi tedaviler ile ilgili) tedavilerine bağlı oluşan cinsel fonksiyon bozukluklarını araştıran çalışmalardır. Bu sonuçlar bizlerde immünojenik, sitoredüktif veya sitotoksik tedavilerin seksual bir bozukluğa neden olup olmadığını veya doktorlar tarafından yeterince sorgulanıp sorgulanmadığı sorusunu aklımıza getirmektedir.

Günümüzde kemoterapide kullanılan ilaçların vasküler sistem ile santral ve/veya periferik sinir sistemi üstünden

etki ederek endokrin ve psikonörolojik sistemlerde değişikliklere neden olabileceğini bilmekteyiz. Bu ilaçlar santral veya spesifik olmayan sedasyonlarla, libido kaybıyla, reseptör veya nörotransmitterlerin değişmesiyle ve hormonal salınımdaki değişikliklerle cinsel bozukluklara neden olabilirler. Hormonal etkileri özellikle prolaktin başta olmak üzere, melanosit, testosteron ve estrogen üzerinden olabilir. Nöral etkileri ise antidopaminerjik sisteme etki ederek santral ve periferik ereksiyon mekanizmasının bozulması ve/veya nitrik oksit sentezi üstünden olabilmektedir. Antiserotonerjik sistem üstünden de ejakülasyon bozukluğu veya anorgazmiye neden olabileceği düşünülmektedir (5,6,7). Özellikle ürolojik kanserlerde kullanılan kemoterapötik ilaçlardan sisplatin, vinorelbin ve dozetaksel gibi bazı ajanların periferik sinir sistemi üstünden yan etkileri olabilirken, santral sinir sistemi üstünden yan etkisi olabilecek pek fazla ajan bilinmemektedir (8). Ancak kullanılacak tüm kemoterapötik ilaçların santral veya periferik sinir sistemi üstüne etkili olabileceğini her zaman göz önünde bulundurmalıyız. Ayrıca kemoterapi için kullanılan ilaçların tek başına bu etkileri yapabileceği gibi, beraberindeki başka hastalıklar için kullanılacak (hipertansiyon, diyabet, psikotik ilaçlar vb.) ilaçlarla da bu yan etkiler ortaya çıkabilir veya bu etkiler potansiyalize edilebilir (7).

Kemoterapötik ilaçların en çok cinsel bozukluğa neden olduğunu gösteren çalışmalar çoğunlukla prostat ve testis tümörleri üstünde yapılmıştır. Özellikle testis tümörleri için yapılan kemoterapilerin spermatogenez üstüne etkisinin olduğu günümüzde bilinmektedir. Germinal hücreler üstüne olan bu kısmen geçici etkilerinden dolayı, spermelerin tedavi öncesi uygun şartlarda saklanması önerilmektedir (9). Leydig hücrelerinin sitotoksik yıkıma karşı germinal epitele göre daha dirençli olduğu, luteinizan hormon (LH) düzeyinde hafif bir artışa neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu durum muhtemelen hipotalamopitüiter düzeyde testosteron tarafından yapılan ne-

gatif geri bildirim azalması sonucu olabilir, bu da Leydig hücrelerinden testosteron üretiminin yetersizlik derecesini gösterir. Ancak çalışmalardaki hasta sayısı yeterli olmadığından ajanların etkilerini karşılaştırmak için yeterli veriler elde edilememiştir (10). Testis tümörü nedeniyle orşiektomi sonrası BEP (Bleomisin, Etoposid, Sisplatin) kemoterapisi yapılan hastalarda seks hormonları ve penil vaskülarizasyondaki değişiklikler ve cinsel fonksiyonlara etkisi Hollandalı bir grup araştırmacı tarafından incelenmiştir. Bu çalışmada orşiektomi sonrası takip edilen 11 hasta ile kemoterapi alan 10 hasta karşılaştırılmıştır. Takip edilen gruba karşılık BEP tedavisi alan grupta, 6. ayın sonunda daha yüksek FSH (Folikül Stimulan Hormon) (4.6'ya karşı 26.5 U/L) ve LH düzeyleri (1.4'e karşı 8.2 U/L) ile daha düşük testosteron (21.1'e karşı 14.7 nmol/l) düzeyleri saptanmıştır. Birinci yılın sonunda çoğu hastada hipergonadotropik düzey devam etmiş fakat, Leydig hücre işlevi düzelenek kompanse etmiştir. Orşiektomi öncesi ve 6 ay sonrası dönemlerdeki kavernozaal arter pik akım hızları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Libido kaybı ve erektil disfonksiyon BEP tedavisi alan grupta daha fazla oranda bildirilmiştir. Ancak tedaviden 1 yıl sonra birçoğunun tatminkar cinsel yaşamlarına döndüğü bildirilmiş ve hemen hemen tüm hastalarda VES (Visüel Ereksiyon Skoru) sonuçları rijit ereksiyonu sağladığı gösterilmiştir. Bildirilen erektil disfonksiyonlar, plazma testosteron düzeyi veya azalmış kan akımı hızı ile ilişkili bulunmamıştır (11). Almanya'dan bir araştırmacı grup, sisplatin toplam dozunun 400 mg/m²'den az ve fazla alan grup ile kemoterapi almayan hasta gruplarını hormon seviyeleri açısından karşılaştırmışlardır. Standart doz Sisplatin bazlı kemoterapilerde Leydig hücre işlevlerinde belirgin kötüleşme olmadığını, ancak kemoterapi standart toplam dozu aşıldığında (>400 mg/m²) Leydig hücre işlevlerinde belirgin ve kalıcı etkilerinin olduğunu ileri sürmüşlerdir. Orta dereceli testosteron yetersizliğinin klinik olarak cinsel işlevlerini olumsuz etkilemediği, fakat bazı hastaların testosteron replasmanından fayda görebilecekleri belirtilmiştir (12). Ancak bunu söylemek için veriler yetersiz olduğundan, ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Testis kanseri nedeniyle kemoterapi alan hastaların cinsel işlev bozukluğunun şekli ve riskini Nazareth ve ark. bir meta-analiz ile değerlendirmişlerdir. Bu meta-analizde 227 makalenin 79'u (plasebo kontrollü çift kör) ayrıntılı şekilde incelenmiştir. Yaklaşık 1000 hastalık bir karşılaştır-

mada azalmış cinsel istek, ED (Erektil Disfonksiyon) veya orgazmik/ejakülatuar işlev bozukluğu değerlendirilmiştir. Ancak çalışmaların çoğunda valide edilmemiş sorgulamaların kullanılması, değişik tedavilerin birlikte değerlendirilmesi gibi nedenlerden birçok çalışma inceleme dışı bırakılmıştır. Kontrollü çalışmaların meta-analizi sonucunda tedaviden sonraki 2 yıla kadar olan sürede orgazm kaybı veya ciddi azalmayı (ortalama %4.62), ED ile birlikte (ortalama %2.47) ve ejakülatuar disfonksiyon ile birlikte (ortalama %28.57) bulunmuştur. Kontrolsüz çalışmalarda kemoterapinin cinsel işleve etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, bu hastalarda en sık orgazm ve ejakülasyon bozukluğu olmakta ve cinsel işlevler 2 yıla kadar geri dönmektedir. Ancak bunun tedaviye veya psikolojik faktörlere mi bağlı olduğu konusunda daha yüksek kanıtlara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (13).

Bizim de kliniğimizde testis tümörü nedeniyle kemoterapi, cerrahi veya her ikisini birden yaptığımız hastalarda hayat kalitesi değerlendirme formuyla yaptığımız araştırmada, yüksek oranda cinsel fonksiyon bozukluğuna rastlanmıştır. Özellikle bizim hastalarımızda orgazm bozukluğu ve erken boşalma şikâyetleri en sık gördüğümüz etkilerdir. Kombine tedavi (cerrahi+ kemoterapi) yaptığımız 12 hastanın hiçbiri, hangi tedavi seçeneğini tercih edersen sorusuna verdiği cevapta, kemoterapi seçeneğini tercih etmeyeceğini bildirmesi ilginç bir sonuç olarak dikkatimizi çekmiştir. Bu hastaların başarısız bir cinsel deneyim yaşamaktan oldukça kaygılı olmaları, bize kanser hastalarında görülen cinsel işlev bozukluğunda psikolojik faktörlerin rolünün olduğunu düşündürmektedir (14).

Kanser tedavisinin fiziksel ve psikolojik etkilerini ayrı ayrı düşünmek hatalı olur. Bu iki parametre cinsel işlevlerle sıkı ilişkilidir. Bu hastaların kanser hastası olmasının verdiği psikolojik travma yanında, organ kayıpları (özellikle cinsel fonksiyonlu organlar) ve fiziksel görüntülerinin değişmesi ile seksüel ilgide azalma, cazibe ve özgüvenlerinde ciddi değişikliklerin olduğu bildirilmektedir (15). Hastalar bu konularının konuşulmasından son derece rahatsız oldukları gibi, bu sorunlarının sorgulanmadığı durumlarda ortaya çıkmayacak problemlerdir. Gerektiğinde bunlara psikolojik destek yanında tıbbi tedavi yapılması hem partnerin hem de kendi özgüveni yakalaması için gerekli olacak yaklaşımlardır. Özellikle kullanılan kemoterapi ilaçlarının bu tür yan etkilerinin olabileceğini hastaların bilmesi ve tedavi öncesinde kendileri ile ayrıntılı olarak konuşulması

önemli yaklaşımlardır (16).

Kansere sahip olan bir kimsenin cinsel işleve bakışı ile özellikle duygu ve hissetmekle ilgili kavrayışlar değişebilir, psiko-travmatik olaylardan cinsel deneyimler ve cinsel motivasyonlar etkilenebilir ve fizyolojik faktörlere karşı ilgisiz olabilirler (16,17). Bu bulgular jinekolojik kanser tedavisi alan kadınlarda gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda, fizyolojik olarak cinsel morbiditenin riskine odaklanılmalı ancak, diğer yandan da gelecek tıbbi tedavilerin sadece biyolojik sonuçlara değil, biyo-psikososyal sonuçlara göre yapılması önerilmektedir (18). Hastalar özel tedavilerin sonuçları ve psiko-seksüel riskleri konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Özellikle gençleri etkileyen genital tümörler söz konusu olduğunda, psiko-seksüel hassasiyet hakkında bilgilendirmeye özel önem verilmelidir. Uygun bilgilendirme ve destek ile beklenmeyen cinsel işlev bozuklukları ve ilişki anksiyetesi azaltılabilir veya korunabilir (19). Bu hastaların psikolojik tedavisi için kul-

lanılacak ilaçların seçiminde çok dikkatli olunmalıdır. Bu tür ilaçlar dopaminerjik veya serotonerjik sistemler üstünden etki ettiğinden, kemoterapötik ilaçların cinsel fonksiyonlara olan morbiditedelerini tetikleyebilir ve potansiyelize edebilir.

Sonuç olarak, kanser hastalarında oluşabilen anksiyeteler cinsel fonksiyonlarda bozukluğa neden olabilirler. Ayrıca kullanılan kemoterapötik ilaçların her biri etki mekanizmalarına bağlı olarak cinsel fonksiyonlarda bozukluğa neden olabilir veya bunları tetikleyebilirler. Bu tür hastalar hastalıkları hakkında bilgilendirilmeli ve gerekli psikolojik destek verilmelidir. Psikolojik destek sırasında kullanılacak ilaçlar yan etkileri açısından yakından takip edilmelidir. Ayrıca hekimlerin bu hassas konulara eğilerek daha yakın ilgilenmeleri gerekmektedir. Böyle davranışlar hastalık anksiyetesini azaltabilecektir. Hekimlerin bu konularda daha bilinçlendirilmeleri ve daha fazla bilgiye sahip olabilmeleri için daha geniş kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. National Vital Life Statistics Reports, Vol. 53. No:6, Nov. 2004 http://cdc.gov/nchs/data/dvs/nvsr53_06t12.pdf
2. Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel C. In search of Methuselah estimating the upper limits to human longevity. *Science* 1990;250:634-640.
3. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. *Cancer statistics, 1999*. *Cancer J Clin*, 1999, 49(1):8-31.
4. Cooperberg MR, Koppie TM, Lubeck DP, Ye J, Grossfeld Gd, Mehta SS. How potent is potent? Evaluation of sexual function and bother in men who report potency after treatment for prostatic cancer: data from caPSURE. *Urology*,2003, 61:190.
5. Stadler T, Bader M, Ückert S, Staehler M, Becker A. Adverse effects of drug therapies on male and female sexual function. *World J Urol*, 2006, Dec;24(6):623-9.
6. Giuliano F, Allard J. Dopamine and male sexual function. *Eur Urol*, 2001, 40:601-08.
7. Smith PJ, Talbert RL. Sexual dysfunction in hypertensive and antipsychotic agents. *Clinic Pharm*, 1986, 5:373-84.
8. Wilkes GM, Ingwersen K. *Oncological drug and adverse effects*. Borton& Burke (eds). *Oncology drug handbook*. Boston 2002
9. Gandini L, Sgrò P, Lombardo F, Paoli D, Culasso F, Toselli L, Tsamatopoulos P, Lenzi A. Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. *Hum Reprod*. 2006, Nov.21(11):2882-89.
10. Howell SJ, Radford JA, Ryder WDJ, Shalet S M. Testicular Function After Cytotoxic Chemotherapy: Evidence of Leydig Cell Insufficiency. *J Clin Oncology*,1999, 17(5):1493.
11. Van Basten JP, van Driel MF, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, van de Wiel HB, Droste JH, Schraffordt Koops H, Mensink HJ. Objective and subjective effects of treatment for testicular cancer on sexual function. *BJU Int*.1999, 84(6):671-89
12. Gerl A, Muhlbayer D, Hansmann G, Mraz W, Hiddemann W. The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long term survivors of germ cell tumors. *Cancer*.2001, Apr 1;91(7):1297-303.
13. Nazareth I, Lewin J, King M. Sexual dysfunction after treatment for testicular cancer: a systematic review. *J Psychosom Res*. 2001, Dec;51(6): 735-43.
14. Karademir, K. T. Şenkuş., B. Şen, C.Adayener, B.F.Alp, C. İşeri., K. Baykal., D. Erden., "Testis tümörü nedeniyle kemoterapi veya RPLND yapılacak hastaların Beck depresyon testi ile psikolojik değerlendirilmesi". 18 Ulusal Üroloji Kongre Özet Kitabı, 2-7 Ekim2004, 293, Belek-Antalya.
15. Jonker-Pool G, van Basten JP, Hoekstra HJ, van Driel MF, Sleijfer DT, Koops HS, van de Wiel HB. Sexual functioning after treatment for testicular cancer: comparison of treatment modalities. *Cancer*. 1997, Aug 1;80(3):454-64
16. Schwartz S, Plawewski HM. Consequences of chemotherapy on the sexuality of patients with lung cancer. *Clin J Oncol Nursing*. 2002, 6(4):1-5.
17. van Basten JP, Jonker-Pool G, van Driel MF, Sleijfer DT, Droste JH, van de Wiel HB, Schraffordt Koops H, Molenaar WM, Hoekstra HJ. Sexual functioning after multimodality treatment for disseminated nonseminomatous testicular germ cell tumor. *J Urol*.1997, 158(4):1411-6.
18. Slob AK, van der Werff ten Bosch JJ, van Hall EV, de Jong FH, Weijmar Schultz WC, Eikelboom FA. Psychosexual functioning in women with complete testicular feminization: is androgen replacement therapy preferable to estrogen? *J Sex Marital Ther*.2001, 1;19(3):201-9.
19. Grieteke Jonker-Pool, Harry B. M. Van de Wiel, Harald J. Hoekstra, Dirk Th. Sleijfer, Mels F. Van Driel, Jean P. Van Basten and Heimen Schraffordt Koops. Sexual functioning after treatment for testicular cancer-review and meta-analysis of 36 empirical studies between 1975-2000. *Archives of Sexual Behavior*; 2001, Feb, 30(1); 55-84.

İmmünofilin ilaçların iyatrojenik erektil disfonksiyon tedavisindeki yeri

Doç. Dr. Sena F. Sezen, Uzm. Dr. Önder Cangüven
Brady Üroloji Enstitüsü, Johns Hopkins Tıp Fakültesi, Baltimore, MD, ABD

Erektil disfonksiyon (ED) cinsel ilişki için gerekli olan penis sertliğinin oluşmaması veya oluşan sertliğin yeterli sürece devam ettirilememesidir. ED etiyojisinde anatomik, nörojenik ve psikojenik etkenler rol oynamaktadır. ED risk faktörleri arasında çeşitli hastalıklar (diyabetes mellitus, hipertansiyon vs.), pelvik ve genital bölge travmaları, fiziksel hareketsizlik, sağlıksız beslenme, alkol ve sigara kullanımı gibi yaşam ve davranış tarzları, tıbbi ilaçlar ve cerrahi girişimler sayılabilir.

ED, radikal prostatektomi (RP) operasyonundan sonra hastaların yaşam kalitesini önemli oranda azaltmaktadır. Her birinde en az 50 hastanın değerlendirildiği 31 makalenin verilerine göre RP sonrası tam ED, parsiyel erektil fonksiyon ve tam erektil fonksiyon sırası ile %26 -%100, %16 - %48 ve %9 - %86 arasında bulunmuştur (1). Cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen (2), ameliyat sırasında penis dokusunu inerve eden sinirlerin zedelenmesinin ED'nin en önemli nedenlerinin başında geldiği düşünülmektedir. RP sonrası ED, 1980 yılından sonra PSA'nın daha sık kullanılması ve daha genç hasta grubunun prostat kanseri tanısını alması ile ilgi odağı haline gelmiştir. Anatomik RP operasyonu (3) ile nörovasküler demet daha iyi korunmasına rağmen, RP sonrası ED hastalar ve ürologlar için halen önemli bir sorundur. Laboratuvar ve klinik araştırmalar, pelvik cerrahilerden sonra görülen ED'nin vasküler faktörlerin yanı sıra nöropatik temellerinde olduğunu desteklemektedir (1,2,4,5). Farklı etiyojilere bağlı oluşan ED tedavisinde kullanılan ilaçlar örneğin sildenafil ve benzeri fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, RP sonrası ED tedavisinde istenilen etkinliği gösterememektedir (6,7). Dolayısıyla araştırmalar, penis dokusunu uyaran sinirlerin hasarlanmasını önleyerek ve/veya bu hasarın kısa sürede ortadan kaldırılması için, RP sonrası erektil fonksiyonun düzelmesini hızlandırıcı ilaçların/tekniklerin geliştirilmesine odaklanmıştır.

Bu makalenin amacı, son yıllarda üzerinde oldukça du-

ruhan nöroprotektif etkili immünofilin ilaçların pelvik inervasyonu koruyucu/iyileştirici etkilerinin incelendiği çalışmaların değerlendirilmesidir. İmmünofilin ilaçlar; FK506, siklosporin A ve rapamisin gibi klinikte immünosupresif olarak kullanılan ilaçlar ve 3-normeridamisin, V-10, 367 ve GPI gibi immünosupresif olmayan türevlerini içerir.

FK506-bağlayıcı proteinler (FKBP):

FKBP'ler, FK506 ve rapamisin gibi immünofilin ilaçların reseptörü olan geniş bir protein grubudur (8). İnsan genomunda 15 adet FKBP dizini bulunmuş ve bunların farklı hücre tiplerinde eksprese edildiği gösterilmiştir (9). FKBP'ler moleküler ağırlıklarına (12 ila 135 kilodalton) göre sınıflandırılmışlardır. Yaygın hücresel dağılım göstermekle beraber, hücre içinde çeşitli kompartımanlarda (endoplasmik retikulum, mitokondri, sitozol, hücre çekirdeği gibi) bulunmaları, bu grup proteinlerin hücre ileti sistemi, proteinlerin hücre içinde taşınması ve protein transkripsiyonu gibi pek çok hücresel fonksiyonda rol oynamaları ile paralellik göstermektedir (8,10).

Düşük molekül ağırlıklı, sitoplazmik bir protein olan FKBP12, organ transplantasyonlarından sonra rejeksiyonu önlemek amacı ile kullanılan FK506'nın (Tacrolimus, Prograf®) immünosupresif etki mekanizmasında rol oynar. Bu proteinin sadece bağışıklık sistemi hücrelerinde değil, yüksek oranda santral ve periferik sinir sistemi hücrelerinde de bulunduğu gösterilmiştir (11), bu proteinlerin ve ligandlarının sinir sisteminde de önemli rolü olabileceğine dair ilk bulguları oluşturmaktadır. Son yıllardaki çalışmalar, FKBP12'ye ek olarak FKBP38 ve FKBP52 gibi immünofilin ilaçlarında nöronal etkilerde rolü olabileceğini göstermektedir, ancak bu ajanların etki mekanizmaları net olarak aydınlatılmamıştır (12,13).

Lagoda ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma FKBP'lerin insan prostat ve penis dokusundaki lokalizasyonunu

immünohistokimyasal olarak incelemiştir (4). Bu çalışmada, periprostatik gangliyonda FKBP12, 38, 52, 65 ve 135-immünoaktivitesi (ir) tespit edilmiştir. Nöronal hücrelerde tüm FKBP'ler bulunmasına rağmen, sadece FKBP12 nöronal (miyelinli ve miyelinsiz) aksonlarda ve daha az oranda Schwann hücrelerinde bulunmaktadır. Özellikle FKBP52, endonöronal alanda yoğun olarak tespit edilmiştir. Prostat bazal epitel hücrelerde FKBP12 ve 52-ir, vasküler endotel hücrelerde ise sadece FKBP12-ir tespit edilmiştir. Prostat düz kas hücrelerinde ise FKBP65 ve 135-ir bulunmaktadır. Penis dokusu örneklerinde, FKBP12, 52, 65 ve 135 miyelinli ve miyelinsiz aksonlarda gösterilmiştir. Schwann hücrelerinde ise sadece FKBP12 bulunmaktadır. Penis düz kası hücreleri ise FKBP12, 52, 135-ir, vasküler endotel hücreleri ise FKBP12, 65, 135-ir olarak bulunmuştur. Bu çalışma, FKBP'lerin insan pelvik dokularında bulunduğu gösterilmesi ve hücre dağılımını tanımlaması açısından önemlidir. Ayrıca, immünofilin ilaçlarının etkilerinin anlaşılmasına yardımcı olmakla birlikte, immünofilin grubu ilaçların ürogenital sistem fonksiyonunu koruyucu etki amacı ile insanlarda kullanılabilmesini bilimsel olarak desteklemektedir.

İmmünofilin ilaçların sinir koruyucu etkileri:

FK506, immünofilin grubu ilaçların prototipidir ve immünosupresif etkisinin yanında santral ve periferik sinir sisteminde güçlü nörotrofik etkileri in vitro ve in vivo deneylerde gösterilmiştir (10,14). Bu grup ilaçların ürogenital sistemde koruyucu etkisi, yine FK506 kullanılarak, ilk olarak sıçanlarda kavernöz sinir hasarı modelinde gösterilmiştir (15). Sıçanlarda, alt ürogenital sistem inervasyonunu, insandaki pelvik pleksusa benzer şekilde majör pelvik gangliyon (MPG) tarafından sağlanmaktadır. MPG prostat bezinin dorsolateral lobunda bilateral olarak bulunur ve buradan çıkan kavernöz sinir penis düz kasının otonomik inervasyonunu sağlar. Sezen ve arkadaşlarının yapmış olduğu ilk çalışmada, tek taraflı kavernöz sinir sıkıştırma hasarı yapılarak sıçanlarda ED oluşturulmuş ve FK506 tedavisi (1 mg/kg/gün, intraperitoneal) uygulanmıştır (15). Hasar yapıldıktan sonra, erektil fonksiyon anestezi altındaki sıçanda kavernöz sinirin elektriksel stimülasyonuna (ES) bağlı intrakavernöz basınçtaki (İKB) artış olarak incelenmiştir. Kavernöz sinir hasarından sonraki 1, 3 ve 7. günlerde ES bağlı İKB anlamlı olarak yaklaşık %50 azalmış

(1.gün, $p=0.03$; 3.gün, $p=0.019$; 7.gün, $p=0.026$), FK506 tedavisi ile bu azalma önlenmiştir (hasarsız kontrole göre yaklaşık %90). Çalışmada ayrıca kavernöz sinirden alınan kesitlerin elektron mikroskopik incelemesinde, miyelinsiz akson dejenerasyonunun tedavi gruplarında daha az olduğu bulunmuştur.

Diğer bir çalışmada, deney hayvanlarında kavernöz sinir hasarı (birinci grupta tek taraflı kavernöz sinir kesisi ve ikinci grupta ise tek taraflı kavernöz sinir kesisi ile diğer sinirden eksizyon ile sinir çıkartılması) oluşturulmuş ve FK506'nın erektil fonksiyona etkisi incelenmiştir (16). Hasar oluşturulduktan sonra 5 gün süre ile 5 mg/kg/gün, subkütan FK506 tedavisi uygulanmış ve 4 hafta sonra erektil fonksiyon değişiklikleri ve penis dokusunun histolojisi değerlendirilmiştir. Tedavi grubundaki hayvanlarda erektil fonksiyon ilaç uygulanmayan hasar grubuna göre %70 artma göstermiştir ($p<0.05$). Penis dokusunun nöronal, vasküler ve düz kas bütünlüğü immünohistolojik olarak sırasıyla nöronal nitrik oksit sentaz, sinaptofizin, CD31 ve alfa-aktin işaretlemesiyle değerlendirilmiştir. Eretil fonksiyondaki iyileşmeye paralel olarak, penisin nöronal, vasküler ve düz kas bütünlüğünün tedavi grubunda düzeldiği gösterilmiştir.

FK506'nın kavernöz sinir hasar modellerinde etkili olmasına rağmen, bağırsık sistemi baskılayıcı etkisi nörojenik ED tedavisinde uzun dönem kullanılmasında kısıtlayıcı bir faktördür. Dolayısıyla, nörotrofik etkili ancak immünosupresif özellik göstermeyen yeni grup immünofilin ilaçların deneysel hayvanlarda oluşturulan hasar modellerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla test edilen ilaçlardan ilki Guilford Pharmaceuticals (AMGEN Inc.) tarafından geliştirilmiş olan GPI-1046'dir. İlk çalışmada, deney hayvanlarına tek taraflı kavernöz sinir kesisi yapılmış ve GPI-1046, 4 hafta süreyle 40 mg/kg/gün, subkütan olarak uygulanmıştır (16). Tedavi süresi sonunda, tedavi grubunun ES-İKB cevapları ilaç uygulanmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla 57.9 ± 12.6 , 23.8 ± 7.0 , $p<0.05$). Aynı çalışmada, diğer bir grup deney hayvanında sağ kavernöz sinire fokal kesik, sol kavernöz sinire ise yaklaşık 5 mm eksizyon uygulanmıştır. Bu çift taraflı hasar modelinde, kontralateral tarafın sağlam bırakıldığı tek taraflı hasar modelinden farklı olarak kontralateral inervasyon tamamen bloke edilmiş ve intakt sinirlerden rejenerasyon önlenmiştir. Sonuç olarak, çift taraflı hasar modelinde de GPI-1046 ile tedavi edilen hayvanlar-

da ilaç uygulanmayan gruba göre erektil cevap %40 düzelme göstermiştir. Diğer bir çalışmada ise, deney hayvanlarına GPI-1046'nın farklı yollarla uygulanmasının da (oral ve intraperitoneal) kavernöz sinir hasarını ve buna bağlı oluşan ED'de iyileştirici etkileri gösterilmiştir (5).

İmmunosupresif etkinliği olmayan diğer bir immünofilin ilaç FK1706'dır (17,18). Bella ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, sıçanlarda bilateral kavernöz sinir sıkıştırma hasarı oluşturulmuş ve 8 hafta süre ile FK1706 (0.1 mg/kg/gün, 1.0 mg/kg/gün, subkütan) uygulanmıştır. Tedavi sonunda, kavernöz sinirin elektriksel uyarılmasına bağlı İKB değişiklikleri ölçüldüğünde, ilaç uygulanmayan gruba göre doza bağlı olarak iyileşme görülmüştür (ortalama İKB, cmH₂O; Kontrol, 106.8±6.4; Hasar, 17.9±7.0; 0.1 mg/kg FK1706, 44.1±12.9; 1.0 mg/kg FK1706, 80.1±7.8). Fonksiyonel iyileşme ile birlikte, immünohistolojik olarak incelendiğinde, kavernöz sinirlerin morfolojik olarak iyileştiği ve rejenerasyon gösterilmiştir. Sonuç olarak, FK1706 tedavisi bilateral kavernöz sinir hasarı modelinde sinir rejenerasyonu ve erektil fonksiyonda düzelme sağlamıştır.

İmmünofilin ilaçların nöroprotektif ve nörorejeneratif etki mekanizmaları kesin olarak bilinmemekle beraber, diğer nörotrofik faktörlerden farklı olarak sadece hasar gören sinirleri etkiledikleri ve bu etkide immünofilin proteinlerin rol oynadığı ileri sürülmektedir (12,13). Diğer bir muhtemel etki mekanizması ise, immünofilin ilaçların hasarlı hücrelerde glutatyon düzeylerini artırarak antioksidan koruyucu etki göstermeleridir (19). İmmünofilin ilaçlarla ilgili önemli bir konu ise güçlü nörotrofik etkilerinin yanı sıra, bu ilaçların prostat kanser hücre kültürlerinde, hücre büyümesini artırıcı etkilerinin olmadığı gösterilmesidir

(20). Bu sonuçlar immünofilin ilaçların klinik olarak prostat kanseri ameliyatlarından sonra gelişen ED tedavisinde kullanılabilirliği açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.

İmmünofilin ilaçların, özellikle FK506 ve GPI-1046'nın deneysel kavernöz sinir hasarına bağlı ED tedavisinde etki olmaları, bu ilaçların klinik araştırmalara taşınmasına önemli bir faktördür. Bu kapsamda, yeni bir türev olan GPI-1485 ile faz II klinik çalışmaları, çok merkezli, randomize ve çift kör-plasebo kontrollü olarak başlatılmıştır. Çalışma, RP olacak ameliyat öncesi ED'si olmayan yaklaşık 200 hastayı kapsamaktadır. Araştırma protokolü, ameliyat öncesi ve sonrası ilacın kullanılması şeklinde planlanmış ve ameliyattan 1 ay sonra ihtiyaca bağlı olarak fosfodiesterez inhibitörlerinde kullanılmasına izin vermektedir. Bu aşamada, hasta popülasyonu belirlenmiş ve sonuçların değerlendirilmesi yapılmaktadır. Çalışma sonuçlarının olumlu olması, immünofilin ilaçların pelvik ameliyatlardan sonra nöromodülör tedavi olasılıklarını artırmaktadır (21).

Sonuç:

RP operasyonu sırasında oluşan sinir hasarına bağlı ED'yi engelleyici çeşitli çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmadan elde edilecek olumlu veriler RP dışındaki pelvik operasyonlar için de umut vaat etmektedir. İmmünofilinler ile yapılan araştırmalar, kavernöz sinirini koruması ve rejenerasyonu sağlaması açısından diğer ajanlara üstün olduğunu göstermiştir. Yakın gelecekte geniş serili klinik çalışmalar bu konuyu daha net bir şekilde ortaya koyacaktır.

Kaynaklar:

- Burnett AL, Aus G, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus S, Liebert M, Moul JW, Tangen C, Thrasher JB, Thompson I. Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment. *J Urol.* 2007;178(2):597-601.
- Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol.* 1982;128(3):492-497.
- Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate.* 1983;4(5):473-485.
- Lagoda G, Sezen SF, Liu T, Hoke A, Burnett AL. FK506-binding protein localizations in human penile innervation. *BJU Int.* 2007.
- Valentine H, Chen Y, Guo H, McCormick J, Wu Y, Sezen SF, Hoke A, Burnett AL, Steiner JP. Neuroimmunophilin ligands protect cavernous nerves after crush injury in the rat: new experimental paradigms. *Eur Urol.* 2007;51(6):1724-1731.
- Dean RC, Lue TF. Neuroregenerative strategies after radical prostatectomy. *Rev Urol.* 2005;7 Suppl 2:S26-32.
- Montorsi F, Nathan HP, McCullough A, Brock GB, Broderick G, Ahuja S, Whitaker S, Hoover A, Novack D, Murphy A, Varanese L. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* 2004;172(3):1036-1041.
- Marks AR. Cellular functions of immunophilins. *Physiol Rev.* 1996;76(3):631-649.
- Rulten SL, Kinloch RA, Tateossian H, Robinson C, Gettins L, Kay JE. The human FK506-binding proteins: characterization of human FKBP19. *Mamm Genome.* 2006;17(4):322-331.
- Galat A. A note on clustering the functionally-related paralogues and orthologues of proteins: a case of the FK506-binding proteins (FKBPs). *Comput Biol Chem.* 2004;28(2):129-140.

11. Steiner JP, Dawson TM, Fotuhi M, Glatt CE, Snowman AM, Cohen N, Snyder SH. High brain densities of the immunophilin FKBP colocalized with calcineurin. *Nature*. 1992;358(6387):584-587.
12. Edlich F, Weiwad M, Wildemann D, Jarczowski F, Kilka S, Moutty MC, Jahreis G, Lucke C, Schmidt W, Striggow F, Fischer G. The specific FKBP38 inhibitor N-(N',N'-dimethylcarboxamidomethyl)cycloheximide has potent neuroprotective and neurotrophic properties in brain ischemia. *J Biol Chem*. 2006;281(21):14961-14970.
13. Gold BG, Densmore V, Shou W, Matzuk MM, Gordon HS. Immunophilin FK506-binding protein 52 (not FK506-binding protein 12) mediates the neurotrophic action of FK506. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(3):1202-1210.
14. Avramut M, Achim CL. Immunophilins and their ligands: insights into survival and growth of human neurons. *Physiol Behav*. 2002;77(4-5):463-468.
15. Sezen SF, Hoke A, Burnett AL, Snyder SH. Immunophilin ligand FK506 is neuroprotective for penile innervation. *Nat Med*. 2001;7(10):1073-1074.
16. Burnett AL, Becker RE. Immunophilin ligands promote penile neurogenesis and erection recovery after cavernous nerve injury. *J Urol*. 2004;171(1):495-500.
17. Bella AJ, Hayashi N, Carrion RE, Price R, Lue TF. FK1706 enhances the recovery of erectile function following bilateral cavernous nerve crush injury in the rat. *J Sex Med*. 2007;4(2):341-346; discussion 346-347.
18. Hayashi N, Minor TX, Carrion R, Price R, Nunes L, Lue TF. The effect of FK1706 on erectile function following bilateral cavernous nerve crush injury in a rat model. *J Urol*. 2006;176(2):824-829.
19. Lagoda G, Jin L, Lehrfeld TJ, Liu T, Burnett AL. FK506 and sildenafil promote erectile function recovery after cavernous nerve injury through antioxidative mechanisms. *J Sex Med*. 2007;4(4 Pt 1):908-916.
20. Burnett AL, Kramer MF, Dalrymple S, Isaacs JT. Nonimmunosuppressant immunophilin ligand GPI-1046 does not promote in vitro growth of prostate cancer cells. *Urology*. 2005;65(5):1003-1007.
21. Burnett AL. Erectile function outcomes in the current era of anatomic nerve-sparing radical prostatectomy. *Rev Urol*. 2006;8(2):47-53.

Prematür ejakülasyon tedavisinin tarihsel evrimi ve fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin rolü

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

Prematür ejakülasyon (PE) erkeklerde en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğudur (1). Epidemik çalışmalar erkek popülasyonunda tahmini PE prevalansının tüm yaş grupları için %16-38, 18-59 yaş arasında ise %31 olduğunu göstermiştir (1,2). PE'nin evrensel olarak kabul edilmiş bir tanımı yoktur. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders"ın 4. yayını (DSM-4) PE'yi; belirgin bir sıkıntıya ve toplumsal zorluğa neden olan, penetrasyon öncesi, sırası veya hemen sonrasında minimal uyarıyla ve kişinin isteğinden önce, inatçı veya tekrarlayıcı orgazm ve ejakülasyon başlaması olarak tariflemektedir (3). Bazı yazarlar ise PE'yi bir yakınmadan ziyade, "ejakülasyon kontrolünün yetersizliği sendromu" olarak tanımlamayı önermişler, PE şiddetini ise psikolojik rahatsızlığın boyutuna göre tanımlamışlardır (4,5).

Tanımı üzerinde fikir birliği sağlanamayan PE'nin tedavisi de tartışmalıdır. Önceleri uygulanan psikoanaliz teknikleri ve davranışçı tedavilerin yerini günümüzde, giderek artan sıklıkla farmakoterapi almaktadır. PE'nin medikal tedavisinde topikal anesteziklerden, selektif serotonin geri-alım inhibitörlerine (SSRI) uzanan çok sayıda ilacın adı geçmektedir. Bu derlemede son zamanlarda monoterapi şeklinde veya diğer ilaçlarla kombinasyon halinde PE tedavisinde kullanılmaya başlanan fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerinin etkinliği, literatür bilgileri ışığında incelenecektir.

Ejakülasyon fizyolojisi

Ejakülasyon santral ve periferik sinir sisteminde meydana gelen bazı kompleks olayların entegrasyonu sonucunda gerçekleşmektedir. Santral sinir sisteminde ejakülasyonla ilgili yapılar arasında medial preoptik alan (MPOA), nükleus paragigantocellularis (nPGİ), stria terminalis, amygdala ve talamus bulunur (6). MPOA emisyon ve ejakülasyonu stimüle ederken, nPGİ'den lumbosakral motor

nükleuslara inen serotoninerjik yollar ejakülasyonu inhibe eder (6). MPOA, nPGİ'yi inhibe edebilir ve bu durum ejakülasyonla sonuçlanır. Norepinefrin, serotonin, asetilkolin, oksitosin, γ -aminobutirik asit (GABA) ve nitrik oksit (NO) gibi birçok nörotransmitter ejakülasyon kontrolünde rol oynamaktadır (7).

PE tedavisinin tarihsel evrimi

PE'nin tarihsel evrimine bakıldığında birkaç dönem göze çarpar: 1. Dönem: PE'nin rahatsız edici bir semptom olduğu ve herhangi bir etiyolojinin düşünülmediği fenomenolojikal periyod. 2. Dönem: Psikoanalistlerin PE'yi nevroz olarak tanımladıkları ve tedavinin psikoanalistlerce yapılması gerektiğini savundukları dönem. 3. Dönem: Psikoanalizin reddiyle başlayan ve akademik psikolojide davranışçılık kuramının popüleritesinin artmaya başladığı davranışçı dönem. 4. Dönem: Ejakülasyon motor kontrolünde serotoninin rolünün anlaşılması ve SSRI tedavisinin başladığı nörobiyolojikal dönem (8).

Paroksetinin ejakülasyonu geciktirmedeki etkisiyle ilgili ilk çift-kör, placebo kontrollü çalışma 1994 yılında yayınlanmıştır (9). Bunun ardından yapılan çalışmalarda günlük paroksetin (10,21) ve sertralin (11-13) kullanımının intravajinal ejakülasyon gecikme zamanını (IELT) anlamlı olarak uzattığı gösterilmiştir. Ayrıca PE tedavisinde günlük fluoksetin kullanımının, klomipramin ile aynı etkiyi gösterdiği raporlanmıştır (14). Tüm bu çalışmalara rağmen bu ajanların hiçbirisi "US Food and Drug Administration"dan (FDA) PE tedavisi için onay alamamıştır.

Ejakülasyonu anlamlı olarak geciktirmesine rağmen hergün SSRI kullanımı gerekliliği, uzun dönemde PE hastalarının tedavi uyumuna engel olmaktadır. Ayrıca nörotransmisyon feedback mekanizması aracılığıyla ortaya çıkan akut etkilerin SSRI tedavisini kısıtlayabileceği kaydedilmiştir (15). Bu nedenle PE tedavisinde yeni arayışlara

başvurulmuş, ED tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılan PDE5 inhibitörlerinin PE tedavisinde kullanılabilirliği araştırılmıştır.

PDE5 inhibitörlerinin olası etki mekanizmaları

Santral mekanizmalar:

NO/cGMP yolağının santral etki ile cinsel davranışlar üzerinde rol oynadığı görülmektedir. Nitrik oksit sentaz (NOS) ve guanilat siklaz, cinsellik dürtüsü ve seksüel davranışlardan sorumlu olan merkezi sinir sistemi alanlarında bulunmaktadır (16). Bazı yazarlar deneklere NO verilmesinin hipotalamusta cGMP'yi arttırdığını ve MPOA çevresine yapılan NO infuzyonunun ereksiyon ve çiftleşme dürtüsünü arttırdığını rat modelinde göstermişlerdir (17). NO santralden perifere olan sempatik uyarıyı c-GMP bağımlı bir mekanizmayla ya da diğer nörotransmitterler arasındaki etkileşimle azaltır (18,19). Özellikle MPOA'daki NO aktivitesiyle azalan sempatik uyarı ejakülasyonun inhibisyonu ile ilişkilidir (20). PDE5 merkezi sinir sisteminde gösterilmiştir (21) ve PDE5 inhibitörleri kan-beyin bariyerini geçebileceği kanıtlanmıştır (22). Ratlarda intratekal sildenafil uygulaması MPOA'da NO ve cGMP'yi arttırmaktadır (23). Bununla birlikte rat hipokampal dilimine vardenafil uygulaması cGMP artışı ile sonuçlanmaktadır (24).

Periferik mekanizmalar:

a. Vas deferens (VD), seminal veziküller (SV), prostat ve üretradaki çizgili kasların relaksasyonu: NO/cGMP ve NO/siklik adenosin monofosfat (cAMP) korporal çizgili kas relaksasyonu ile ilgili yollarda sinyal ileterek VD, SV, prostat ve üretradaki çizgili kasları etkileyebilir. İnsan VD, SV, prostat ve üretra çizgili kaslarında nitrejenik inervasyon ve NO sentaz aktivitesi tespit edilmiştir (25-28). Yapılan hayvan deneylerinde NO ve NO salınımına yol açan ajanların ratlarda seminal emisyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (29). Ayrıca NO inhibitörlerinin ratlarda erken emisyonuna yol açtığı ispatlanmış (30), gine domuzu VD'i ve insan SV'nin kontraktıl yanıtını düşürdüğü gösterilmiştir (31,32). Bir başka çalışmada ise endotelial NOS (eNOS) geninde homozigot delesyonu olan farelerin, daha kısa stimülasyonla ve daha erken boşaldığı gösterilmiştir (33).

Ayrıca intraselüler cGMP ve cAMP artışının rat ve gine domuzlarının VD'lerinde ve insan SV'lerindeki çizgili kaslarda relaksasyona neden olduğu rapor edilmiştir (31,34,35).

PDE5 inhibitörleri adrenerjik transmisyonu inhibe ederek de boşalmayı geciktirebilir. PDE5 inhibitörleri insan prostatik preparatlarında adrenerjik etkiyi tersine çevirebilir (36) ve insan VD'sindeki adrenerjik transmisyon sildenafil tarafından inhibe edilebilir (37). Medina ve ark. sildenafilin "pre-junctional" Ca^{+2} kanallarını inhibe ve K^{+} kanallarını aktive ederek insan VD'sindeki çizgili kasları doğrudan inhibe ettiğini göstermişlerdir (37).

b. Periferik analjezi indüksiyonu: PE için ileri sürülen ve topikal anestetik kullanımını destekleyen bir diğer etyoloji de penil hipersensivitedir. NO/cGMP yolağında yaptığı aktivasyonla sildenafil periferik antinosisepsiyon durumuna neden olabilir (38). Bununla birlikte PDE5 inhibitörleri kan damarlarında dilatasyona yol açarak korpus kavernoza kanlanmasında artışa neden olur; bu da intrakavernozal hacimde artış ile sonuçlanır. Böylece sinirler üzerinde artan basınç glans peniste hipoesteziye ve ejakülasyon zamanında uzamaya neden olabilir. Ancak bu teori bir hayli tartışmaya açık gözükmektedir (39).

c. Ereksiyon süresinde uzama: Bir çok çalışma PDE5 inhibitörlerinin ereksiyon süresini uzattığını göstermiştir ki bu etki PDE5 inhibitörlerinin PE tedavisinde kullanımının mantığını oluşturmaktadır. Bazı çalışmalar uzun süreli ereksiyonun, ejakülasyon süresinde uzamayla korele olduğunu saptamışlardır (40). Bu nedenle PDE5 inhibitörlerinin ereksiyon süresini uzatarak PE tedavisinde yararlı etki gösterebileceği ileri sürülmüştür.

PE tedavisine ilişkin tıbbi literatüre bakıldığında PDE5 inhibitörlerinin kullanımına dair birkaç çalışma göze çarpmaktadır. Abdel-Hamid ve ark. ED'si olmayan yaşam boyu PE tarifleyen 31 hastada klomipramin, sertralin, paroksetin, sildenafil ve dur-sık tekniklerinin etkisini prospektif, çift-kör, çaprazlamalı bir çalışmada incelemiştir. Her ne kadar tüm tedavi gruplarındaki IELT sürelerinde artış saptandıysa da, ilişkiden 3-5 saat önce 50mg sildenafil alan gruptaki artışın belirgin olarak daha fazla olduğu ve bu artışın, anketlerle değerlendirilen seksüel tatmin ve anksiyete skorlarındaki iyileşme ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Sildenafil hastaların %90'ında etkili olduğu ve IELT sürelerinde 1-15 dakika uzama sağladığı kaydedilmiştir (41).

Bir başka çalışmada Salonia ve ark. sildenafil ile paroksetinin kombinasyon etkisini, tek başına paroksetin kullanımını ile karşılaştırmıştır. Toplamda PE'li 80 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında yazarlar 40 hastaya 21 gün, 10mg

günlük dozda paroksetin vermiş ve takiben 6 ay boyunca 20mg paroksetin tedavisi uygulamışlardır. Kalan 40 hastaya da aynı rejim başlanmış ve ilave olarak ilişkiden 1 saat önce 50mg sildenafil verilmiştir. Tedavi başlangıcından 6 ay sonra kombine tedavi alan gruptaki IELT uzamasının, yalnız paroksetin alan gruptan istatistiksel açıdan daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Uluslar arası erektil fonksiyon indeksi (IIEF) kullanılarak değerlendirilen cinsel tatmin ve ilişki sıklığında da düzelme görülmüştür (42).

Paroksetin kullanan PE hastalarında sildenafilin adjuvan etkisini değerlendirdikleri çalışmada Chen ve arkadaşları (57), topikal lidokain tedavisine ek olarak psikolojik ve davranışsal danışma verilen ve 3 aylık tedavi sonrası tatmin olmayan hastalara 30 gün süreyle paroksetin tedavisi başlanmıştır. Takip eden 3 ay sonrasında yine tatmin olmayan hastalara 25-100mg sildenafil, ilişkiden 1 saat önce uygulanmıştır. Adjuvant sildenafil alan 58 hastanın 56'sının (%96) tatmin olduğu kaydedilmiştir. Tatmin olan hastaların oranının sadece paroksetin alan ve sadece topikal lidokain alanlarda sırasıyla %42 ve %28 olduğu raporlanmıştır (43).

McMahon ve ark. (44) 157 potent ve yaşam-boyu PE'li hastalarda sildenafilin etkisini incelemişlerdir. Her ne kadar sildenafil alanlarda IELT'de uzama saptandıysa da bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada hastalara ayrıca Prematür Ejakülasyon İndeksi (IPE) uygulanmıştır. Toplam IPE skorunda istatistiksel olarak bir fark izlenmediyse de sildenafil alan hastaların ejakülasyon kontrolü ve güveni ile ilgili sorularda yüksek skorlar elde ettiği ve aynı zamanda toplam cinsel tatminin de arttığı raporlanmıştır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Atan ve ark. (45) tek başına sildenafil, sildenafille ilave olarak topikal EMLA krem, tek başına topikal EMLA krem ve placebonun etkisini 84 PE'li hastada karşılaştırmıştır. Tek başına sildenafil kullanımı ile placebo arasında istatistiksel anlamlı bir fark kaydedilmemiştir. Sildenafil kullanımı olsun ya da olmasın, EMLA kullanan hastalarda istatistiksel iyileşme tespit edilmiştir. İyileşme ölçütü olarak yalnız 8 ilişki girişimi sonrası hasta beyanları temel alınmıştır.

Wang ve ark. (46) 180 potent PE hastasında sildenafil,

paroksetin ve sıkma tekniklerini karşılaştıran ve benzerlerinden farklı olarak dişi faktörünü de değerlendirdikleri bir çalışma yapmışlardır. Hastalar 3 gruba ayrılmış ve 60 hastaya ilişkiden 1 saat önce sildenafil, 60 hastaya günlük 20 mg paroksetin vermişler, kalan 60 hastaya da klasik sıkma teknikleri uygulamışlardır. Tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 6. ayda hastalardaki IELT, PE derecesi, ilişki tatmin skoru (ISS), ilişki sıklığı ve ilaç yan etkileri kaydedilmiştir. PE derecesi Evlilik ve Seksüel Sağlık Merkezi anketinin PE ile ilgili sorusuna verilen yanıtla değerlendirilmiştir. Tedavi öncesinde 3 grup arasında tüm parametrelerde belirgin fark yok iken; 3 veya 6 aylık tedavi sonrasında, tüm parametrelerde 3 grupta belirgin farklılık izlenmiştir. Etkinlikleri açısından, sildenafil > paroksetin > sıkma tekniği, olarak raporlanmıştır. Hastaların ve partnerlerin ISS skorlarının diğer çalışmalarda ele alınmaması bu çalışmayı daha da kıymetli kılmaktadır.

Sonuç olarak PE için kabul görmüş ortak bir objektif kriterin olmaması, cinsel tatmin kavramının bireyler arasında farklılık göstermesi, kişisel beklentilerin çeşitliliği ve dişi faktörünün etkisi PE sorununu daha da karmaşık bir hale getirmektedir. PE tedavisine ilişkin literatürde yer alan çalışmaların sonuçları arasındaki uyumsuzluklar; farklı dahil olma kriterlerine ve farklı tedavi etkinlik değerlendirme parametrelerine bağlı olabileceği gibi, toplumsal değişikliklerin de bir yansıması olabilir. Bu durum kesin klinik sonuçlara ulaşmayı neredeyse olanaksız kılmaktadır. Ayrıca, her ne kadar IELT PE'yi değerlendirmede kabul edilmiş bir araç ise de, günümüzde mevcut IELT ölçüm metodları ideal değildir.

Çünkü barındırdığı subjektif ölçüm zorlukları sonuçların değerlendirilmesinde sapmalara yol açabilir. IELT ölçümünde cinsel partnerlerin dikkatine daha az bağımlı, yeni, kolay ulaşılabilir ve etkili teknolojiler faydalı olacaktır. Ayrıca mevcut anketlerle, dikkatlice ölçülmüş IELT arasındaki korelasyonu değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır. Tüm bu zorluklara rağmen, PE'li hastaların tedavisinde PDE5 inhibitörlerinin tek başına veya SSRI'lar ile birlikte kullanımına ilişkin sınırlı fakat ümit verici sonuçlar mevcuttur. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Kaynaklar:

1. Spector IP, Carey MP. Incidence and prevalence of the sexual dysfunctions: a critical review of the empirical literature. *Arch Sex Behav* 1990; 19:389-408.
2. Read S, King M, Watson J. Sexual dysfunction in primary medical care: prevalence, characteristics and detection by the general practitioner. *J Public Health Med* 1997; 19:387-91.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic criteria from DSM - 4 - TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
4. Waldinger MD, Schweitzer DH: Changing paradigms from a historical DSM-3 and DSM-4 view toward an evidence - based definition of premature ejaculation. Part 2: proposals for DSM-5 and ICD-11. *J Sex Med* 2006; 3: 693-705.
5. Shabgish R. Diagnosing premature ejaculation: a review. *J Sex Med* 2006; 3(Suppl 4): 318-23.
6. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002, 168:2359-67.
7. McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2004; 1: 58-65.
8. Waldinger MD. Evaluation of the understanding of premature ejaculation: historical perspectives. *Eur Urol* 2007 (Suppl 6): 762-767.
9. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double - blind, randomized, placebo - controlled study. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1377-9.
10. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH: Ejaculation - retarding properties of paroxetine in patients with primary premature ejaculation: a double blind, randomized, dose-response study. *Br J Urol* 1997; 79:592-5.
11. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double - blind, randomized, placebo - controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 274-81.
12. Mendels J, Camera A, Sikes C. Sertraline treatment for premature ejaculation. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 341-6.
13. Balbay MD, Yildiz M, Salvarci A, Ozsar O, Ozbek E. Treatment of premature ejaculation with sertraline. *Int Urol Nephrol* 1998; 30: 81-3.
14. Kim SC, Seo KK. Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramin in patients with premature ejaculation: a double- blind, placebo controlled study. *J Urol* 1998; 159: 425-7.
15. Waldinger MD, Berendsen HHG, Blok BFM, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic anti- depressants - induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res* 1998; 92: 11-8.
16. Sato Y, Christ GJ, Horita H, Adachi H, Suzuki N, Tsukamoto T. The effects of alterations in nitric oxide levels in the paraventricular nucleus on copulatory behavior and reflexive erections in male rats. *J Urol* 1999; 162: 2182-5.
17. Sato Y, Horita H, Kurohata T, Adachi H, Tsukamoto T. Effect of the nitric oxide level in the medial preoptic area on male copulatory behavior in rats. *Am J Physiol* 1998; 274:R243-7.
18. Castellano M, Rizzoni D, Beschi M, et al. Relationship between sympathetic nervous system activity, baroreflex and cardiovascular effects after acute nitric oxide synthesis inhibition in humans. *J Hypertens* 1995; 13: 1153-61.
19. Krukoff TL. Central regulation of autonomic function: no brakes? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25: 474-8.
20. Phaus JG. Neurobiology of sexual behavior. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 751-8.
21. Loughney K, Hill TR, Florio VA, et al. Isolation and characterization of cDNAs encoding PDE5A, a human cGMP-binding, cGMP-specific 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Gene* 1998; 216: 139-47.
22. Schultheiss D, Muller SV, Nager W, et al. Central effects of sildenafil (Viagra) on auditory selective attention and verbal recognition memory in humans: a study with event-related brain potentials. *World J Urol* 2001; 19: 46-50.
23. Sato Y, Zhao W, Christ GJ. Central modulation of the NO/cGMP pathway affects the MPOA - induced intracavernous pressure response. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R269-78.
24. Prickaerts J, van Staveren WC, Sik A, et al. Effects of two selective phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil and vardenafil, on object recognition memory and hippocampal cyclic GMP levels in rat. *Neuroscience* 2002; 113: 351-61.
25. Jen PY, Dixon JS, Gosling JA. Co-localization of nitric oxide synthase, neuropeptides and tyrosine hydroxylase in nerves supplying the human post -natal vas deferens and seminal vesicle. *Br J Urol* 1997; 80: 291-9.
26. Dixon JS, Jen PY. Development of nerves containing nitric oxide synthase in the human male urogenital organs. *Br J Urol* 1995; 76: 719-25.
27. Hedlund P, Ekstrom P, Larsson B, Alm P, Andersson KE. Heme oxygenase and NO-synthase in the human prostate-relation to adrenergic, cholinergic and peptide- containing nerves. *J Auton Nerv Syst* 1997; 63: 115-26.
28. Kaminski HJ, Andrade FH. Nitric oxide: biologic effects on muscle and role in muscle disease. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 517-24.
29. Hull EM, Lumley LA, Matuszewich L, Dominguez J, Moses J, Lorrain DS. The role of nitric oxide in sexual function of male rats. *Neuropharmacology* 1994; 33: 1499-504.
30. Bialy M, Beck J, Abramczyk p, Trzebski A, Przybylski J. Sexual behavior in male rats after nitric oxide synthesis inhibition. *Physiol Behav* 1996; 60: 139-43.
31. Kato K, Furuya K, Tsutsui I, Ozaki T, Yamagishi S. Cyclic AMP-mediated inhibition of noradrenaline -induced contraction and Ca²⁺ influx in guinea-pig vas deferens. *Exp Physiol* 2000; 85: 387-98.
32. Bultmann R, Klebroff W, Starke K. Nucleotide-evoked relaxation of rat vas-deferens: possible mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2002; 436: 135-43.
33. Kriegsfeld LJ, Demas GE, Huang PL, Burnett AL, Nelson RJ. Ejaculatory abnormalities in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase (eNOS -/-). *Physiol Behav* 1999; 67: 561-6.
34. Schultz K, Schultz K, Schultz G. Sodium nitroprusside and other smooth muscle-relaxants increase cyclic GMP levels in rat ductus deferens. *Nature* 1977; 265: 750-1.
35. Axelsson KL, Andersson RG, Wikberg JE. Effect of cGMP derivatives on contraction relaxation cycle, release of norepinephrine and protein kinase activity in guinea- pig vas deferens. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1980; 47: 328-34.
36. Takeda M, Tang R, Shapiro E, Burnett AL, Lepor H. Effects of nitric oxide on human and canine prostates. *Urology* 1995; 45: 440-6.
37. Medina p, Segarra G, Torondel B, et al. Inhibition of neuroeffector transmission in human vas deferens by sildenafil. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 871-4.
38. Jain NK, Patil CS, Singh A, Kulkarni SK. Sildenafil - induced peripheral analgesia and activation of the nitric oxide cyclic GMP pathway. *Brain Res* 2001; 909: 170-8.
39. Vanden Broucke H, Everaert K, Peersman W, Claes H, Vanderschueren D, Van Kampen M. Ejaculation latency times and their relationship to penile sensitivity in men with normal sexual function. *J Urol* 2007; 177: 237-40.
40. Kameya Y, Deguchi A, Yokota Y. Analysis of measured values of ejaculation time in healthy males. *J Sex Marital Ther* 1997; 23: 25-8.
41. Abdel - Hamid IA, El Naggar EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause - squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2001; 13: 41-5.
42. Salonia A, Maga T, Colombo R, et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 2002; 168: 2486-9.
43. Chen J, Mobjeesh NJ, Matzkin H, Greenstein A. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology* 2003; 61:197-200.
44. McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, et al. Efficacy of sildenafil citrate (viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2005; 2: 368-75.
45. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agras K, Tekdogan U. Comparison of efficacy of sildenafil only, sildenafil plus topical EMLA cream and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology* 2006; 67: 388-91.
46. Wang WF, Wang Y, Minhas S, Ralph DJ. Can sildenafil treat primary premature ejaculation? A prospective clinical study. *Int J Urol* 2007 Apr; 14(4): 331-5.

Kasık fıtığı onarımının cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi

Op. Dr. Zülfikar Karabulut¹, Op. Dr. M. Burak Hoşcan², Prof. Dr. Gökhan Moray³

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi AD¹, Üroloji AD²

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD

Kasık fıtığı onarımı Genel Cerrahi kliniklerinde en sık yapılan ameliyatlardandır. Kasık fıtığı ameliyatları çeşitli erken ve geç komplikasyonlarla seyredebilir. Bu komplikasyonlar arasında üzerinde en sık durulan ve araştırılanlar nüks ve ameliyat sonrası ağrılardır.

Erken dönemde görülen nükslerden genellikle yetersiz teknik onarım ve enfeksiyonlar sorumlu iken geç dönemdeki nüksler ise genellikle dokunun zayıflaması ile açıklanır. Ameliyat sonrası ağrılar ise hastaların direkt olarak yaşam kalitesini etkilemesi yönünden oldukça önemlidir. Kronik ağrıların görüldüğü hasta grubunda, ağrılar genellikle ameliyat sırasında travmatize olan sinirler nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bu gruptaki hastaların günlük yaşamlarının oldukça kötü etkilenmesi nedeniyle ameliyat sırasında sinirlerin korunmasına özen gösterilmelidir. En iyi bilinen neden ise nöromadır. Tedavisi oldukça zor olan kronik ağrılar, analjezik uygulaması ve sinir blokajı gibi tedavilere yanıt alınamadığı zaman cerrahi eksplorasyon gerektirebilmektedir. Ameliyat sırasında organ yaralanmaları ve ameliyat sonrası enfeksiyon, kanama, seroma ve hematoma gibi sorunlar tüm ameliyatlara için genel olarak ortaya çıkabilen problemlerdir (1). Ancak kasık fıtıklarının onarımı sonrasında gelişebilen iskemik orşit ve bunun sonucunda gelişen testiküler atrofi ve hidrosel gibi komplikasyonlar spesifik komplikasyonlardandır (2).

Uzun zamandan beri yapılan ve ameliyat sonrası çok iyi bilinen komplikasyonlar nedeniyle araştırma konusu olan fıtık onarımları, son günlerde ameliyat sonrası hayat kalitesinin değerlendirilmesi ve özellikle de cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi nedeniyle yeniden tartışılmaktadır. Kasık fıtığı ameliyatları sonrasında yaşam kalitesi, ağrı ve iyileşme üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak yetişkin hayatının önemli bir kısmını oluşturan cinsel yaşamın ameliyat sonrasında değerlendirilmesi ve ameliyatın etkisinin araştırılması son derece önemlidir. Çünkü kasık bölgesinin cerrahisi sırasında yakın komşuluk nedeniyle

testiküler yapıların ve sinirlerin ameliyat sırasında etkilenmesi nedeniyle özellikle yetişkin hastaların cinsel fonksiyonlarının etkilenmesi muhtemeldir (3). Buna karşın kasık fıtığı onarımlarının yetişkin cinsel hayatına etkisi son yıllarda araştırılmaya başlanmıştır ve bugüne kadar sadece birkaç çalışma ile gösterilmiştir.

Kasık fıtığı onarımı sonrasında yaklaşık olarak hastaların %10'unda günlük hayatlarını etkileyen ağrılar oluşur (4,5). Fıtık onarımları sonrasında gelişen cinsel fonksiyonlarda bozulmalar da genellikle ağrı kökenli sorunlardır. İnguinal ve genital bölge ağrılarına bağlı cinsel fonksiyon bozuklukları özellikle 3 önemli sinirin (ilioinguinal, iliohipogastrik ve genitofemoral sinirin genital dalı) ve duktus deferensin ameliyat sırasında yaralanması ile açıklanır. Bu yapıların yaralanması nöralji ve ejakülasyon sırasında ağrılara neden olmaktadır. Ejakülasyon sırasında ağrı olması vas deferensin kompresyonu, dilatasyonu veya gerilimsiz fıtık onarımları için kullanılan yamaların direkt olarak basması ve yol açtığı inflamasyon nedeniyle olabilir (4,5,6). Ayrıca cinsel aktivite sırasındaki ağrı ve ağrı ilişkili cinsel fonksiyon bozuklukları, nüks fıtıkların onarımı sonrasında primer fıtık onarımlarına göre daha fazla gelişmektedir. Fakat bir çalışmada nüks fıtık onarımlarında laparoskopik fıtık onarımlarının açık yöntemle göre daha çok tercih edilmesi nedeniyle cinsel fonksiyon bozukluklarına ait detaylar verilmemesine karşın ağrının daha az olduğu gösterilmiştir (7). Buna karşın başka bir çalışmada laparoskopik fıtık onarımının açık yöntemle karşılaştırıldığında ağrı yönünden anlamlı bir fark olmadığı ortaya konulmuştur (8). Ancak çalışmaların sınırlı olması nedeniyle ağrı ilişkili cinsel fonksiyon bozukluklarının nüks ve primer fıtık olgularında cerrahi tekniğin etkisinin (laparoskopik veya açık yöntem) anlaşılması için daha çok randomize çalışmaya ihtiyaç vardır (4). Özellikle ağrı ilişkili cinsel fonksiyon bozukluklarının patojenik mekanizmalarının ayrıntılı prospektif çalışmalarla araştırılması ve profilaktik ve terapötik

girişimlerin belirlenmesi açısından çok önemlidir (4).

Fıtık onarımı sonrası gelişen ağrılı ejakülasyonun tedavisinde vas deferensin kontraktilesi üzerine etkili --reseptör blokörleri ve nöropatik ağrı için etkili ajanlar kullanılabilir. Bu tedaviye yanıtız olgularda cerrahi eksplorasyon, vas deferensin dekompresyonu ve skar dokusundaki nöromanın rezeksiyonu önerilmektedir (5,6).

Kasık fıtığı nedeniyle oluşan kasık ağrıları, şişlik ve inkarserasyon korkusu yetişkin cinsel aktivitesini kısıtlayan etkenler olarak sayılabilir. Ameliyat sonrası oluşabilecek cinsel fonksiyon bozuklukları ile karşılaştırıldıkları zaman fıtık onarımlarının yetişkin cinsel hayatlarına olumlu etkisi olduğu görülmektedir.

Fıtık onarımları için kullanılan tekniklerin seçimi son derece önemlidir. Yapılan çalışmalarda son yılların popüler yöntemi olan yama (genellikle kullanılan polipropilen mesh) ile gerilimsiz fıtık onarımlarının etkileri daha çok araştırılmaktadır. Çünkü yamanın erken dönemde spermatik kord elemanlarına özellikle vas deferense direkt olarak etki etmesi ve uzun dönemde de fibrozis ile iyileşmesi sonucu kontraksiyona neden olabilmesi bilinmektedir (3,9-11). Klinik ve hayvan deneylerinde yapılan çalışmalarda yama ile yapılan onarımlarda spermatogenezisde, testiküller perfüzyon ve fonksiyonlarda etkilenme gösterilmesine rağmen bu bulguların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (12-14). Bir çalışmada kremaster kaslarının korunduğu fıtık onarımlarında, yamanın yaptığı inflamasyondan spermatik kord elemanlarının korunduğu gösterilmiştir (13). Ancak Shin ve arkadaşları (11) polipropilen yama ile tedavi edilen ve vazal obstrüksiyona ikincil olarak

azospermi gelişen 14 hasta bildirmişlerdir. Yama ile kasık fıtığı onarımlarının spesifik vazal yaralanma riski ve insidansının bilinmemesi nedeniyle özellikle erişkinlerde infertilite riski nedeniyle hastaların iyi değerlendirilmesi ve bilgilendirilmesi önerilmektedir (11). Çünkü fibrotik reaksiyon nedeniyle gelişen vazal obstrüksiyonun tedavi edilerek fertilitenin tekrar sağlanması son derecede zordur (11).

Zieren ve arkadaşlarının (9) yaptıkları bir çalışmada yama ile yapılan onarımlarda testiküller ve cinsel fonksiyonların etkilenmediği, yaptıkları başka bir çalışmada ise yama öncesi ve sonrası cinsel fonksiyonlar karşılaştırıldığında, ameliyat öncesi cinsel fonksiyon bozukluğu olan hastaların ameliyat sonrasında normal cinsel yaşantılarına kavuştuğu gösterilmiştir (3). Ertan ve arkadaşlarının (10) 34 büyük skrotal hernisi olan hastada yaptıkları çalışmada ise skrotal herni onarımının, hastaların cinsel yaşamlarını olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir.

Sonuç

Son yılların üzerinde sık durulan bu araştırma konusunda kasık fıtığı tipleri ve uygulanan cerrahi yöntemlerinin de araştırılması gerekmektedir. Özellikle indirekt kasık fıtığı onarımları sırasında spermatik kord elemanlarının diseksiyon sırasında travmaya maruz kalma olasılığı direkt ve femoral fıtık onarımlarına göre daha fazladır. Aynı şekilde son yıllarda daha çok tercih edilen yama ile yapılan gerilimsiz fıtık onarımlarının diğer yöntemlerle karşılaştırılması ve uzun dönem sonuçlarının elde edilmesi sonuçlarının tutarlılığı açısından önemli olacaktır.

Kaynaklar:

1. Dursun Buğra.; Genel Cerrahi.; 1.Baskı.; İstanbul.; Nobel Tıp Kitapevleri.; 2001; 681-697.
2. Wantz GE. Complications of inguinal hernial repair.; Surg Clin North Am. 1984 Apr; 64(2): 287-298.
3. Zieren J, Menenakos C, Paul M, Müller JM. Sexual function before and after mesh repair of inguinal hernia.; Int J Urol. 2005 Jan; 12(1): 35-38.
4. Aasvang EK, Mohl B, Nielsen MB, Kehlet H. Pain related sexual dysfunction after inguinal herniorrhaphy.; Pain. 2006 Jun; 122(3): 258-263.
5. Aasvang EK, Mohl B, Kehlet H. Ejaculatory pain: A specific postherniotomy pain syndrome?.; Anesthesiology. 2007 Aug; 107(2): 298-304.
6. Butler JD, Hershman MJ, Leach A. Painful ejaculation after inguinal hernia repair.; J R Soc Med. 1998 Aug; 91(8): 432-433.
7. Neumayer L, Giobbie-Hurder A, Jonasson O, Fitzgibbons Jr R, Dunlop D, Gibbs J. Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia.; N Engl J Med. 2004;350: 1819-1827.
8. Schrenk P, Woisetschlager R, Rieger R, Wayand W. Prospective randomized trial comparing postoperative pain and return to physical activity after transabdominal preperitoneal, total preperitoneal or Shouldice technique for inguinal herni repair.; Br J Surg. 1996;83: 1563-1566.
9. Zieren J, Beyersdorff D, Beier KM, Müller JM. Sexual function and testicular perfusion after inguinal hernia repair with mesh.; Am J Surg. 2001; 181: 204-206.
10. Ertan T, Keksek M, Kılıç M, Dizen H, Koc M, Tez M. Recovery of sexual function after scrotal hernia repair.; Am J Surg. 2007; 194: 299-303.
11. Shin D, Lipshultz LI, Goldstein M, Barmé GA, Fuchs EF, Nagler HM, McCallum SW, Niederberger CS, Schoor RA, Brugh VM 3rd, Honig SC. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia.; Ann Surg. 2005 Apr; 241(4): 553-558.
12. Aydede H, Erhan Y, Sakarya A, Kara E, İlgül Ö, Can M. Effect of mesh and its localisation on testicular flow and spermatogenesis in patients with groin hernia.; Acta Chir Belg. 2003;103: 607-610.
13. Peiper C, Junge K, Klinge U, Strehlau E, Öttinger A, Schumpelick V. Is there a risk of infertility after inguinal mesh repair? Experimental studies in the pig and the rabbit.; Hernia. 2006; 10:7-12.
14. Uzzo RG, Lemack GE, Morissey KP, Goldstein M. The effects of mesh bio-prosthesis on the spermatic cord structures: a preliminary report in a canine model.; J Urol. 1999;161: 1344-139.

Penis inervasyonunun değerlendirilmesinde klinik nörofizyolojinin yeri

Doç. Dr. Uğur Yılmaz
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Giriş

Sinir sisteminin beyin, spinal kord, kavernöz ve pudendal sinir lezyonlarında nörojenik bileşenin etkilenecek ereksiyon işlev bozukluğu olduğu bilinmektedir. Otonomik motor yolların etkilendiği kavernöz sinir yaralanması gibi durumlarda ereksiyon sağlamakta problemler yaşanmaktayken, duyu iletiminin bozulduğu duysal sinir lezyonlarında ise genellikle ereksiyonun devamını sağlama, ejakülasyon ve orgazm sorunları yaşanmaktadır. Bu sebeple, ereksiyon ve ejakülasyon fonksiyonlarının değerlendirilmesinde nöral aksın sağlamlığının değerlendirilmesi için nörofizyolojik testlerin önemi büyüktür.

Multiple skleroz veya spinal travma gibi belirgin nörojenik lezyonu olanlarda genitoüriner sistemin inervasyonunun hem klinik nörolojik muayene ile hem de nörofizyolojik testlerle değerlendirilmesi gerekmektedir. Radikal pelvik cerrahilerden sonra görülen erektil disfonksiyonda (ED) kavernöz sinir hasarının önemli rol oynadığı ve sinir koruyucu cerrahilerle ereksiyonun yüksek oranda korunabileceği çalışmalarla tespit edilmiştir (1,2). Bu sebeple, radikal prostatektomi gibi sinir koruyucu cerrahinin mümkün olduğu operasyonlarda kavernöz sinirin anatomik lokalizasyonunu belirlemek için sinir uyarımı ile ereksiyon ölçümü temeline dayanan testler kullanılmaktadır (3,4). Postoperatif dönemde ise kavernöz sinir sağlamlığının ve ereksiyon derecesinin değerlendirilmesi çoğunlukla hasta gözlemine veya IIEF gibi sorgulamalara dayanmaktadır. Bu amaca uygun olabilecek noktural penil tümesans ölçümü çoğunlukla araştırma düzeneklerinde kullanılmasına rağmen, klinikte rutin olarak çok sık kullanılmamaktadır.

Nörofizyolojik inceleme yöntemleri sinir sisteminin değerlendirilmesinde klinik nörofizyoloji laboratuvarı olan bazı merkezlerde rahatlıkla uygulanabilir olmasına rağmen genitoüriner sistemin değerlendirilmesinde hem du-

yarlılık/özgüllük sorunları hem de ürologların nörofizyolojik testlerin prensiplerine yabancı olması sebebiyle rutin olarak kullanılmamaktadır. Bu makalede, nörolojik lezyonlar ve radikal pelvik cerrahi sonrasında gelişebilen ereksiyon işlev bozukluklarında somatik ve otonomik sinirlerin değerlendirilmesinde kullanılan nörofizyolojik testler ve son gelişmeler hakkında özet bilgiler sunulmuştur.

Somatik sinirlerin değerlendirilmesi

Penis derisi, glans, üretra ve korpus kavernozum somatik inervasyonu pudendal sinirin dorsal penil sinir ve anteriorda perineal sinir dallarıyla olmaktadır. Duyu reseptörlerinin ve sinir sonlanmalarının aktivasyonu ile ağrı, ısı ve dokunma duyuları pudendal sinir, spinal kord ve spinalnerv traktus yoluyla talamus ve duysal kortekse ulaşır. Dokunma, vibrasyon ve eklem pozisyon duyuları kalın myelinli (A-beta) sinirlerle taşınırken ısı ve ağrı duyuları küçük sinir lifleriyle (ince myelinli: A-delta; myelinsiz: C lifleri) taşınmaktadır.

Kantitatif duyu testleri

Duyusal fonksiyonların değerlendirilmesinde çeşitli kantitatif duyu testleri kullanılabilir. Kantitatif testlerde belli bir uyarıcı için duyu eşikliği belirlenmesi prensibi kullanılmaktadır. Ne yazık ki bu testler izole sinir lezyonlarının belirlenmesinde ve lokalizasyon tayininde yardımcı olamamaktadırlar (5). En sık kullanılan kantitatif duyu testlerinden biri penil biyoteziyometri olup glans veya penis gövdesine uygulanarak vibrasyon duyu eşikliğinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (6). Sağlıklı bireylerin nomogramları ile karşılaştırıldığında diyabetiklerin penil biyoteziyometri bulgularında duysal bozukluğun ortaya çıktığı gösterilmiştir (7). Her ne kadar penil biyoteziyometrinin somatosensöriyel uyarılmış potansiyel (SEP) ça-

İşmalarından daha duyarlı olduğu gösteren çalışmalar bulunsa da, kantitatif testlerin sinir iletimi ve uyarılmış potansiyeller gibi nörofizyolojik çalışmaların yerini almayacağı bilinmektedir (6,8,9). Bununla birlikte, iletim hızı ölçümüne dayanan nörofizyolojik testlerde temel olarak hızlı iletimden sorumlu kalın myelinli sinirlerin değerlendirildiği ama ince myelinli veya myelinsiz sinirlerin değerlendirilemediği unutulmamalıdır. Bu sebeple duyu sistemin değerlendirilmesinde biyoteziyometri veya termal eşik ölçümü gibi kantitatif testlerin dorsal penil sinir iletimi veya pudental SEP testleriyle birebir kıyaslanması uygun değildir. Ayrıca, kantitatif duyu testlerinde somatosensöriyel duyu korteksinin yanı sıra ileri derecede duyu ve kognitif fonksiyonların önemli etkisi vardır (5). Sinir iletimi çalışmalarında ise kaydedilen aksiyon potansiyel kognitif fonksiyonlardan bağımsızdır. Bu testlerde uyarının sinirde oluşturduğu depolarizasyon ve bu depolarizasyonun kaydedilen bölgeye (sinir iletiminde duyu sinir, SEP'de duyu korteks) taşınma hızı değerlendirilir. Bu sebeple, sinir iletim hızı çalışmaları ile kantitatif testlerin birbirini tamamlayıcı olarak kullanılması duyu fonksiyon bozuklukları hakkında daha detaylı bilgiler verilebilir.

Myelinsiz ve ince myelinli duyu sinirlerinin değerlendirilmesinde termal duyu eşik kantitatif olarak kullanılan testlerden biri olup duyu liflerindeki otonomik nöropatiyi gösterebilmektedir (10). Penil termal duyu ölçümünün periferik sinirlerin etkilendiği nörojenik ED'a neden olan hastalıkların tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir (11). Diğer taraftan, ED olan ve olmayan diabetik hastalarda yapılan başka bir çalışmada termal duyu eşik açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır (11,12). Termal duyu değerlendirme yöntemlerinin kronik pelvik ağrı sendromunda da önemli bir yeri olabileceği son çalışmalarda gösterilmiştir (13,14).

Kantitatif duyu testlerini elektriksel uyarı kullanarak yapmak da mümkündür. Sinir liflerinin elektriksel akım kullanarak ayrı ayrı değerlendirildiği kantitatif testlere "akım algı eşik" denmektedir (15). Myelinsiz C lifleri için 5 Hz, ince myelinli lifler için 250 Hz ve kalın myelinli lifler için ise 2000 Hz frekanslı elektriksel akım kullanılarak "akım algı eşik" testi çeşitli sinir lezyonlarının tayininde kantitatif test olarak kullanılmaktaysa da penis inervasyonunun değerlendirilmesinde henüz yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Dorsal penil sinir iletim hızı

Dorsal penil sinir iletim hızı ölçümü dorsal sinir trasesine yerleştirilen uyarıcı ve kaydedici elektrodlarla yapılmaktadır. Teknik olarak penis kökünden uyarıp glanstan antidromik aksiyon potansiyeli kaydedildikten sonra, elektrodlar arası mesafe kaydedilen aksiyon potansiyelin latansına bölünerek sinir iletim hızı ölçülebilmektedir (16,17). Temel prensip olarak kalın myelinli sinirler uyarılarak kayıt elde edildiğinden somatik duyu liflerinin değerlendirilmesinde ve lokal somatik sinir hasarının belirlenmesinde dorsal penil sinir iletim hızı ölçümü değerlidir (18,19). Ayrıca, Peyronie hastalığına eşlik eden veya Peyronie cerrahisi sonrası gelişen duyu bozuklukları tanı ve takibinde dorsal penil sinir iletim hızı ölçümünün önemli olabileceği görülmektedir (20).

Somatosensöriyel uyarılmış potansiyeller

Somatosensöriyel uyarılmış potansiyel (SEP) testlerinde somatik duyu sinirlerinin uyarısı ile somatosensöriyel kortekste ortaya çıkan potansiyelin saçlı deriye yerleştirilen elektrodlarla kaydedilmesi söz konusudur. Erektile disfonksiyon değerlendirilmesinde duyu fonksiyonunda bozukluk düşünüldüğünde pudental SEP çalışması faydalı bilgiler vermektedir. Özellikle multiple sklerozlu ve ED veya orgazmik bozukluk olan hastalarda duyu fonksiyonu değerlendirilmesinde pudental SEP incelemesinin yeri büyüktür. Bununla birlikte, sinir hasarının varlığını göstermesine rağmen hasarın tam yeri hakkında pudental SEP yeterli bilgi verememektedir (21). Bu açıdan selektif olarak pudental sinir dallarının uyarısının önemli olduğu belirtilmiştir. Yang ve ark.ları dorsal penil sinirden selektif olarak ve ayrıca perineal sinirden SEP kayıtları almaktadırlar (22). Ertekin ve ark.ları merkezi sinir sistemi patolojisi olan nörojenik ED'li hastalarda pudental SEP latansında uzama, psikojenik ve diyabetik ED'li hastalarda normal latans saptamışlardır (23). Nörojenik ED'da SEP latansında uzama belirlense de hasta anamnezi ve muayenesinin bu test ile saptanandan daha fazla bilgi verdiğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (24).

Somatik motor sinirlerin değerlendirilmesi

Somatik motor sinirlerin değerlendirilmesi özellikle motor sinir hasarı düşünüldüğünde önemlidir. Elektrom-

yografi ile bulbokavernöz kas, levatör ani kası, eksternal anal ve üretral sfinkter kasları değerlendirilebilmektedir (25). Onuf nükleusu ve pudental sinir zedelenmesinde sfinkter elektromyografisi denervasyon bulguları gösterilebilir (26). Hem sakral parasempatikler hem de pudental sinir birlikte etkilenebildiğinden kauda equina lezyonları genellikle ED ile sonlanır. Kauda equina lezyonlarının tanısında pelvik taban motor inervasyonunun değerlendirilmesi önemlidir (26,27). Bir çalışmada radikal prostatektomi veya sistoprostatektomi gibi majör pelvik cerrahi geçirilen ve ED olan hastalarda sfinkter elektromyografisinde motor ünit potansiyel sürelerinin anlamlı olarak uzadığı gösterilmiştir (28). Pelvik taban elektromyografisinin tanisal olarak faydalı olduğu klinik durumlardan biri de Shy-Drager sendromudur. Multiple sistem atrofisi olarak da bilinen bu sendromda Onuf nükleusu tutulumu pelvik taban ve sfinkter elektromyografisi ile gösterilebilmektedir (29).

En sık kullanılan somatik motor değerlendirme yöntemlerinden biri de bulbokavernöz refleks latansının ölçülmesidir. Bulbokavernöz refleks sakral kordun S2-S4 segmentine ait nöral refleks arkı hakkında bilgi verir. Sakral kord somato-motor refleks arkının bütünlüğünün gösterilmesi sadece ereksiyon değil ejakülasyon fonksiyonunun da değerlendirilmesinde önemlidir. Bulbokavernöz refleks latansında uzama veya refleksin hiç alınamaması nörolojik disfonksiyon bulgusu olarak kabul edilmektedir (23,30).

Otonomik sinirlerin değerlendirilmesi

Somatik sinirlerin elektrofizyolojik yöntemlerle değerlendirilmesinde kabul görmüş standartlar bulunmasına rağmen otonomik inervasyon için halen iyi tanımlanmış ve geniş kabul gören standartlar bulunmamaktadır. Penisin otonomik inervasyonu çoğu merkezde halen hedef-organ cevabı (ereksiyon) ölçülerek değerlendirilmektedir. Fakat, hedef organ değerlendirme yöntemleri inervasyon sağlamlığı (ya da tersi) konusunda dolaylı olarak bilgi verirler ve nörofizyolojik değerlendirme yöntemi olarak kabul edilmemektedirler.

Wagner ve Gestenberg flask penisteki spontan sempatik aktiviteyi korpus kavernozum içine sokulan bir iğne veya yüzey elektrotlarla kaydetmiş ve daha sonra bu aktivite korpus kavernozum elektromyografisi (CC-EMG) olarak adlandırılmıştır (31). Bu testle penil patolojinin otonomik mi yoksa santral sinir sistemi orijinli mi olduğunun

belirlenebileceği öne sürülmüş ancak kesin bir fikir birliğine varılamamıştır (31-34). Konsantrik iğne veya yüzey elektrotları kullanılarak korpus kavernozum otonomik inervasyonunun değerlendirilmesindeki önemi gösterilmeye çalışılmış olmasına rağmen, standard dalga formlarını gösterme yetersizliği ve değişik frekanslardaki hızlı aktivitelerin varlığı sebebiyle CC-EMG'nin standardize edilmesinde sıkıntılar devam etmektedir (32,33,35-37). Ayrıca, CC-EMG'nin spontan aktivite olmadığı bunun flask penisin biomekanik hareketlerinin artefaktlarından kaynaklanan bir aktivite olduğunu iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır (38). Kullanılan kayıt teknikleri açısından belirgin sorunlar vardır. Bunlardan biri yüzeysel elektrotlarla kayıt yapılması olup bu tip elektrotlarla yapılan CC-EMG kayıtları kavernoöz yapının aktivitesini göstermemektedir. Yaptığımız bir çalışmada penil protez nedeniyle kavernoözal düz kas yapıları tahrip edilen hastalarda penis cildinden yapılan yüzeysel kayıta penis cildi sudomotor aktiviteden kaynaklandığı düşünülen CC-EMG'ye benzeyen dalgalar kaydedilmiştir (39). Kavernoözal dokudan kaynaklanan aktiviteyle ciltten kaynaklanan sudomotor aktivitenin karışabileceğini gösterdiğinden kavernoözal dokunun otonomik incelemesinde yüzeysel kaydın uygun olmadığı kayıtların mutlaka konsantrik iğne elektrotlarla yapılması gerektiği anlaşılmaktadır. Konsantrik iğne elektrotla yapılan CC-EMG kaydının otonomik nöropatiyi belirlemede değerli olduğu da tartışmalıdır (40).

Korpus kavernozum düz kas spontan elektriksel aktivitesinin yanında sempatik sinir sistemini aktive eden herhangi bir uyarı (ani ses, elektrik uyarısı, vb) uyarılmış kavernoöz aktivite (UKA) kaydedilebilmektedir (34, 40). Normal olarak CC-EMG kaydedilemediği durumlarda dahi UKA alınabilmektedir. UKA ile 72 ED'lu hasta üzerinde yaptığımız ilk çalışmada otonomik nöropatisi olmayan 68 hastanın 67'sinde UKA alınırken, otonomik nöropatisi olan 8 hastanın 7'sinde UKA alınmadığını gösterdik. Bu çalışmayla CC-EMG ile karşılaştırıldığında UKA otonomik nöropatiyi göstermede daha güvenilir olarak değerlendirilmiştir (40). Ayrıca, UKA veno-oklüzif tip, diabetik ve nörojenik ED'lu hastalarda korpus kavernozumun otonomik değerlendirmesinde penil sempatik deri cevabı ve CC-EMG'ye göre daha doğru sonuç vermektedir (41-43).

Sinir korunmayan radikal sistektomi olgularında postoperatif dönemde CC-EMG kaydının deprese seyrettiği gösterilmiştir (44,45). Fakat uygulama zorlukları ve stan-

dardizasyon sorunları sebebiyle CC-EMG radikal pelvik cerrahiler sonrasında kavernöz sinirin bütünlüğünü değerlendirmek için rutin kullanım bulmamıştır. Son yaptığımız bir çalışmada sinir koruyucu radikal pelvik cerrahilerden sonra kavernöz sinir bütünlüğünü değerlendirmek için 16 sinir korunan radikal retropubik prostatektomi olgusu ile 11 sinir korunmayan olguyu karşılaştırdık. Sinir korunan olguların hepsinde normal UKA alınırken, sinir korunmayan 11 olgunun sekizinde hiç UKA alınmadı. UKA alınan ve sinir korunmayan 3 olgunun birinde de aşırı derecede gecikmiş latanslı UKA alınabilmekteydi (46). Bu bulguların ışığında UKA'nın kavernöz sinir bütünlüğünü değerlendirmede güvenilir bir test olabileceği kanaati oluşmaktadır. Ayrıca, UKA bu tip cerrahilerden önce kavernöz si-

nirde nöropati varlığını göstermede prognostik olarak ve postoperatif dönemde ise sinir iyileşmesinin takibinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

Gelecek araştırmalar

Penisin somatik inervasyonunun değerlendirilmesinde belirgin bir yol katedilmiş olmasına rağmen otonomik inervasyon değerlendirmesinde kullanılabilecek testlerin büyük hasta gruplarında güvenilirlik ve duyarlılık çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ayrıca, UKA'nın amplitüd ve latans ölçümlerinin penil inervasyonu değerlendirmedeki rollerinin ve bunun penis fonksiyonu ile korelasyonunun incelenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar:

- Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies.; *J Urol.* 1999; 162: 433-8.
- Noldus J, Michl U, Graefen M, Haese A, Hammerer P, Huland H. Patient-reported sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy.; *Eur Urol.* 2002; 42: 118-24.
- Klotz L. Cavernosal nerve mapping: current data and applications.; *BJU Int.* 2004; 93(1): 9-13.
- Terada N, Arai Y, Kurokawa K, Ohara H, Ichioka K, Matui Y, Yoshimura K, Yamanaka H, Terai A. 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(5): 251-6.
- Chong PS, Cros DP. Technology literature review: quantitative sensory testing.; *Muscle Nerve.* 2004; 29(5): 734-47.
- Breda G, Xausa D, Giunta A, Tamai A, Silvestre P, Gherardi L. Nomogram for penile biothesiometry.; *Eur Urol.* 1991; 20: 67-69.
- Kadioglu A, Memisoglu K, Sazova O, Erdogan T, Karsidag K, Tellaloglu S. The effects of diabetes on penile somato-afferent system.; *Arch Esp Urol.* 1994; 47(1): 100-103.
- Bemelmans BL H, Hendrix LBPM, Koldewijn EL, Lemmens WAJG, Debruyne FMJ, Meuleman EIJH. Comparison of biothesiometry and neuro-uropysiological investigations for the clinical evaluation of patients with erectile dysfunction.; *J Urol.* 1995; 153: 1483-1486.
- Padma-Nathan H. Neurologic evaluation of erectile dysfunction.; *Urol Clin North Am.* 1988; 15: 77-80.
- Yarnitsky D, Sprecher E, Vardi Y. Penile thermal sensation.; *J Urol.* 1996; 156(2 Pt 1): 391-3.
- Lefaucheur JP, Yiou R, Colombel M, Chopin DK, Abbou CC. Relationship between penile thermal sensory threshold measurement and electrophysiologic tests to assess neurogenic impotence.; *Urology.* 2001; 57(2): 306-9.
- Wellmer A, Sharief MK, Knowles CH, Misra VP, Kopelman P, Ralph D, Anand P. Quantitative sensory and autonomic testing in male diabetic patients with erectile dysfunction.; *BJU Int.* 1999; 83:66-70.
- Yang CC, Lee JC, Kromm BG, Ciol MA, Berger RE. Pain sensitization in male chronic pelvic pain syndrome: why are symptoms so difficult to treat?; *J Urol.* 2003; 170(3): 823-6; discussion 826-7.
- Lee JC, Yang CC, Kromm BG, Berger RE. Neurophysiologic testing in chronic pelvic pain syndrome: a pilot study.; *Urology.* 2001; 58(2): 246-50.
- American Association of Electrodiagnostic Medicine. Guidelines in electrodiagnostic medicine. Technology review: the Neurometer Current Perception Threshold (CPT).; *Muscle Nerve Suppl.* 1999; 8: S247-59.
- Yang CC, Bradley WE, Berger RE. The effect of pharmacologic erection on the dorsal nerve of the penis.; *Muscle Nerve.* 1997; 20(11): 1439-1444.
- Aksu M, Ekmekçioğlu O, Yılmaz U. El ile uzatılmış, papaverin ile farmakolojik ereksiyon yapılmış ve gevşek peniste dorsal penil sinir duysal iletim hızı çalışması.; *Türk Nöroloji Dergisi.* 2002; 8(1): 99-105.
- Amarenco G, Ismael SS, Bayle B, Denys P, Kerdraon J. Electrophysiological analysis of pudendal neuropathy following traction.; *Muscle Nerve.* 2001; 24(1):116-9.
- Kaneko S, Bradley WE. Penile electrodiagnosis. Value of bulbocavernosus reflex latency versus nerve conduction velocity of the dorsal nerve of the penis in diagnosis of diabetic impotence.; *J Urol.* 1987; 137: 933-935.
- Amarenco G, Casanova JM. Lesion of the dorsal nerve of the penis in Peyronie's disease.; *Prog Urol.* 1991; 1(5): 906-10.
- Vodusek DB, Amarenco G, Batra A, Benson T, Bharucha AE, Podnar S, Yang CC. Incontinence.; Paris, Health Publications Ltd, 2005; Vol 1: 675-706.
- Uchio EM, Yang CC, Kromm BG, Bradley WE. Cortical evoked responses from the perineal nerve.; *J Urol.* 1999; 162(6): 1983-6.
- Ertekin C, Akyürekli O, Gürses AN, Turgut H. The value of somatosensory-evoked potentials and bulbocavernosus reflex in patients with impotence.; *Acta Neurol Scand.* 1985; 71: 48-53.
- Pickard RS, Powell PH, Schofield IS. The clinical application of dorsal penile nerve cerebral-evoked response recording in the investigation of impotence.; *Br J Urol.* 1994; 74: 231-235.
- Fowler, C.J.: The neurology of male sexual dysfunction and its investigation by clinical neurophysiological methods.; *Br J Urol.* 1998; 81:785-795.
- Vodusek DB, Fowler CJ. Neurology of bladder, bowel, and sexual dysfunction.; London, Butterworth-Heinemann, 1999; 109-143.
- Beck OR. Neurology of bladder, bowel, and sexual dysfunction.; London, Butterworth-Heinemann, 1999; 145-160.
- Liu S, Christmas TJ, Nagendran K, Kirby RS. Sphincter electromyography in patients after radical prostatectomy and cystoprostatectomy.; *Br J Urol.* 1992; 69: 397-403.
- Palace J, Chandiramani VA, Fowler CJ. Value of sphincter electromyography in the diagnosis of multiple system atrophy.; *Muscle Nerve.* 1997; 20(11): 1396-403.
- Tackmann W, Porst H, van Ahlen H. Bulbocavernous reflex latencies and somatosensory evoked potentials after pudendal nerve stimulation in the diagnosis of impotence.; *J Neurol.* 1988; 235: 219-225.
- Wagner G, Gerstenberg T, Levin RJ. Electrical activity of corpus cavernosum during placidity and erection of the human penis: a new diagnostic method.; *J Urol.* 1989; 142: 723-725.
- Stief CG, Djamilian M, Anton P, De Riese W, Allhoff EP, Jonas U. Single potential analysis of cavernous electrical activity in impotent patients: a possible diagnostic method for autonomic cavernous dysfunction and cavernous smooth muscle degeneration.; *J Urol.* 1991; 146: 771-775.

33. Kellner B, Stief CG, Hinrichs H, Hartung C. Computerized classification of corpus cavernosum electromyogram signals by the use of discriminant analysis and artificial neural networks to support diagnosis of erectile dysfunction.; *Urol Res.* 2000; 28: 6-13.
34. Yarnitsky D, Sprecher E, Barilan Y, Vardi Y. Corpus cavernosum electromyogram: spontaneous and evoked electrical activities.; *J Urol.* 1995; 153: 653-65.
35. Stief CG, Thon WF, Djamilian M, de Riese W, Fritz KW, Allhoff EP, Jonas U. Single potential analysis of cavernous electrical activity.; *Urol Res.* 1991; 19: 277-280.
36. Stief CG, Hoppner C, Sauerwein D, Jonas U. Single potential analysis of cavernous electrical activity in spinal cord injury patients.; *J Urol.* 1994; 151: 367-372.
37. Merckx L, Gestenberg TC, Da Silva JP, Portner M, Stief CC. A consensus on the normal characteristic of corpus cavernosum EMG.; *Int J Impotence Res.* 1996; 2: 75-79.
38. Çolakoğlu Z, Kutluay E, Ertekin, C. The nature of spontaneous cavernosal activity.; *BJU Int.* 1999; 83: 449-452.
39. Soylu A, Yılmaz U, Özcan C, Sarier M, Baydinc C. Role of penile electrodermal activity in the evaluation of autonomic innervation of corpus cavernosum.; *Int J Impot Res.* 2004; 16(6): 535-9.
40. Yılmaz U, Soylu A, Özcan C, Kutlu R, Güneş A. Evoked cavernous activity.; *J Urol.* 2002; 167: 187-191.
41. Soylu A, Yılmaz U, Sarier M, Güneş A, Baydinc C. Venö-oklüziv tip erektil disfonksiyonlu hastalarda uyarılmış kavernöz aktivite.; *Cinsel Fonksiyon Bozuklukları ve Infertilite Kongresi 2002; Poster 03.*
42. Soylu A, Yılmaz U, Özcan C, Sarier M, Baydinc C. Diabetik erektil disfonksiyonlu hastalarda uyarılmış kavernöz aktivite.; 19. Ulusal Klinik Nörofizyolojisi EEG-EMG Kongresi 2002; Sözel 23.
43. Yılmaz U, Soylu A, Özcan C, Güneş A, Baydinc C. Nörojenik tip erektil disfonksiyonda uyarılmış kavernöz aktivite.; 19. Ulusal Klinik Nörofizyolojisi EEG-EMG Kongresi 2002; Sözel 25.
44. Sasso F, Gulino G, Alcini A, Alcini E. Early experience of corpora cavernosa electromyography in impotent patients after radical cystoprostatectomy.; *Eur Urol.* 1996; 29: 466-9.
45. Sasso F, Gulino G, Alcini E. Corpus cavernosum electromyography (CC-EMG): a new technique in the diagnostic work-up of impotence.; *Int Urol Nephrol.* 1996; 28: 805-18.
46. Yılmaz U, Ellis W, Lange P, Yang C. Evoked cavernous activity: measuring penile autonomic innervation following pelvic surgery.; *Int J Impot Res.* 2006; 18(3): 296-301.

Fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörlerinin tekrarlayan priapizmin farmakolojik önleme programında kullanımının uygulanabilirliği

J Sex Med 2006;3:1077-1084.

Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, and Musicki B.

Tekrarlayan iskemik priapizm, potansiyel ciddi komplikasyonlarının engellenmesi için klinik uygulamaların geliştirilmesine ihtiyaç duyulan bir erektil bozukluk olarak değerlendirilmektedir. Yazarlar bu çalışmada uzun süreli ve devamlı fosfodiesteraz tip 5 enzim (PDE5) inhibitörü tedavisinin tekrarlayan iskemik priapizmin kontrolünde, klinik değerlendirme ve tedavi programında uygulanabilirliğini değerlendirmişlerdir. Tedavi sonucu, ana değerlendirme ölçütleri olarak priapizm ataklarının sıklığı ve süresindeki azalmanın yanı sıra erektil fonksiyonun korunması da alınmıştır.

Çalışmada geriye dönük olarak, etiketleri gizlenmiş PDE5 inhibitörleri "sildenafil sitrat ve tadalafil" kullanması önerilen ve rızaları alınan orak hücreli anemi ile ilişkili "stuttering" priapizmi (n=4) ve idiyopatik tekrarlayan priapizmi (n=3) olan 7 hastanın (yaş aralığı: 22-38 yıl) klinik seyirleri değerlendirilmiştir. Klinik takip süresi 2 yıla kadar uzamaktadır.

Yedi hastanın da öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri, penis muayenesi ve tanı testlerine dayanarak, tanımlanabilen farmakolojik, travmatik veya neoplastik hastalıklarla ilişkili olmayan tekrarlayan iskemik priapizmi olduğu gösterilmiştir.

Akut atakların tedavisinde mevcut klinik kılavuzlara uygun olarak kavernoöz cisimlerden kan aspire edilmesi ve gerekli olduğunda semptomimetik ajanların kombine edildiği kavernoöz cisim irrigasyonunu içeren ilk basamak tedavi uygulanmıştır. Hastalar tedaviye 25 mg/gün sildenafil ile başlamışlardır. Dört hastanın tedavi dozu 50 mg/güne çıkarılmış ve 2 hastanın ise 10 mg/gün tadalafil olmak üzere değiştirilmiştir.

PDE5 inhibitör tedavisi 7 hastanın 6'sında tedavi başlangıcından itibaren 2 hafta içinde priapizm tekrarlarını azaltmada veya gidermede başarılı olmuştur. Bu hastalardan idiyopatik etiyojisi olan 3'ünde tedavinin 3-8'inci ayında priapizm ataklarında azalma başlamış ve bundan

sonra hastalar tedaviye devam etmemiştir. Tedaviye cevap veren orak hücreli anemisi olan 3 hasta ise 17-24 aylık uzun süreli tedaviye gerek duyulmuş ve bu hastalar halen tedaviye devam ettikleri bildirilmiştir. Eretil fonksiyon tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında son takip muayenesinde 6 hastada değişmezken, bir hastada düzelme göstermiştir. PDE5 inhibitör tedavisi bütün hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ve yan etki gözlenmemiştir.

Priapizm patofizyolojisinde endotelial nitrik oksit biyoaktivitesinin azalması (endotelial nitrik oksit sentaz inaktivasyonu gibi) nedeniyle PDE5'in azalması öne sürülmektedir. Bu nedenle, cGMP düzeyi düşmeyip artarak erektil dokuda aşırı vazorelaksasyona neden olmaktadır. Priapizmde PDE5 inhibitörünün uzun süreli devamlı kullanımı PDE5'in normal üretimi ve aktivasyonuna ve böylece enzimin cGMP'yi etkili bir şekilde düşürmesine neden olacaktır.

Çalışmada tadalafilin sildenafil tedavisine cevap vermeyen hastalarda kullanılmasının nedeni sildenafilin daha kısa olan yarılanma ömrü nedeniyle ilacın neden olduğu priapizm riskini azaltmak olarak açıklanmıştır. Bununla birlikte, önceki sildenafil tedavisine bağlı olarak büyük ölçüde normale dönen PDE5 fonksiyonunun da tadalafil ile ilişkili priapizm riskini sınırlaması da mümkündür. Tadalafilin ilk basamak tedavi olarak kullanılacağı ileri çalışmalar bu potansiyel riskin varlığını ortaya çıkarabilir.

Bu seride görüldüğü gibi PDE5 inhibitörleri etkinliği ve güvenilirliği nedeniyle tekrarlayan priapizmin kontrolü için yaygın bir klinik uygulama alanı bulacak gibi görünmektedir. Bununla birlikte, bu tedavinin uygulanabilirliğini doğrulamak için kontrollü klinik çalışmaların tamamlanması gerekmektedir.

Çeviri:

Uzm. Dr. Hidayet Çoban¹, Yrd. Doç. Dr. Fikret Erdemir²
Diyarbakır Askeri Hastanesi Üroloji Kliniği,
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erektile disfonksiyonlu erkeklerde ko-morbid durumların yüksek sıklığı ile erektil disfonksiyonlu erkeklerde tadalafilin etkinliği ve güvenliği: Momentus (birleşik devletlerde ulusal tadalafil çalışmasında erektil disfonksiyonlu erkeklerde çoklu gözlemler) çalışmasından sonuçlar

Goldstein I, Kim E, Steers WD, Pryor JL, Wilde DW, Natanegra F, Wong DG, Ahuja S
J Sex Med 4: 166-175, 2007.

Geniş epidemiyolojik çalışmalarda diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, depresyon, alt üriner sistem semptomları ve radikal prostatektomi gibi vasküler ve vasküler olmayan komorbiditesi bulunan erkeklerin, bu durumları olmayan erkekler ile karşılaştırıldığında erektil disfonksiyon (ED) için yüksek risk oranına sahip oldukları gösterilmiştir. Vasküler komorbiditeler sıklıkla endotelial disfonksiyona neden olur ve nitrik oksid üretiminde azalma ile birliktedir. Buna karşın, BPH gibi vasküler olmayan komorbiditelerde ED ile arasındaki patofizyolojik ilişki tam olarak anlaşılmamıştır.

Birden fazla komorbiditesi olan ED'li erkeklerin fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE5i) ile yapılmış etkinlik ve güvenilirlik bilgilerini ortaya koyan klinik çalışmalar oldukça azdır. Bu çalışmada, Birleşik Devletler'de "Ulusal Tadalafil Çalışması: Erektile Disfonksiyonlu Erkeklerde Çoklu Gözlem" (MOMENTUS) çalışmasına dahil edilen hastaların verileri incelenmiştir.

MOMENTUS çalışması ABD'de 187 merkezde yapılan açık uçlu bir çalışmadır. Çalışmanın ana amacı seksüel aktivite öncesi 20 mg tadalafil alan hastalarda ilacın etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmektir. Temmuz 2003 ile Ekim 2003 tarihleri arasında MOMENTUS çalışmasına dahil edilen hastaların demografik verileri (yaş, köken) ve bazı spesifik komorbid durumlarının varlığı (Örneğin depresyon, DM, MS yaralanması vb) kaydedildi. Hastalar önce 3 gruba ayrıldı: (i) 65 yaş altı veya üzeri DM ve depresyonu olmayan beyazlar; (ii) 65 yaş altı veya üzeri DM ve depresyonu olmayan siyahlar ve (iii) 65 yaş altı veya üzeri DM ve depresyonu olmayan hispanikler. Ayrıca diğer 5 grup ikincil grup olarak belirlendi.

Hastalara 4 haftalık tedavisiz dönemin ardından, 12 hafta süre ile cinsel ilişkiden önce tadalafil 20 mg verildi. Etkinlik değerlendirmesi için Uluslararası Erektile Fonksiyon Skoru (IIEF), Seksüel İlişki Profili (SEP), Global Değerlendirme Sorgulaması (GAQ) ve Psikolojik ve Kişiler arası İlişki Skalası (PAIRS) anketleri ile yapıldı. Anketler tedavi başında ve sonunda uygulandı. Güvenlik için yan etkiler kaydedildi.

Çalışmaya katılan 1911 hastanın 155'i birden fazla komorbiditesi olan hastalar grubuna (ortalama yaş 65±9) alındı. 608 hasta ise referans karşılaştırma grubu olarak değerlendirildi (54±8). Birden fazla komorbid hastalığı olan grup daha yaşlı idi ve şiddetli ED 2.13 kat daha fazla idi. Bu gruptaki hastalardan 27'si çeşitli nedenlerden dolayı tedaviye devam etmedi. Referans grubunda bu sayı 57 idi.

Birden fazla komorbiditesi olanlar grubunda tadalafil 20 mg ile ortalama IIEF-EF skorunda tedavi öncesi 12.2 olan değerden 19.8'e yükselme ile ortalama 7.6 (+/- 7.8) artış izlendi. Şiddetli ED'ni olan birden fazla komorbiditesiz hastaların %52'sinde tadalafil ile ortalama IIEF-EF skoru 8.5 puan arttırmış gösterdi (6.7'den 15.2'ye). Ciddi ED'li ve birden fazla komorbiditesi olan olguların %22'sinde IIEF-EF skoru çalışma sonunda normal (>26) olarak bulunmuştur. Tüm çoklu komorbidite grubunda bu oran %36 olarak saptanmıştır. Bu grupta IIEF'nin diğer skorlarında da artış saptanmıştır. IIEF-IS skoru 3.2'den 9.1'e, IIEF-OS skoru ise 2.3'den 6.6'ya çıkmıştır. Bu hastalarda tüm SEP sorularına verilen yanıtlar anlamlı artış göstermiş; SEP3'e verilen tüm pozitif yanıtlar %17'den %49'a çıkmıştır.

Çoklu komorbidite grubundaki hastaların %37'si 12 haftalık sürede alınan doz ardından 24 ve 36 saatlik periyotta en az bir kez cinsel ilişki girişimleri olmuş ve bu süre içerisinde %62'lik SEP3 oranı elde edilmiştir.

Tedavi periyodu sonunda ereksiyonda gelişme oranı çoklu komorbiditesi olan hastalar ve referans gruplarında sırasıyla %77 ve %93 olarak saptanmıştır.

Birden fazla komorbiditesi olan hastalarda en sık yan etkiler baş ağrısı (%5) ve kızarıklık (%4), referans grubunda ise baş ağrısı (%9) ve nazal konjesyon (%5) olarak bildirilmiştir. Tedaviyi terk etme oranları birden fazla komorbiditesi olan hasta grubunda %3, referans grubunda ise %2 olmuştur.

Bu çalışmada, tadalafilin iki veya daha fazla komorbiditesi olan şiddetli ED'li hastalardaki etkinliği gösterilmiş-

tir. Elde edilen en önemli veri çoklu komorbiditesi olan şiddetli ED alt grubunda olan hastaların %22'sinin tedavi sonunda normal IIEF-EF skorlarına (>26) sahip olmasıdır (>26). Hastaların ileri yaşta olmasına ve komorbid durumlarını varlığına rağmen yan etkiler nedeniyle devam etme oranları düşük, tedaviye uyumları başarılı bulunmuştur. Multipl komorbidite grubunda yan etki olarak baş ağrısının daha az görülmesinin nedeni, bu hastaların mevcut komorbid hastalıkları nedeni ile kullanmakta oldukları ilaçların PDE5 inhibitörünün vazodilatatör etkisini azaltmasına bağlanmıştır.

Çeviri:

Prof. Dr. M. Murad Başar

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Penil venöz kaçağın patogeneğinde tunika Albuginea'nın rolü

Shafik A, Shafik I, Sibai OE, Shafik AA.

BMC Urol. 5:14, 2007

Eretil disfonksiyon etiolojisi sıklıkla psikojenik, nörojenik, arteriyojenik, venojenik ve endokrin nedenler şeklinde sınıflanmaktadır. Venöz oklüzyondaki yetersizlik ve venöz impotansın en önemli nedeni olarak ileri sürülmektedir. Venooklüziv disfonksiyonun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte korpus kavernoza drene olan geniş venöz kanalların varlığı, Peyronie hastalığı, diyabetes mellitus ile kavernoza düz kas, endotelyum ve trabeküllerin fibroelastik kısımlarının yapısal değişiklikleri gibi olası birkaç patofizyolojik bozukluklara bağlı olarak meydana gelebilmektedir. Bu çalışmada, ereksiyon sırasındaki venöz kaçağın sebebinin tunika albuginea'nın (TA) subluksasyonu ve bolluğu ile sonuçlanan TA atrofi olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmaya venöz eretil disfonksiyon (VED) yakınması ortalama 4 aydan uzun süredir devam eden ve yaşları 30 ile 36 (ortalama yaş: 33.6) yıl arasında değişen toplam 18 hasta (ortalama yaş: 31.7) ile eretil disfonksiyon yakınması olmayan 17 olgu kontrol grubu olarak dahil edildi. Hastaların nörolojik muayeneleri, endokrin profilleri ve bioteziometri çalışmaları normal olarak saptandı. Dinamik infüzyon kavernozaometri ve kavernozaografi incelemeleri venooklüziv mekanizmayı gösterdi. Kontrol grubunda toplam 7 hastada daha önce geçirilmiş kazalara bağlı peniste şekil bozukluğunun yanı sıra iki olguda da TA'yı tutmayan skuamöz hücreli kanser vardı.

Hastalar ve kontrol grubunun intrakorporeal basınçları (ICP) anjiokater ile ölçüldü. Basınçlar flask faz ile 60 mg intrakavernoza papaverin verilmesi sonrası ereksiyon fazında ölçüldü. Hastaların tamamından ve kontrol grubundaki 7 olgudan penis lateralindeki TA'dan yaklaşık 0.3x0.3 cm boyutlarında biyopsi alındı. Alınan örnekler parafin bloklarda uygun şekilde saklanarak değerlendirildi.

Hastaların hiçbirinde değerlendirme sırasında yan etki gözlenmedi. Kontrol grubunda, flask fazda intrakorporeal basınç 11.8 ± 0.8 cmH₂O olarak saptanırken bu durum

VED olan grupta 5.2 ± 0.8 cmH₂O olarak saptandı. Kontrol grubunda ereksiyon süresince ICP değeri 98.4 ± 6.2 cmH₂O olarak tespit edildi. VED olan grupta ereksiyon süresince ICP değeri 65.2 ± 4.8 cmH₂O olarak saptanırken sonrasında oluşan detümesans evresinde 5.9 ± 0.7 cmH₂O olarak ölçüldü. Toplam 17 kontrol hastasının 7'sinde yapılan biyopsi incelemeleri elastik lifler ile birlikte geniş kollajen lifler olduğunu gösterdi. Bu kollajen lifler, tüm spesimenlerde sirküler olarak bulunuyordu. Çalışmaya alınan 18 hastanın biyopsilerinin mikroskopik incelemeleri kollajen liflerde dejeneratif değişiklikler ve atrofi olduğunu ortaya koydu. Ayrıca sirküler düzendedeki kollajen liflerin kaybolduğu ve düzensiz olduğu anlaşıldı. Kollajen lifler bazı spesimenlerde kırılmış olarak saptanırken elastik liflerin dağınık ve bazı yerlerde de olmadığı görüldü.

TA tabakasının temel olarak kollajen yapılardan meydana geldiği ve nispeten non-komplian olduğu bilinmektedir. TA kendisini delen emisser venler ile subtunikal venleri komprese ederek penil venöz akımın çıkışını önlemektedir. Bu venooklüziv mekanizmanın bozulması kanın penisten kaçmasına ve dolayısı ile impotansa neden olmaktadır. TA ve korpus kavernozaunun fibroelastik dokusunun sağlamlığı ve bütünlüğü ereksiyonda önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada, hasta grubundaki TA tabakasının kollajen lifleri dejeneratif ve atrofik olarak saptanmış olup bu durumun, penisi bir tüp şeklinde saran TA'nın subluksasyonu ve esnekliğine yol açabileceği ileri sürülmüştür. Buna göre subluksasyona uğramış TA tabakasının ereksiyon sırasında emisser venler ile subtunikal venleri komprese edemeyeceği düşünülebilir. Bunun sonucunda venöz kaçak ve eretil disfonksiyon olacaktır.

Sonuç olarak bu çalışma, ereksiyon sırasında ICP basıncının VED'li hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Bundan başka hastalarda TA tabakasındaki kollajen liflerin dejeneratif ve atrofik olduğu, bu durumda TA subluksasyonu ve gevşekliği ile ilişkilendi-

rilebileceği görülmektedir. TA tabakasındaki bu değişiklikler ereksiyon sırasında hastalardaki düşük ICP basıncını açıklamakta olup bu durum aynı zamanda TA'daki veno-oklüziv mekanizmanın kaybı ile de sonuçlanabilmektedir. Yine de TA'daki atrofik değişiklikler ve subluksasyonun

sebepleri için çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Fikret Erdemir, Uzm. Dr. Hidayet Çoban
Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Radikal retropubik prostatektomiden sonra erken vakum ereksiyon cihazı kullanımını üzerine pilot çalışma

Kohler TS, Pedro R, Hendlin K, Utz W, Ugarte R, Reddy P, Makhoulouf A, Ryndin I, Canales BK, Weiland D, Nakib N, Ramani A, Anderson JK, Monga M. *BJU Int*, 100: 858–862, 2007.

Radikal prostatektomi (RP) sonrası erektil disfonksiyon (ED) görülme oranları cerrahi teknikteki gelişmelere bağlı olarak giderek azalmıştır. Radikal prostatektomi sonrası ED için en önemli belirleyici etken operasyon öncesi erektil fonksiyon ile damar sinir paketinin korunmasıdır. Cerrahi teknikteki gelişmelere rağmen erektil fonksiyon hastaların sadece %9 ile %40'ında geri dönmektedir. Radikal prostatektomi sonrası görülen diğer bir sorun ise penis boyunun kılınmasıdır. Ratlarda yapılan çalışmalarda penil denervasyon sonrası apoptosis olduğu gösterilmiştir. Radikal prostatektomi sonrası yapılan incelemelerde ise korpus kavernozumda fibrotik değişiklikler saptanmıştır. Apoptosis ve korpus kavernozumdaki fibrotik değişikliklerin penis kılınması ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, RP sonrası penis boyu ve çevresinin hastaların %68 ile %71'inde azaldığı gösterilmiştir. Pek çok çalışmada RP sonrası vakum ereksiyon cihazının (VED) kullanılmasıyla ereksiyonda %84-95 oranında düzelme olduğu bildirilmiştir. Bu konudaki ilk randomize ileriye dönük klinik araştırma olan bu çalışmanın amacı RP sonrası cinsel fonksiyonu destekleme ve penis uzunluğunu korumada VED'nin etkinliğini değerlendirmektir.

Radikal prostatektomi operasyonu geçiren 28 erkek hasta geleneksel VED protokolü uygulanarak erken müdahale (RP sonrası 1. ay, grup 1) yapılanlar ve kontrol grubu (RP sonrası 6. ay, grup 2) olmak üzere rastgele ayrıldılar. Radikal prostatektomi öncesi Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi Skorunun (IIEF) >11 (hafif-orta, hafif ED veya ED yok) olması çalışmaya alınma kriteri olarak kabul edildi. Sadece tek taraflı ya da çift taraflı sinir korunan hastalar sonradan rastgele seçildi. Grup 1'deki hastalar beş ay süreyle konstriksiyon halkası olmadan 10 dk/gün VED kullanımından ibaret olan rehabilitasyon protokolünü uygula-

dılar. Hastalar IIEF anketi yanında flask ve gergin penis boyu, prepubik yağ yastığı, RP öncesi ve RP sonrası 1., 3., 6., 9. ve 12. aylarda olmak üzere şaft ortasında penis çevresi ölçümü ile değerlendirildi. Radikal prostatektomi sonrası ortalama takip süresi 9.5 (6-12) ay idi.

Başlangıç IIEF skorları grup 1 ve grup 2'de sırasıyla 21.1 ± 4.6 ve 22.3 ± 3.3 olarak saptanmış olup bu skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.54$). IIEF skorları grup 1'de grup 2'ye göre RP sonrası üçüncü ayda 11.5 ± 9.4 'e karşın 1.8 ± 1.4 ($p=0.008$) ve 6. ayda da 12.4 ± 8.7 'e karşın 3.0 ± 1.9 ($p=0.012$) olacak şekilde anlamlı olarak yüksek idi. Flask penis boyu, prepubik yağ yastığı ve şaft ortasında penis çevresi ölçümünde ise iki grup arasında belirgin fark saptanmadı. Gergin penis boyu grup 2'de 3. ve 6. aylarda 2 cm ile belirgin olarak düşmüştü ($p=0.013$). Buna karşın grup 1'de gergin penis boyu takiplerdeki tüm kontrollerde korunmuş olarak saptandı. Son takipte, penis uzunluğu kaybı ≥ 2 cm olan erkeklerin oranı grup 1'de grup 2'ye göre belirgin olarak düşük idi.

Sonuç olarak, bu pilot çalışma, RP'den bir ay sonra erken VED protokolüne başlanmasının cinsel fonksiyonu erken düzelttiğini ve penis uzunluğunu korumaya yardımcı olduğunu gösterdi. Ürologlar RP sonrası penis rehabilitasyonuna VED eklemeyi düşünmelidir. Penis rehabilitasyonu için VED, diğer alternatiflere göre düşük sistemik yan etki riski ve daha uygun maliyetli olmasının yanında hastanın rehabilitasyon ve eski sağlığına kavuşmada partneri ile aktif ilişki içinde olmasını sağlayarak faydalı olabilir.

Çeviri:

Uzm. Dr. Hidayet Çoban, Yrd. Doç. Dr. Fikret Erdemir
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sildenafil sitrat ve penil enjeksiyon tedavisinin her ikisine yanıt veren hastalarda tedavi başarısının değerlendirilmesi

JP Mulhall, J Simmons
BJU INT 2007; 100: 1313-1316

Erektile disfonksiyonun (ED) başarılı tedavisinde çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur. İntrakavernozal farmakoterapi (ICI) ve oral farmakoterapi en yaygın iki tedavi yöntemidir. Bu iki ajanın etki ve yan etkilerine yönelik pek çok çalışma vardır. Ancak, her iki yöntemi başarılı bir şekilde kullanan erkeklerde hasta başarısını değerlendiren geçerli ölçümler kullanılarak bu iki tedavinin başarısını karşılaştıran çalışma yoktur.

ED'nin yaşam kalitesine olan negatif etkisi ve başarılı tedavinin ise olumlu etkisi iyi bilinmemektedir. Bununla birlikte, hasta başarısının belirleyicileri iyi bilinmemektedir. Tedavi ile hasta başarısı multifaktoriyeldir ve yeterli ereksiyon sağlanmasından daha fazlasına bağlıdır. Bu çalışmada, ICI ve sildenafilin her ikisine yanıt veren erkeklerde başarı profili karşılaştırılmıştır.

ICI ile tedavi edilen 300 hastaya alternatif bir tedavi kullanımı konusunda detaylı bilgi veren bir mektup gönderilmiş ve tedaviyi alan hastaların penetrasyon ve cinsel ilişki için yeterli ereksiyonları sorgulanmıştır. Kısa bir mektup ile hastaların kısa medikal öyküleri, IIEF ve EDITS skorları kaydedilmiştir. Değerlendirmeye IIEF skoru 22 ve üzeri olan hastalar dahil edilmiştir.

Üç yüz hastanın 195'i çalışmaya alınmış (%65), IIEF 22 üzerinde olan hastaların, 123'ü (%69) sadece ICI, 11'i (%5) sadece sildenafille yanıt vermiştir. Otuz yedi hasta ise her iki tedaviye de yanıt vermiştir. Ortalama toplam IIEF skoru sildenafilde 65+/-5, ICI'da ise 66+/-5 olarak bulunmuştur (p=0.018). Erektile fonksiyon skoru ise sırası ile 27+/-2 ve 27+/-3 tespit edilmiştir (p=0.022). IIEF başarı

skoru ICI ve sildenafil grubunda sırasıyla 17+/-2 ve 18+/-1 (p=0.02) olarak rapor edilmiştir. Her iki tedavinin EDITS skorları arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (Sildenafil 57+/-10, ICI 67+/-8, p=0.001).

Erektojenik ajanlara yanıtta hasta başarısı karmaşık, çok etkenli ve değerlendirilmesi zor bir konudur. Erektile fonksiyonun düzelmesi hastanın kendini iyi hissetmesine yardımcı olur. Enjektabl ajanlar ve intraüretral alprostadil ile ereksiyonun tedavisi yaşam kalitesini düzeltir. Sildenafil ile başarılı bir tedavide hasta ve partnerin her ikisinin birden yaşam kalitesi düzelir. Başarı kompleks bir olaydır ve penis rijiditesi, yanıt süresi, yan etki profili, yanıtın devamlılığı ve partner başarısı gibi pek çok faktöre bağlıdır. Hali hazırda, ilaç tedavisine yanıtı değerlendiren iki sorgulama vardır. EDITS ile sadece tedavi sonrası değerlendirme yapılabilmekte, bazal ölçüm uygulanamamaktadır. IIEF'de ise 7, 8, 13 ve 14 numaralı sorular tedavi öncesi ve sonrasında kullanılarak başarı değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak, çalışmada alternatif olarak ICI ve sildenafil kullanan hastalarda, erektojenik performans eş olmakla birlikte, ICI ile başarı daha yüksek gibi görünmektedir. Bu durum, hasta başarısının sadece erektojenik performansa bağlı olmadığı, hastaların farklı tedavi alternatiflerinden faydalanabileceğini düşündürmektedir.

Çeviri:

Prof. Dr. M. Murad Başar

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Prostat enflamasyonu ile alt üriner sistem semptomları arasındaki ilişki: REDUCE çalışmasının temel verilerinin incelenmesi

Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS.
Eur Urol (2007), *eururo.2007.11.026*

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ile alt üriner sistem semptomları (AÜSS) arasındaki ilişki sıklıkla dihidrotestosteron-bağımlı "statik" prostat büyümesi ve alfa reseptör-bağımlı "dinamik" kas tonusu artışı ile açıklanır. Son yıllarda prostat enflamasyonunun da bu ilişkide rolünün olabileceği öne sürülmektedir.

REDUCE, prostat kanseri riski yüksek olan erkeklerde 5 alfa redüktaz enziminin dual bir inhibitörü (5ARİ) olan dutasterid'in biyopsi ile tanımlanabilir prostat kanseri riskini azaltıp azaltmadığını belirlemek için düzenlenmiş dört yıl sürecek geniş çaplı plasebo kontrollü klinik bir çalışmadır. Bu makalede REDUCE çalışmasına kayıtlı, biyopsilerinde histolojik prostat enflamasyonu saptanan olgularda prostat enflamasyonu ile AÜSS ilişkisi araştırılmıştır.

Yaşları 50-75 yıl arasında, serum PSA değerleri 50-60 yaş arası için 2,5-10 ng/mL 60-75 yaş için 3-10 ng/mL ve önceki 6 ay içinde negatif prostat biyopsisi olan erkekler çalışmaya alınmışlardır. Prostat volümü 80 mL'den fazla, IPSS'i 25'den (veya alfa bloker kullanmasına rağmen IPSS'i 20'den) yüksek olan, geçen 12 ay içinde 5ARİ kullanmış ve/veya halen kullanan ve son 6 ay içinde klinik olarak akut prostatit veya akut bakteriyel prostatit tanısı konulmuş olgular çalışmaya alınmamıştır.

AÜSS, IPSS ile değerlendirilmiştir. Olgular IPSS'lerine göre 0-3, 4-7, 8-11, 12-15, 16-19, >20 şeklinde; semptomlarına göre irritatif, obstruktif ve nokturi subskorları şeklinde gruplandırılmıştır. Akut ve kronik enflamasyon, her biyopsi korundaki doku tutulumunun büyüklüğüne ve ortalama hücre yoğunluğuna göre yok, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere dört grupta derecelendirilmiştir. Histolojik olarak kronik enflamasyon fazla sayıda lenfosit, değişik sayıda plazma hücreleri, makrofaj ve daha az oranda eozinofil saptanmasıyla tanımlanırken, akut enflamasyon çok sayıda nötrofil içermesiyle belirlenmiştir. Enflamasyon dereceleri ile total IPSS ve subskorlar arasındaki ilişki; enflamasyon, yaş ve vücut kitle indeksinin IPSS üzerine etki-

si istatistiksel olarak araştırılmıştır.

Ortalama prostat volümü 46 mL ve ortalama PSA değeri 5,9 ng/mL bulunmuştur. Kayıtlı 8224 olgunun %15,4'ünde akut enflamasyon, %77,6'sında kronik enflamasyon bulunurken; olguların %21,6'ında enflamasyon saptanmamıştır. Akut enflamasyon saptanan olguların %97,9'unda hafif, %1,9'unda orta ve %0,2'sinde şiddetli enflamasyon bulunmuştur. Kronik enflamasyonlu olgularda ise bu oranlar sırasıyla %89, %10,7 ve %0,3 olarak saptanmıştır. Histolojik enflamasyonu olan ve olmayan olguların yaş, serum PSA ve prostat volümleri arasında çok küçük farklılıklar saptanmıştır.

Histolojik olarak enflamasyon saptanan olguların toplam IPSS ve subskorları enflamasyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Ortalama kronik enflamasyon skoru ile IPSS değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, fakat zayıf bir korelasyon saptanmıştır.

Ortalama akut enflamasyon skoru ile IPSS değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İleri yaş ve yüksek ortalama kronik enflamasyon değerleri yüksek IPSS skorları ile birliktelik göstermemiş. Vücut kitle indeksi ve ortalama akut enflamasyon derecesinin IPSS skorlarına katkısı saptanmamıştır.

Olguların %77'sinden fazlasında histolojik olarak kronik enflamasyon varlığı, yaşlı erkeklerde saptanan BPH prevalansı ile paralellik göstermektedir. REDUCE çalışmasının bu ilk verilerinden kronik prostat enflamasyonu ile AÜSS arasında zayıf bir ilişki olduğu anlaşılmaktadır. İlişkinin zayıflığının nedeni çalışmaya yaşlı hastaların alınmış olması ve klinik prostatit veya şiddetli AÜSS'i olan erkeklerin çalışmaya dahil edilmemesi olabilir. Bu çalışmada akut prostat enflamasyonu ile AÜSS arasında korelasyon saptanmamıştır. Olguların sadece %15,4'ünde akut enflamasyon olması ve bunların da %97,9'unda hafif derecede enflamasyon bulunması ve ayrıca son 6 ay içinde akut

prostatit veya akut bakteriyel prostatiti olan erkeklerin çalışmaya alınmaması böyle bir sonuca neden olmuş olabilir.

Yaşlı erkeklerde histolojik olarak kronik prostat enflamasyonunun sık bulunması prostat kanserinin olmadığını gösterir mi? Bu çalışma ile buna yanıt verilemez. Bu çalışmaya göre kronik enflamasyon ile AÜSS arasında saptanan zayıf ilişki, AÜSS'li erkeklerde prostat enflamasyonunun tanısının klinik değerini sınırlandırmaktadır. Prostat dokusunun enflamasyon paterni her yerde homojen değildir. Bir prostatta akut ve kronik prostat enflamasyonu bir arada bulunabildiği gibi, aynı anda hafif veya orta derecede prostat enflamasyonu da bulunabilir. Bununla bir-

likte prostatik enflamasyonun histolojik BPH ve prostat kanseri gelişimine katkıda bulunduğu ait moleküler veriler gittikçe artmaktadır.

REDUCE çalışmasından elde edilen veriler, kronik enflamasyon ile AÜSS arasında zayıf bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Prostat enflamasyonu ile AÜSS progresyonu arasındaki ilişki REDUCE çalışması sonunda ortaya konulabilir.

Çeviri:

Uzm. Dr. Abdullah Açıkgöz¹, Prof. Dr. Ramazan Aşçı²

¹*Gazi Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği*

²*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD*

Balayı impotansında gūnaşırı tadalafil kullanımı

H. Ghanem, M. El-Dakhly, R. Shamloul

J Sex Med 2008 Jan 18; [Epub ahead of print] doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00748.x

Balayı impotansı muhafazakar Ortadoęu toplumlarında Seks Sağlığı Kliniği'ne gelen hastaların %8-17'sini oluşturan ciddi bir problemdir. Bu şikayetin gerçek nedeni tam olarak ortaya konamamış olsa da, bir çok çalışmada performans anksiyetesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Masters ve Johnson performans anksiyetelerini, "bireyin erotik stimülasyonlardan çok cinsel performans üzerine odaklanmasından kaynaklanan adaptif bir rol" olarak tanımlamışlardır. Bu duygusal problemin gelişim nedenlerinin; çocukluk travması, cinsel kimlik ya da oryantasyon ile ilgili konular, ebeveyn ve partner ile ilgili çözümlenemeyen yaklaşımları, dinsel ve kültürel tabular olarak vurgulanmıştır.

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin (PDE5i) kullanılmasından önceki dönemlerde, bu problemlili çiftlerin davranış terapilerine yanıt vermemesi durumunda, kadın faktörü ekarte edildikten sonra, vazoaktif maddelerin intrakavernozal enjeksiyonu ya da penil protez implantasyonu ile tedavi ediliyordu. PDE5 inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle balayı impotansında %96 oranında başarı sağlanabildiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda PDE5i kullanımının hem hasta hem de doktorlar üzerindeki baskıları kaldırdığı gösterilmiştir. Son zamanlarda, seksüel fonksiyonunun devamlılığının sağlanabilmesi için günlük tadalafil kullanılması yönünde çalışmalar bulunmaktadır.

Bu çalışmada, görücü usulü evliliklerde psikojenik zeminde oluşabileceği düşünölen balayı impotansı olgularında gūnaşırı tadalafil kullanımının klinik etkinliği incelenmiştir.

Çalışmaya 45 hasta dahil edilmiş ve tüm hastalar Eretil Fonksiyon Uluslararası İndeksi 5 (IIEF-5) ile değerlendirilmiştir. Detaylı cinsel ve medikal öykü alınmış; primer ve sekonder seks karakterlerini de değerlendiren genel muayene uygulanmıştır. Tüm hastalar aynı zamanda psikiyatristler tarafından da değerlendirilmiş ve Penil Doppler USG ile vasköler anormallikler ekarte edilmiştir. Bu değerlendirmeler sonrasında psikiyatrik hastalığı olanlar, madde kullananlar, depresyonu olanlar, endokrinolojik problemi olanlar ve ciddi penil kurvatürü (30 dereceden fazla) olan hastalar çalışmaya alınmamışlardır.

Hastalara gūnaşırı 10 mg tadalafil 2 hafta süre ile verilmiş

ve gerekli durumlarda 3 aya kadar tedaviye devam edilmiştir. Hasta izlemleri haftalık olarak yapılmıştır. Kadın partnerler vajinismus olasılığı nedeniyle jinekologlar tarafından muayene edilmiş ve önemli ölçüde vajinismus olan (vajinal ilişkiye olanak sağlamayacak derecede olduğu jinekologlarca değerlendirilen) hastalar çalışmadan çıkarılmışlardır.

Hastaların yaş ortalaması 28.8±3.1 yıl idi. ED ile ilişkili risk faktörleri; 3 hastada (%7) diyabetes mellitus, 2 hastada (% 4) hipertansiyon ve 12 hastada (%27) sigara içimi idi. Çalışmaya katılan 45 hastadan 41 tanesi (%91) vajinal birleşme yapabilmışler. Otuz dört hasta (%76) 1 aydan daha kısa süre tadalafil kullanmışlar. Tadalafil kullanımı 5 hastada (%11) 3 aya kadar, 2 hastada (%4) 3 aydan daha uzun süre devam etmiştir. Dört hasta ise (%9) tadalafilden fayda görmemişlerdir. Tadalafil kullanımına bağlı yan etkiler 3 hastada (%6) baş ağrısı ve 4 hastada (%9) yüzde kızarıklık olarak rapor edilmiş. Gün aşırı tadalafil tedavisi ile IIEF-5 skoru önemli oranda artmıştır (4,87±1,8 vs 22,04±5,3, p<0,001). Başarısız olan hastalara intrakavernozal enjeksiyon (ICI) ve psikoseksüel terapi uygulanmıştır, ICI'da başlangıç olarak 20 µg prostaglandin-E1 (PGE1) verilmiş, yanıt alınmayan olgulara Trimix solüsyonu (30 mg papaverin + 1 mg fentolamin + 10 µg PGE1) uygulanmıştır.

Muhafazakar toplumlardaki yeni evli çiftlerin çoğu evlilik öncesi kısıtlı düzeyde cinsel tecrübeye sahiptirler. Bu nedenle evlilik gecesi çok özel bir öneme sahiptir ve genellikle çiftler için özellikle de erkekler için stres kaynağıdır. Sadece eşlerinden utanmakla kalmayıp, ailelerinin de baskılarını o gece üzerlerinde hissederler. PDE5 inhibitörleri balayı impotansında basit ve non-invazif bir tedavi olanağı sağlamaktadır. Oral tedavi formları bu genç popülasyon için daha avantajlı olduğundan balayı impotansında ICI tedavisi 2. basamak tedavi olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, balayı impotansı olan hastalarda tadalafil güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir.

Çeviri:

Dr. Ahmet Hacıslamoğlu, Prof. Dr. M. Murad Başar
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Üroloji AD

İnsülin rezistansı hayvan modelinde günlük sildenafil tedavisi endotel disfonksiyonunu ve oksidatif stresi geri döndürür

*D Behr-Roussel, A Oudot, S Caisey, OLE Coz, D Gorny, J Bernabe, C Wayman, L Alexandre, FA Giuliano
Eur Urol. 2008 Jun;53(6):1272-80.*

Önceki çalışmalarında günlük sildenafil kullanımının normal ratlarda kavernoza endotel fonksiyonları iyileştirdiğini kanıtlayan yazarlar, kronik sildenafil tedavisinin fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibisyonunun ötesinde, direkt veya indirekt bir etkiyle endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonuna yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Yapılan çalışmalarda sildenafilin artmış fosforile eNOS ve aktif Akt ekspresyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu bulgular günlük sildenafil kullanımının endotelial reaktivitedeki olumlu etkisini açıklayabilir. Bununla birlikte artmış kardiyovasküler riske sahip hastalarda günlük PDE5 inhibitör tedavisinin, endotelial fonksiyonlarda uzun süreli olumlu etkiler yaratabileceği ileri sürülmüştür. Bu tedavinin faydası tedavinin kesilmesinden 2 hafta sonra bile izlenebilmektedir.

Bu çalışmada deneysel insülin rezistansı (IR) modelinde, aortik ve süperior mezenterik arteriyal (SMA) halkalarında yapılan izometrik gerilim çalışmalarıyla kronik sildenafilin sistemik endotel-bağımlı relaksasyon üzerindeki olumlu etkisi incelenmiştir. Ayrıca oksidatif stresin IR'ye katkıda bulunduğu ve endotelial disfonksiyon ile ilişkili olduğu öne sürüldüğü için, kronik sildenafil tedavisinin endotelial disfonksiyonun muhtemel bir biyomarkeri olan üriner 8-isoprostan (IPT) içeriği üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Erkek Wistar ratlarına 9 hafta süreyle standart yem (kontrol grubu) veya izokalorik fruktozdan zengin yem verilmiştir. Kontrol grubu ve fruktozla beslenen farelere (FBF) 8 hafta boyunca günde 2 kere subkutan salin uygulanırken, bir grup FBF'ye 20mg/kg sildenafil mesilat tedavisi uygulanmıştır. Sekiz haftalık tedaviyi takip eden 1 haftalık ilaçsız dinlenme dönemi sonrasında ratlardan kan örneği alınmış ve glisemi, trigliseridler, interlökin-6 (IL-6), ve tumor necrosis factor- α (TNF- α) konsantrasyonları saptanmıştır. Oral glukoz tolerans testi de (OGTT) uygulanan ratlardan IPT incelemesi için 24 saatlik idrar örneği alınmıştır. Nitrat/nitrit (NOx) konsantrasyonları ticari kitler kullanıla-

rak belirlenmiştir. Bununla birlikte ratların torasik aorta ve SMA'larından alınan örnekler homojenize edilmiş ve cGMP açısından incelenmiştir. Bu sırada SMA ve aort halkaları organ banyosuna alınmış ve kuvvet-hareket ölçüm cihazına bağlanmıştır. Fenilefrin ile kontrakte edilen damar örneklerine daha sonra endotel-bağımlı etki gösteren asetilkolin (ACh), A23187 (bir kalsiyum iyonoforu) ve endotelden bağımsız etki gösteren bir relaksan olan sodyum nitroprusid (SNP) uygulanmış ve konsantrasyon-cevap eğrileri kaydedilmiştir.

Sonuçlar incelendiğinde FBF'lerde, kontrol grubundan daha fazla hiperglisemik yanıt izlenmiş ve OGTT sonuçlarında bozulma saptanmıştır. İlginç olarak kronik sildenafil tedavisinin bu hiperglisemik yanıtı düzelttiği gözlenmiştir. Bununla birlikte sildenafilin FBF'lerde fruktoza bağlı gelişen hipertrigliseridemiye de iyileştirdiği kaydedilmiştir. Ayrıca FBF'lerin aortik halka örneklerinin ACh ve A23187'ye maksimal relaksasyon cevabı, kontrol grubuna göre belirgin azalmıştır ($p < 0.001$). İlginç olarak SNP ile elde edilen relaksasyon derecesi FBF'lerde kontrollerden daha fazladır ($p < 0.001$). Buna ek olarak, kronik sildenafil tedavisi alan FBF'lerde ACh ve A23187 ile gerçekleşen endotelial relaksasyonların, salınan FBF'lere göre iyileştiği belirlenmiştir ($p < 0.001$). Bunun aksine SNP ile ortaya çıkan relaksasyonlar sildenafil veya salin tedavisi alan FBF'lerde fark göstermemiştir.

SMA halkalarında ACh'a cevaben oluşan relaksasyonlar FBF'lerde kontrol grubuna göre belirgin şekilde bozulmuşken ($p < 0.01$), A23187'ye bağlı gelişen kontraksiyonlar kontrol grubu ve FBF'lerde benzerdir. SNP ile oluşan relaksasyon ise kontrol grubuna göre FBF'lerde belirgin artmıştır ($p < 0.001$). Kronik sildenafil tedavisi dramatik olarak bu mezenterik arterlerin ACh'ya olan duyarlılığını ve cevabını, salınan tedavisi alan FBF'lere göre arttırmıştır ($p < 0.01$). Bu tedavi A23187 relaksasyonlarını da arttırırken ($p < 0.01$), SNP relaksasyonları değişmemiştir.

Sildenafil tedavisi sonrası 1 haftalık dinlenme dönemi- ni takiben alınan aort ve mezenterik arter dokularındaki cGMP miktarı, damar türleri arasında farklılık olmaksızın her grupta benzer konsantrasyonda saptanmıştır. Diğer taraftan ne fruktoz diyeti ne de sildenafil tedavisi üriner NOx atılım miktarını değiştirmemiştir. Bunun aksine üriner IPT seviyeleri fruktoz diyetini takiben dramatik olarak artmıştır ancak kronik sildenafil tedavisi normal üriner IPT

atılım seviyelerini yeniden sağlamıştır.

Sonuç olarak IR ile ilişkili endotelial disfonksiyon ve oksidatif stres günlük sildenafil tedavisi ile, tedavi bitiminden 1 hafta sonra bile geri döndürülebilir.

Çeviri:

Dr. Ege Can Şerefoğlu

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sildenafilin kronik kullanımı tip 2 diyabetli erkeklerde endotelial fonksiyon belirteçlerini iyileştirir

A.Aversa, C. Vitale, M. Volterrani, A. Fabbri, G. Spera, M. Fini and G. M. C. Rosano
Diabet Med 25, 37-44 (2008)

Diyabetik hastalarda fosfodiesteraz 5 inhibitörlerine (PDE-5i) yanıt azalmıştır. Bu çalışmanın amacı sildenafil ile yapılan kronik tedavinin tip 2 diyabetli hastaların endotelial fonksiyonları üzerine olan etkisini incelemektir.

Çift-kör, plasebo kontrollü, paralel olarak düzenlenmiş bu çalışmaya 40-75 yaş arası, ED'si olmayan tip 2 diyabetli 20 erkek alınmıştır. Hastalar erektil fonksiyon değerlendirilmesi için kullanılan bir anketle seçilmişlerdir. Hepsinin tıbbi öyküsü dikkatlice irdelenmiş ve tam bir fizik muayeneden geçirilmişlerdir. Çalışma başlangıcından itibaren 3 aylık süreçte androjen veya antiandrojen kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrolsüz diyabeti ve hipertansiyonu olan, bilinen ciddi bir hastalığı olanlar da dışlanmıştır. Tüm olgulara 3 gün süreyle 100 mg sildenafil yüklenme dozunu takiben ya günde 3 kez 25 mg sildenafil 4 hafta süresince ya da günde 3 kez 25 mg sildenafili takiben 3 hafta süresince plasebo olmak üzere toplam 4 haftalık tedaviler uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalarda ortalama diyabet süresi $6,3 \pm 3,2$ yıl olarak bulunmuş. Hastaların hiç birinde diyabetik nöropati veya diyabetik ayak hastalığı yokmuş. Çalışma bitiminden 1 hafta sonra yapılan değerlendirmede, akımla yönlendirilmiş dilatasyonun (FMD) her iki sildenafil grubunda da eşik değere göre anlamlı derecede arttığı saptanmıştır (sırasıyla %62 ve 64). Ayrıca, kronik sildenafil kullanan hastalarda FMD'li hasta yüzdesinde progresif bir artış belirlenmiştir (2. haftada %78, 3. haftada %86, 4. haftada %94 artış). Çalışma sürecinin sonunda eşik değer ile karşılaştırıldığında kronik sildenafil kullanımı sonrası FMD'de önemli derecede bir artış saptanmıştır ($6,8 \pm 0,5$ 'den $12,5 \pm 0,7$ 'ye; $p=0,01$). Ayrıca, yine kronik sildenafil kullanımı sonrasında endotelin-1 seviyelerinde azalma, nitrit-

nitrat seviyelerinde ise bir artış saptanmıştır. CRP, IL-6, intercellüler adezyon molekülü ve vasküler adezyon molekülü seviyelerinde de değişiklikler gözlenmiştir.

Tip 2 diyabetli hastalarda günlük sildenafil kullanımı endotelial fonksiyonu iyileştirmekte ve vasküler inflamasyon belirteçlerini azaltmaktadır. Bu durum diyabetle indüklenmiş endotelial fonksiyon bozukluğunun uzamış fosfodiesteraz 5 inhibisyonuyla iyileştirilebileceğini göstermektedir.

İlk kez bu çalışmada tip 2 diyabetli erkeklerde günlük sildenafil kullanımının endotelial fonksiyonları progresif olarak artırdığı saptanmıştır. Bu etki, ED'si olan tip 2 diyabetli hastalarda da beklenebilir. Kronik sildenafil kullanımıyla nitrit/nitrat seviyelerinin artması ve endotelin-1 seviyelerinin azalması da, sildenafilin cGMP degradasyonu üzerindeki inhibitör etkisine bağlı olabilir. Çalışmada az sayıda diyabetik hasta olmasına ve 12 haftadan kısa süreli bir süreç olmasına rağmen sonuçlar kronik sildenafil tedavisiyle uyarılan eNOS aktivasyon mekanizmalarını gösteren deneysel bulgularla uyum içerisindedir.

Sonuç olarak, günlük sildenafil kullanımı, tip 2 diyabetli erkeklerde endotelial fonksiyonu iyileştirmektedir. Ayrıca, şu da bilinmelidir ki, sildenafilin uzun süreli kullanımı bu hastaların endotelial yanıtlarını iyileştirmektedir. Ek olarak, sildenafil veya diğer PDE-5i'lerinin diyabetli hastalarda aterosklerotik süreci önlediği veya yavaşlattığına dair çalışmalar da yapılmalıdır.

Çeviri:

Dr. Özgür Haki Yüksel, Dr. Seyit Özdemir

Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi,

1. Üroloji Kliniği

Yüksek enerjili KTP fotoselektive prostat vaporizasyonunun erektil fonksiyon üzerindeki etkisi: Kısa süreli izleme sonuçları

Paik JS, Um JM, Kim SW et al.
J Sex Med 2007;4:1701-1707

Son yıllarda semptomatik Benign Prostat Hiperplazi (BPH)'nin tedavisinde yüksek enerjili (80W) Potassium-Titanyl-Phosphate Laser (HP-KTPL) yaygın olarak kullanılmaktadır. HP-KTPL'in hızlı doku buharlaştırması, penetrasyon derinliğinin ve cerrahi doku hasarının düşük olması ve mükemmel hemostaz sağlaması avantajlarıdır. KTP lazer enerjisi fotoselektif olarak oksihemoglobin tarafından absorbe edilerek doku buharlaştırılmaktadır. Dolayısı ile işleme photoselective vaporization of prostate (PVP) adı da verilmektedir. Bu çalışmada KTP-PVP uygulanan BPH/AÜSS (Alt Üriner Sistem Semptom) olgularında erektil fonksiyonlar değerlendirilmiştir.

BPH/AÜSS nedeniyle KTP-PVP uygulanan 57 olgunun klinik kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Beş alfa redüktaz inhibitörü alanlar, önceden prostat cerrahisi yapılanlar, üretral kateter kullananlar, üretral darlığı olanlar, prostat kanseri ve nöropatik mesane hastalığı olanlar çalışma dışı tutulmuştur. Eretil disfonksiyona neden olan penisin anatomik hastalıkları ve kontrolsüz diyabet, kardiyak ve psikiyatrik hastalıklar ile alkol ve ilaç alışkanlıkları olanlar da çalışmaya alınmamıştır.

Olguların tümünde preoperatif tepe idrar akım hızı (Qmax), işeme sonrası artık idrar (PVR), parmak ile rektal muayene (PRM), serum PSA, transrektal ultrasonografi (TRUS) incelemeleri yapılmıştır. PSA yüksekliği veya anormal PRM olanlara TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi yapılarak prostat kanseri dışlanmıştır. AÜSS, IPSS ve yaşam kalitesi skoru ve cinsel fonksiyonlar IIEF ile değerlendirilmiştir. KTPPL ile prostat vaporizasyonu tek cerrah tarafından yapılmıştır. İşlem süresi ve sonda çekim zamanı kaydedilmiştir.

Postoperatif altıncı ayda olgular IIEF, IPSS, Qmax ve PVR ile yeniden değerlendirilmiştir. Preoperatif ve postoperatif bulgular eşleştirilmiş t-testi ile karşılaştırılmıştır.

Kıstaslara uygun sonuçları olan 45 hastanın ortalama

yaşı 68,3(56-86) yıldır. Ortalama serum PSA seviyesi ve prostat volümü sırasıyla 3.1 ng/mL ve 48.4 mL olarak bulunmuştur. İşlem süresi ortalama 45.3 dakika ve kullanılan enerji miktarı 109497 Joule ve sonda çekme süresi 24 saat olarak saptanmıştır. Preoperatif ortalama IPSS'i 19 olan olguların postoperatif ortalama IPSS'i 10 olarak saptanmıştır. Yaşam kalitesi skoru 4.3 ten 2.3'e gerilemiştir. Ortalama Qmax değeri 9.9 mL/sn'den 16.7 mL/sn'e yükselirken, PVR 50.5 mL'den 31.3 mL'ye düşmüştür. Preoperatif ortalama IIEF(1-5) skoru 11.3 bulunurken, postoperatif 14,7 olarak bulunmuştur. Preoperatif IIEF (1-15) total skoru 27.4 ten 34.9'a yükselmiştir.

Sonuç olarak BPH/AÜSS'li olgularda KTP-PVP etkili bir tedavi yöntemidir. PVP sonrası altıncı ayda erektil disfonksiyon önemli oranda düzelmektedir.

Çevirenlerin notu: Literatürde yer alan bir veya iki yıllık sonuçlar BPH/AÜSS tedavisinde PVP'nin etkili olduğunu göstermektedir. PVP ile prostat volümü önemli oranda azaltılabilmekte ve prostata bağlı mekanik obstrüksiyon giderilmektedir. Ancak tedavinin uzun dönem etkinliği ile ilgili 5-10 yıllık sonuçlar henüz yoktur. Olgu sayısının az olduğu bu ve benzeri çalışmalarda yüksek enerjili PVP ile erektil fonksiyonların bozulmadığı, hatta bir miktar düzeldiği öne sürülmektedir. Bunun nedeni mesane çıkım obstrüksiyonunun giderilerek AÜSS ve sempatik tonusun azaltılması olabilir. Buna karşın PVP ile preprostatik sfinkter buharlaştırdığı ve prostat kitlesel olarak küçültüldüğü için, TURP'a benzer şekilde, ejakulasyon bozukluğu kaçınılmazdır. Bu seride ejakulasyon bozukluğu ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Çeviri:

Dr. Serkan Varol, Prof. Dr. Ramazan Aşçı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erektile disfonksiyonun tedavisinde intrakavernöz prostoglandin E1 enjeksiyonu: Uzun dönemde hasta memnuniyeti ve cinsel yaşam kalitesi

Alexandre B., Lemaire A., Desvaux P., Amar E.
J. Sex. Med. 2007(4): 426-431

Intrakavernöz Prostoglandin E1 (PGE1) enjeksiyonu, oral fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5) başarısız kaldığında ya da kontrendike olduğu zaman, erektil disfonksiyonun (ED) tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada intrakavernöz enjeksiyon (İKE) ve PGE1 kullanımı, uzun dönemde, kabul edilebilirlik, kullanım kolaylığı, cinsel yaşam kalitesi ve hasta memnuniyeti açısından irdelenmiştir.

İki bin dört yılında Fransa genelinde yapılan bir epidemiyolojik araştırmanın sonuçları incelenerek çalışma kapsamına alınacak hastalar belirlendi. Bu hastaları izleyen doktorlara da çalışma detayları aktarıldı. Hastalara tedavi sonucunda dolduracakları formlar gönderilerek bilgi verildi. Ana değerlendirme ölçütleri, tedavinin hastanın cinsel yaşamındaki etkisi ve hasta memnuniyeti idi. İkincil değerlendirme ölçütleri ise hastaların İKE tecrübeleri, tedavinin uzun dönem kullanılabilirliği, ereksiyon kalitesi ve fark edilen eş memnuniyeti idi.

Ortalama hasta yaşı 62.1 ± 9.9 olarak belirlendi. Hastaların ED ile ilgili yakınmaları ortalama 61 ± 61.9 aydır devam etmekteydi. Hastaların %52'si İKE'na başlamadan önce en az bir kez diğer alternatif tedavileri kullanmışlardı. Hastaların %75'i İKE tedavisinden tamamen veya kısmen memnun kaldı, %12 oranındaki hasta tedavinin etkinliği konusunda karar veremedi. Hastaların sadece %4,9'u tedaviyi bırakmak zorunda kaldı. Tedavi sonrasındaki hasta memnuniyeti durumu, cinsel hayatında güven kazanan hasta oranının %80,3 olması ve İKE tedavisini gereksinimi olan arkadaşlarına önerme oranının %86,3 olması ile de anlaşılabilir. Daha önce farklı bir tedavi alan hastaların büyük çoğunluğunun (%81,1) tedavinin etkisinin azalması, tolerans gelişmesi ve yüksek fiyat nedeniyle İKE tedavisine geçtikleri görülmüştür. Enjeksiyon tekniğinin öğrenilmesi için ortalama iki görüşme yeterli olmuştur. Aylık ortalama enjeksiyon sayısı $4,4 \pm 2,4$ 'dür. Enjeksiyon sırasında hissedilen ağrı VAS skorlamasına göre $2,09 \pm 2,05$ olarak hesap edilmiştir. Ereksiyon sırasındaki

ağrı ise $2,15 \pm 2,27$ olarak ölçülmüştür. İKE sonrası yanıtın başlangıcı ve devamlılığı hastaların %85,1'i için tatmin ediciydi ve %80,2 hastada beklentileri karşıladı. Hastaların %73,1'i eşlerinin tatmin olduğunu hissetti ancak tedaviye devam etmek konusunda eşlerinin görüşlerini tam olarak yanıtlamadılar.

Hastaların %75'inin İKE tedavisinden memnun olduğunu belirtmesine rağmen bu oran daha önce yapılan çalışmalarda %90'lık oranın oldukça altındadır. Bu durum diğer çalışmalarda soru formlarındaki yanıtlar arasında bulunan "ne memnun, ne memnuniyetsiz" seçeneğini işaretleyen %12 oranındaki hastanın memnun olanlar arasına katılmasından kaynaklanmış da olabilir. Yayınlanan makalelerde bir yılda İKE tedavisini bırakma oranı %28,4 iken mevcut çalışmada bu oran %4,9 bulunmuştur. Çalışmada özellikle radikal prostatektomi sonrası ED gelişen hastaların büyük bir çoğunluğunun ikinci basamak tedaviye geçişte istekli oldukları ve tedaviden memnun kaldıkları görüldü. Çalışmadaki prostat kanserli hasta oranı da %42 idi. En sık görülen yan etkinin enjeksiyon sırasındaki ağrı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada ağrı seviyesi oldukça düşük hesaplandı. Çalışmaya en az üç ay İKE tedavisi alan hastaların alınması düşünülmüş ancak hastaların %66,6'sı zaten bir yıldır bu tedaviyi kullanmaktaymış. Bir yıldır İKE tedavisini kullanan hasta oranının fazla olması, tedavinin uzun dönemli kullanımı ve hasta memnuniyeti hakkında biraz fikir de vermektedir.

ED tedavisinde PDE5 inhibitörlerinin etkisi ve birinci basamak tedavideki yeri bilinmektedir. Ancak PDE5 inhibitörleri başarısız veya kontrendike olduğunda İKE ikinci basamak tedavi seçeneği olarak uzun dönem ve başarı ile kullanılabilir.

Çeviri:

Prof. Dr. Melih Çulha

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Vardenafil tedavisinde elde edilen erektil fonksiyondaki düzelme hem hasta hem de eşinin tedavi memnuniyeti ile uyum gösterir

Ralph D, Eardley I, Kell P, Dean J, Hackett G, Collins O, Edwards D
BJU Int 2007; 100(1):130-136

Eretil disfonksiyon (ED), hastaların yaşam kalitesini ciddi ölçüde etkilemektedir. ED'li erkeklerde sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinde normal popülasyona göre anlamlı boyutta olan bozulmalar özellikle genç yaşta hastalarda daha belirgindir. ED için yapılan klinik araştırmalar ve tedavilerde, yalnız seksüel fonksiyonu düzeltmeye yönelik bir eğilim bulunurken, hastanın ve eşinin yaşam kalitesi ve seksüel olarak iyi hissetme halleri de üzerinde düşünülmesi gereken önemli bir konudur. Yapılan çalışmalarda, ED'li erkeklerin eşlerinde normal seksüel fonksiyonları olan erkeklerin eşlerine göre daha yüksek oranda seksüel disfonksiyon bulunduğu bildirilmektedir.

Fosfodiesteraz 5 (PDE-5) inhibitörleri, ED tedavisinde hem doktorlar hem de hastalar tarafından ilk tercih edilen ilaçlardır. Vardenafil, etkili ve seçici bir PDE-5 inhibitörü olup, hızlı etki başlangıcı ve uzun dönem güvenilirliğiyle ED tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada, vardenafilin ED tedavisinde erektil fonksiyon ve tedavi memnuniyeti üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü ve çok merkezli bu çalışmada gereklikçe kullanılan (on-demand) vardenafilin İngiltere'deki ED hastalarında etkinliği değerlendirilmiştir. Hastalar, plasebo dışında farklı özelliklerine göre 12 ayrı alt gruba da ayrılarak karşılaştırılmış. Çalışmaya, 6 aydan fazladır ED'si olan, EDEQoL (Erectile Dysfunction Effect on Quality of Life) skoru 15 ve üstünde, IIEF (International Index of Erectile Function) skoru 25 ve altında olan, 6 aydan uzun bir süre sürekli heteroseksüel ilişki içinde bulunan ve 18 yaşından büyük erkekler dâhil edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalar, üçe-bir oranında vardenafil ve plasebo gruplarına ayrılarak 4., 8., 12., 18. ve 26. haftalarda IIEF, EDEQoL, EDITS (Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction), CES-D (The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale), GEQ (Global Efficacy Question) ve GAQ (Global Assessment Question) ile değerlendirilmişlerdir. Hastalar ayrıca, her cinsel ilişki gi-

rişimini değerlendirmek üzere SEP-2 ve SEP-3 (Sexual Encounter Profile) sorularını yanıtlamak üzere günlük tutmuşlar. Çalışmayı tamamlayan 392 hasta vardenafil grubunda ortalama 157,4 gün, plasebo grubunda 102,7 gün takip edilmişlerdir. Hastaların başlangıçtaki temel karakteristik özellikleri açısından fark saptanmamış. Tedavi başlangıcında her iki grupta 9,5 olan ortalama IIEF skoru 18. haftada vardenafil grubunda 22,3'e plasebo grubunda 11,4'e çıkarak vardenafil grubunda belirgin bir fark oluşturmuş. EDITS ve CES-D skorlarında da vardenafil lehine belirgin fark izlenmiş. Ayrıca, hastaların IIEF skorlarıyla hem eşlerinin hem de kendi EDITS skorları arasında belirgin bir doğrusal korelasyon izlenirken EDEQoL skorları arasında çok küçük bir korelasyon veya hiç bir korelasyon izlenmemiş. Yan etkiler açısından karşılaştırma yapıldığında, vardenafil grubundaki hastaların %56,5'i plasebo grubundaki hastaların %35,3'ü yakınmışlar. Yan etki nedeniyle vardenafil grubunda hastaların %1,1'i çalışmayı bırakırken plasebo grubunda bu oran %1,3 şeklinde bildirilmiştir.

Vardenafil tedavisinin erektil fonksiyonda plaseboya göre anlamlı iyileşme sağlamanın, hem hastaların hem de eşlerinin yaşam kalitesine de ciddi biçimde katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Vardenafil tedavisi; hastaların yaşı, ED tipi, süresi ve şiddeti, ve depresif semptomların varlığından bağımsız olarak etkisini göstermektedir. Bunun dışında, EDEQoL skorlarının IIEF veya EDITS skorlarıyla herhangi bir korelasyon göstermediği saptanmıştır. Ayrıca, vardenafil ve plasebo grubu arasından da EDEQoL skorları açısından fark izlenmemiştir. Sonuç olarak vardenafilin, hem ED'yi tedavi ettiği hem de hastaların ve eşlerinin yaşam kalitesine olumlu katkıda bulunduğu bildirilmektedir.

Çeviri:

Dr. Mustafa Kadıhasanoğlu, Doç. Dr. Muammer Kendirci
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Üroloji Kliniği

Metabolik sendrom erektil disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü mü?

Heidler S, Temml C, Broessner C, Mock K, Rauchenwald M, Madersbacher S, Ponholzer A.
J Urol 2007 Feb;177(2):651-4.

Eretil disfonksiyonun (ED) patogenezinde yaşam tarzı, nörolojik, hormonal, vasküler ve psikolojik faktörler vardır. Endotelial disfonksiyon ve ateroskleroza bağlı vasküler değişiklikler anahtar rol oynamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde orta yaş erkeklerin yaklaşık %20-30'u Metabolik Sendromdan (MS) etkilenmektedir. Abdominal obezite, periferik glukoz ve yağ asid kullanımını artırıp insülin direncini arttırmakta, sonuçta tip 2 diyabet meydana gelmektedir. İnsülin direnci ise lipid profil bozukluğu, hipertansiyon ve vasküler inflamasyona yol açarak ateroskleroz gelişimine neden olmaktadır.

Viyana bölgesinde yaşayan, gönüllü, sağlık muayenesini kabul eden 30-69 yaş arası 2371 erkek MS'in ED üzerine olan etkisini tam olarak değerlendirmek için çalışmaya alındı. ED için IIEF5 ve MS için International Diabetes Federation (IDF) konsensusunun tanımı kullanıldı. Homojen bir grup elde etmek için önceden bilinen kalp krizi, koroner hastalık, periferik arter hastalığı veya inme öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Standart öykü, yaş, kilo, boy, bel çevresi, bel/kalça oranı, kan basıncı, nikotin alımı, yüksek ve düşük dansiteli lipoprotein (HDL, LDL), total kolesterol, trigliserid (TG) ve tokluk kan şekerini (TKŞ) içeren kan laboratuvar değerlendirmeleri ile hastaların sağlık taramaları yapıldı. Bel çevresi ≥ 94 cm ilave en az iki parametrenin eşlik etmesi (TG>150 mg/dl, HDL<40 mg/dl veya lipid anormalligi için tedavi öyküsünün olması, artmış kan basıncı (sistolik>130, diastolik>85) veya tanı almış hipertansiyon öyküsünün olması, TKŞ?100 mg/dl veya önceden tip 2 diyabet tanısı almış olması) MS olarak değerlendirildi. IIEF kullanılarak ED 1) ED yok (22-25), 2) hafif şiddette ED (17-21), 3) hafif-orta, orta veya şiddetli ED (5-16) olarak değerlendirildi.

Metabolik sendrom, hastaların %33.8'inde (794) vardı ve bunların %49'u 50 yaşından genç hastalardı. Ortalama bel/kalça oranı 0.91'di ve yaşla belirgin artıyordu (30-39 yaş arası 0.88, 60-69 yaş arası 0.95). Hastaların

%66.6'sında ED vardı ve IIEF5 skoru yaşla azalmaktaydı. Analizler sonucunda bel/kalça oranı, MS, yaş, hipertansiyon, diabetes mellitusun IIEF5 ile korele olduğu ancak vücut kitle indeksi (VKİ) ile korele olmadığı görüldü. Tipik MS etkileri 50 yaş ve üstünde belirgin olarak izlendi. Bu subgrupta IIEF5 skoru MS olmayan grupta 20.5, MS'i olan grupta ise 19.3'e düştüğü izlendi. 50 yaş altındaki grupta, IIEF5 skoru ise MS'i olmayan grupta 20.8, MS'i olan grupta 20.7 idi. Yaştan bağımsız olarak bel/kalça oranı, ED ile ilişkiliydi. 30-39 yaş arası bel/kalça oranı, ED'si olmayan grupta 0.88'den, ED'si olan grupta 0.91'e yükseldiği görüldü.

Çalışmada MS'in ED üzerindeki etkisi belirgindi ancak 50 yaşın altında bu etki görülmedi. Bu subgrupta IIEF skoru ve şiddetli ED oranı, MS olan ve olmayanlarda farksızdı. Yine de, 50 yaş üstünde MS prevalansındaki artışa bağlı IIEF5 skorundaki yükselme arasındaki ilişki anlamlıydı. Bu artış önceki yapılan çalışmalarla korele değildi. Bu durum muhtemelen MS tanımından kaynaklanıyordu. İki bin beş IDF'de bel çevresi sınır değeri 94 cm iken Adult Treatment Panel III'de bu değer 104 cm'dir. Bundan dolayı önceki çalışmalarda MS'in daha ileri ve ciddi formları değerlendirildi ve ED üzerine daha kuvvetli etkisi olduğu görüldü. Obezite için bel/kalça oranı, BMI den daha doğru bir parametre olarak görülmektedir ve bundan dolayı MS tanısı ile daha yakın ilişkilidir.

MS 50 yaş üstü erkeklerde ED patogenezinde belirgin etkiye sahiptir. Bu etki belki temel olarak MS'in tetiklediği endotelial disfonksiyona bağlı olabilir ve ED'nin vasküler bileşenine katkıda bulunabilir.

Çeviri:

Op. Dr. Yılmaz Aslan, Dr. Ali Ömür Aydın,

Doç. Dr. Ali Atan

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

Metabolik sendromun Japon erkeklerinde sildenafil cevabı üzerindeki olumsuz etkisi

Suetomi T, Kawai K, Hinotsu S, Joraku A, Oikawa T, Sekido N, Miyanaga N, Shimazui T, Akaza H.
J Sex Med. 2008 Jun;5(6):1443-50.

Erektile Disfonksiyon (ED) için en yaygın risk faktörü, vasküler patolojilerdir. ED görülme sıklığı diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi vasküler hastalıklarla artmaktadır. Metabolik sendrom (MS), viseral obesite, hipertansiyon, dislipidemi ve glikoz intoleransı gibi birkaç kardiyovasküler risk faktörünün biraraya gelmesidir. Bunlar ED için de risk faktörüdür. Son zamanlarda MS hastalarında ED'nin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu bulgu, MS hastalarının sildenafil yanıtının da farklı olabileceğini düşündürmektedir.

ED nedeniyle başvuran, toplam 133 hasta çalışmaya alınmıştır. Ortalama yaş 56.9, ortalama ED süresi 24 ay olan hastaların %28.6'sında hipertansiyon, %16.5'inde diyabet, %10.5'inde hiperlipidemi ve %10'unda geçirilmiş pelvik cerrahi anamnezi mevcutmuş. Japonya'da sildenafil 100 mg ruhsatlı olmadığından, tedavide sadece sildenafil 50 mg kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirme için student's t test, Anova, Dunnett's ve Cochran-Mantel-Haenszel testi kullanılmıştır.

Sildenafil cevabı tüm hasta grubunda %65.4, MS grubunda %40, diyabet grubunda %36.4 ve hipertansiyon grubunda 52.6 olarak tespit edilmiştir. International Index of Erectile Function (IIEF) Erektile fonksiyon domain skorları, MS grubunda, non-MS grubuna göre hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında düşük bulunmuştur.

Yaş, ED şiddeti, pelvik cerrahi, MS varlığı, uygulanmakta olan hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi tedavileri, sildenafil yanıtını bozan risk faktörleri olarak irdelendiğinde, ED şiddeti, pelvik cerrahi hikâyesi, MS varlığı ve diyabet tedavisi bu yanıtı bozan risk faktörleri olarak bulunmuştur. Bu çalışmada MS varlığı, yaştan daha anlamlı bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır.

Birçok büyük çalışma MS'nin, kardiyovasküler hastalığın iyi bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir. Son zamanlardaki bazı çalışmalar ED ve MS arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Toplum bazlı çalışmalar Japonya'da MS prevalansını %19.8-25.3 arasında vermektedir (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III'e göre [ATP

III]). Bu çalışmada son tanımlama olan International Diabetes Federation (IDF) for Japanese kullanılmıştır. Buna göre MS %18.8 oranında bulunmuş. Hasta grubuna modifiye ATP III kriterleri uygulandığında MS oranı %35 olarak ortaya çıkmaktadır. Bu rakam, Japon popülasyonunda görülen ortalamadan daha yüksektir.

İlginç olarak, tüm hasta grubunda (MS ve non-MS), MS komponentlerinin sayısı arttıkça IIEF-EF domain skorlarının düştüğü görülmektedir.

Viseral obesite insülin direncine bağlı olabilir. İnsülin direnci hem azalmış nitrik oksit (NO) sentezini hem de bozulmuş NO bağımlı vazodilatasyonu işaret etmektedir. Bu durumda endotel disfonksiyonu, anormal kan basıncı, oksidatif stres ve koagülasyon oluşabilir ve bunlar da ateroskleroz, kronik enflamasyon ve ED ile sonuçlanabilir.

Bildiğimiz kadarıyla, fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerine yanıt ve MS ilişkisini gösteren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim sonuçlarımız daha önceki Japon çalışmalarında gösterilmiş olan %70 sildenafil cevabının, MS'si olan hastalarda %40 olduğunu göstermektedir. Üstelik, MS komponentlerinin sayısı arttıkça yanıt oranının anlamlı olarak azaldığını ortaya koyduk. Bu mekanizmalar doğru ise, MS için risk faktörlerini azaltmak amacıyla hayat tarzı değişiklikleri ve endotel fonksiyonunu düzeltmek için PDE5 inhibitörlerinin kronik kullanımı, sildenafil ve diğer PDE5 inhibitörlerine yanıtı arttırmak için yararlı bir yol olabilir.

Birçok araştırmacı MS komponentlerinin sayısı arttıkça androjen seviyelerinin azaldığını bildirmiştir. Mevcut çalışmada, MS ve non-MS hastalarının, total ve serbest testosteron seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışma, MS'nin sildenafil yanıtı üzerinde negatif etkiye sahip olduğunu göstermektedir. MS komponent sayısı arttıkça, erektil fonksiyon ve sildenafil yanıt oranı azalmaktadır.

Çeviri:

Dr. Metin Öztürk

**Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Üroloji Kliniği**

İnfertil erkeklerde sperm DNA bütünlüğü ile seminal askorbik asit arasındaki ilişki

Song GJ, Norkus EP, Lewis V.
Int J Androl. 2006 Dec;29(6):569-75.

Sperm DNA fragmantasyon indeksi (DFI), erkek infertilitesinde önemli bir tanı aracıdır. Sperm DNA hasarına yol açan oksidatif stres, reaktif oksijen moleküllerinin (ROS) artması veya toplam antioksidan kapasitenin (TAK) azalması sonucu ortaya çıkar. Spermin oksidatif hasarı, onun fertilizasyon kapasitesinin bozulmasına yol açabilir. Bir antioksidan olan askorbik asidin, seminal plazmada kandani yaklaşık olarak 10 kat daha fazla konsantrasyonda bulunması, seminal plazmada fizyolojik bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada; seminal askorbik asit düzeyinin sperm DNA hasarı ile bağlantısı araştırılmıştır.

İnfertil 75 erkekte sperm DNA fragmantasyon indeksi (DFI), akridin-orange boyaması sonrası akım sitometrisiyle analiz edilmiş ve aynı zamanda semende askorbik asit düzeyi ve TAK ölçülmüştür. İki grup arasındaki değişkenler Mann-Whitney ve Student's t testiyle analiz edilmiştir. Değişkenler arasındaki korelasyonda Spearman'ın non-parametrik yöntemi kullanılmıştır.

Toplam 25 hastanın konvansiyonel sperm parametreleri normal, 50 hastanın ise en az bir parametresinde anormallik vardı. Anormal DFI (≥ 30); normal sperm parametrelerine sahip olan hastaların %12'sinde, anormal sperm parametrelerine sahip hastaların ise %52'sinde mevcuttu. DFI değerleri ile konvansiyonel sperm parametreleri arasında ters orantı vardı. TAK'nin median değeri, anormal DFI olan popülasyonda normal DFI olan popülasyona göre anlamlı düzeyde düşüktü. Askorbik asit düzeyleri ile TAK arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Lökospermili hastalarda askorbik asidin median düzeyi, normal semen parametrelerine sahip olan hastalardan anlamlı düzeyde düşük olarak bulundu. Bununla beraber askorbik asit düzeyleri, sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisiyle bağlantılı değildi. Düşük askorbik asit düzeyine sahip hastalardaki anormal DFI oranı, normal ya da yüksek askorbik asit düzeyine sahip olan hastalardan anlamlı olarak yüksek bulundu.

Düşük seminal askorbik asit düzeyi hastalarda sperm DNA hasarını artırmaktadır. Fraga yaptığı çalışmada, askor-

bik asit düzeyi düşük olan semende, oksidatif DNA düzeyinin arttığını bildirmiş ve bu durum iki şekilde açıklanmıştır. Birincisi; seminal sıvıya askorbik asit sağlanmasında oluşan bir defekt ki, askorbik asit verilerek DNA hasarının azaldığını gösteren daha önceki çalışmalar da bunu desteklemektedir. İkincisi; erken apoptozun sperm DNA hasarına yol açması ve anormal morfolojiye sahip olan spermlerin ROS'un aşırı üretimine ve seminal plazmadaki askorbik asitin tüketimine yol açtığı düşüncesidir. Düzenli C vitamini kullanımının serum ve seminal askorbik asit düzeyinde yükselmeye yol açtığı tespit edilmiştir. Bu nedenle serum ve seminal askorbik asit düzeylerinden her ikisinin de düşük olduğu yüksek DNA fragmantasyonlu hastalar C vitamini tedavisinden fayda görebilir. Yine daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi, bu çalışmada da anormal DNA bütünlüğüne sahip popülasyonla normal DNA bütünlüğüne sahip popülasyon karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük TAK düzeyleri gözlemlenmiştir. Bu durum seminal TAK'ın erkek infertilitesinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada, anormal semen parametrelerine sahip erkeklerdeki DNA hasarı düzeyini, normal semen parametreleri olan erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu gözlem diğer çalışmalarda da olduğu gibi sperm DFI ile semen parametreleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada konvansiyonel semen parametreleri normal olanların %12'sinde anormal sperm DFI saptanmıştır. Bu bulgu normal semen parametrelerine sahip açıklanamayan infertiliteye sahip olan erkeklerde, hasar görmüş sperm DNA'sının düşük fertilizasyon ve düşük gebelik oranından sorumlu olabileceği ihtimalini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; infertil erkeklerde semen askorbik asit düzeyi azlığının, sperm DNA hasarına yol açabilecek olması bir mekanizma olduğu saptanmıştır.

Çeviri:

Dr. Ata Özen, Yard. Doç. Dr. Mehmet Turgut
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Benign prostat hiperplazisine ikincil alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde günde iki kez verilen vardenafilin etkinliğini değerlendirmek için yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışma

Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E.
Eur Urol 2008; 53(6):1236-44.

Histolojik benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatın periüretral transizyonel zonundan köken alan epitelyal ve fibromuskuler hiperplaziyle karakterize bir durumdur. Klinik BPH ise prostatın büyümesi, üretranın daralması ve mesanedeki değişime bağlı olarak depolama ve işeme semptomlarını içermektedir. BPH, yaşlanmaya bağlı sıklığı artan erektil disfonksiyon (ED), kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom gibi komorbiditeler ile sıklıkla birliktelik gösterir. Dolayısı ile erkek pelvik organ sağlığını etkileyen mekanizmalar birbirine benzemektedir. Alt üriner sistemde androjenlerin regüle ettiği fosfodiesteraz enzimleri (PDE), NO-cGMP-protein kinaz yolunun regülasyonunda rol alarak düz kas tonusunu etkilemektedir.

PDE5 inhibitörlerinin in-vitro olarak prostat stromal hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca in-vivo olarak da mesane, üretra ve prostatik düz kas re-

laksasyonunu indüklemekte ve BPH'nin irritatif semptomlarını düzeltmektedir. Bir PDE5 inhibitörü olan vardenafil istek anında kullanıldığında ED'nin semptomatik tedavisinde etkilidir. Bu çalışmada günlük iki dozda kullanılan vardenafil'in alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) etkisi araştırılmıştır.

Bu çalışma Ekim 2005-Haziran 2006 tarihleri arasında Almanya'da 16 merkezde yürütülen randomize çift kör plasebo kontrollü paralel grup, klinik faz 2b bir çalışmadır. Yaşları 45-64 yıl arasında değişen, çalışmaya başlamadan önce en az altı ay BPH/AÜSS tanısı almış ve IPSS'si ≥ 12 olan hastalar günde iki kez (12 saat ara ile) 10 mg vardenafil tablet veya plasebo tablet verilerek randomize edilmiştir. Tedaviler sekiz hafta süreyle verilmiştir. Vardenafil kontrendikasyonu olanlar, spinal kord hasarı olanlar, prostatit, prostat yada mesane kanseri öyküsü olanlar, mesa-

Tablo 1: Xxxxxxx

	Vardenafil (n:104)	Plasebo (n:110)	Değişim (%95 CI)	P
Total IPSS				
Bazal	16.8	16.8		
8. hafta	11.0	13.2	2.3 (0.90-.64)	0.0013
IPSS irritatif				
Bazal	7.6	7.5		
8. hafta	4.9	5.9	1.0 (0.37-.57)	0.0017
IPSS obstrüktif				
Bazal	9.3	9.3		
8. hafta	6.1	7.4	1.3 (0.34-.25)	0.0081
Q _{max} (ml/s)				
Bazal	15.9	15.9		
8. hafta	17.5	16.9	-0.6 (-2.62-1.43)	0.5614
PVR volüm (ml)				
Bazal	28.0	26.9		
8.hafta	27.0	28.8	1.8 (-7.39 -10.99)	0.6994
IIIEF-EF skor				
Bazal	15.9	15.9		
8.hafta	23.4	17.4	-6.0 (-7.77 - -4.16)	0.0001

ne boynu yada üretra striktürü, üriner retansiyonu, pelvik travma yada cerrahisi, herhangi bir malignensisi olanlar ve yaşam süresi üç yıldan az olanlar çalışmaya alınmamıştır. AÜSS'ler total IPSS, maksimal idrar akım hızı (Qmax) ve rezidüel idrar miktarının (PVR) ölçümü ile, ED IIEF-EF ile ve yaşam kalitesi Urolife™ QoL-9 ile değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler tedaviden önce ve tedaviden sonra 4 ve 8. haftalarda yapılmıştır.

Toplam 222 hastanın 109'u vardenafil, 113'ü plasebo grubuna randomize olmuş ve vardenafil grubundan 104 ve plasebo grubundan 110 olgunun sonuçları değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi iki grubunun total IPSS'leri, Qmax'ları, rezidüel idrar miktarları, IIEF-EF skorları ve total Urolife QoL-9 skorları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavi sonrası düzelme Tablo 1'de özetlenmiştir. Vardenafil total IPSS skorunda, IPSS'in obstrüktif ve irritatif skorlarında ve IIEF-EF skorunda plasebo grubuna göre önemli düzelme sağlamıştır. Ancak Qmax ve PVR'de plaseboya göre önemli değişim sağlamamıştır. Vardenafil

grubunda 32 (%29.6) ve plasebo grubunda 18 (%15.9) olguda baş ağrısı, flushing, dispepsi gibi yan etkiler görülmüştür. Vardenafil grubunda iki ve plasebo grubunda üç olguda ilaca bağlanmayan ciddi yan etkiler saptanmıştır.

Bu çalışmada 10 ve 20 mg tek doz alındığında ED tedavisindeki etkinliği gösterilmiş vardenafil, günde 2 kez 10 mg dozda kullanılmıştır. Vardenafil oral alındığında maksimal serum düzeyine yaklaşık 36 dakikada ulaşmakta ve serum seviyesi 4-5 saatte yarılanmaktadır. Dolayısı ile bu çalışmada vardenafilin 12 saat ara ile iki dozda verilmesi ile ilaç birikimine neden olmadan etkili serum seviyelerinin sağlanması amaçlanmıştır. Daha önce sildenafil ve tadalafil'in AÜSS'yi düzelttiği, Qmax ve PVR'de değişim oluşturmadıkları gösterilmiştir (1,2). Bu çalışmada da günde iki dozda verilen vardenafil'in AÜSS'leri önemli oranda düzelttiği, ancak idrar akım hızı ve PVR'de değişim oluşturmadığı gösterilmiştir. Tedavi sırasında gelişen ciddi yan etkiler vardenafil'e bağlanmamıştır.

Kaynaklar:

1. McVary KT, Monnig W, Camps Jr JL, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007;177:1071-7.
2. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007;177:1401-7.

Çeviri:

Dr. Serdar Savaşçı, Prof. Dr. Ramazan Aşçı
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı" ve "Erkek İnfertilitesi" ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 01.06 2008-30.09.2008 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. Akman T, Kadioglu A. Editorial Comment on: Are Antisperm Antibodies Really Associated with Proven Chronic Inflammatory and Infectious Diseases of the Male Reproductive Tract? *Eur Urol* 2008 Aug 12. [Epub ahead of print]
2. Aksoy M, Erdem H, Hatipoğlu F, Lehimcioglu N, Akman O, Ozkan K. Ultrasonographic Examination of the Scrotal Content in the Rabbit. *Reprod Domest Anim* 2008 Aug 6. [Epub ahead of print]
3. Alkan M, Oguzkurt P, Ezer SS, Ince E, Hicsonmez A. Evaluation of the results of eccentric circummeatal-based flap with combined limited urethral mobilization technique for distal hypospadias repair. *J Pediatr Urol* 2008;4(3):206-9.
4. Aslan E, Beji NK, Gungor I, Kadioglu A, Dikencik BK. Prevalence and risk factors for low sexual function in women: a study of 1,009 women in an outpatient clinic of a university hospital in Istanbul. *J Sex Med* 2008;5(9):2044-52.
5. Avci A, Erol B, Eken C, Ozcok Y. Nine cases of nonpalpable testicular mass: an incidental finding in a large scale ultrasonography survey. *Int J Urol* 2008;15(9):833-6.
6. Ayaz S, Kubilay G. Effectiveness of the PLISSIT model for solving the sexual problems of patients with stoma. *J Clin Nurs* 2008 Jul 12. [Epub ahead of print]
7. Aydos SE, Taspinar M, Sunguroglu A, Aydos K. Association of CYP1A1 and glutathione S-transferase polymorphisms with male factor infertility. *Fertil Steril* 2008 Sep 5. [Epub ahead of print]
8. Biri A, Korucuoglu U, Ilhan MN, Ciftci B, Bozkurt N, Guner H. Evaluation of the sexual function and quality of life in raloxifene treated postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2008 Aug 9. [Epub ahead of print]
9. Bozlu M, Acar D, Cayan S, Aktas S, Tunckiran A. Protective effect of trapidil on long-term histologic damage in a rat model of testicular ischemia-reperfusion injury. *World J Urol* 2008 Sep 2. [Epub ahead of print]
10. Cakmak A, Genç V, Akylol C, Ayhan Kayaoğlu H, Hazinedaroğlu SM. Fournier's gangrene: Is it scrotal gangrene? *Adv Ther* 2008 Sep 27. [Epub ahead of print]
11. Cayan S, Tek M, Balli E, Oztuna S, Karazindiyanoğlu S, Cayan S. The effect of testosterone alone and testosterone+estradiol therapy on bladder functions and smooth muscle/collagen content in surgically menopause induced rats. *Maturitas* 2008 Sep 4. [Epub ahead of print]
12. Cayan S, Shavakhov S, Kadioglu A. Treatment of Palpable Varicocele in Infertile Men: A Meta-Analysis to Define the Best Technique. *J Androl* 2008 Sep 4. [Epub ahead of print]
13. Cayan S. Primary penile venous leakage surgery with crural ligation in men with erectile dysfunction. *J Urol* 2008;180(3):1056-9.
14. Demir O, Esen EC, Murat N, Aslan G, Gidener S. Effects of partial bladder outlet obstruction on contraction and relaxation response of rabbit corpus cavernosum. *Urol Int* 2008;81(1):101-6.
15. Demirtas Y, Ozturk N, Kelahmetoglu O, Guneren E. Glans penis reconstruction with the pedicled deep inferior epigastric artery perforator flap. *J Reconstr Microsurg* 2008;24(5):323-6.
16. Dirican EK, Ozgün OD, Akarsu S, Akin KO, Ercan O, Uğurlu M, Camsarı C, Kanyılmaz O, Kaya A, Unsal A. Clinical outcome of magnetic activated cell sorting of non-apoptotic spermatozoa before density gradient centrifugation for assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(8):375-381.
17. Dokucu AI, Ozturk H, Ozturk H, Tuncer MC, Yilmaz F. The effects of molsidomine on hypoxia inducible factor alpha and Sonic hedgehog in testicular ischemia/reperfusion injury in rats. *Int Urol Nephrol* 2008 Sep 12. [Epub ahead of print]
18. Elemen L, Sozubir S, Bulut M. An old technique for surgery of 'high' undescended testis revisited. *J Pediatr Urol* 2008;4(5):330-2.
19. Engin C, Celtik M, Sanli O, Aytac O, Muradov Z, Kadioglu A. Comparison of transrectal ultrasonography and transrectal ultrasonography-guided seminal vesicle aspiration in the diagnosis of the ejaculatory duct obstruction. *Fertil Steril* 2008 Sep 13. [Epub ahead of print]
20. Gokkaya SC, Ozden C, Ozdal OL, Koyuncu HH, Guzel O, Memis A. Effect of correcting serum cholesterol levels on erectile function in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Scand J Urol Nephrol* 2008 Feb 20;1-4. [Epub ahead of print]
21. Guven A, Kogan BA. Undescended testis in older boys: further evidence that ascending testes are common. *J Pediatr Surg* 2008;43(9):1700-4.
22. Guven EO, Balbay MD, Mete K, Serefoglu EC. Uroflowmetric assessment of acute effects of sildenafil on the voiding of men with erectile dysfunction and symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2008 Jul 22. [Epub ahead of print]
23. Irkilata HC, Dayanc M, Kibar Y, Musabak U, Yesilkaya E, Oral E, Ors O. Effect of scrotal incision orchiopexy on serum inhibin B levels and comparison with classic inguinal orchiopexy. *Urology* 2008;72(3):525-9.
24. Irkilata HC, Yildiz O, Yildirim I, Seyrek M, Basal S, Dayanc M, Ulku C. The vasodilator effect of testosterone on the human internal spermatic vein and its relation to varicocele grade. *J Urol* 2008;180(2):772-6.
25. Kabay S, Yucel M, Yaylak F, Algin MC, Hacıoğlu A, Kabay B, Muslumanoglu AY. The clinical features of Fournier's gangrene and the predictivity of the Fournier's Gangrene Severity Index on the outcomes. *Int Urol Nephrol* 2008 Jun 19. [Epub ahead of print]
26. Karabulut A, Sunay M, Erdem K, Emir L, Erol D. Retrospective analysis of the results obtained by using Mathieu and TIP urethroplasty techniques in recurrent hypospadias repairs. *J Pediatr Urol* 2008;4(5):359-63.
27. Karaer A, Karaer K, Ozaksit G, Ceylaner S, Percin EF. Y chromosome azoospermia factor region microdeletions and recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Sep 24. [Epub ahead of print].
28. Karazindiyanoğlu S, Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism. *Aging Male* 2008;11(3):146-9.
29. Kocum TH, Ozcan TI, Gen R, Tekin A, Erol T, Akcay B, Doven O. Does Atorvastatin Affect Androgen Levels in Men in the Era of Very-low LDL Targeting Therapy? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008 Jun 3. [Epub ahead of print]
30. Kucuk T. Intrauterine insemination: is the timing correct? *J Assist Reprod Genet* 2008;25(8):427-30.
31. Mustafa M, Wadie BS, Abol-Enein H. Dorsal dartos flap in Snodgrass hypospadias repair: how to use it? *Urol Int* 2008;81(2):215-7.
32. Oktem G, Altay B, Turna B, Aktug H, Yavasoglu A, Yilmaz O, Semerci B. Determination of nitric oxide synthase activity and apoptosis of germ cells in different obstruction models. *Acta Histochem* 2008 Jul 7. [Epub ahead of print]
33. Onem K, Erol B, Sanli O, Kadioglu P, Yalin AS, Canik U, Cuhadaroglu C, Kadioglu A. Is Sexual Dysfunction in Women with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome Associated with the Severity of the Disease? A Pilot Study. *J Sex Med* 2008 Jul 14. [Epub ahead of print]
34. Ozkavukcu S, Erdemli E, Isik A, Oztuna D, Karahuseyinoglu S. Effects of cryopreservation on sperm parameters and ultrastructural morphology of human spermatozoa. *J Assist Reprod Genet* 2008;25(8):403-11.
35. Ozturk A, Kilinc M, Guven S, Gormus N, Belviranlı M, Kaynar M, Arslan M. Penis replantation after self-mutilation. *Int Urol Nephrol* 2008 Jun 24. [Epub ahead of print]
36. Ozturk E, Ozguc H, Yilmazlar T. The use of vacuum assisted closure therapy in the management of Fournier's gangrene. *Am J Surg* 2008 Sep 11. [Epub ahead of print]
37. Ramadan SU, Gokharman D, Tuncbilek I, Ozer H, Kosar P, Kacar M, Temel S, Kosar U. Does the presence of a mesh have an effect on the testicular blood flow after surgical repair of indirect inguinal hernia? *J Clin Ultrasound* 2008 Jul 18. [Epub ahead of print]
38. Serter S, Orguc S, Gumus B, Ayyıldız V, Pabuscı Y. Doppler sonographic findings in testicular microlithiasis. *Int Braz J Urol* 200;34(4):477-84.
39. Soyer T, Tosun A, Aydin G, Kaya M, Arslan A, Orkun S, Cakmak M. Evaluation of genitofemoral nerve motor conduction in inguinoscrotal pathologies. *J Pediatr Surg* 2008;43(8):1540-2.
40. Tek M, Cayan S, Yilmaz N, Oğuz I, Erdem E, Akbay E. The effect of vascular endothelial growth factor on spermatogenesis and apoptosis in experimentally varicocele-induced adolescent rats. *Fertil Steril* 2008 Aug 11. [Epub ahead of print]
41. Tuygun C, Ozok UH, Gucuk A, Halil Bozkurt I, Abdurrahim Imamoglu M. The effectiveness of transdermal electromotive administration with verapamil and dexamethasone in the treatment of Peyronie's disease. *Int Urol Nephrol* 2008 Jul 1. [Epub ahead of print]
42. Yavuz BB, Ozkayar N, Halil M, Cankurtaran M, Ulger Z, Tezcan E, Gurlek A, Ariogul S. Free testosterone levels and implications on clinical outcomes in elderly men. *Aging Clin Exp Res*. 2008 Jun;20(3):201-6.

1-6 Kasım 2008 Antalya, Türkiye	20. Ulusal Üroloji Kongresi	www.turkuro2008.org.
5-7 Kasım 2008	2nd Masterclass of Urethro-Genital Surgery	e-posta: ellen@ellensuehedley.wanadoo.co.uk web: www.instituteofurology.org/
7-11 Kasım 2008 Linz, Avusturya	National Congress of the Austrian Society of Urology	Web: www.uro.at
8-12 Kasım 2008 San Francisco, ABD	Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine	http://www.uroweb.org/nc/meetings-events/urological-calendar/ http://www.asrm.org/Professionals/Meetings/annualmeeting.html
12-18 Kasım 2008 Chihuahua, Meksika	LIX National Congress of the Mexican Urological Society	Web: www.smu.org.mx
13-15 Kasım 2008 Olimpia, Slovenya	Annual Meeting Slovenian Urological Society	http://www.uroweb.org/nc/meetings-events/urological-calendar/
14-15 Kasım 2008 Heidelberg, Almanya	Cancer and fertility	Centre of the German Cancer Research Centre (DKFZ) Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany Website: http://www.dkfz.de/en/dkfz/anfahrt.html
19-22 Kasım 2008 Paris, Fransa	102nd Annual Congress Association Française d'Urologie	http://www.uroweb.org/nc/meetings-events/urological-calendar/
26-28 Kasım 2008 Roma, İtalya	5th European Congress of Andrology	http://www.andrology2008.com./
26-29 Kasım 2008 Calgary, Kanada	54th Annual Meeting of the Canadian Fertility and Andrology Society	http://cfas.cfwebtools.com/index.cfm?objectid=20444324-F849-D5A7-E2319DB21E8008F1
7-11 Aralık 2008 Brüksel, Belçika	Joint Congress of the European and International Societies for Sexual Medicine	Web: www.issmessm2008.info
1 Ocak 2009 Tahran, İran	Infertility Treatment and Related Challenges on Types of Basic and Supplementary Insurances	Web-site: www.avicenna.ac.ir
7-9 Ocak 2008 Edinburgh, İngiltere	Fertility 2009	Web-site: www.fertility2009.org
23-24 Ocak 2009 Kahire, Mısır	EAU 2nd Eastern Mediterranean Meeting (EMM)	Web: http://www.uroweb.org/meetings-events/regional-eau-meetings/emm/
5-8 Şubat 2009 Lizbon, Portekiz	2nd World Congress on Controversies in Urology (CURY)	Web: www.comtecmed.com/cury/2009/
5-8 Mart 2008 Venedik, İtalya	13th World Congress on Human Reproduction	http://www.humanrep2009.com/
7-10 Mart 2009 Barselona, İspanya	9th International Congress of Andrology	Web: www.ica2009.com
17-21 Mart 2009 Stockholm, İsveç	24th Annual EAU Congress	Web: www.eaustockholm2009.org/

İzole erkek epispadias: Tek merkezde yapılan 33 hastanın analizi

Luis H. P. Braga,* Armando J. Lorenzo,* Darius J. Bağli, Antoine E. Khoury and Joao L. Pippi Salle†

From the Division of Urology, Hospital for Sick Children and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada Vol. 179, 1107-1112, March 2008, THE JOURNAL OF UROLOGY

Primer epispadias, genellikle, mesane ekstrofisi ile beraber görülmektedir. Ekstrofisiz epispadias'ta da üriner inkontinans olabilir ve inkontinans derecesi, epispadias pozisyonuna göre değişir; Üretral orifis mesaneye yaklaştıkça idrar kaçırma olasılığı artar.

Primer epispadias günümüzde Cantwell-Ransley (CR) ve Mitchell-Bagli (MB) operasyonları ile düzeltilmektedir. Bugüne kadar, primer epispadias onarımı sonrası idrar kaçırma üzerine yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, her iki onarım yöntemi sonrası idrar kaçırma şikayeti gelişme oranı ve komplikasyon riski ölçülmüştür.

Çalışmaya 1994 – 2005 yılları arası opere olan 33 epispadiaslı hasta dahil edilmiştir. 12 hastaya penil-glanuler epispadias nedeniyle operasyon uygulanmıştır. CR operasyonu 7 hastaya, MB operasyonu ise 5 hastaya uygulanmıştır. MB operasyonu yapılan hastaların 1 tanesinde meatal darlık gelişse de meatotomi ile başarılı olarak tedavi edilmiştir. Hiçbir hastada üretrokutanöz fistül gelişmemiştir. Penopubik epispadias olan grupta ise 14 hastaya CR, 7 hastaya MB uygulanmıştır. 21 penoskrotal primer epispadiaslı hastanın postoperatif dönemde 10'unda (%48) dorsal kurtatür, uretral fistül, kozmetik komplikasyon gelişmiştir; CR operasyonu sonrası 8 hastada (%57) komplikasyonlar gelişmiş olup bu komplikasyonlar MB operasyonu sonrası 2 hastada (%29) bildirilmiştir. MB

sonrası, 7 hastanın 3'ünde idrar kaçırma şikayeti geliştiği (%67) ancak CR yapılan bütün hastalarda idrar kaçırma şikayeti gelişmiş olduğu izlenmiştir. Operasyonların idrar kaçırma şikayeti açısından farkları anlamlıydı ($p<0.01$). CR sonrası idrar kaçırma şikayeti olan 14 hastanın 11'ine mesane boynu revizyonu yapılmış (%85) ve sadece 6'sı inkontinans kazanmıştır. İlk revizyon sonrası idrar kaçırma şikayeti olan 5 hastadan 3'üne ikinci revizyon ve augmentasyon uygulanıp inkontinans sağlanmıştır. Diğer 2 hastanın, temiz aralıklı sonda kullanmayla inkontinans kazandığı izlenmiştir. Benzer inkontinans sonuçları erkek penopubik epispadias onarımı sonrası, CR ve MB ile elde edilebilir. Yalnız CR sonrası bir ya da iki revizyon operasyonu gerekebilir. Buna ek olarak, CR sonrası hastaların %80'i üretral olarak idrarını yapabilir ancak bazı hastalar anormal üroflorometri ve işeme sonrası rezidü nedeniyle temiz aralıklı kateter kullanımına ihtiyaç duyabilir. MB sonrası minimal işeme sonrası rezidü ve rahat üretral işeme nedeniyle ara sonda kullanımı gerekmemektedir.

Çeviri:

Dr. Mohammed Abdulmajeed,

Dr. Evren Süer,

Doç. Dr. Tarkan Soygür

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Alt üriner sistem semptomları ve erektil disfonksiyon arasındaki ilişki: Boston bölgesi toplum sağlık araştırmasının sonuçları

Sara T. Brookes, Carol L. Link, Jenny L. Donovan ve John B. McKinlay
J Urol 179: 250-255, 2008

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) yaşlı erkeklerde sık görülür ve yaşın ilerlemesiyle birlikte bu sıklık artarak yaşam kalitesinde belirgin bozulmaya yol açar. AÜSS ve yaşla kuvvetli ilişkili bir diğer durum olan seksüel disfonksiyon arasında bir ilişki olabileceği 1990'ların sonunda ileri sürülmüştür. Daha sonra yapılan çalışmalar bu ilişkinin kanıtlarını doğrular nitelikte olsa da, bu iki yaş bağımlı durum arasındaki kesin ilişki hala belirgin değildir. The Multinational Survey of Aging Male-7, the Cologne Male Survey, The UrEpic ve Krimpen çalışmaları erektil disfonksiyon (ED) ve AÜSS arasında yaş, komorbidite (diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı, hiperkolesterolemi, alerjiler ve romatolojik hastalıklar gibi) ve yaşam tarzından (sigara ve alkol gibi) bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bilindiği kadarıyla AÜSS ile ilişkili olan prostatit ve ağrılı mesane sendromu (AMS) gibi durumlar ile ED ilişkisi de günümüze kadar irdelenmemiştir. Bununla birlikte, önceki çalışmalarda beyaz Avrupalılar üzerine yoğunlaşmış ve etnik azınlık grupları kapsanmamıştır. Bu çalışmada ED'nin yaşa özgü prevalansını saptama ve seksüel disfonksiyonun inkontinans dahil AÜSS, prostatit ve AMS ile ilişkisini, ırk ve etnik çeşitliliğe sahip rastgele seçilmiş,

yaşları 30-79 arasında olan erkek örneklerinde araştırma amaçlanmıştır.

Veriler iki saat süren görüşmeler sonucunda elde edilmiştir. AÜSS, 7 maddeden oluşan AUA-SI kullanılarak ölçülmüştür. Buna ek olarak erkeklere ne sıklıkta idrar kaçırma sorunu yaşadıkları sorulmuştur. Perine ve/veya ejakulasyon ağrısı ve kronik prostatit semptom indeksi ağrı skoru en az 4 olan hastalar prostatit olarak kabul edilmiştir. Son üç ay içerisinde mesanesi doldukça ağrı duyan ve/veya işemekle ağrısı azalan erkekler AMS olarak kaydedilmiştir. ED ise IIEF-5 ile ölçülmüştür.

Çalışmaya dahil olan 2301 erkeğin 700'ü siyah, 766'sı hispanik ve 835'i beyaz ırktandır. Katılımcıların %81'i çeşitli derecelerde AÜSS tariflemiştir ve bu oranın yaş, ırk/etnisite ve sosyal sınıf gruplarında farklılık gösterdiği kaydedilmiştir. Orta-ciddi AÜSS rapor eden erkeklerin oranı 30-39 yaş arasında %8 iken, 70-79 yaş arasında bu oran %26 olarak izlenmiştir. Bu deneklerin yaklaşık %5'i inkontinans ve %7'si prostatitle uyumlu semptomlar tariflemiştir. En yaşlı grupta inkontinans oranı azalıyor da, yaş arttıkça haftalık inkontinansın da sıklığı izlenmiştir. Ayrıca erkeklerin %47'si ED tariflemiştir ve bu oran yaşla birlikte belir-

Tablo 1: Yaş grubu, ırk/etnisite ve sosyoekonomik duruma göre AÜSS ve IIEF skorları

	%Yaş					% Irk/etnisite			% Sosyoekonomik Durum			
	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Siyah	Hispanik	Beyaz	Düşük	Orta	Yüksek	Toplam %
AUA-SI												
Yok	24,5	20,9	14,6	11,1	10,9	17,1	25,6	18,7	16,5	19,0	22,1	19,2
Hafif	67,2	59,8	59,4	53,9	63,3	66,1	59,9	60,9	61,8	61,6	63,1	62,1
Orta	8,2	18,4	23,1	31,6	23,6	14,8	13,4	19,2	18,4	18,4	14,5	17,3
Ciddi	0,1	0,9	2,9	3,4	2,3	2,1	1,2	1,1	3,3	1,0	0,3	1,4
Hf. İnkon	1,8	5,2	7,0	13,4	6,5	5,0	3,9	5,7	4,8	5,3	5,7	5,3
Prostatit	4,2	5,6	8,2	11,2	10,2	6,3	6,9	6,5	8,2	6,3	5,5	6,5
AMS	0,8	1,0	2,3	2,3	1,3	1,3	2,3	1,1	2,3	1,0	1,0	1,3
IIEF-5												
Yok	67,8	56,8	46,6	34,8	16,8	51,5	40,0	57,1	32,7	57,1	65,5	53,5
Hafif	22,2	28,2	28,7	29,2	23,8	23,6	34,7	24,9	28,2	27,2	21,3	25,8
Hafif-Orta	6,4	10,2	13,6	19,9	22,8	15,3	18,4	8,5	20,7	9,7	6,4	11,5
Orta	3,3	3,9	7,9	9,4	15,7	6,6	4,9	5,9	11,3	4,1	4,3	5,9
Ciddi	0,4	0,8	3,2	6,7	20,9	3,1	2,0	3,7	7,1	1,9	2,5	3,3

gin olarak artmaktadır. Hafif-orta/orta/ciddi ED semptomları tanımlayan erkekler 30-39 yaş arasında %32 iken, 70 - 79 yaş arasında %83'e ulaşmaktadır (Tablo 1).

Yaşa göre bakıldığında AUA-SI ve ED arasında kuvvetli bir ilişki izlenmektedir. Ancak diğer semptomlar ve komorbidite varlığına göre inceleme yapıldığında bu ilişki zayıflamaktadır. AUA-SI'da yer almayan inkontinans ve prostatit semptomları ile ED arasında daha kuvvetli bir ilişki izlenmiştir. AUA-SI'da yer alan semptomlar ayrı ayrı ele alındığında, sadece noktürinin erektil disfonksiyon şiddetini arttırdığı izlenmiştir.

Sonuç olarak AÜSS ve ED toplumdaki yaşlı insanlarda sık görülmektedir. Bu çalışma ED ve AÜSS arasında önceden rapor edilen ilişkinin primer olarak nokturi, inkontinans ve prostatit semptomları nedeni ile olabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır. Ayrıca bu çalışma ırk/etnik gruplar arasında farklılık olmadığını göstermiştir.

Çeviri:

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

Vardenafil erektil disfonksiyon tedavisinde sildenafilen aşağı mı, üstün mü? Biyokimyasal, fizyolojik ve klinik kanıtların yeniden gözden geçirilmesi

Traish A, Kim N.

J Sex Med. 2008 Jan 22

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülmektedir. Günümüzde 3 ayrı (sildenafil, vardenafil ve tadalafil) PDE5 inhibitörü kullanılmaktadır. Bu ajanlar, komorbiditesi olan hastalarda bile mükemmel etki ve tolerabiliteye sahiptirler. Bu ilaçların her biri selektiviteleri, potensleri, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine bağlı olarak PDE5 aktivitesini inhibe ederler.

Enzim Kinetik Çalışmalar

Vardenafil ve sildenafilin insan korpus kavernoza üzerindeki biyokimyasal aktivitelerini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, her iki bileşiğin de, cGMP hidrolizini efektif olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Farklı laboratuvarlardan yapılan çalışmalarda vardenafilin IC50 değerinin sildenafilden en az 7 kat daha düşük olduğu gözlenmiştir. Blount ve ark. vardenafilin, PDE5 tarafından, sildenafille göre 5 kat daha uzun süre tutulduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgu vardenafil PDE5 bağının daha güçlü olduğunu düşündürmektedir. Bu fark genellikle yapısal etkileşimlerdeki farklılığa bağlıdır ve vardenafilin daha düşük konsantrasyonlarda PDE5'i inhibe edebilmesini açıklamaktadır.

Hücre kültürü ve organ banyosu çalışmaları

Primer insan penil düz kas hücre kültürlerinde, 10-100nM vardenafil varlığında, 10 µM NO verildiğinde, doza bağımlı olarak, intrasellüler cGMP seviyelerinde %63-137'e varan artışlar gözlenmiştir. Aynı konsantrasyonlarda sildenafil daha düşük artışlar sağlamıştır (%27-60). Bu sonuçlar vardenafilin daha etkili bir PDE5 inhibitörü olduğunu göstermektedir.

Fizyolojik çalışmalar ve hayvan modelleri

Anestezi altındaki tavşan deneylerinde, kavernozaal si-

nir stimülasyonuna ereksiyon cevabı, vardenafil ile 3 µg/kg dozunda görülürken, sildenafil ile 10 µg/kg dozunda görülmüştür. On µg/kg dozunda vardenafil ile alınan yanıt süresi, sildenafille göre anlamlı olarak uzundu. Bir-30 µg/kg vardenafil veya sildenafilin intrakavernozaal enjeksiyonu, kavernozaal sinir uyarımı olmadan ereksiyon ile sonuçlanmıştır. Verilme yolundan bağımsız olarak, eşit dozlarda vardenafil sildenafilden daha etkilidir. Eretil cevap vardenafil ile sildenafille göre, daha çabuk, daha belirgin ve daha uzun süreli olmaktadır.

Klinik kanıt

Son zamanlarda yapılan kafa-kafaya bir çalışmada, vardenafilin sildenafille göre erektil fonksiyonda daha büyük bir düzelme sağladığı görülmüştür. Vardenafil tercihi özellikle, etkinlik, memnuniyet ve yan etki kategorilerinde ortaya çıkmıştır. Uzun dönemli etkinlik ve tolerabilite çalışmasında (n=566) vardenafil etkinliği 2 yıl süreyle devam etmiştir. Sildenafille yanıt vermeme anamnezi bulunan 463 hastada, vardenafil plaseboya göre anlamlı düzelme sağlamıştır. Ayrıca vardenafilin diyabet gibi zor hasta gruplarında da etkili olduğu gösterilmiştir. Vardenafilin etyoloji ve ED şiddetinden bağımsız olarak sildenafille göre daha etkili olduğunu gösteren birçok klinik çalışma mevcuttur.

Özet ve sonuçlar

Laboratuvar ve hayvan çalışmaları, vardenafilin sildenafilden üstün olduğunu güçlü bir şekilde düşündürmektedir. Klinik çalışmalar da bu verileri desteklemektedir. İlginç olarak CONFIRMED çalışmasının* sonuç kısmında vardenafilin sildenafilden daha aşağı olmadığı belirtilmektedir. Bu çalışma vardenafilin sildenafilden daha kötü olmadığını göstermek amacıyla dizayn edilmiştir ve doğa-

sından gelen bazı zayıflıkları vardır. Örneğin plasebo kolu yoktur. Bununla beraber iki ilacın etkinliği konusunda önemli bilgiler sağlamaktadır. Yeni yaklaşıma göre, üstünlük çalışması olarak dizayn edilmese de, bir ilacın faydası diğerine göre anlamlı olarak daha iyiyse, aynı çalışmadan üstünlük sonucu çıkarılabilmektedir. Bu nedenle, CONFIRMED çalışması sonuçlarının, vardenafilin sildenafille birkaç alanda üstünlüğünü gösterdiğine inanıyoruz.

PDE5 inhibitörleriyle ilgili birçok çalışmanın ilaç endüstrisi tarafından desteklendiği açıktır. Bir tedavi değerlendirilmesi yaparken sponsorların çalışmalardaki etkisi akılda tutulmalıdır. Her ne kadar yayın için gönderilen çalışmalar titiz değerlendirmelerden geçiyorsa da, PDE5 inhibitörleriyle ilgili biyokimyasal ve fizyolojik parametreler çalışma sponsorlarından etkilenemeyeceği için, değerini korudu-

ğunu düşünüyoruz. Sponsorlukla yapılan tüm klinik çalışmaları reddetmek doğru olmaz ancak yorumlarken kesinlikle çok dikkatli olmamız gerektiğine inanıyoruz.

** Rubio-Aurioles E, Porst H, Eardley I, Goldstein I; Vardenafil-Sildenafil Comparator Study Group. Comparing vardenafil and sildenafil in the treatment of men with erectile dysfunction and risk factors for cardiovascular disease: a randomized, double-blind, pooled crossover study. J Sex Med. 2006 Nov;3(6):1037-49*

Çeviri:

Dr. Metin Öztürk

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

2. Üroloji Kliniği

İnmemiş testis olgularında orkiopoksi uygulanmasının testis kanseri gelişimi üzerine etkisi

Dr. İlker Gökce, Doç. Dr. Tarkan Soygür¹

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

Testiküler karsinom, gelişmiş ülkelerdeki genç erkeklerde en sık görülen kanserdir. İnsidansı özellikle 20. yüzyılın ikinci yarısında artış göstermiştir (1). Genel popülasyonda görülme oranı 1/100000 olan testis karsinomunun inmemiş testis olguları içinde görülme oranı 1/2550' dir ve bu durum 40 kata kadar artmış riski göstermektedir (2). Testis kanserinin etiyojisi tam olarak aydınlatılmama ile birlikte çok etmene bağlı olduğu bilinmektedir. Genetik faktörler, kimyasal karsinojenlere maruziyet, travma, orşit ve inmemiş testis bilinen risk faktörleridir (3).

İnmemiş testis olgularının testis kanseri açısından artmış risk grubunda olduğu gerek deneysel gerekse epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir. Ancak karsinom gelişimindeki mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu konu ile ilgili 2 teori öne sürülmüştür. Öncelikle genetik ve çevresel etmenlerin hem testisin aşağı inişinde hem de karsinogenezde etkisi olduğu düşünülmüştür. Ek olarak normal lokalizasyon dışında yerleşen testisin normal gelişim için uygun olmayan bir çevrede bulunmasının karsinom gelişimine etkisi olabileceği düşünülmüştür (4). Yapılan bazı çalışmalarda orkiopoksi uygulanan hastalarda testis karsinomu insidansında azalma olduğu bildirilmiştir. Bu durum ikinci teoriyi desteklemektedir (5-9).

Literatürde inmemiş testis olgularında testis karsinomu gelişmesi üzerine yapılan çalışmalar hasta sayısı az olan gözlemsel çalışmalardır. Bu derlemede bu çalışmaların sonuçları incelenmiştir.

Literatürde orkiopoksi sonrası histolojik olarak gösterilmiş testis tümörü gelişme riskini değerlendiren 5 çalışma bulunmuştur (5-9). Bu çalışmaların sonuçları incelenmiştir. Çalışmaların tamamında inmemiş testis ile testis karsinomu ilişkisi araştırılmış ve orkiopoksi yapılan gruplar orkiopoksi uygulama yaşının karsinom gelişmesi insidansına etkisi açısından ayrıca incelenmiştir. 3 çalışmada orkiopoksi yapıma yaşı için sınır yaş 10 olarak alınırken 2

çalışmada 11 olarak alınmıştır.

Testis karsinomu insidansı özellikle gelişmiş ülkelerde artmaktadır. Her ne kadar bu artışta rol oynayan risk faktörleri tam olarak belirlenememiş olsa da, inmemiş testisin önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir ve inmemiş testis insidansındaki artış karsinom insidansındaki artış ile paraleldir (7).

İnmemiş testis ile testis karsinomu arasındaki ilişkiyi açıklamak için 2 temel teori bulunmaktadır. İlk teori, beraber görülen 2 durumun ortak bir etiyolojik faktör nedeni ile görüldüğünü savunurken, ikinci teori aşağı inişi tamamlayamayan testisin bulunduğu suboptimal ortamın karsinogenezde etkisi olduğu yönündedir. Bu teori erken dönemde indirilen testislerde karsinom gelişme riskinin daha az olması ile desteklenmektedir, ancak normal desensus olan karşı tarafta da normal popülasyona göre artmış testis karsinomu gelişmesi bu tezinin geçersiz olabileceğini desteklemektedir. Prener ve ark. tarafından yapılan çalışmada tek taraflı inmemiş testisi olup orkiopoksi yapılan olgularda karşı taraf testiste 3.6 kat artmış testis karsinomu olduğu bildirilmiştir. Bu durum bahsedilen 2 tezinin birlikte çalıştığını desteklemektedir. Sonuçta genetik olarak anormal olan, bu nedenle desensusu tamamlayamayan ve kansere yatkın olan testis dokusunda, suboptimal çevrenin de etkisi ile testis karsinomu gelişmektedir denmektedir (4).

Pek çok epidemiyolojik çalışmanın sonucu incelendiğinde; gecikmiş orkiopoksi yapılan ya da orkiopeksi yapılmayan olgularda, erken orkiopeksi yapılan olgulara göre 2.9 ila 32 kat artmış karsinom riski olduğu gözlenmiştir (5-8). Ancak Swedlow ve ark. tarafından yapılan çalışmada inmemiş testis olgularında testis kanseri açısından 7.5 kat artmış risk olduğu belirtilmişse de orkiopeksi uygulanma yaşının karsinom gelişme riskine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmaya ayrıca hormonal tedavi ile aşağı iniş sağlanan hastalar da dahil edilmiştir. Hormon tedavi-

si ile aşağı iniş sağlanan hastalarda testis karsinomu riskinin inmemiş testis olmayan kişiler ile aynı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca prepubertal dönemde orkiopoksi yapılması ile karsinom gelişme riskinin azalması testiste mayoz bölünmenin başladığı kritik dönemin karsinogenezde önemli olduğunu göstermektedir (9).

Pike ve ark. tarafından yapılan çalışmada 724 testis tümörü hastası incelenmiş ve bunların 69'unda inmemiş testis öyküsü tespit edilmiştir. Bu hastaların orkiopoksi yaşları incelendiğinde karsinom gelişme riski ile herhangi bir ilişki bulunamamıştır (10).

Skakkebaek ve ark tarafından yapılan çalışmada inmemiş testis öyküsü olup aynı zamanda infertil olan bir hastanın takibinde testiste karsinoma in situ saptanmış ve hastanın uzun dönem takibinde testis karsinomu görülmüştür. Daha sonra yapılan çalışmalarda inmemiş testis olgularında %1.7 civarında karsinoma in situ prevalansı saptanmıştır (11). Karsinoma in situ abdominal yerleşimli inmemiş testis olgularında, daha distale kadar desensus sağlanmış olgulara göre daha sık görülmektedir (12). Bu durum karsinom gelişmesinin öngörülmesi açısından “çocukluk çağında yapılan orkiopoksi sırasında testis biyopsisi alınması faydalı olabilir mi?” sorusunu akla getirmekte-

dir. Ancak premalign değişikliklerin inmemiş testis olgularında ancak erişkin yaşta ortaya çıkacağı gösterilmiştir (13). Aynı zamanda erişkin yaşta testis karsinomu görülen olgularda puberte öncesi premalign değişiklikler olmadığı da gösterilmiştir (14). Bu bulgular göz önüne alındığında çocukluk çağında yapılan orkiopoksi sırasında testis biyopsisi alınmasının daha sonra gelişebilecek malign dejenerasyonun öngörülmesinde rolü olmadığı görülmektedir.

Rutin olarak orkiopoksi yapılmasının mantığı testis muayenesinin yapılmasını sağlayabilmektir. Böylelikle tümör henüz ileri evrelere geçmeden yakalanabilecektir. Ancak Husman ve ark. tarafından yapılan çalışmada orkiopoksi yapılan ve yapılmayan grupların her ikisinde de metastatik hastalık görülme oranı %25 olarak bulunmuştur ve bu durum orkiopeksinin erken tanıyı sağlayıp sağlayamayacağı konusunda tartışma yaratmıştır (4).

İnmemiş testis olgularında prepubertal orkiopoksi yapılmasının testis kanseri gelişme riskini azaltabileceği yönünde veriler mevcuttur. Ayrıca fertilitenin korunması ve hastanın muayene edilerek tümörün erken dönemde yakalanabileceği olması da orkiopoksi yapılmasının diğer önemli endikasyonlarıdır. Bu iki durum da erken dönemde orkiopeksi yapılması görüşünü desteklemektedir.

Kaynaklar:

1. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program SEER*Stat Database: Incidence-SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2004 Sub, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch 1973- 2003. Available at <http://www.seer.cancer.gov>.
2. Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P and Krewski D: Epidemiology of testicular cancer: an overview. *Int J Cancer* 2005; 116: 331
3. Ruktalis DB: Molecular mechanisms of testicular carcinogenesis. *World J Urol* 1996; 14: 347.
4. Husmann DA: Cryptorchidism and its relationship to testicular neoplasia and microlithiasis. *Urology* 2005; 66: 424
5. Moller H, Prener A and Skakkebaek NE: Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 264.
6. Strader CH, Weiss NS, Daling JR, Karagas MR and McKnight B: Cryptorchism, orchidopexy, and the risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 1013.
7. Herrinton LJ, Zhao W and Husson G: Management of cryptorchism and risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 602.
8. Pinczowski D, McLaughlin JK, Lackgren G, Adami HO and Persson I: Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia. *J Urol* 1991; 146: 1291.
9. Swerdlow AJ, Higgins CD and Pike MC: Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *BMJ* 1997; 314: 1507.
10. Pike MC, Chilvers C and Peckham MJ: Effect of age at orchidopexy on risk of testicular cancer. *Lancet* 1986; 1: 1246.
11. Skakkebaek NE: Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet*. 1972 Sep ;2(7776):516-7. No abstract available.
12. Ford TF, Parkinson MC, Pryor JP. The undescended testis in adult life. *Br J Urol*. 1985 Apr;57(2):181-4
13. Muffly KE, McWhorter CA, Bartone FF, Gardner PJ. The absence of premalignant changes in the cryptorchid testis before adulthood. *J Urol*. 1984 Mar;131(3):523-5.
14. Parkinson MC, Swerdlow AJ, Pike MC. Carcinoma in situ in boys with cryptorchidism: when can it be detected?. *Br J Urol*. 1994 Apr;73(4):431-5.

Yardımlı üreme tekniklerinde kullanılmak üzere azospermik erkeklerden sperm elde etme yöntemleri

Uzm. Dr. Hasan Soydan, Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Sperm elde etme yöntemleri, ejakulatında sperm olmayan (azospermik) ya da ejakulasyonu olmayan (aspermik) erkeklerde yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) kullanılmak üzere sperm elde etmek için kullanılan yöntemlerdir. YÜT'ni; intrauterin inseminasyon (IUI), standart IVF (in vitro fertilizasyon), mikromanipülasyon yöntemleri ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) olarak sınıflandırmak mümkündür. IUI, hafif oligoastenospermik erkeklerde ve servikal mukusa ait faktörleri olan kadınlarda uygundur. IVF'da, arzulan sonuçların elde edilebilmesi için 5 milyon/ml sperm gerekmektedir. Epididimden elde edilen spermlerin kullanıldığı vakalarda başarı %10'dan az olurken, testisten elde edilen spermlerle yapılan IVF ile gebelik rapor edilmemiştir (1,2). YÜT'deki devrim, 1993'te ICSI'nin ilk defa yapılması ve kullanılmaya başlanmasıdır (3).

Obstrüktif azospermili (OA) hastalarda ICSI ile ilk gebelik 1993'te bildirilmiştir. Yine aynı yıl nonobstrüktif azospermili (NOA) erkeklerin testis biyopsi spesimenlerinde sperm olduğu gösterilmiştir. Daha sonra TESE (testiküler sperm ekstraksiyonu) ile 1994'te OA'lı ve 1995'te NOA'lı erkeklerde sperm elde edilebilmiştir (4).

Bir hastaya azospermi tanısı koyup tedavi planlamadan önce, o hastanın semeninin santrifüje edilip mutlaka pelletinin de mikroskopik olarak kontrol edilmesi gerekmektedir (5). Bu yöntemle daha önce azospermik olduğu söylenen erkeklerin %10-20'sinin ejakulatında sperm saptanmıştır.

Azospermi, erkeklerin %1'inde, infertil erkeklerin %10-15'inde bulunmaktadır (1). Vakaların %40'ı OA, %60'ı NOA'dır (5). Hastalarda OA ve NOA ayrımını yapmak önemlidir, çünkü sperm elde etme yöntemleri ile OA'lı hastalarda %100 sperm elde edilirken, bu oran NOA'lı hastalarda %50'dir. Klinik parametreler kullanılarak OA ve NOA'yı birbirinden kesin olarak ayırmak mümkün olmamaktadır. Ancak genel olarak OA'da testis hacimleri

normal, serum FSH seviyeleri normal, epididimler dilatidir ve testis dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde normal spermatogenezis görülür. NOA'da ise testis hacimleri azalmış, serum FSH seviyeleri artmıştır ve testis dokusu histopatolojisinde hipospermatogenezis, matürasyon arresti ve Sertoli cell only (SCO) saptanabilir. Shoror 2002'de yaptığı çalışmada, hastaların testis uzunluğu 4,6 cm'den az ve serum FSH seviyeleri 7,6 IU/L'den fazla ise %89 NOA, testis uzunluğu 4,6 cm'den fazla ve serum FSH seviyeleri 7,6IU/L'den az ise %98 OA olduğunu saptamıştır (6). Ayrıca bazı semen parametreleri de OA, NOA ayrımını yapmada yardımcı olmaktadır: Düşük semen volümü ejakulatuar kanal tıkanıklığını, semen pH'ının alkali olması ve fruktoz bulunması seminal veziküllerin varlığını ve darlığın daha proksimalde olduğunu düşündürmektedir. OA ve NOA'nın kesin ayrımı ancak tanısal testis biyopsisi ile mümkün olur. Tanısal testis biyopsisi, karsinoma insitu riski yüksek hastalarda, azospermi etiolojisi belli olmayan ve biyopsi sonuçları infertil çiftin tedavi seçeneğini etkileyebileceği durumlarda yapılmalıdır. Obstrüktif azospermili hastalarda düzeltici ameliyat yapılabilir. OA ve NOA'da görülen genetik anormallikler farklıdır. Tedavi edilen infertil çift sperm elde etme yöntemleri ile sperm bulunamadığı zaman donör spermi kullanmak isteyebilir (7).

OA'lı hastalarda infertiliteyi tedavi etmek için, sperm elde etme yöntemleri ile sperm elde edilerek YÜT'te kullanılır veya bundan daha ekonomik olan, cerrahi olarak düzeltme ameliyatları yapılabilir. Düzeltici ameliyatlarda cerrahın deneyimi çok önemlidir. Vazektomi reversal sonrası ejakulatta %70-90 arası sperm bulunur ve hastaların %30-75'inde spontan gebelik olur. Vazoe epididimostomi sonrası %25-40 hastada YÜT olmaksızın gebelik oluşur. Ayrıca mikrocerrahi esnasında vaz deferensten sperm aspire edilerek dondurulup ikinci bir cerrahiye gerek kalmadan YÜT'te kullanılabilir. OA'lı hastalarda sperm üretimi

normaldir ve uzun süreli tıkanıklığa rağmen devam eder. Tıkanıklık ne kadar distalde ise spermelerde hasar ve ölüm oranı artarken, ne kadar proksimalde ise yani ne kadar testise yakınsa elde edilen spermeler o kadar kaliteli olur, ICSI ile en başarılı gebelik oranları bu spermeler ile elde edilir. Epididimin proksimalinden mikrocerrahi sperm aspirasyonu (MESA) ile elde edilen spermeler ile yapılan ICSI'de gebelik oranları %65'lere ulaşmaktadır.

OA'da kullanılan sperm elde etme yöntemleri Tablo 1'deki gibidir (8). Teknik seçimi birincil olarak doktorun deneyimine bağlıdır. Sıklıkla epididimal ve testiküler sperm elde etme yöntemleri kullanılırken, nadiren distal tıkanıklığı olan veya anejakulasyonu olan hastalarda vazal aspirasyon veya seminal vezikül aspirasyonu kullanılabilir.

Tablo 1: Obstrüktif azospermide sperm elde etme yöntemleri:

Epididimal
• MESA (Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu)
• PESA (Perkütan epididimal sperm aspirasyonu)
Testiküler
• TESA (Testiküler sperm aspirasyonu)
• TESE (Testiküler sperm ekstraksiyonu)
Vazal sperm aspirasyonu
Seminal vezikül aspirasyonu

OA'da farklı yöntemler (açık-perkütan) ve farklı kaynaklar (testis-epididim) kullanılarak yapılan ICSI ile benzer gebelik oranları rapor edilmektedir. Ancak perkütan yöntemlerle elde edilen sperm sayısı az olduğu için tekrar gerekebilir. Gebelik oranları ejakulattan sperm elde edilerek yapılan ICSI ile aynı olup %24-64 arasında değişmektedir (9,10). Donmuş sperm veya taze sperm kul-

lanımı ile de benzer gebelik oranları rapor edilmektedir (11). Sonuç olarak, OA'lı hastalarda erkek faktörlerinden ziyade kadına ait faktörler (yaş, oosit sayısı, kalitesi) ICSI'nin başarısı üzerine etkilidir.

MESA; ameliyat mikroskobu kullanılarak büyütme altında, epididim tübülü insize edilir ve sıvı aspire edilir. Çok az miktarda sıvı aspire edilmesi yeterlidir (1 milyon sperm/ mikrolitre). İnsizyon yeri sütürle veya koterize edilerek kapatılır. Dondurmak veya hemen kullanım için yeterli miktarda sperm elde edilir (7). Sperm elde etme oranları %90'dır (4).

PESA (perkütan epididimal sperm aspirasyonu); spermatik kord blokajı yapıldıktan sonra, epididim işaretparmak ve başparmak arasında sıkıştırılarak, 20 cc'lik bir enjektöre bağlı bir kelebek iğnesi ile epididime girilerek sıvı gelene dek değişik yönlerde hareket ettirilerek aspire edilir (9). Sperm elde etme oranları %67'dir (4). Skrotal eksplorasyon gerektirmeyen, kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli bir işlemdir. Elde edilen spermelerin daha yaşlı ve hasarlı olduğuna dair kuşklar bulunmaktadır (7).

Testisten sperm, perkütan olarak (testis aspirasyonu veya biyopsisi) veya açık (TESE-testiküler sperm ekstraksiyonu) olarak elde edilebilir.

Testiküler sperm aspirasyonu; kord blokajı şeklinde lokal anestezi yapıldıktan sonra, testis işaretparmak ve başparmak arasında sıkıştırılarak testisin uzun aksı boyunca ciltten bir enjektör ile girilerek yeterli miktarda testis materyeli elde edilene dek değişik yönlerde hareket ettirilir. Amaç tübüleri parçalayarak içeriğini aspire etmektir (7).

Perkütan testis biyopsisi; testis dokusu elde etmek için 14 gauge biyopsi iğnesi ve tabancası kullanılır. Kord blo-

Tablo 2: Sperm elde yöntemlerinin avantajları ve dezavantajları

	Avantaj	Dezavantaj
MESA	En İyi gebelik oranları Fazla sperm Düşük hematoma riski	Mikrocerrahi deneyim Artmış maliyet Genel/lokal anestezi İnsizyon
TESE	Mikrocerrahi deneyim? Lokal/genel anestezi Hızlı ve tekrar edilebilir	Daha az sperm Testiküler atrofi riski (birden çok biyopsi)
PESA	Mikrocerrahi deneyim? Lokal anestezi Hızlı ve tekrar edilebilir	Az sperm Hematoma riski Komşu dokulara hasar
Perkütan Biyopsi, TESA, Testiküler ince iğne aspirasyon (TEFNA)	Mikrocerrahi deneyim? Lokal anestezi Hızlı ve tekrar edilebilir	Az sperm Testis atrofi riski Hematoma riski

kajı sonrasında testis işaretparmak ve başparmak arasında sabitlenerek testisin uzun aksı boyunca biyopsi aleti atışlenerek testis dokusu elde edilir (7).

TESE ile sperm elde etme oranları %100 olup tekniğin detayları NOA bölümünde anlatılacaktır.

Yöntemler birbirleri ile karşılaştırıldığında MESA ile en az komplikasyonla en fazla sperm elde edildiği görülmektedir. Ancak özel ekipman (ameliyat mikroskobu), anestezi ve mikrocerrahi deneyim gerektirmektedir. Perkütan testis aspirasyonu ve biyopsisi ise daha kolay uygulanmakla beraber, hematoma ve testis atrofisi gibi ciddi komplikasyonları vardır (7) (Tablo 2).

NOA'lı hastalarda sperm elde etme yöntemleri; perkütan testis aspirasyonu, perkütan testis biyopsisi, TESE ve mikro TESE'dir.

TESE, ilk defa 1993'te OA'lı hastalarda epididimden sperm elde etmeye alternatif olarak kullanılmıştır. 1995'te ise Tournaye ve Devroey tarafından NOA'lı hastalarda uygulanmıştır (12). NOA'lı hastalarda sperm bulma oranları %49,5'tir. TESE'de tek büyük bir biyopsinin tüm testisi örnekleyebileceği belirtilmesine rağmen, fokal spermatogenez alanları nedeni ile birden çok biyopsi alınmasını önerenler de vardır. Ayrıca testis histopatolojisine göre de TESE ile sperm bulma ihtimali değişmektedir: Maturasyon arresti, SCO ve normal spermatogenez varlığında sırasıyla 4.2, 2.8 ve 1.2 adet/ kez biyopsi yapmak gerekmektedir. NOA'lı 316 hastada bilateral, birden çok ve tek biyopsinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; birden çok biyopsi yapılanlarda (%49'a %35), maturasyon arresti olup birden çok biyopsi yapılanlarda (%85'e %58,7) sperm bulma olasılığının daha fazla olduğu rapor edilmiştir (4).

Mikro TESE, ilk defa Schlegel tarafından 1997'de tanımlanmıştır (13). Bu yöntem ile güvenli bir şekilde daha az doku ile daha fazla spermatozoa elde etmek mümkün olabilmektedir. İşleme lokal veya genel anestezi altında, skrotuma orta hattın bir keski yapılarak başlanır. Testis doğurtulduktan sonra 8-10 büyütme altında, testisin orta bölümünde medial, anterior veya lateralinde subtunikal damarlar görülüp, damarsız bir alan belirlenerek tunikaya büyük bir insizyon yapılır. Testis dokusu 20-25 büyütme

altında incelenerek daha geniş, opak ve beyazımsı görülen tübüllerden küçük (2-10 mg) dokular keskin olarak eksize edilir. Aynı işlem diğer tarafa da uygulanır.

Standart TESE ile mikro TESE karşılaştırıldığında, sperm bulma oranları mikro TESE ile daha fazla olduğu görülmektedir (%63'e %45). Ayrıca alınan testis dokusunda birim ağırlık başına elde edilen sperm oranı mikro TESE'de daha fazladır (standart TESE'de 64000/724 mg iken mikro TESE'de 160000/9,4 mg). Ayrıca standart TESE yapıp sperm bulunamayan olgularda da mikro TESE yapıldığında sperm bulunabilmektedir. Komplikasyonları değerlendirmek için yapılan bir çalışmada; 3. ve 6. aydaki kronik ultrasonografi değişikliklerinin mikro TESE ile daha az görüldüğü belirtilmiştir. Testosteron, hastalarda 3., 6., 12. ve 18. aylarda ölçülmüş. On sekizinci ayda işlem öncesi değerlerin %95'ine ulaştığı görülmüştür. Her iki yöntem açısından testosteron, FSH ve LH seviyelerinde belirgin bir fark bulunmamıştır (4).

NOA'lı hastalarda TESE'de sperm bulma şansını öngörebilecek belirteçler var mıdır? Azospermi sebebi, testis histolojisi, testis volümü ve hormonal belirteçler araştırılmıştır. Kriptorşidizm öyküsü olanlarda mikro TESE'nin daha başarılı olduğu görülmüştür. AZFb delesyonu olan hastalarda sperm elde edilememiştir. Yine aynı şekilde AZFa delesyonu olan hastalarda histopatolojik olarak SCO bulunmaktadır ve sperm elde etme olasılığı çok düşük veya yoktur (9). SCO'lu hastalarda %22.4, maturasyon arrestli hastalarda %75 ve hipospermatogenezisli hastalarda %100 olasılıkla sperm bulunabilmiştir (4). Oranlar değişmekle beraber herhangi bir histopatoloji tipine göre sperm bulunabilir veya bulunamaz, diye kesin kaniye varmak mümkün değildir. Her ne kadar standart TESE ile küçük testisli hastalarda sperm elde etme yüzdesi düşük olsa da, testis hacimlerine göre de sperm bulunup bulunamayacağını öngörmek doğru değildir. NOA'lı hastalarda hormonal belirteçler sperm bulma olasılığını öngörmeye yetersiz kalmaktadır. FSH 60 IU/ml iken bile sperm elde edilebilmiş. Ortalama serum FSH'ları 20 IU/ml olan bir hasta grubunda sperm elde etme oranı %30 olmuştur (4).

Kaynaklar:

1. Nicopoullas JMD, Gilling-Smith C, Almeida PA, Norman-Taylor J, Grace I, Ramsey JWA. Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men: a meta analysis. *Fertil and Steril* 2004; 82(3): 691-701
2. Results in the United States with microaspiration retrieval techniques and assisted reproductive Technologies. *J Urol* 1994; 151: 1255-9
3. Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, Liu J, Staessen C, Smitz J. High fertilization rates and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993; 8: 1061-6
4. Wald M, Makhlof AA, Niederberger CS. Therapeutic testis biopsy for sperm retrieval. *Curr Opin in urology* 2007;17:431-38
5. The Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on evaluation of the azoospermic male. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl 4): S210-215
6. Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS, Ross LS. The role of testicular biopsy in the modern Management of male infertility. *J Urol* 2002; 167:197-200
7. The practice committee of the American Society for Reproductive Medicine. Sperm retrieval for obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl 4): S115-20
8. The practice committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on Management of obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl 4): S259-63
9. Craft IL, Khalifa Y, Boulas A, Pelekanos M, Foster C, Tsirigotis M. Factors influencing the outcome of invitro fertilization with percutaneous aspirated epididymal spermatozoa and intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Hum Reprod* 1995; 10: 1791-94
10. Palermo GD, Schelegel PN, Hariprashad J, Ergun B, Mielnik A, Zaninovic N. Fertilization and pregnancy outcomewith intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod* 1999; 14: 741-48
11. Janzen N, Goldstein M, Schlegel PN, Hariprashad J, Palermo GD, Rosenwaks Z. Use of electively cryopreserved microsurgically aspirated epididymal sperm with IVF and intracytoplasmic sperm injection for obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2000; 74: 696-701
12. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Silber S. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 1995 ;10(6):1457-60
13. Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M, Menedez S, Zaninovic N, Veeck LL, Rosenwaks Z. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic injection for nonobstructive azoospermia. *Urology* 1997; 49: 435-440

Cinsel gelişim kusurları

Prof. Dr. Hüseyin Özbey

XXXXXXXX XXXX XXXXXXXXXXX XXXXX XX

Antik dönemlerden bu yana bilinen "hermafroditizm", artık tanısı konulabilen ve sınıflandırılabilen "cinsel gelişim kusuru" (Intersex; Disorders of Sex Development-DSD) olarak ele alınır (1). Yenidoğan bir bebekte "erkek" ya da "kız" cinsel organ yapısının normal yapıda olmaması birçok klinik tabloyu içerir. Farklı kusurların benzer fenotipe sahip olması sebebiyle, cinsel gelişim kusurlarının doğru tanısı için iyi bir fizik muayene yanında radyolojik, endokrinolojik ve genetik değerlendirme gereklidir.

Alfred Jost tarafından açık şekilde gösterildiği gibi, erkek üreme organlarının yapısı, fetal testisin hormonal aktivitesi tarafından belirlenir (2). Wolff kanallarının gelişimi için testosteron, ürogenital sinus ve genital yapının farklılaşması için dihidrotestosteron gereklidir. Bu sebeple, testiküler hormon eksikliği sıklıkla fetusun inkomplet virilizasyonu ve şüpheli genital yapı (ambiguous genitalia) ile sonuçlanır.

Virilizasyonun tam olmaması ("undervirilized male")

Normal kromozom yapısı (46,XY) bulunduğu halde, iç ve dış genital yapıların virilizasyonunu tam olmayabilir. Bu durum, normal testis gelişimine rağmen defektif androjen veya AMH/MIF sentezi nedeniyle olabilir. Bununla birlikte, normal XY kromozom yapısı bulunmasa da, Y kromozomuna ait spesifik gen (SRY), ya da fragmanların bulunması ile gonad yapısı testis yönünde farklılaşmış olabilir. Aynı gonada her iki gonada (testis ve over) ait dokuların bulunabileceği gibi, bir tarafta testis, karşı tarafta over dokusu ile dış genital yapının daha çok erkek yönünde geliştiği görülebilir (3,4,5).

46,XY karyotipine rağmen, SF-1, WT-1, SRY, SOX-9, DAX-1, WNT4, DMRT1 ve DMRT2 mutasyonları nedeniyle testis gelişimi ve farklılaşması kusurlu olabilir. Yetersiz testosteron sentezi, bozulmuş gonadotropin ya da somatotropin etkisi (Leydig hücre hipoplazisi/agenезisi, LH ek-

sikliği, hipofizer yetersizlik) ile oluşabilir. Bunların yanında kusurlu kolesterol ve testosteron sentezi, testosteron metabolizması bozuklukları (5-alfa redüktaz eksikliği), androjen etki kusuru (PAIS/CAIS;parsiyel ya da tam androjen duyarsızlığı sendromu), yetersiz MIF sentezi ile ortaya çıkan "persistent Müllarian duct" sendromu, erkek çocuklarında yetersiz virilizasyon ile karşımıza çıkar (6).

Kız çocuklarında virilizasyon ("virilized female")

Kırkaltı,XX kromozomuna sahip kız çocuklarının şüpheli genital yapı ile doğması, sebebi ne olursa olsun, anne karnında anormal seviyelerdeki androjen etkisine bağlıdır. Kolesterolde kortizol sentezi için gerekli olan enzimlerden birisinin eksikliği (sıklıkla 21-hidroksilaz (%90), 11-beta hidroksilaz (%5)) negatif feed-back ile düzenlenen ACTH sekresyonunda artışa neden olur. Bu durum prekursor hormonların artışı ve androjen sentezine doğru sapmalarıyla adrenal hiperplaziye neden olur (CAH;konjenital adrenal hiperplazi) (7).

Anneden kaynaklanan androjen yüksekliği dışı fetusta virilizasyona neden olur. Bu tür virilizasyon nedenleri arasında gebelik luteoması, arenoblastom, androjen sentezleyen adrenal tümör, over kaynaklı stromal tümörler ve Krukenberg tümörü bulunur. Annenin androjen, progestagen, danazol, stilbesterol ya da benzeri ilaçları alması da posterior labial füzyona, kliteromegaliye neden olabilir (8).

Kromozom ve gonad kusurları

Normal karyotipe sahip çocuklarda gonadal farklılaşma kusurlarına (gonadal disgenezi) bağlı olan cinsel gelişim kusurları yanında, anormal karyotip ile birlikte gonadal disgenezi görülebilir. Farklı karyotip (46,XY/45,XO, 46,XY/46,XX, 47,XXY,45,XO, XYY, XXY vd) yapıları ile miks gonadal disgenezi, seminifer tübül disgenezisi (Kli-

enefelter sendromu) karşımıza çıkabilir. Gonadal disgenezi sendromları böbrek ve adrenal dokuların disgenezisi ile birlikte seyredebilir. WT-1 (Wilms' tumor suppressor gene) geni gonad ve böbrek oluşumunu, SF-1 (steroidogenic factor 1) ve DAX-1 (duplicated protein in adrenal hypoplasia congenita on the X chromosome) genleri ise gonad ve adrenal doku oluşumunu sağlar. Bu genlerin mutasyonu ile Müller ve Wolf kanallarının anormal gelişimi, böbrek ve adrenal doku patolojilerini içeren Frasier sendromu, Denys-Drash sendromu ve Wilms' tümörü ortaya çıkar. Her iki gonad yapısının da bulunduğu (ovotestiküler DSD) hastalar sıklıkla 46,XX karyotipine sahiptir (9).

Gonadal farklılaşmayı ilgilendiren genetik sorunlar yanında, sıklıkla çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan erkek üreme sistemi sorunları son 50 yılda giderek artış göstermektedir. Bu konuda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, testis kanseri, hipospadyas, inmemiş testis ve düşük sperm sayısı gibi sorunların, "testiküler disgenezi sendromu;TDS" başlığı altında irdelenebileceği belirtilmektedir (10).

Cinsel gelişim kusurlarında tanı metodları

Çok önemli olan fizik muayene bulguları dışında serum elektrolit ve steroid öncüleri değerlendirilmelidir. Doğum stresine bağlı olarak yükselmeleri sebebiyle yanlış pozitif sonuç elde etmemek için 17-hidroksiprogesteron, pregnenolon değerlerine doğumdan 3-4 gün sonra bakılmalıdır. Karyotip analizi yapılmalı, daha ayrıntılı olarak androjen reseptör mutasyonu, MIF, 5 alfa reduktaz tip-2 enzimi ve testis gelişimi ile ilgili olan genlere bakılmalıdır. Adrenal ve gonadal aksı değerlendirmek için serum gonadotropin, testosteron ve dihidrotestosteron seviyeleri bilgi verir.

Radyolojik tanı metodları arasında ultrasonografi, manyetik rezonans (MR) tetkikleri ile internal genital yapıları değerlendirmek mümkündür. Retrograd genitogram ile ürogenital sinus-vajen anatomisi değerlendirilebilir. En güvenilir tanı yöntemi ise yukarıdaki tetkiklere ek olarak endoskopi ile ürogenital sinus-vajen anatomisinin değerlendirilmesidir (11).

Cinsel gelişim kusurlarında medikal tedavi

Cinsel gelişim kusuru olan hastalarda hormon replas-

man tedavisi çeşitli şekillerde yapılabilir. Erkek çocuklarda intramusküler, oral, transdermal, bukkal ya da implant şeklinde testosteron, kız çocuklarında ise farklı östradiol formları ya da birleşik östradiol formları günlük ya da depo dozlarında uygulanabilir. Cinsel gelişim kusurlu hastaların tedavisinde önemli bir konu kemik gelişimidir. Konjenital adrenal hiperplazili yenidoğanlarda tedavi glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanını içerir. Tedavide amaç kortizol yetersizliğini düzeltmekle beraber, androjen seviyelerini yaşa göre normal sınırlarında tutmaktır. Uygun replasman yapılmadığında kemik yaşının hızla büyümesi, erken puberte bulgularıyla beraber boy kısalığı görülür.

Cinsel gelişim kusurlarında cerrahi tedavi

Cinsel gelişim kusurlarında cerrahi tedavi en uygun zamanda, ailenin (gerekirse çocuğun) ayrıntılı şekilde bilgilendirilmesi ve onayı ile yapılmalıdır. Penis boyutları (korporal yapı uzunluğu ve kalınlığı), meatal lokalizasyon, chordee varlığı dikkatli bir şekilde ölçülmelidir (12).

Normal genetik yapı ve cinsel kimliğin erkek yönünde gelişeceği kesin olan (izole hipospadyas) olgularda sıklıkla ilk 2 yaş içerisinde üretroplasti, varsa Müller kanalı artıklarının eksizyonu yapılmalıdır. Karmaşık cinsel gelişim kusuru olan hastalarda cerrahiden önce mutlaka pediatrik endokrinoloji, genetik, ve psikolojik değerlendirme yapılmalıdır. Üretroplasti tek ya da çift seanslı, tubularize adacık (prepusyal) flebi, üretral plağın korunmasıyla ya da öncelikle chordee eksizyonu sonrasında üretroplasti şeklinde değişik operasyon teknikleri ile gerçekleştirilebilir (13-15).

Gonad biyopsisi ve/veya gonad eksizyonunun yapıldığı olgular, operasyon sırasında frozen ile değerlendirilmelidir. Androjen duyarsızlığı sendromlarında testislerin çıkartılması puberte sonrasına ertelenebilir. Her iki gonadal dokunun aynı organda bulunması (ovotestis) durumunda polar yerleşim düşünülerek, biyopsinin karpuz dilimi şeklinde alınması gereklidir. Testis protezi gerektiren olgulara, talep edildiğinde puberte öncesi protez takılabilir.

Konjenital adrenal hiperplazili kız çocuklarında introitusun adet kanaması için yeterli açıklıkta olması, üriner sistem enfeksiyonun engellenmesi için genitoplasti (vajenoplasti, urogenital sinus rekonstrüksiyonu) gerekebilir. Özellikle ürogenital sinus ve kliteromegali ile seyreden konjenital adrenal hiperplazili hastalarda operasyona kli-

teroplasti eklenir. Bu operasyonlar yenidoğan döneminde yapılabileceği gibi, (fonksiyonel kusur yoksa) genç-erişkin yaşlara da ertelenebilir (16). Yalnızca estetik kaygı nedeniyle kliteroplasti yapılmamalıdır. Vajen hipoplazisi ya da agenezisi bulunan hastalara, genç-erişkin döneminde tam bilgilendirme (informed consent) yapılarak replasman cerrahisi uygulanabilir. Vajen dilatasyonu gerektirebilecek bu tür ameliyatlara, olumsuz psikolojik etkileri sebebiyle daha erken yaşlarda yapılmamalıdır.

Cinsiyetin ve cinsel kimliğin belirlenmesi

"Sağlıklı cinsel gelişim, dış genital (cinsel) organ yapısı ile yakın ilişkilidir!" düşüncesi, yakın zamana kadar oldukça kabul gördü. Bu nedenle, cinsel gelişim kusuru olan hastalarda, cinsel organ yapısı temel alınarak cinsel kimlik belirlendi ve operasyonlar yapıldı. Bu operasyonların bazılarında penis yerine vajen oluşturulmasının daha kolay olduğu gerekçesi, cinsiyetin belirlenmesinde tercih sebebi olmuştur (17).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, cinsel organ yapısı yanında, genetik ve hormonal (androjen) faktörlerin de cinsel kimliğin oluşumunda önemli rol aldığını göstermektedir. Cinsel gelişim kusurlu hastaların uzun süreli takiplerinden elde edilen bilgiler, cinsiyeti belirleyen en önemli faktörün beyin olduğunu göstermektedir. Sıçan beyininde, erkek ve dişi cinsiyetlerine özgü 54 farklı gen tespit edilmiştir. Beyindeki bazı hedef hücrelerde testosteronun ve testosteronun aromatisasyonu ile ortaya çıkan östrojenin etkisiyle beyinin cinsel yönden genital bölgeden daha önce farklılaştığı belirtilmektedir (18-20).

"Gerçek" ya da "optimum" cinsiyetin belirlenmesi uzun sürebilir. Tanı için gereken tetkikler olabildiğince hızlı gerçekleştirilmelidir. Erken tanı ve cinsiyetin erken belirlenmesi (bebeğe isim verilmesi, nüfusa kaydedilmesi, kıyafet seçimi vb), belirsizliğin ve aile üzerindeki sosyal baskının bir an önce sona ermesini sağlar, cerrahi müdahale gere-

kiyorsa, operasyon zamanının belirlenmesi aileyi rahatlatır. Cerrahi girişim, hastanın cinsel ve psikososyal büyüme-gelişmesinin belirsizlik içerisinde bırakılmaması, stabil cinsel kimlik gelişiminin sağlanması açısından faydalıdır. Ancak, özellikle büyük anatomik değişikliklerin yapıldığı ve başarısız kalınan cerrahi girişimlerin hasta üzerindeki olumsuz etkileri, etik sorunları da beraberinde getirir (21-23). Reşit olmayan hastada cinsel organ cerrahisi ve cinsel kimliğin belirlenmesi, "hastanın kendisinin onayı alınacak kadar beklenebilir mi?" sorusunu ortaya çıkarmıştır. Birçok klinisyen, cinsel gelişim kusuru olan çocukların aileleri tarafından reddedilebileceği ya da akranları arasında alay konusu olabileceği düşüncesi ile bu ameliyatların mümkün olduğunca erken yapılmasını önerir. Diğer taraftan ise, bu tür ameliyatları geçirmiş hastalardan oluşan destek grupları (ISNA; www.isna.org, AISSG; www.medhelp.org/www.ais, UKIA; www.ukia.co.uk, XY-frauen;www.xy-frauen.de vd), cinsiyeti belirlemeye ya da değiştirmeye yönelik her türlü cerrahi müdahaleyi reddederek, cinsel kimlik tercihinin hastanın kendisi tarafından yapılması gerektiğini savunmaktadır. Her iki farklı yaklaşımın ortasında ise, geçirmiş oldukları ameliyatlardan memnun, "cinsel kimlik" problemi olmayan birçok hasta vardır. Yakın zamanda alınan bir insan hakları komisyon kararında ("San Francisco Human Rights Commission"-Mayıs 2005), cinsel gelişim kusuru gösteren hastalarda tıbbi gerekçeler (tümör riski, kasık fıtığı, sık üriner enfeksiyon gibi hayatı tehdit edebilecek nedenler) olmaksızın vücut görüntüsü ve cinsel kimliğin uyumu amacıyla yapılabilecek tüm estetik ameliyatların yenidoğan döneminde yapılmasının insan haklarına aykırı olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak, cinsel gelişim kusuru gösteren her hasta, kendi özellikleri ile multidisipliner bir yaklaşımla ayrıntılı olarak değerlendirilmeli, hasta hakları göz ardı edilmeden, cinsiyet hiyerarşisi yaratmadan genital yapının korunması ve cinsel kimliğin gelişmesine yardımcı olunması amaçlanmalıdır.

Kaynaklar:

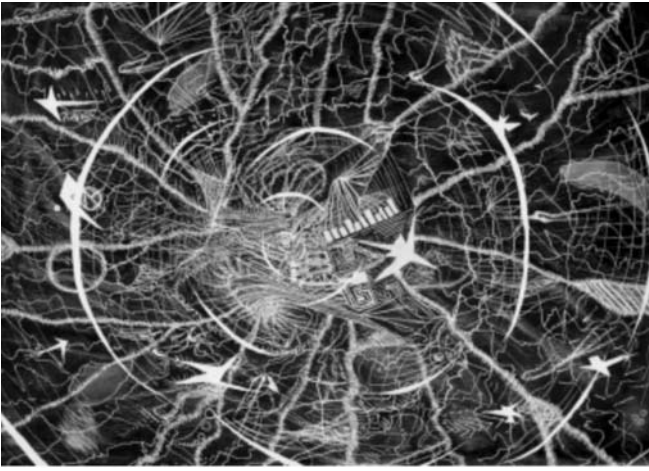
1. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, LWPES/ESPE Consensus Group: Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91:554-563.
2. Jost A. Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin. III. Role des gonades foetales dans la différenciation sexuelle somatique. *Arch Anat Microsc Morph Exp* 1947; 36:271-315.
3. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 2004; 350:367-378.
4. Park SY, Jameson JL. Minireview: transcriptional regulation of gonadal development and differentiation. *Endocrinology* 2005; 146:1035-1042.
5. Slowikowska-Hilczner J, Romer TE, Kula K. Neoplastic potential of germ cells in relation to disturbances of gonadal organogenesis and changes in karyotype. *J Androl* 2003; 24(2):270-278.

6. Paris F, Jeandel C, Servant N, Sultan C. Increased serum estrogenic activity in three newborns with ambiguous genitalia: A potential consequence of prenatal exposure to environmental endocrine disruptors. *Environmental Research* 2006; 100:39-43.
7. Speiser PW: Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:31-59.
8. Warmann S, Roth C, Gluer S, Fuchs J. Congenital adrenal hyperplasia associated with maternal pregnancy luteoma and the Antley-Bixler syndrome. *J Pediatr Surg* 2000; 35:528-530.
9. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Mechanisms of Disease: Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 2004; 350:367-378.
10. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16:972-978.
11. Hiort O, Reinecke S, Thyen U, Jurgensen M, Holterhus PM, Schon D, Richter-Appelt H. Puberty in disorders of somatosexual differentiation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16 Suppl 2:297-306.
12. Özbey H, Temiz A, Salman T: Point of technique: A simple method for measurement of penile length in newborns and infants. *BJU Int* 1999; 84:1093
13. Snodgrass W. Tubularized incised plate urethroplasty for distal hypospadias. *J Urol* 1994; 151: 464-469.
14. Elder JS, Duckett JW, Snyder HM. Onlay island flap in the repair of mid and distal hypospadias with chordee. *J Urol* 1987; 138: 376-379.
15. Bracka A. Hypospadias repair: The two-stage alternative. *Br J Urol* 1995; 76: 31-41
16. Özbey H, Darendeliler F, Kayserili H, Korkmazlar Ü, Salman T. Gender assignment in female congenital adrenal hyperplasia: a difficult experience. *BJU Int* 2004; 94:388-91
17. Diamond M, Sigmundson HK. Sex reassignment at birth. Long-term review and clinical implications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:298-304.
18. Bocklandt S, Vilain E. Sex differences in brain and behavior: hormones versus genes. *Adv Genet* 2007; 59:245-266
19. Dewing P, Chiang CW, Sinchak K, Sim H, Fernagut PO, Kelly S, Chesselet MF, Micevych PE, Albrecht KH, Harley VR, Vilain E. Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY. *Curr Biol* 2006; 16(4):415-420
20. Dewing P, Shi T, Horvath S, Vilain E. Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 118(1-2):82-90
21. Reiner WG. Gender identity and sex-of-rearing in children with disorders of sexual differentiation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18(6): 549-533
22. Kipnis K, Diamond M. Pediatric ethics and the surgical assignment of sex. *The Journal of Clinical Ethics* 1998; 9:398-410
23. Rationale for gender assignment. Meyer-Bahlburg HFL. *The Endocrinologist* 2003; 13:224-226

Gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi

İlginçtir, hiç **“vücutlarımızı oluşturan atomların ufkun öteslerinden, yıldızların içindeki nükleer tepkimeler sırasında oluştuktan sonra uzaya püskürtülüp ge-**



zegenleri, toprağı ve organik molekülleri oluşturduğunu” düşündünüz mü? İşte bu nedenledir ki, eğer insanlığın kökenini araştırırsak kaçınılmaz olarak yıldızların, galaksilerin ve hatta evrenin yaşam öyküsünü bilmemiz gerekir (Lightman 2000). Budist Vajrayana düşüncesi de zaten bedenlerimizin daha büyük, makrokozmetik dünyanın mikrokozmetik görüntülerinden oluştuğunu kabul eder. Ka-laçakra tantra'sında da bu bakıştan ötürü, göksel cisimler ve hareketlerini incelemeye inanılmaz bir dikkat sarf edilmiştir (Lama 2007).

Üremenin merkezine seyahat

Biyolojik açıdan ele aldığımızda, hayvanlar arasında gördüğümüz çeşitli türden üreme sistemlerinin (tek eşlilik, rasgele ilişki kurma, harem, vb) erkekler ve dişiler arasında gelişen çıkar çatışmalarının bir sonucu olduğu anlaşılır (Dawkins 2004). Her iki eşeyin bireyleri de, yaşamlarındaki toplam üremelerini en üst düzeye çıkartmak isterler. Sperm ve yumurtaların sayıları ve boyutları arasın-

daki temel farktan dolayı, erkekler genellikle rasgele ilişki kurmaya ve çocuklara bakım göstermemeye eğilimlidirler. Buna karşın dişiler “üstün erkek” ve “aile saadeti” tedbirleriyle ortaya çıkarlar. Diğer yandan, yaşlanmanın insana has bir “gelişmişlik örneği” olmasının altında yatan temel neden de “büyükanne teorisi” ile izah edilmeye çalışılmış olup, burada ebeveynlerin “maharetli çocuk” yetiştirme hayallerini desteklemek için büyükannelerin daha uzun yaşamaya zorlandıkları kabul edilmektedir.

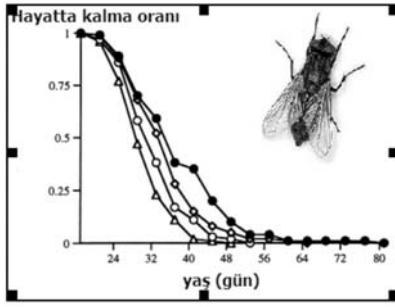


Yukarıdaki örneklerde de görüldüğü gibi, yaşamın merkezinde doğaya daha iyi bir yavru kazandırma çabası yatmaktadır. Çocuk doğanın çevresini değiştirecek, çevre de daha sağlıklı çocukların dünyaya kazandırılmasına ortam sağlayacaktır.

Yaşamın temel yasası üreme üzerine kurulmuştur

Bizim için üreme demek, çocuk doğurmak demektir. Yani, erkek ve kadın evlenirler ve kısa bir süre sonra yeni doğacak yavrularının hayalini kurmaya başlarlar. İlginç olanı, canlılar dünyasının her ferdinde yaşamın temel yasasının üreme üzerine kurulmuş olmasıdır. Hatta uzun yaşamın şifresi bile üreme içinde gizlidir. Nasıl mı?

Bu konu Reed ve Bryant (2000) adlı iki araştırmacının da ilgisini çekmiş olacak ki, aylarca sinek yavrularının peşinde koşmuşlardır. Önce, sineklerin sadece 5 gün yavrularına müsaade etmişler ama bundan sonra bir daha da üremelerine izin vermemişler. Beş gün içerisinde doğan bu yavrular ise alarak, onların da aynı şekilde en fazla 5 gün içerisinde yavru yapmalarına izin vermişler. Yavruladıktan sonra hayvanlar yaşamlarına devam etmişler. Böylece yavrulama yaşını iyice erkene almış oldular. Neticede



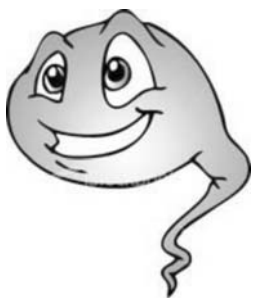
Karasineklerde, eğer yavrulama yaşı erkene kaydırılırsa, ileriki nesillerde biriken zararlı mutasyonlar, hayvanların ömürlerinin kısalmasına neden olur.

görüldü ki, ne kadar erken yavru yaparlarsa sineklerin ömürleri de o kadar kısalmakta! Araştırmacılar bunu, daha önce üremeye engel olacak diye savaş verdikleri zararlı mutasyonların, erkenden yavru yapıp, üremeden sonraya kaldıkları için önemsenmeyerek biriktikleri ve sonuçta erken yaşlanmaya neden oldukları yorumunu yapmaktalar. Bir başka ifadeyle, erken doğuran hayvanlarda, yaşam da kısalmaktadır.

Tam tersi, yine aynı hayvan grubunda yapılan bir başka çalışmada, üreme yaşı geciktirildikçe, ömrün uzadığı, yavru sayısının azaldığı ve de strese karşı direncin arttığı dikkat çekmiş. Bilim adamları, vücudun tüm olanaklarının uzun yaşamak için kullanıldığını, yavru yapmakla uğraşmadığını, bunun da nedeninin erkenden ölmeyip, uzun süre yaşayacaklarının garanti olduğunun anlaşılması bağlamaktalar. Peki, insanda durum nasıl? İlginçtir, insanda da durum değişmiyor. İngiltere’de yapılan bir çalışmada, çevresel ve genetik faktörlerdeki değişkenliği minimuma indirmek için soylu ailelerin soy-ağaçları incelendiğinde, 60’ından daha uzun yaşayan ailelerde çocuk sayısının anlamlı derecede azalmış olduğu, hatta çocuk doğurma yaşının da çok daha ileri yaşlara ertelendiği görülmüş (Westendorp 1998; Doblhammer 2003).

Bütün bu veriler de, üreme ile uzun yaşama arasında bir kâr-zarar hesabı yapıldığını desteklemekte. Demek ki

üreme yaşam için çok önemli. Zaten üremenin hayat için kaçınılmaz bir şart olduğu açık değil mi? Yani üremesek, yavru yapmasak bir süre sonra yaşam da son bulacaktır. O halde “Yaşamak için yavru yapmalıyız” gibi garip bir sonuca varı-



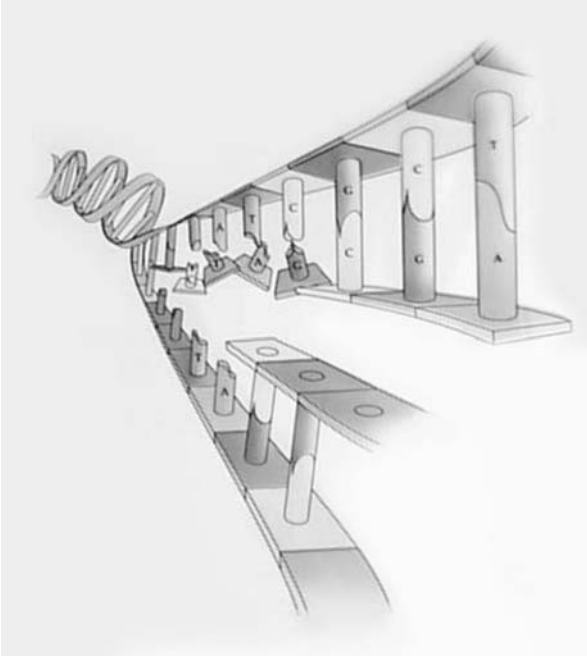
rız. Çocuğumuz doğunca biz ölmüyor muyuz? Ölüyoruz. Ne kulağımız ne gözümüz ne de kollarımız ortada kalmıyor. Ama çok dikkatli düşünürseniz, ölmekten önce bir parçamızı bankaya yatırdığımızı hatırlayabilirsiniz. Gametlerimizi! Yıllar önce, daha sağlam durumda olan bedenimizden dışarı atlayıp kaçan gametlerimizi. Adeta batan gemiden kurtulan yolcular gibi. Üstüne üstlük, bu gamet bir de kendine eş buluyor ve hatalarını onartıyor. Yardımcı uzuvlarını geliştirip bir süre de bu şekilde hayatlarını sürdürdükten sonra, yeniden bir kaçış ve yeni bir hayat daha....

Demek ki, sperm ya da oositlerimizde hiç ara vermesizin yaşamaya devam ediyoruz. Hayatta kalabilmek için işin tek zahmetli yanı, genetik materyalin önce kendini eşleyip, daha sonra ikiye bölünmesi. Tüm canlı hücrelerinde karşılaştığımız durum. Kromozomlar önce ortamda bulunan maddeleri toplayıp, kendilerinin tıpa tıp bir benzerini yapar ve hemen arkasından da ikiye bölünürler. Böylelikle bir iken iki hücreye çıkmış olurlar. Mitozda da mayozda da hep aynı yasa geçerli. Önce bir kromozom iplikçığı, kendisinin tamamen aynısı yeni bir iplikçik yapar. Daha sonra iki iplikten her biri birinde kalacak şekilde iki hücreye bölünür. Hücrelerden biri biraz daha işlem gördükten sonra kendini gamet halinde gizlerken, diğer hücre bu gametin gelişmesi ve korunması için didinir durur. Her ne olursa olsun, mekanizma hep aynı. Hepsinde de kromozom iplikçikleri kendilerinin bir benzerini yapmak için, ortamda var olan bazı nesnelere seçip alır ve kendine bağlar. Örneğin adenin bazının timin bazını bulup kendine bağlaması; ya da kromozom iplikçığındeki bir karbon atomunun, 2 adet oksijen atomu bulup, kendine bağlaması gibi.

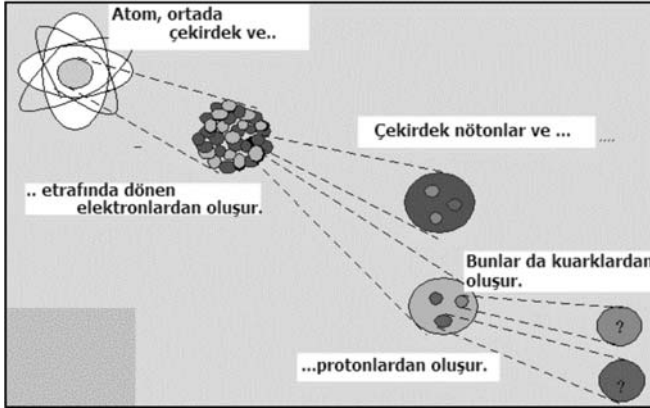
İnsan da çoğalır, maddenin en küçük yapıtaşları da!

Üremek, kalıtsal mirasını naklettiği yeni bir yavru yaparak, çoğalmak demektir. Önce DNA sarmalı ikiye ayrılacak, sonra her bir parçası, eksilen molekülleri bünyesine katarak yeni bir DNA iplikçığı oluşturacak. Sonuçta da, iki tane yeni hücre ortaya çıkacak. Atomik düzeyden olaya baktığımızda ise olay, DNA’yı oluşturan atomların önce birbirinden ayrılması, arkasından da diğer atomlarla birleşmesidir. Yani, ayrılan ve yeniden birleşen paçacıklar sadece ve sadece atomlardır. Diğer bir ifadeyle, atomları yapan elektronlardır.

Üremeyi sağlayan “Boz-Yap” olayı, aslında atom altı

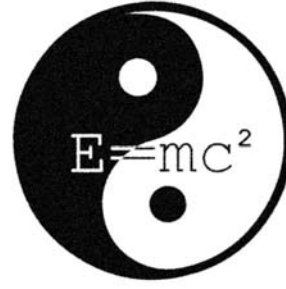


parçacıklarının yapılarından gelen bir özelliktir. Çünkü bu parçacıklar da sürekli olarak birbirlerinden ayrılır, hemen arkasından da tekrar birleşirler. Atomun çekirdeğindeki bir protonu yapan 3 kuark birbirinden ayrılıp, yeniden birleşerek nötronu oluşturabilir. Tersi de olabilir. Sonuçta, kay-



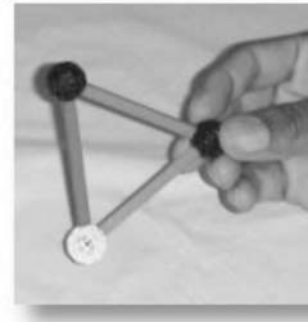
bolan ya da artan proton sayısına göre, elektronlarla arasındaki denge de değişerek, atomun yükü değişir. Yükü değişen atom da artık başka bir atomla çift oluşturacaktır. Bunun sonucunda molekülün yapısı değişecek, molekülün oluşturduğu dokuların ve organların fonksiyonları değişecek, kısacası bedensel ve düşünsel yapısıyla farklı bir canlı ortaya çıkacaktır. Her kademede bir bölünme/ayrılma ve arkasından da daha iyi koşullarda birleşme söz konusudur. Aşağıda göreceğimiz gibi sadece biz değil, atomlar da, hatta evren bile "üremekte". İşte doğanın kanunu bu: sürekli hareket, sürekli değişim.

Değişimin yakıtı enerjidir. Ama evrendeki toplam



enerji hiçbir zaman değişmez. Sadece oradan oraya aktarılır. Enerji yoğunlaştığı zaman parçacıklar ortaya çıkar. Einstein'ın dediği gibi: $E=mc^2$, bunun anlamı "madde enerjidir". Enerji sabit miktarda olduğuna göre, madde miktarı da sabit olmalıdır. Şekil sürekli olarak değişse bile, malzeme sabittir. Ne eksilir, ne de artar.

Gerçekten de evrendeki tüm atomların çekirdeklerindeki proton ve nötronların toplam sayıları sabittir, değiş-

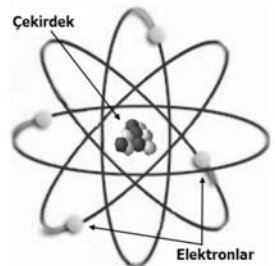


Atomun çekirdeğinde bulunan bir proton, 3 adet kuarkın birleşmesinden meydana gelir.

mez. Nötronların sayısı protonların sayısının %20'sidir. Bu oran başlangıçtan beri aynen korunmakta. Işığı oluşturan fotonların sayıları da sabittir: metreküpde bir milyar foton! Bu durumda üreme de, sabit enerjinin sadece biçim değiştiğidir. Tersten okursak, ölüm de bir bakıma şekil değiştirmedir,

yokolma değil! Birbirlerine birleştiren enerjinin eksilmesi sonucu atomların birbirinden ayrılıp, başka atomlarla eşleşmesi. Bir bakıma hücre çoğalmasında tarif ettiğimiz atomlar arasında yeni arkadaşlıkların kurulması olayı. Ama önceki şekil değiştiği için, biz orijinal bileşiği yokolmuş kabul ediyoruz. Oysa bilmeliyiz ki, bir şekil kaybolduysa da, yeni bir şekil ortaya çıkmakta. Mevcut duyularımızla yeni "doğan" şekli belki bugün göremiyoruz, ama duyu aygıtımızı ayarlayabilirsek, belki de yokolma sonrası ortaya çıkan yeni "yavruyu" algılayabiliriz. Kim bilir? Ölüyoruz derken, belki de doğuyoruz!...

Kısacası olay hep aynı: bir parçacık yanına bir başka parçacık daha alıp, kararlılığını yani güvenliğini artırıyor. Aynen fertilizasyon sonrasında başlayan, sperm kromozomunun oosit kromozomu ile beraberliğinde



Atomun ince yapısı.

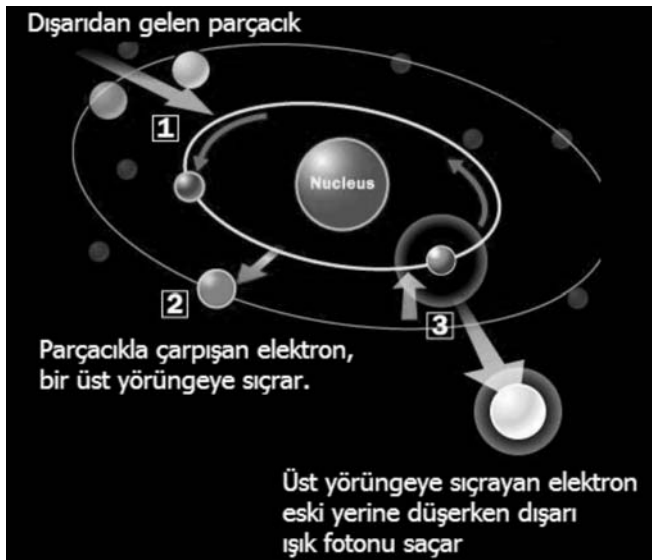
olduğu gibi. Aynen dış yörüngesinde 4 adet elektron bulunmasından rahatsız olan bir karbon atomunun, yanına 2 adet oksijenin 4 elektronunu daha alıp, yörünge elektronlarını 8'e tamamlamasında bulunduğu huzur gibi.

Her ne kadar çoğalma, DNA molekülünün ikiye bölünmesiyle gerçekleşmekteyse de, aslında bölünen sadece molekülün bütünlüğüdür. Oysa molekülü oluşturan atomlar bölünmemekte, oldukları gibi kalmakta. Sadece bir atomla olan bağlantısını sonlandırıp, bir diğer atomla bağ yapmakta. Demek ki ortada atomların birleşme ve ayrışmaları söz konusu. Atom ne bölünüyor ne de çoğalıyor; yalnızca eş değiştiriyor. Bu durumda bizim "üreme" kavramımızı biraz farklı yorumlamamız gerekir. Üreme; yoktan yeni bir hücrenin ortaya çıkması değil, mevcut yapıtaşlarının değişik kombinasyonlar yapmasıdır. Bir şekilden bir başka şekle bürünmesi.

HAYAT ARKADAŞLIĞI EVRENSEL BİR YASADIR

Her parçacık bir diğer parçacıkla hayat arkadaşlığı kurar

Kadınla erkek, sperm ile oosit, karbonla oksijen, elektron ile foton, proton ile nötron, aşağı kuark ile yukarı kuark, kırmızı gluon ile mavi gluon, vd. hep hayat arkadaşlığı kurarak huzuru bulmuş nesnelere. Hayat arkadaşlığı, önceki yaşam tarzımızda hiç kuşkusuz birazcık değişiklikler yapmamıza neden olur. Örneğin güneşin bilardo oynarken, bu alışkanlığımızı ayda bire indirgemek gibi. Ya da geniş espri anlayışımızı daha kontrollü bir ifade tarzına çevirmemiz gibi. Aslında arkadaşlık, günlük alışkanlıklarımızdan biraz fedakârlık demektir. Bu durum elimizde olan bir şey değildir. Yapımızda vardır. Nasıl mı?



Bakın, elektronun arkadaşı fotondur. Her elektron beraberinde mutlaka foton taşır. Fotonu olmayan bir elektron bulamayız. Dolayısıyla, ölçtüğümüz, bilebildiğimiz elektron, gerçek elektrondan çok farklıdır. Çünkü, çıplak bir elektronu görebilmek ya da ölçebilmek için mutlaka üzerine bir fotonun çarpıp, buradan yansıyarak gözümüz retinasında bir sinyal oluşturması gerekir. Tam foton çarptığında ise bu elektron fotonu absorbe eder, yani yapısına katar ve bir yandan yeni elektronlar ve pozitronlar (pozitif yüklü elektron) saçarken diğer yandan da sıçrayarak yer değiştirir. Bir elektron varken, bir sürü başka parçacık ortaya çıktı! Neticede gözlemeye çalıştığımız elektronumuzun hem kütlesi hem de yeri değişir. Bir de başka parçacıklar ortaya çıktı. Ortaya çıkan bu parçacıklar ve yer değişiklikleri ise, orijinal ortamı bambaşka biçime soktu.

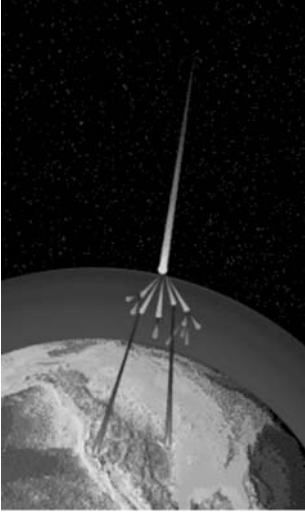
Şimdi düşünelim: "Bir cisim elektronlardan meydana geldiğine göre, biz de gerçek elektronu göremeyeceğimize göre, gerçek hayatta üzerine fotonların çarpması sayesinde gördüğümüz bir cismin, aslında bambaşka bir şekilde olması gerektiği" çıkarımını yapabiliriz. Sakın gördüğümüz elma, arkamızı döndüğümüzde bir fil olmasın! Ünlü bir fizikçi yakarıyor: "Sırtımı döndüğümde arkamda nelelerin olup bittiğini bilmeyi çok isterdim!" Yalan dünya diye boşuna söylenmemiş!

Tuhaf parçacıkların birleşme ve ayrılmaları

Aslında dünyadaki maddenin yapıtaşları her ne kadar proton, nötron ve elektronsa da, uzaydan sürekli olarak başka parçacıklar da üzerimize yağmaktadır. Örneğin uzayda pion ve muon adı verilen parçacıklar bulunur. Bunlarda da kuark olarak tanıdığımız maddenin en küçük yapıtaşları ile ikili gruplar halinde "hayat arkadaşlıkları" edinmişlerdir. Uzaydan gelen bu parçacıklar, dünyamızdaki proton ya da nötronlar ile çarpıştıklarında, önce ayrışıp arkasından da yeni parçacıklarla birleşerek sigma, omega, lambda, kaon, eta isimli yeni "yavrular" ortaya çıkarırlar (kaon ve eta 2'şer kuarktan oluşmuş meson tipinde baryonlardır. Geri kalan diğerleri ise 3 kuarktan oluşmuş baryon tipi fermiyonlardır).

Higgs parçacıklarının arkadaşlığı

Boşluktan nasıl maddenin meydana gelebileceği, teorik olarak izah edilmeye çalışılmaktadır. Burada en kuvvet-



Uzaydan gelen kozmik ışınların içinde pion ve muon gibi küçük atomaltı parçacıklar vardır. Sürekli bunlarla bombardıman edilirdir. Bunlar aslında elektrondur, ama 200 kez daha ağırdır. Yani elektrondan tek farkları kütleleridir. Kısa sürede diğer parçacıklarla çarpışıp, başka parçacıklar yaparlar. Bu sırada elektron da açığa çıkar. <http://www2.slac.stanford.edu/vvc/cosmicrays/cratmos.html>

parçacıkları arasından geçerken elektronun hareketi de zorlaşır. İşte bu nedenden dolayı elektron bir kütle kazanır. Yani tartabilsek, bir ağırlığı olduğunu görürüz.

Higgs bozonlarının arkadaşlığı zamk gibidir. Bu bozonlar bir zamk gibi diğer parçacıklara yapışarak, onlara kütle kazandırır. Çünkü yapışma sonucunda o parçacığın potansiyel enerjisi artar. Enerji ise kütle demek. Yapışma ne kadar güçlüyse, kütle de o ölçüde büyük olur. Yani, tüm parçacıklara kütle ya da ağırlık kazandıran şey, Higgs bozonlarıdır (Karakale 2006). İşte, stabil durum kazanmak için, partiküller arası birleşmeye bir diğer örnek.

Pion ve muonlar, kendi aralarında çarpışmalarla ortaya çıkabilecekleri gibi, saniyenin milyon ya da milyarda biri gibi bir kısa sürede kendiliğinden de bozunabilirler ve bozduklarında elektron, nötrino ve proton gibi, artık daha fazla parçalanamayacakları parçacıklara dönüşebilmektedirler. Ancak bu dönüşümlerde, orijinal parçacıkların yükleri veya enerjileri ile çarpışma sonrası ortaya çıkan parçacıkların yükleri veya enerjileri toplamı daime eşittir. Bir yük ve enerji korunumu yasası söz konusudur.

li aday, Higgs bozonu olarak tanımlanan, küçük partiküllerdir. Maddeyi madde olarak algılamamızı sağlarlar.

Uzay boş değildir. Stephen Hawking'e göre "boş uzay bile edimsiz parçacıklarla ve karşıt parçacıklarla doludur". Bildiğimiz makroskobik ya da mikroskobik tüm parçacıkları uzaydan çıkardığımızı düşünelim. Böyle boş bir uzaya bir parçacık koysak, parçacık hemen kütle kazanır, yani bir ağırlığı olur. Ona bu ağırlığı veren dost, Higgs bozonudur. Uzay, Higgs adı verilen küçücük parçacıklarla doludur. Diğer parçacıklar ise bu alan içerisinde yer alırlar. Örneğin elektron, böyle bir alan içerisinde hareket etmektedir. Higgs

Sanal arkadaşlıklar

Günümüzde sanal internet ortamında gelişen hayat arkadaşlıklarını sık duyar olduk. Ama böyle birliktelikler, istisnalar olsa da genelde kısa sürmektedir. Kuantum dünyasında da benzer sanal arkadaşlıklar vardır.

Uzayın tamamı sürekli olarak maddeleşen, ayrılan ve tekrar bir araya gelen ve birbirlerini yok eden "sanal parçacıklar" ile doludur. Bu parçacıklar hiçlikten ortaya çıkar, birbirleriyle çarpışır ve yok olurlar. Örneğin bir elektronun



Ünlü fizik profesörü Dr. Brian Cox, cisimlerin nasıl madde gibi algılanabileceklerini ilginç bir örnekle izah etmiştir. O'na göre içi boş sandığımız uzay aslında Higgs bozonları adı verilen, kütleli parçacıklarla doludur. Gözle görülmezler. Aslında varlıkları bile kanıtlanmış değildir. Resimde görüldüğü gibi, bir balo verildiğini düşünelim. Balodaki insanların çoğu, bu şahsın etrafını çevreler. Şahıs da bu kalabalık arasında ilerlemekte zorlanır. Bir güç sarfeder. İşte, bu şahıs bir güç hisseder, yani etrafında toplananlarla birlikte adeta ağırlık kazanır. Tartsak, bilmem kaç kilogram gelir. Yani artık bir ağırlığı, kütlesi vardır. Aynen bildiğimiz cisimler gibi. Cox, baloya katılanları Higgs bozonları, meşhur şahıs ise bizim parçacık olarak algıladığımız madde partikülleri olarak görmekte.

<http://www.ethanzuckerman.com/blog/2008/02/29/zed2008-bringing-the-forces-together/>

etrafında sanal fotonlar belirir. Elektron bu fotonu soğururken geri teper ve neticede enerji düzeyi de bir miktar kayar. Eğer bu sanal foton, ortama, sanal fotonun yaratılmak için ortamdan ödünç aldığı enerji verilirse, gerçek foton haline gelir ve ışık olarak etkisini gösterir. Aksi durumda, yok olur gider. Ama yok olup giderken de, elektronu bir miktar geri teptirir. Aynen sanal arkadaşlıkların istenmeyen dedikodular neticesi eşleri yaralaması gibi. Diğer yandan bir protonun etrafında da sanal mezonlar (pion, eta, kaon) bulunabilir. Bunlar yeterli enerji verilirse, gerçek

parçacık haline gelip, ortama saçılabilirler (Karakale 2006). Bir engel ile karşılaşmadıkları sürece de varlıklarını devam ettirebilirler.

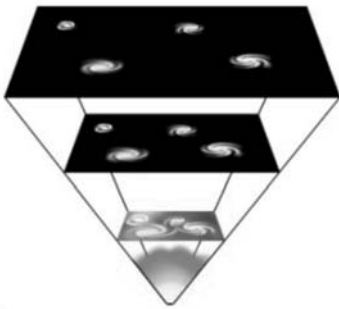
Benzer çıkarımla, üremenin olması da yakın arkadaşlıkları gerektirir. Önce kadın ile erkek bir araya gelir. Bunun sayesinde de sperm ve oosit birbirine yakınlaşmış olur. Daha ayrıntılı incelediğimizde, bu görünümün altında, genetik malzemelerin bir araya gelme telaşlarının yattığı anlaşılır. Daha da detaya girersek, atom-altı parçacıkların yakınlaşması söz konusudur. Elektron-elektron çekimi gibi.

Aslında atom-altı parçacıkların bir araya gelme serüveni bundan 14 milyar yıl önce başlamıştır. Yani, bizim üreme diye üzerinde çalıştığımız konu aslında çok çok eskiye dayanan, başlangıcında birleşme-bozunmadan ibaret olan bir faaliyetin günümüze kalmış mirasıdır. Şimdi filmi başa saralım ve üremenin ilk doğum günlerine uzanalım.

TEMEL PARÇACIKLAR ARASINDA KUVVET TAŞIYICILARI

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

Üremenin başlangıcına seyahat



Büyük Patlama

Zaman ve mekan bundan tam 14 milyar yıl önce başladı. Yani, daha öncesi yoktu. Evren, o zamanlarda bir atomun içine sığacak kadar küçük bir hacim içerisinde sıkışmış haldeydi. İşte evrenin, sıfır hacimli "singuler"

bir noktadan çok yüksek sıcaklıklarda enerji püskürmesi şeklinde başlayıp, sonrasında bu enerjinin yoğunlaşip maddeye dönüşerek gök cisimlerinin oluşmasına büyük patlama modeli, diğer namıyla Big Bang adı verilir.

Bu meşhur patlama aklımızın zorlukla kabullenebileceği kadar kısa bir zaman içinde gerçekleşmiştir: tam 10^{43} sn! İşte daha bu kadar kısa süre içerisindeyken, milyarlarca yıl sonra çözümlenmeye uğraştığımız üreme işi de hazırlıklarını tamamlamıştı. Nasıl mı? Bunun cevabı "Kuvvetlerin Büyük Birleşme Kuramı" içinde yatar.

Maddenin en küçük yapıtaşları, atomu oluşturan parçacıklardır. Hep söylenildiği gibi, parçacıklar bir araya gelir ve maddeyi oluşturur. İyi de, bu parçacıkları bir arada tutan şey nedir? İşte maddeyi ve neticede evreni oluşturan en küçük yapıtaşlarını birbirine bağlayan şey "4 adet kuvvettir". Bu gün gerek bizler gerekse dünya ya da Mars, bir bütün halinde karşımızda duruyorsa, bunu bu 4 temel kuvvete borçluyuz. İşte, zamanın başlangıcında bu 4 temel kuvvet birleşmiş haldeydi.

Kuvvetler güçlü, zayıf, elektromanyetik, kütle çekimsel kuvvetler olarak adlandırılırlar. Her birinin görevi ayrıdır. Atomun çekirdeğinin şekillenmesi güçlü kuvvetle, atomun dış yapısı elektromanyetik kuvvetle, makroskopik dünyanın şekillenmesi kütle çekimi ile, çekirdek içinde proton/nötron dengesinin bozulması ile ortaya çıkan denge bozukluğunun ayarlanması ise zayıf kuvvetlerle olur.

Ama büyük patlamanın ilk saniyelerinde enerji ve ısı o kadar fazlaydı ki, bu kuvvetler tek bir potada erimiş gibi, tek vücut halindeydiler. Özellikleri henüz hissedilmiyordu.



Günümüz evreninin şekillenmesi

Örneğin evren ilk oluştuğunda sıcaklık 10^{32} derece gibi inanılmaz bir rakamdı. Henüz ne olduklarını tam anlayamadığımız Higgs bozonları adı verilen bir enerji denizi şeklindeydi. Bu denizin içinde ışık vardı, yani ışınımı yapan fotonlar. Ama başında da dediğimiz gibi, evren tek bir noktadan enerjinin, yani ısının etrafa yayılmasıyla başladı. Yani genişledi, genişledikçe de sıcaklık saniyenin 100

000'de biri kadar sürede 10 trilyon dereceye düştü. Isının düşmesiyle, Higgs denizinde yoğunlaşma noktaları başladı. Yoğunlaşma noktaları, Higgs bozonlarıyla çevrelenince kütle kazandı, yani bildiğimiz en küçük atom-altı parçacıklar olan kuarklar ve elektron gibi leptonlar oluştu.

Anlayacağınız, daha ilk saniyelerde ortamda sadece fotonlar, kuarklar, elektronlar ve bunların karşıt parçacıkları ile nötrinolar vardı. Henüz bir araya gelip de maddeyi yapmamışlardı.

İşte, sıcaklık milyarlar mertebesinde dereceye düştüğü zaman ise, kuarkların etrafında gluonlar adı verilen kuvvet taşıyıcıları meydana geldi. Gluonlar sayesinde güçlü çekirdek kuvveti gelişti ve kuarkları bir araya toplayarak proton ve nötronları oluşturdu. Artık serbestçe etrafta dolaşan atom çekirdekleri var olmuşlardı. Şimdi evren proton, nötron, nötrino, elektron ve fotondan oluşan kozmik bir karışım haline gelmişti. Yani, bir birleşme söz konusuydu. İlk birleşmeler başlamıştı. Bu birleşmelerin nedeni, kuarklar gibi atom-altı ilk madde parçacıklarının daha "huzurlu" bir duruma geçme çabaları olmuştur. Aynen, DNA'yı yapan adenin molekülünün, timin molekülü ile birleşerek huzur bulması gibi. Taaa o zamanlarda maddesel parçacıklar birleşerek stabil duruma geçebileceklerini "kavramış" gibi görünüyorlar. O zamandan günümüze değişen bir şey yok: parçacıklar birleşmek için uğraşırlar! 3 kuark uğraşıp birleşerek bir protonu yapar. Adenin timin ile, guanin de sitozin ile birleşip DNA'yı yapar. İki nukleik asit zincirinin birleşip DNA'yı, spermın oositle birleşip zigotu, kadının erkek ile birleşip çocuğu yapması gibi. Ya da bazı aminoasitlerin diğer aminoasitlerle birleşip protein zincirlerini, bunların da dokuları oluşturmaları gibi.

Isı 32 milyon °C'ye geldi. Bu dönemde ilk atom çekirdekleri bir protondan (p) ibaret hidrojeni. Sıcaklık 31 milyon °C olunca, güçlü kuvvetin tesiriyle çekirdek sentezi başlayabildi. Arkasından helyum (p+p+n veya p+p+n+n), deteryum (p+n), trityum (p+n+n) ve lityum (p+p+p+n+n+n+n) olmuştur. Bu çekirdekler bu sıcaklıkta elektronları kendilerine bağlayamazlar, yani atomu yapamazlardı (Yalçın 2008).

3 dakika ile 300 000 yıl arasında evrende sadece atom çekirdekleri ve elektronlar vardı ve bunlar da yoğun bir ışınım alanı içerisinde serbestçe yüzmekteydiler. Daha sonra ısı 3000 dereceye düştüğünde, elektron ilk defa protonla birleşebildi ve ilk atom ile birlikte ilk madde, yani nötr hidrojen atomu meydana gelmişti. Işınım bitmiş, madde baş-

Evrenimizin yaratıldığı andaki sıcaklığı 10^{32} °C idi. Çok yüksek sıcaklıklarda enerji maddesel formda bulunamaz. Buzun sıcaklık arttıkça su ve nihayet buhara dönüşmesi gibi. Evren genişleyip soğudukça, enerji de maddesel forma geçerek evreni oluşturmuştur. Enerji açığa çıkıp genişledikçe soğumuş, soğudukça da hidrojen, oksijen, karbon gibi yaşamı oluşturan moleküller ortaya çıkmıştır. Eğer evren genişleyip soğumasa, canlılık da oluşamayacaktı! Bunu ODTÜ Fizik Bölümünden Prof. Cengiz Yalçın (2008) güzel bir örnekle açıklar. Bir araba lastiği düşünün. Şişirirken elimizi üzerine koyarsak, sıcaklığın arttığını hissederiz. Bu sıcaklığı veren, içeri pompalanan moleküller arttıkça, lastiğin çeperine çarpan molekül sayısının da artışıdır. Yani, küçük bir hacim içinde enerji depolandıkça, sıcaklığının artışıdır. Aynen tekil hacim içindeki çok yüksek enerjinin, çok yüksek sıcaklık oluşturması gibi. Şimdi lastiğin sibobunu açalım, aynen büyük patlamada olduğu gibi. Enerji dışarı çıkar, evren genişler. Bu sırada sıcaklığın da azaldığını hissederiz. İşte evren de genişlerken sıcaklık düşmüştür.

Evrenimiz bir balon gibi genişlemekte (dış bükey geometriye uyarak), kütsel yoğunluğu azalmakta, sıcaklığı düşmekte, homojen simetrik yapısı ise değişmemektedir. Çünkü evrenin genişlemesi balonun şişirilmesi gibidir. Balonun yüzeyinde galaksiler bulunur. Balon şiştikçe galaksiler arasındaki mesafe de artar. Ama galaksiler hareket etmezler, sadece aralarındaki mesafe artar. Galaksiler genişlemez. Aynen evren genişlerken dünyadaki kıtaların büyüklüğünün artmaması gibi.

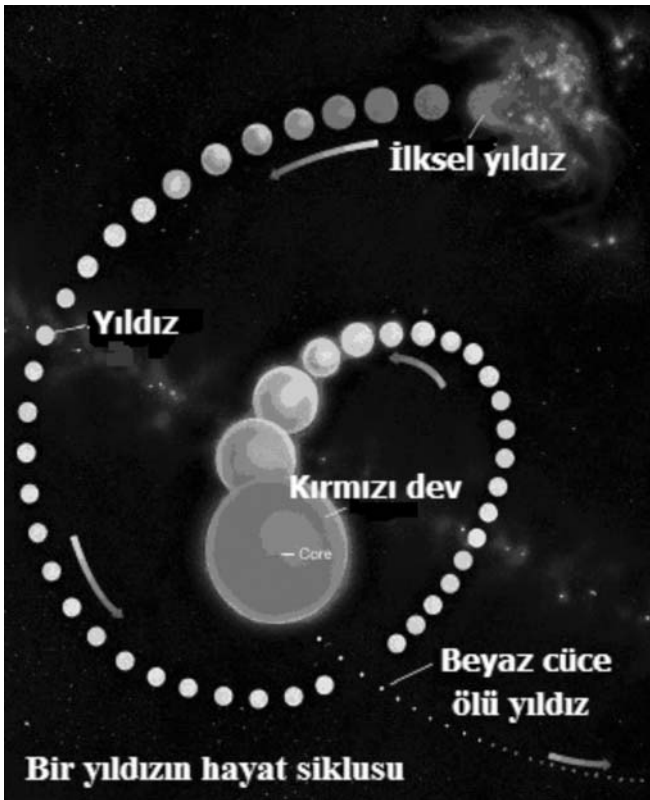


lamıştı. Hawking (2006) bu olayı "elektronlar ve protonlar aralarındaki elektromanyetik çekimle başa çıkabilecek enerjiye artık sahip olmadıklarında, atomları oluşturmak üzere birleşmeye başlarlar" şeklinde tarif eder. Aynen, "iki sevgilinin

aşklarına karşı koyacak kuvvetlerini kaybettiklerinde, sperm ve oositlerinin birleşmeleri" gibi!...

Nötr maddenin, yani hidrojenin yer yer yoğunlaşması ve çekimsel alanın etkisiyle de gökadalardan meydana geldi. Bizim gökadamız samanyoludur. Gökadaların içinde yıldızlar oluşur. Merkezinden 30 bin ışık yılı uzaklıkta bizim yıldızımız olan güneşe ait güneş sistemimiz yer alır. Merkez etrafında bir turunu 200 milyon yılda tamamlar. Bu güne kadar 100 tur atmış olmalı. Samanyolunda sürekli yıldızlar doğar ve ölür. Aynı insan gibi: doğum, yaşlanma ve ölüm!

En başta, yaşamın ortaya çıkması için hidrojenin var olması gerektiği gerçeğini kavramalıyız. Bir diğer ifadeyle, başlangıçta hidrojen ortaya çıktığı için, bu günkü dünyamız şekillendi. Hidrojenin ortaya çıkması ise, protonların nötronlardan daha hafif olmasına borçludur. Böylelikle protonlar kendiliğinden nötronlara parçalanamadılar. Elektronların dağılmadan protonun etrafında dolanmaları ise, protonların elektronlardan 2000 kat daha ağır olması sonucu gerçekleşmiştir. Canlının yapıtaşı olan DNA molekülü, işte bu gerçeklik sayesinde vardır!



Yıldızların ana maddeleri gaz ve tozlardır. Gazın büyük kısmı hidrojendir. Yoğunluğu az olan bulutlarda hidrojen atomu varken, daha soğuk ve yoğun bulutlarda hidrojen molekül halindedir. Yıldızların merkezindeki ısı yaklaşık 27,000-70,000 derece arasındadır. Güneşin 5-10 katı kütleye sahip olduklarında kırmızı dev evresine ulaşırlar. Bu sırada merkezindeki hidrojen yanarak, helyuma dönüşür. Dikkat edilirse olayın, hidrojen atomunun çekirdeğindeki bir protonun, diğer bir protonla birleşerek, ortaya helyum isimli bir "yavrunun" çıkmasına benzediği anlaşılır. Yani yine bir birleşme söz konusu. Neticede iki protona ve bir nötrona sahip helyum ortaya çıkıyor: hidrojen helyumu doğuruyor! Bunun da hemen arkasından proton ve nötronlar yüksek enerjinin yakıcı tesirinden kurtulup huzur

bulmak için ayrışıp, yeni kümelenmeler yaparak, Karbonu, daha sonra Karbon ve Oksijenin yanmasıyla da Neonu, Neon'dan Magnezyumu, Magnezyumdan da Silikonu oluşturuyorlar. Azot ve sonra Demir meydana gelir.

Yıldızın çapı güneşin 100 katına çıktığında çok kuvvetli yıldız rüzgârları meydana gelir ve iç kısımdaki C, O, N, Mg ve Fe gibi ağır elementler konveksiyonla yüzeye taşınıp, arkasından uzaya fırlatılırlar. Neticede uzay, işte bu yıldız kaynaklı maddeler içindeki elementlerce zenginleşir.

Sıra demirin yanmasına gelince, yıldız çok fazla enerji harcar. Neticede soğumaya başlar. Biyolojik enerjinin tükenmesinde, beden de soğumaya başlar. Bu sırada yıldızın iç kısmı hızla çökerken, sıcak bir plazma gibi olan dış kısmı ise yıldızdan koparak uzaya dağılır (dev patlama, süpernova). İçindeki tüm iyonlar da Fe, Cu, Strontiyum, Ag, Pb ve Ur'a dönüşeceklerdir. Bizim güneşimizin %71'i Hidrojen, %27'si Helyum, %2'si ise periyodik tablodaki diğer elementlerdir. Bir süpernovada, yıldızın yaşamının sonuna doğru üretilmiş olan ağır elementler, galaksiye döner ve sonraki nesil yıldızlar için hammadde sağlar (Hawking 2006).

Neticede, büyük patlamayı takiben 100 milyon sene sonra ilk yıldızlar, galaksiler ve diğer gök cisimleri meydana gelmişlerdir. Büyük kütleli elementler, yıldızların iç kısımlarında sentezlenmeye başladı ve buradan saçılarak kozmik gazları yaptı. Bu kozmik gaz da diğer yıldız ve galaksilerin ana çekirdeğini oluşturdu. Bu çekirdekten de yeni gök cisimleri, yıldızlar oluştu. Benzer şekilde güneş sistemimiz 5 milyar yıl önce oluşmuştur. 15 milyar yıl sonra ise günümüzde algıladığımız evren yerleşmiştir.



Ölüm tehdidi altında üreme telaşına düşmüş bir Tenebrio molitor.

Ölüm tehdidi altında üreme telaşına düşmüş bir Tenebrio molitor.

Benzer durum biyolojik yönden canlılar için de aynıdır. Yaşamlarının sonu yaklaştığı zaman derhal gametlerini etrafa saçarak, hiç olmazsa onları kurtarmaya uğraşırlar. Ölmekte olan yıldızların etrafa yeni yavru yıldızlar oluşturmak üzere tohumlarını saçmaları gibi! Tenebrio molitor türü böcekler üzerinde gözlemlenen bu davranış biçimi, yaşamsal tehditler karşısında canlıların ölmeden önce yavru

Maddeyi oluşturan küçücük parçacıkları bir arada tutan kuvvetlerden 2 tanesini, elektromanyetik kuvvet ve güçlü kuvveti biraz daha açalım.

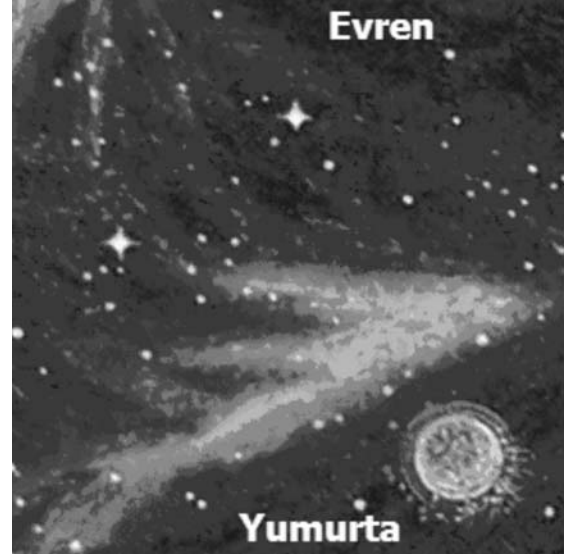
i) Bir kalem düşünelim. Katı bir cisim. Elle sıkıca kavrayabiliyoruz. Oysa kalem, birbirinden çok mesafeli birkaç kuantum parçacığından, elektrondan oluşmuş, bunların da birbirine fotonların oluşturduğu elektromanyetik kuvvetler ağı ile bağlandığı bir kafes şeklinde, büyük kısmı boş bir uzay parçasıdır. Oysa biz kalemi, katı bir cisim olarak ve süregelen olarak hissediyoruz. Bu nasıl oluyor?

Kalemi tuttuğumuzda aslında bir şey tutmuyoruz. İşin altı üstü, parmağımızın ucu ve kalemdaki elektron bulutları arasındaki etkileşimdir. Bu etkileşimi yapan ise, elektronlara çarpan fotonların oluşturduğu elektromanyetik kuvvettir. Kalemi görmemizde de aynı mekanizma işler. Yine, kaleminizdeki gözlerimize atomların elektronları arasında fotonlar aracılığıyla kurulan bir etkileşim söz konusudur. Duyularımızın beyne taşınması sinir liflerinden elektrik darbeleri şeklinde olur. Bu süreçteki tüm kimyasal tepkimeler, eninde sonunda elektronlar arasındaki foton alış-verişine dayanır. Yani, elektromanyetizmanın kuantum yasaları geçerlidir (Gribin 2008).

Atom, elektron ya da foton dediğimiz şeyleri duyularımızla algılayamayız. Sadece bazı araçlarla yapısını çıkarsadığımız varlıklardır. Daha doğrusu atom, gerçekliğin kuramsal bir modelidir. Kendi içinde tutarlı bir hikâyenin parçalarıdır.

ii) Bu gün kabul ettiğimiz standart gerçeklik modeli, dünyayı esas itibarıyla 4 tür parçacık ve 4 tür de kuvvetten inşa edilmiş olarak görür. Elektron ve nötrinosu birinci kuşak leptonlar; proton ve nötronunu oluşturanlar ise birinci kuşak yukarı ve aşağı kuarklardır. 2 yukarı ve 1 aşağı kuark, 4 temel kuvvetten biri tarafından bir arada tutularak protonu; 2 aşağı ve 1 yukarı kuark da, yine aynı 4 temel kuvvetten biri tarafından bir arada tutularak nötronu yapar. Yukarı kuarklar, elektronun elektrik yükünün 2/3'üne eşit pozitif yük, aşağı kuarklar ise yine elektronun yükünün 1/3'üne eşit negatif yük taşırlar. Sonuçta nötronun yükü = $2/3 - 1/3 - 1/3 = 0$ (nötr); protonun yükü = $2/3 + 2/3 - 1/3 = +1$ birimdir. Kuarkları bir arada tutup, proton ve nötronu; proton ve nötronları da bir arada tutan güçlü kuvvettir.

yapmak üzere dişilerine daha fazla yaklaştıklarını ortaya koymuştur (Sadd 2006). Gerçekten de bunlar, bağırsıklık sistemleri bozulup da ölüme yaklaştıklarını anlayınca, derhal feromon salgılarını artırarak dişisini kendine çekerler. Böylelikle kalıtsal tohumlarını yeni yaşamlar oluşturmak üzere etrafa saçabileceklerdir. İşte doğa, üremenin evrenselliğini gerek makroevrende gerekse mikroevrende ne kadar da güzel uygulamakta!



Bir yıldız doğuyor,
Taze bir yaşamın ilk belirtisi.
Bir yumurta dölleniyor,
Biten bir yaşamın ilk belirtisi.

Kaynaklar:

1. Lightman A. Yıldızların Zamanı. TÜBİTAK Yayınları, Ankara, 2000.
2. Lama D. Atomun içindeki evren. Alfa Ltd. İstanbul, 2007.
3. Dawkins R. Gen Bencildir. TÜBİTAK Yayınları, Ankara, 2004.
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. Karakale R. Atomun İçinde. Kuantumdan Kuarka Doğa, Biz ve Bilgimiz. Güncel Yayıncılık, İstanbul, 2006.
8. Yalçın C. Evren ve Yaratılış, Arkadaş Yayınları. Ankara, 2008.
9. Sadd B, et al. Modulation of sexual signalling by immune challenged male mealworm beetles (*Tenebrio molitor*, L.): evidence for terminal investment and dishonesty. *J Evol Biol*. 19, 321, 2006.
10. Gribin J. Schrödinger'in yavru kedileri. Metis, İstanbul 2008.
11. Hawking S. Zamanın daha kısa tarihi. Doğan Kitap, İstanbul 2006.

Resimler:

<http://universeadventure.org/fundamentals/images/model-bigbang.jpg>
http://creoleindc.typepad.com/rantings_of_a_creole_prin/images/grandmother.jpg
<http://xbox4nappyrash.blogspot.com/2008/03/spencer.html>
<http://www.dkimages.com/discover/previews/916/35010890.JPG>
<http://unclear2nuclear.com/images/proton.jpg>
<http://prototypes.pbwiki.com/f/atom2.gif>
<http://plus.maths.org/latestnews/may-aug07/prebigbang/bigbang.jpg>
<http://www.neranza.com/Neranza.com%20Details.htm>
http://lh4.ggpht.com/_jFNohTkIXnA/SDcuEIUKnbl/AAAAAAAABYm/hUAJ0hO6GHw/evolution.jpg

GUYSB raporlarında sizin de yazılarımızın yer almasını istiyorsanız, lütfen www.androloji.org.tr/guvsbg sitesi üzerinden iletişim yollarını kullanarak yazınız. Kendi derlemeleriniz olabileceği gibi, ilginç konularda kısa tercüme de gönderebilirsiniz.

Leydig hücreli testis tümörlerinde elektif testis koruyucu cerrahinin uzun dönem takipleri: Tek merkezli deneyim

Giannarini G, Mogorovich A et al.
J Urol 2007; 178: 872-876

Testisin Leydig hücreli tümörleri oldukça nadir (testiküler tümörlerin %1-3) görülmektedir. Leydig hücreli tümörler genellikle benign davranış sergilemelerine rağmen, günümüzde halen tavsiye edilen standart tedavi yöntemi radikal orşiektomidir. Son yıllarda intraoperatif frozen inceleme ile birlikte testis koruyucu cerrahi denenebilir ve sınırlı serilerde iyi sonuçlar bildirilmektedir. Bu çalışmada elektif testis koruyucu cerrahi yapılan Leydig hücreli testis tümörlü olgu serisi retrospektif olarak incelenmiş ve uzun dönem sonuçları verilmiştir.

Kasım 1990 ve Aralık 2005 tarihleri arasında testis koruyucu cerrahi yapılan Leydig hücre tümörlü 17 olgunun preoperatif değerlendirilmesi fizik bakı, germ hücreli tümörler için serum belirteçleri (AFP, Beta HCG, LDH), skrotal ultrasonografi, abdominal tomografi, akciğer grafisi ve klinik olarak gerekli görülürse (infertil ve jinekomastili hastalarda) hormonal profili içermiştir. Testis koruyucu cerrahi inguinal yaklaşımla ve spermatik kord klemplenecek gerçekleştirilmiş ve Leydig hücreli tümör varlığı intraoperatif frozen incelemeyle ortaya konulmuştur. İzlemeler ilk iki yıl altı ayda bir, sonra yıllık olarak fizik bakı, skrotal ultrasonografi, abdominal tomografi ve akciğer grafisi ile yapılmış, tümör rekürrensi ve sağkalım hesaplanmıştır.

Ortalama yaşı 41.6 (28-55) yıl olan olguların 5

(%29.4)'i primer infertilite, 4 (%23.5)'ü jinekomasti ve 2 (%11.8)'si palpe edilebilir skrotal kitle yakınması ile başvurmuştu. Altı (%35.3) olguda ise tümör skrotal ultrasonografide rastlantısal olarak saptanmıştır. Olguların tümünde lezyon tek taraflı olup yalnızca iki tanesinde palpe edilebilmiştir. Dokuz olgunun hormonal incelemesi normaldir. Ortalama tümör çapı 13.4 (5-31) mm bulunmuş ve Leydig hücreli tümör varlığı patolojik incelemeyle doğrulanmıştır. Ortalama 91 (12-192) ay izlemden sonra bütün olgular yaşamaktadır, hiçbir olguda lokal rekürrens ve uzak metastaz saptanmamıştır.

Sınırlı sayıda Leydig hücre tümörlü hastada yapılan bu çalışma, intraoperatif frozen incelemeyle birlikte yapılan testis koruyucu cerrahinin, radikal orşiektomiye alternatif olabileceği izlenimini vermektedir. Leydig hücreli testis tümörlerinde frozen incelemeyle birlikte yapılan testis koruyucu cerrahinin uzun dönem onkolojik sonuçları mükkemeldir. Özellikle infertil ve genç hasta grubunda testis parenkimi korunarak hem fertilitate hem de fiziksel görünüm avantajı sağlanabilir.

Çeviri:

Dr. Yakup Bostancı, Prof. Dr. Ramazan Aşçı
Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi. Üroloji AD

İnsan spermatozoidlerindeki mayotik rekombinasyon ile sperm anöploidisi arasındaki ilişki

Sun F, Mikhaail-Philips M., Oliver-Bonet M, Ko E, Rademaker A, Turek P and Martin RH
Human Reproduction Vol.23(8): 1691 – 1697, 2008

Mayotik profaz safhasındaki homolog kromozomların onarım ve rekombinasyonu haploid gametlerdeki kromozom segregasyonu ve formasyonunun temellerini oluşturur. Mayoz sırasında kromozom segregasyonunda oluşacak hata genetik hasarlı oosit veya sperm oluşumuyla sonuçlanır. Eğer bu gametler fertilizasyona katılabilirlerse; gebelik kaybı, mental gerilik ve gelişimsel anomaliler ile kendisini gösterebilecek anöploid embriyo ortaya çıkabilir (Lamb ve Hassold, 2004). Mayotik rekombinasyon ile anöploidisi arasındaki ilişki model organizmalar üzerinde gösterilmiştir (Koehler ve ark., 1996; Yuan ve ark., 2000; Molnar ve ark., 2001). Son yıllarda ise yapılan linkage analiz çalışmaları ile aynı ilişkinin insanlarda da önemi vurgulanmıştır. Yapılan bir çalışmada rekombinasyon frekansı unizomik spermelerde (23,X veya 23,Y) %38,3 iken anöploid spermelerde bu oran %25,3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada yazarlar spesifik kromozomlar üzerindeki mayotik rekombinasyon frekansı ile aynı kişideki aynı kromozomlardaki sperm anöploidisi frekansı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır.

Kontrasepsiyon amaçlı vazektomi uygulanan, ancak daha sonra tekrar çocuk sahibi olmak isteyen 6 erkek hastanın vazektomi dönüşüm cerrahisi sırasında alınan testis dokusunu pakiten evresindeki spermatozoidlerin mayotik analizleri (sinaptonemal kompleks ve rekombinasyon alanlarını 'MLH1' görüntülenmesi için) immünohistokimya teknikleri kullanılarak incelenmiştir. Her bir mayotik kromozom sentromer spesifik multikolor floresan in situ hibridizasyon (FISH) kullanılarak saptanmış ve MLH1 sinyallerinin sayısı her bir kromozom için kayıt edilmiştir. Cerrahi

sonrası 2–26 ay sonra elde edilen ejakulat sperm örnekleri kromozom 1, 9, 13, 21, X ve Y'ye yönelik anöploidisi frekanslarının analizi için FISH kullanılarak incelenmiştir.

Yapılan çalışmada incelenen herhangi bir kromozomda mayotik rekombinasyon frekansı ile sperm anöploidisi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde rekombinasyonsuz bivalent kromozom frekansı ile sperm anöploidisi frekansı arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yirmibirinci kromozomun diğer otozomal kromozomlara göre daha yüksek rekombinasyonsuz bivalent kromozom frekansına sahip olduğu ve seks kromozomlarının diğer tüm kromozomlardan daha fazla bivalent kromozom frekansına sahip olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışma ile mayotik rekombinasyon frekansı ile sperm anöploidisi frekansı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. İlk kez vazektomi sonrası 5–9. yıllarda sperm anöploidisi frekansında artış olmadığı gösterilmiştir. Kromozomal anormallikler embriyoların implantasyon ve gelişim bozukluklarının en önemli nedenlerindedir. Yapılan çalışmalarda anöploidisi oranlarının %5 ve altında olduğu durumlarda ICSI yapılmasını aksi takdirde genetik danışmanlık ve preimplant genetik tanının gerekliliği vurgulanmaktadır. Klinik pratikte de önem arzeden infertilite ve anöploidisi bulmacasında parçalar yerini buldukça tedaviye yeri de anlam kazanacaktır. Bulmacanın her bir parçasının yeri için ise yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Dr. Raşit Altıntaş, Doç. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Obstrüktif azospermide tedavi seçenekleri için karar analizi

R. Lee, P.S. Li, M. Goldstein, C. Tanrikut, G. Schattman and P.N. Schlegel
Human Reprod. Vol 23(9), 2043-2049, 2008.

İnfertilite halen çiftlerin %15' ini etkilemekte ve 20 yıl içinde bu oranın artması beklenmektedir. İnfertilite %50 oranında erkek faktörlerine bağlıdır. Vazektomi sonrası gelişen obstrüktif azospermide tedavi seçenekleri vazektomi geri dönüşümünü, mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonunu veya perkütan testiküler sperm ekstraksiyonu ve IVF/ICSI kombinasyonunu kapsamaktadır. Sadece birkaç çalışma sistematik ve özenli bir şekilde erkek infertilitesi tedavisinin maliyetini araştırmıştır. Daha kesin bir ifade ile, kimse erkek infertilite tedavi maliyetinin zaman ile birlikte nasıl bir gelişim gösterdiğini araştırmamıştır: gelişim gösterdi mi, kötüleşti mi yoksa aynı mı kaldı? Obstrüktif azospermide üremeye yardımcı tekniklerin (ÜYT) ekonomiye etkisinin zaman içinde değişimini araştırmaya ve karşılaştırmaya çalışılmış, karar analitik modellerini populasyon tabanlı veriler ile kombine ederek ÜYT tedavilerinin maliyet uygunlukları değerlendirilmiştir.

Tedavinin simülasyonu için bir karar analitik modeli oluşturulmuş ve oluşabilecek sonuçlar literatürden ve Yardımcı Üreme Teknolojileri Derneği kayıtlarından türetilmiştir. IVF prosedürü maliyetleri Amerika 2005 verilerine göre 5 en yoğun IVF merkezi baz alınarak hazırlanmıştır: Boston IVF, Boston, MA; Shady Groove Fertilite ve Üreme Bilimi Merkezi, Rockville, MD; New Jersey Üreme Sağlığı Derneği, Morristown, NJ; Huntington Üreme Merkezi, Pasadena, CA ve Cornell Üniversitesi Weill Tıp Fakültesi Üreme Sağlığı ve İnfertilite Merkezi, New York, NY. Komplikasyonların, üreme kaybının ve çoklu gebeliklerin indirekt maliyetleri de dikkate alınmıştır. IVF'e bağlı maternal risklere ovaryen hiperstimülasyon sendromu, pelvik hemoraji, enfeksiyon, serebrovasküler olay (SVO), miyokard enfarktüsü ve muhtemel over kanseri dahil edilmiştir. Ciddi maternal komplikasyonların oluşma oranı %0.2 ve minör komplikasyonların oluşma oranı %5 olarak tahmin edilmiştir. Erkek girişimlerine bağlı komplikasyonlara kanama, enfeksiyon, testiküler atrofi ve anesteziye bağlı riskler da-

hil edilmiştir. Tedavi maliyeti %1 oranında komplikasyon gelişeceği düşünülerek hesaplanmış ve MESA ve TESE'de skrotal eksplorasyon ve hidroselektomi / hematoma boşaltma maliyetleri ile 7 günlük bir iş kaybı da buna eklenmiştir. Karar modelinde, her dalın sonucu canlı transfer başına düşen maliyet olarak temsil edilmiştir ve bu maliyet özgül daldaki her sonucun kümülatif maliyetleri hesaplanıp o daldaki canlı transfer sayısına bölünerek oluşturulmuştur. Model sağlamlığını ve eşik değerlerini değerlendirmek için hassasiyet analizleri gerçekleştirilmiştir.

Vazektomi geri dönüşümü Mikroepididimal sperm aspirasyonu (MESA) ve Testiküler sperm ekstraksiyonuna (TESE) oranla tüm olası durumlarda daha uygun maliyetli olarak saptanmıştır. Vazektomi geri dönüşümü 1999 yılında, MESA ve TESE'nin çok üstünde bir maliyet uygunluğu göstermiş (\$19633'a karşı sırasıyla \$45637 ve \$48055, 2005 yılında karşılığı ise \$25321'a karşı \$58858 ve \$61977). İki bin beş yılında ise vazektomi geri dönüşümü (\$20903) TESE (\$54797) ve MESA (\$56 861) ile kıyasla halen en uygun maliyetli tedavi olarak kalmıştır. Tüm tedavilerin maliyet uygunluğu enflasyon ile birlikte gelişim göstermesine rağmen rölatif maliyet uygunluğu ise zaman ile değişim göstermemiştir..

ÜYT efektif bir şekilde erkek infertilitesini tedavi etme yeteneğimizi açıkça genişletmiştir. Ancak, infertil çiftlerdeki artışın oluşturduğu ortamda, kişiye özel tedavinin ve topluma kamu politikası uygulamasının mevcut olduğu yüksek maliyetli bir teknolojiyi temsil etmektedir. İndirekt maliyetlerin hesaba katılması, diğer erkek infertilitesi konulu sistemik çalışmalarla analizlerindeki en büyük farklılığı oluşturmaktadır. İndirekt maliyetler geleneksel olarak hesaplanması güç olmaları nedeniyle ÜYT ile ilişkili maliyet uygunluk analizlerinin dışında bırakılmışlardır. İndirekt maliyetler de göz önüne alındığında, obstrüktif azospermi tedavisinde vazektomi geri dönüşümü, TESE ve MESA ile kıyaslandığında daha ucuz maliyetli uygun bir yaklaşım-

dır. Ancak karar modelleri ÜYT ile gebe kalınan bir çocukta oluşacak ek maliyetleri hesaba katmamıştır; daha yüksek kromozom anomali riski, prematürite ve düşük doğum ağırlığı ÜYT sonrası çocuklarda daha yüksek oranda gözlenebilmektedir. Bu problemlerin oluşturacağı maliyetler bu analizde dikkate alınmamıştır. Model maternal yaşın fekundite üzerindeki kompleks etkisini de incelememiştir.

Vazektomi sonrası gelişen obstrüktif azospermide tedavi seçenekleri vazektomi geri dönüşümünü, MESA ya da TESE ile IVF/ICSI kombinasyonunu kapsamakta ise de, çalışma göstermiştir ki vazektomi geri dönüşümü MESA ve TESE'ye oranla tüm olası durumlarda daha uygun maliyetli bir tedavi yaklaşımıdır. Geleneksel olarak hesaplan-

ması güç olmaları nedeniyle ÜYT ile ilişkili maliyet uygunluk analizlerinin dışında bırakılan indirekt maliyetlerin hesaba katılması, diğer erkek infertilitesi konulu sistemik çalışmalar ile analiz arasındaki en büyük farklılığı oluşturmaktadır. Bir maliyet uygunluğu analizi olarak, "Kim ÜYT erişimine sahip bırakılmalıdır" sorusu hitap edilmemiştir. Toplum kaynakları ne oranda diğer potansiyel hayat kurtarıcı ve uzatıcı teknolojilerin yanısıra ÜYT konusunda yardımcı olmalıdır? Bu konuda yapılacak diğer çalışmalar bu cevapsız soruları da dahil etmelidir.

Çeviri:

Dr. Gürkan Çoban, Doç. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Doç. Dr. Selahittin Çayan



Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Doç. Dr. Selahittin Çayan, 10.07.1968 tarihinde Mersin’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Mersin’de tamamladıktan sonra yüksek öğrenim için 1985’te İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi’ne girerek 1991’de “Tıp doktoru” ünvanı aldı. Tıpta Uzmanlık Sınavı sonrası yine aynı üniversitenin Üroloji Anabilim Dalında Üroloji ihtisasına başlayarak 1997 yılında “Üroloji Uzmanı” oldu. Daha sonra 1997-1998 tarihlerinde Ardahan Asker Hastanesinde askerlik hizmetini uzman doktor olarak tamamladıktan sonra 1998 yılında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne Yardımcı doçent olarak başladı. Aralık 1999-Ocak 2001 tarihleri arasında 13 ay boyunca Amerika Birleşik Devletleri, San Francisco şehrinde bulunan “California Üniversitesi San Francisco Tıp Okulu” Üroloji bölümünde “Androloji ve Kadın Ürolojisi” alanlarında klinik ve deneysel çalışmalarda bulundu. Bir Nisan 2003 tarihinde “Doçent” ünvanı-

na sahip oldu. Halen, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi olarak Androloji alanında klinik ve deneysel çalışmalarına devam etmektedir.

SCI kapsamında uluslar arası bilimsel hakemli dergilerde basılan 58 makale ve bu çalışmalara yapılmış 300’ün üzerinde bilimsel atfın yanında, yine uluslar arası bilimsel kongrelerde sunulan ve bildiri kitabında basılan 60 adet bildirisi bulunmaktadır.

Türk Androloji Derneği yönetim kurulu üyeliği görevini 2001 yılından beri sürdürmektedir. Ayrıca Türk Üroloji Derneği, Avrupa Üroloji Derneği, Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği, Avrupa Seksüel Tıp Derneğinin aktif üyesidir. Avrupa Seksüel Tıp Derneği “ESSM” nin resmi yayın organı olan “ESSM Today” dergisinin yardımcı editörlüğü görevini 2008 yılının başından itibaren yapmaktadır.

Türkiye üreme sağlığı programı, cinsel sağlık üreme sağlığı mezuniyet öncesi eğitim projesi, İstanbul Üniversitesi Bakırköy Sağlık Yüksekokulu deneyimleri

Prof. Dr. Hacer Karanisoğlu, Yard. Doç. Dr. Saadet Yazıcı, Öğr. Gör. Gaye Gündüz, Öğr. Gör. Neriman Zengin
İstanbul Üniversitesi Bakırköy Sağlık Yüksekokulu Öğretim Elemanları

Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Hizmet Öncesi Eğitim Kapasitesinin Güçlendirilmesi Projesi Türkiye Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı (CSÜS) Programının bir alt projesidir. Türkiye Avrupa Delegasyonu'nun "Avrupa Birliği (AB) tarafından desteklenen fonlar programı, Türkiye 2003-2004" kılavuzuna göre, CSÜS'ün geniş amacı "Türk nüfusunun ve özellikle kadınların cinsel ve üreme sağlığı statüsünü geliştirmek"tir. Bu projenin genel amacı "Türkiye'deki üniversitelerin tıp fakülteleri, ebelik ve hemşirelik yüksekokullarında verilen mezuniyet öncesi CSÜS eğitiminin güçlendirilmesine katkıda bulunmak ve CSÜS eğitimini ülke koşulları göz önünde bulundurularak Avrupa Birliği mevzuatları ile uyumlu hale getirmektir. Projenin temel amacı; hekim, hemşire ve ebelerin Sağlık Bakanlığı'nın öncelikli olarak belirlediği Güvenli Annelik; Doğurganlığın Düzenlenmesi; Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar (HIV/AIDS); Adolesan ve Gençlerde Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı alanlarında üniversitelerde mezuniyet öncesi bilgi ve becerilerini -yaparak öğrenme eğitim yöntemi- ile kazandırılmasına katkıda bulunarak bakanlığın hizmet içi eğitim programlarının finans, iş gücü, zaman ve sürdürülebilirlik açısından yükünü azaltmaktır. Bu amaçla seçim kriterlerine uyan üç pilot üniversite (İstanbul Üniversitesi, Mersin Üniversitesi ve Erciyes Üniversitesi) proje kapsamına alınmıştır (1).

Okulların seçim kriterleri

1. Projeye katılmada gönüllülük
2. Tıp, hemşirelik ve ebelik okullarının bir arada olması, uyum ve işbirliği
3. Kadın-Doğum, Pediatri ve Halk Sağlığı bölümlerinin uyum ve işbirliği
4. Okul ve bölümlerinin ebelik okuluna teşvik ve desteği
5. Türkiye CSÜS sorunlarına ve TÜSP'ye duyarlılık
6. Öğretim üyesi sayısı (özellikle klinik uygulama ve ileri

eğitime alınabilmede yeterli sayı)

7. Öğrenci sayısı, mezun sayısı
8. Uygulamalı eğitim yeri, kütüphane olanakları, bilişim teknolojisi (bilgisayar – internet olanakları, sistem kullanımı)
9. Bakanlıkla işbirliği isteği, daha önce bakanlık CSÜS eğitim programlarına katılım
10. TDE için ulaşım, konaklama ve birlikte çalışma olanakları (1).

İ. Ü. Bakırköy Sağlık Yüksekokulu deneyimleri

İstanbul Üniversitesi Bakırköy Sağlık Yüksekokulu (İÜBSYO), hemşirelik ve ebelik bölümünden oluşmaktadır. Toplam 24 öğretim elemanı (7 öğretim üyesi) ve toplam 520 öğrencisi bulunmaktadır. Okulda eğitim öğretim faaliyetlerinin yürütüldüğü her derslikte projeksiyon, her öğretim elemanına ait internete bağlı bilgisayar ve yazıcı bulunmaktadır. Bilgisayar laboratuvarında öğrencilerin kullanımına açık internete bağlı 20 adet bilgisayar vardır.

Türkiye Üreme Sağlığı Programı CSUS Mezuniyet Öncesi Eğitim Projesinin okulumuza çok önemli katkıları olmuştur. Proje kapsamında okulda yaptığımız çalışmalar;

♦ **Ortak dil kullanımı:** İÜBSYO'ndan 12 öğretim elemanı İstanbul'da düzenlenen 3 hafta süreli ileri eğitim becerileri kursu, kurs programı hazırlama ve müfredat hazırlama eğitimini almışlardır. Daha sonra bu eğitim tüm öğretim elemanlarına okulda hazırlanan 3 günlük kurs programı ile aktarılmış ve ortak dil kullanımı sağlanmıştır.

♦ Öğretim planları gözden geçirildi:

- Seçimlik ders olarak da Cinsel Sağlık Üreme Sağlığı dersi müfredata eklendi. Tüm 3. sınıf öğrencileri dersi almakta ve derste tüm interaktif eğitim teknikleri kullanılmaktadır.

- Müfredat programı entegre edildi. Entegre müfredatta CSUS ile ilgili konulara ayrılan süre;

∞ **Ebelik bölümünde;** 1.sınıf: 28 saat, 2.sınıf: 146.5 saat, 3.sınıf: 117 saat, 4.sınıf: 38.5 saat olmak üzere toplam 330 saattir.

♦ **Hemşirelik bölümünde;** 1. sınıf 23 saat, 2. sınıf 40 saat, 3. sınıf 70 saat, 4. sınıf 30 saat olmak üzere toplam 163 saattir.

♦ **Bireysel çalışma saatleri planlandı:** Avrupa Kredi Transfer Sistemi (ECTS) doğrultusunda müfredata konan bireysel çalışma saatlerinin programı yapılmıştır. Her dersin öğretim elemanı o saatlerle ilgili danışmanlık yapmaktadır.

♦ **Staj karnelerinde CSUS ile ilgili değişiklik yapıldı:** Ebelik bölümü öğrencilerin eğitimleri süresince doldurduğu staj karnelerinde değişiklik yapılmıştır.

∞ **Soru analizi yapıldı:**

- 2006-2007 eğitim-öğretim yılı sınavlarının soru analizi yapılmış, ayrıcalık ve zorluk indeksleri hesaplanmıştır. Sonuçlara göre sorular üzerinde gerekli düzeltmeler yapılmıştır. Her sınavdan sonra soru analizi yapılmaya devam edilecektir.

- İlerleme testi yapılabilmesi için soru bankası oluşturulmaya başlanmıştır.

♦ **Koordinasyon Komitesi (Cocom) ve İzleme Değerlendirme Komitesi kuruldu:** 12-13 Ekim 2006 tarihinde Mersin'de yapılan toplantıdan sonra; okulumuzun Cocom ve İzleme Değerlendirme Komitesi oluşturulmuştur. Komite periyodik aralıklarla izleme ve değerlendirme faaliyetlerine devam etmektedir.

♦ **Beceri laboratuvarı oluşturuldu:** Beceri laboratuvarı oluşturulmuştur. Eğitim materyallerinin proje tarafından okulumuza gönderilmesi ile laboratuvarımız gelişmiş ve derslerde aktif olarak kullanılmaktadır.

♦ **Akran eğitimi uygulandı:** Hemşirelikte öğretim derisi alan 4. Sınıf öğrencilerinden 18 öğrenciye koçluk eğitimi verilmiş ve Meslek Esasları dersinin laboratuvar uygulamalarında görevlendirilmişlerdir. Her öğretim elemanına 6 akran, 1 akrana 3 öğrenci düşecek şekilde planlama yapılmıştır.

Akran Öğrenci Seçim Kriterleri;

1. Alttan dersi olmayan,

2. Meslek Esasları, Cerrahi ve İç Hastalıkları dersinin uygulama notu 70'in üzerinde olan,
3. Öğrenim Rehberleri doğrultusunda Akran Eğitimi verilen ve rehberlerin nasıl kullanıldığı konusunda bilgilendirilen,
4. Programa katılmaya istekli olan 18 öğrenci öğrenci akran eğitimi programına alınmışlardır.
5. Meslek Esasları Öğretim Elemanları akranları kendi grubundaki 1. sınıf öğrencileri ile tanıştırmışlardır.
6. Her gruptaki akranların değerlendirilmesi gruptaki öğretim elemanları tarafından yapılmıştır.

♦ **Fokus grup çalışması yapıldı:** İzlem ve değerlendirme ekibi tarafından yapılmıştır.

1. Akranlarla yapılan fokus grup görüşmesi:

27.06.2007 tarihinde 11:30-12:30 saatleri arasında yapılan görüşme sonucunda Akranlar ;

- ♦ Fiziksel ortamın yeterli olduğunu,
- ♦ Olumlu grup atmosferi geliştiğini,
- ♦ Akran-öğrenci-öğretim elemanı arasında olumlu iletişim kurulduğunu,
- ♦ İnteraktif eğitim tekniklerini, öğrenim ve değerlendirme rehberlerini etkin biçimde kullandıklarını,
- ♦ Öğrenim ve değerlendirme rehberlerinin dersten önce dağıtılmasını ve akranlarla uygulama yapıldıktan sonra derste öğrencilere sunulmasının daha etkin olabileceğini,
- ♦ Otonomi kazandıklarını, eleştirel bakış performanslarını ve eğitici yönlerinin geliştiren bir program olduğunu,
- ♦ Ders yüklerinin artmadığını,
- ♦ Klinik alanda ve gelecek yıllarda da uygulanması gerektiğini belirtmişlerdir.

2- Doğurganlığın Düzenlenmesi Dersi alan öğrencilerle yapılan fokus grup görüşmesi:

Ebelik Bölümü 2. Sınıfından 11 öğrenci ile 24.01.2007 tarihinde, 12:30-13:50 saatleri arasında yapılan görüşme sonucunda Öğrenciler;

- Ders konularının içeriğini yeterli bulduklarını, dersin dönem başında açıklanan amaç ve hedeflerine ulaşıldığını,
- Eğitimi tarafından interaktif eğitim yöntemleri hakkında bilgilendiklerini ve bu teknikleri sunularında kullandıklarını, öğrenirken eğlendiklerini, konunun amaç ve öğrenim hedeflerini belirleyebildiklerini,

- Ders hazırlarken ilk deneyimleri olduğu için senaryo yazımında zorlandıklarını, klinikteki vakalarını rol-playlerde kullandıklarını, en iyi olma yarışı içine girdiklerini,
- Doğurganlığın düzenlenmesi dersini aldıktan sonra,
 - Önce kendileri için en uygun yöntemi düşündüklerini,
 - En yakınlarındaki bireylerden (yurtta arkadaş, evde aile) başlayarak danışmanlık yaptıklarını,
 - Bu konuları artık rahatlıkla konuşabildiklerini ve danışmanlık verebildiklerini,
- Grup çalışmaları sayesinde sınıf içi iletişimin arttığını, arkadaşları ile daha yakından tanışma ve çalışma fırsatı bulduklarını,
- Isınma egzersizlerini ders arasında yapmanın daha etkili olduğunu belirttiler ve
- Tüm derslerin böyle işlenmesini önerdiler.
- **Derslerde interaktif eğitim yöntemleri uygulanmaya başlandı:** Dersler interaktif eğitim teknikleri kullanılarak işlenmekte, ancak sınıfların kalabalık olması nedeniyle ısınma egzersizlerinde güçlük yaşanmaktadır.
- **Öğrenci zaman çizelgesi uygulandı:** Öğrencilere 1 hafta süresince ders ve sosyal faaliyetlerine ayırdıkları zamanı kayıt edecekleri formlar dağıtılmıştır. Öğrencilerin daha çok sosyal faaliyetlere zaman ayırdığı gözlenmiş ve formlar değerlendirilmemiştir.
- **Öğrenci ve öğretim elemanlarına CS/ÜS müfredat entegrasyonu ile ilgili anket uygulandı:** Öğrencilerin %62,5'ine ve öğretim elemanlarının tümüne anket uygulanmıştır.

Öğrencilere uygulanan anket sonucunda;

- Entegrasyonu uygun bulan öğrenci %68.3
- Entegrasyon programı sonucunda ders yüküm artma-

dı %48

- CS/US konularına ayrılan süre yeterli %44
- Davranışlarında olumlu değişiklik oldu %33,4
- Ders işlenişinde farklılıklar oluştu %37.5
- Klinik uygulama öncesi beceri eğitimine yeterli süre ayrıldı %28
- Öğretim elemanlarının koçluğu yeterliydi %39
- Klinik uygulamaya çıkmadan önce beceride usta oldum %38

Öğretim elemanlarına uygulanan anket sonucunda;

- Entegrasyonu uygun bulan %95.2
- Entegrasyonu uygulayan %95.2
- İnteraktif eğitim yöntemlerini kullanan %90.5
- Derse hazırlanma süresi artan %76.2
- CS/US konularına ayrılan süreyi yeterli bulan %95.2
- Öğrenim ve değerlendirme rehberlerini etkin kullanan %52,4
- Öğretim elemanları; sınıfların kalabalık olması nedeni ile müfredatin uygulanmasında güçlük yaşandığını ifade etmektedirler.
- **Stratejik planlama yapıldı:**
- Bu plan yapılırken öğretim planları ve soru analizleri göz önüne alınmıştır.
- Ebelik bölümü 4. Sınıf öğrencilerine Sağlık Müdürlüğü Eğitim Şubesi tarafından 6-8 Haziran 2007 tarihinde "Yenidoğan Canlandırma Kursu" yapılmıştır. Öğrencilerimiz yeni doğan canlandırma kursu sertifikası olarak mezun olmuşlardır. Daha sonraki eğitim öğretim yıllarında kurs programı uygulanmaya devam edecektir.
- **İşbirliği ve Öneriler;** Gelecekte projenin ülke genelinde yaygınlaştırılması için işbirliği için İÜBSYO olarak işbirliğine hazırız. Yapılan çalışmalar projenin web sayfasında duyurulmaya devam edecektir.

Kaynaklar:

1. Türkiye Üreme Sağlığı Programı Cinsel Sağlık Üreme Sağlığı Mezuniyet Öncesi Eğitim Projesi. www.tuspmoe.gen.tr

Histerektomi sonrası psikososyal uyum

Arş. Gör. Güliz Onat Bayram

İstanbul Üniversitesi Bakırköy Sağlık Yüksek Okulu

GİRİŞ

Histerektomi, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sezaryenden sonra, ikinci en sık uygulanan major cerrahi operasyondur (1). ABD'de yılda yaklaşık 650.000 histerektomi yapılmaktadır. İngiltere'de ise her hafta 1000'in üzerinde histerektomi yapılmaktadır (2). Türkiye genelinde yapılan toplam histerektomi sayısı ile ilgili bilgiye ulaşamamıştır. Ancak histerektominin en çok yapıldığı düşünülen hastanelerden biri olan İstanbul Üniversitesi İ-

stanbul Tıp Fakültesi'nde 2003 yılında yapılan histerektomi sayısı 290, özel bir dal hastanesi olan Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2003 yılı için bu sayı 771'dir. Bu kadar sıklıkla uygulanan histerektomi, bireyin vücut bütünlüğünü bozmanın yanı sıra bireyin üreme kapasitesi ve cinsel fonksiyonlarını da tehdit eder. Tüm büyük cerrahi operasyonlar vücut imajının farklılaşmasına neden olabilir. Fakat histerektomi, kadının beden imgesini ve dişilik hissini algılayışını değiştirebilir (3,4).

Tablo 1: Histerektomi Sonrası Psikoseksüel Uyumun Değerlendirildiği Çalışmaların Özetleri

Araştırmacı	Yöntem	Ölçme Aracı	Sonuç
Eti (1988)	N: 22 vaka, 20 Kontrol, Post-op 5-7. gün	Soru Formu	%12 Cinsel aktiviteyi bırakma
Rhodes ve ark. (1999)	n:1101, Pre-op, Post-op 6,12,18,24. aylar, Prospektif, karşılaştırmalı	Soru Formu	Disparonide azalma (%18.6'dan, %3.6'ya), cinsel ilgide azalma (%10.4'ten, %6.2'ye)
Bayram (2008)	n: 93, Pre-op, post-op 3.ay, Prospektif, karşılaştırmalı	FSFI (Female Sexual Function Index), Beck Depresyon Ölçeği	%34.3 FSFI toplam puanında azalma, Beck Depresyon Ölçek puanlarında azalma (%32.3'ten %11.8'e), depresyon düzeyi ile cinsel fonksiyonlar arasında negatif korelasyon
Dragisic&Milad (2004)	n:75, Pre-op, Post-op 6.ay, prospektif, karşılaştırmalı	Soru formu	Orgasm şiddetinde artış, disparonide azalma (%43'ten %8.1'e düşmüş)
Ayoubi ve ark (2003)	n: 170, TAH, VAH, Laporoskopik histerektomi, Retrospektif	Soru formu	Cinsel fonksiyonlarda, %60.4 değişiklik yok, %21.3 gelişme, %18 bozulma (en çok TAH grubunda)
Yeoum&Park (2005)	n:89, Post-op 3. ay	Soru formu	%68 vajinal sekresyonda azalma, %25 koitus sıklığı ve orgasm şiddetinde değişiklik
Jeng ve ark (2005)	n:78, Vajinal histerektomi, Pre-op 6 ay, post-op 6. ay, Prospektif, karşılaştırmalı	Yüzyüze görüşme ile soru formu, Analog skala	%5.1 cinsel illgide azalma, %21 orgasm sıklığında azalma
Aziz ve ark (2005)	n: 323, 217yalnızca histerektomi, 106 TAH+BSO, Pre-op, Post-op 1. yıl, karşılaştırmalı	McCoy's Sex Questinnare, Psychological Well-being Index, Kupperman's Index	Post-op iyi olma durumunda her iki grupta da artış, Mccoy's SQ ile PGWB arasında pozitif korelasyon
Kuppermann ve ark (2005)	n:135, TAH, Post-op 6.ay ve 2. yıl, Randomize, prospektif, karşılaştırmalı	Medical Outcomes, Study Sexual Problems Scale	6 ayda cinsel fonksiyonlarda iyileşme, 2. yılda cinsel fonksiyonlarda bazı problemler

Histerektominin cinsel fonksiyonlar üzerine ne derece etkili olduğu açık ve net değildir. Histerektomi olmuş kadınlar arasında cinsel disfonksiyon prevalansı, metodolojik faktörlere bağlı olarak farklılık gösterir (5). Kadınların histerektomiden sonra %10-46'sının cinsel disfonksiyon deneyimledikleri bildirilmiştir (6). Literatürde yer alan histerektomi sonrası psikoseksüel uyumun değerlendirildiği çalışma bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir. Ayoubi ve ark (2003)'nın çalışması retrospektif olduğundan, hatırlama/hafıza ile ilgili hataların olması kaçınılmazdır. Prospektif olan diğer çalışmalarda ise, değerlendirmelerin operasyondan bir kaç saat/gün önce yapılması, şikayetlerin varlığından muzdarip olan ve operasyon öncesi anksiyete yaşayan kadının verdiği cevabı etkileyecektir (7). Rhodes ve ark. (1999), Dragisic ve Milad (2004), Bayram (2008), Jeng ve ark (2005) ve Aziz ve ark.nın (2005) çalışmalarında operasyon sonrası cinsel fonksiyonlar, operasyon zamanındaki cinsel fonksiyonlar ile karşılaştırılmıştır. Oysaki operasyon zamanı cinsel fonksiyonlar; kanama, ağrı vs gibi şikayetlerden olumsuz yönde etkilenebilir. Bu çalışmaların sınırlılıklarından bir diğeri de Rhodes ve ark. (1999)'nın çalışmasında olduğu gibi, elde edilen sonuçla-

rı histerektominin tipi ve hormonal durum ile kıyaslayacak istatistiksel analizlere yer verilmemiş olmasıdır. Bir başka sınırlılık, Eti (1988) dışındaki araştırmacıların, tasarımlarında kontrol grubu kullanmamış olmalarıdır. Eti (1988) ise çalışmasında, yalnızca operasyondan sonraki cinsel fonksiyonları değerlendirmiştir. Kuppermann ve ark (2005), Aziz ve ark (2005) ve Bayram (2008)'in dışındaki araştırmacılar, psikoseksüel durumun değerlendirilmesinde kendilerinin hazırlamış olduğu soru formlarını kullanmışlardır. Objektif tanı metodlarının kullanımının sınırlı oluşu ve cinselliğin subjektif yönünün belirlenememesi nedeniyle günümüzde pek çok tanılama aracı olarak ölçekler geliştirilmiştir. Bu formlar cinselliğin istek, uyarılma, orgazm, doyum fazları ile koitus sırasındaki ağrıyı sorgulamakta olup, objektif olarak tanılamada kullanılmaktadır (15-18). Tablo 2'de cinsel fonksiyonların değerlendirilmesinde Female Sexual Function Index, McCoy's Sex Questionnaire, Sexual Problems Scale gibi geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış ölçekler ve bu ölçeklerle ilgili bilgilere yer verilmiştir. Bu ölçeklerin uygulanışı kolay ve masrafsızdır. Bu nedenle cinsel fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan tanılama araçlarıdır (15-18). His-

Tablo 2: Cinsel Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Kullanılabilecek Ölçekler

İsim	Ölçülen Parametreler	Madde Sayısı	Güvenirlilik
The Sexual adjustment Questionnaire (Waterhouse&Metcalf 1986)	Operasyon ya da kanserin cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri	37 Likert	Pearson's Güvenirlilik Ortalama Değeri =0.6721
The Sexual Behaviours Questionnaire (Wilmoth 1993)	İletişim, cinsel tepki, ilişkinin kalitesi, teknikler, vücut skarları, mastürbasyon	49 Likert	Alpha = 0.94
Sexual Functioning after Gynecological Illness Scale (Bransfield ve ark. 1984)	Cinsel istek, partnerin varlığı, hastalık ve korkuları, doyum, sıklık, orgazm, lubrikasyon	30 Likert	Sperman-Brown split half reliability = 0.80
Watt's Sexual Function Questionnaire (Watts 1982)	Uyarılma, plato, orgazm, doyum	17 Likert	Alpha = 0.89
Degoratis Sexual Functioning Inventory (Degoratis&Melisaratos 1979)	Bilgi, deneyim, tutum, semptomlar, mood, gender rol tanımı, fantezi, beden imajı ve cinsel doyum	256 Likert	Alpha = 0.6-0.96
The Sexual Activity Questionnaire (Thirleway ve ark. 1996)	Hormonal durum, cinsel inaktivasyonun nedeni, cinsel fonksiyonlar	31 madde	Alpha = 0.56-0.88
Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (Rust&Golombok 1985)	Cinsel doyum	28 Likert	Alpha = 0.94
Female Sexual Function Index (Rosen ve ark 2000)	Cinsel istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, cinsel doyum, cinsel ilişkide ağrı	19 madde	Alpha = 0.82
Women's Sexual Function (WSF) (Sanchez ve ark. 2004)	Cinsel yanıt aşaması, cinsel iletişim seviyesi	14 madde	Alpha = 0.89
The Sexual function-Vaginal changes Questionnaire (SVQ) (Jensen ve ark. 2004)	Cinsel ilgi, lubrikasyon, orgazm, disparoni, vajinal boyut, partnerin cinsel problemleri, cinsel aktivite,cinsel doyum ve beden imajı	20 madde	Alpha = 0.76-0.83

terektomi sonrası psikoseksüel uyumun değerlendirildiği kantitatif araştırmalarda kullanılan ölçeklerin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarının yapılmış olması göz önüne alınması gereken önemli bir faktördür.

Genellikle, operasyon sonrası cinsel davranışı belirleyen önemli göstergelerden biri, operasyon öncesindeki cinsel uyumdur. Operasyon öncesi tatmin edici bir cinsel ilişkisi olan kadın, operasyon sonrası dönemde böyle bir ilişkiye kaldığı yerden devam etme eğilimindedir. Operasyondan önce cinsel problemler varsa, bunlar operasyondan sonra da kesilmeyecek ve devam edecektir (2). Operasyon öncesi cinsel fonksiyonların değerlendirildiği ve operasyon sonrası fonksiyonlarla karşılaştırıldığı çalışmalar, histerektominin cinsel fonksiyonlar üzerine etkisini belirleme de oldukça değerli olan çalışmalardır. Fakat operasyon öncesindeki cinsel fonksiyonların mevcut durumu; histerektominin cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini açıklamada tek başına yeterli değildir. Çünkü cinsellik; kullanılan ilaçlar, kronik hastalıklar, hormonlar, eşler arasındaki ilişki düzeyi, toplumsal normlar gibi pek çok faktör tarafından biçimlendirilen oldukça kompleks bir kavramdır (1,2,19). Tüm bu dış etkenleri kontrol altına almak ise metodolojik açıdan imkansızdır.

Rhodes'in çalışmasında histerektomiden 6, 12, 18, 24 ay sonra cinsel fonksiyonların bir önceki zaman dilimindeki değerlendirmeye göre giderek iyileştiği bildirilmektedir (8). Bu araştırma bulgusu, histerektominin üzerinden zaman geçtikçe cinsel fonksiyonlarda da iyileşmeler olduğunu, dolayısıyla cinsel fonksiyonların operasyondan sonraki değerlendirilme zamanının çalışma bulguları arasındaki farklı sonuçları açıklamada en önemli metodolojik faktör olduğunu düşündürmektedir. Pelvik organların operasyonun etkisinden kurtulma süresinin en az 6 ay olduğu, kadınların %80'inin bu süreden sonra cinsel aktiviteye başlamayı tercih ettikleri bildirilmektedir. Bu nedenle psikoseksüel etkiler operasyondan en az 6 ay sonra değerlendirilmelidir (7). Histerektomi sonrası psikoseksüel değerlendirmelerin, operasyondan sonraki 3. ayda yapıldığı Bayram (2008) ve Yeoum (2005)'in çalışmalarında, bu dönemde histerektomi sonrası cinsel fonksiyonların olumsuz etkilendiği görülmektedir.

Cinsellik tanım olarak; cinsel doyum ve iki insanın uyum içersinde beraberliklerini kapsayan bir kavram olduğundan kadın, erkekten ayrı düşünülemez (19,21). Histerektomi sonrası psikoseksüel uyumun değerlendirildiği

Tablo 1'de yer alan çalışmaların hepsinde bu nokta gözden kaçırılmış olup, hiçbir çalışmada erkeğin cinsel fonksiyonları değerlendirilmemiştir.

Aşağıda histerektomi sonrası psikoseksüel uyumu etkileyebilecek faktörlere yer verilmiştir:

1- Yaş: Histerektomi genellikle doğurganlık çağının sonu ya da postmenapozal dönemde yapılmaktadır. Postmenapozal dönemde yaşlanma ile birlikte anatomik değişiklikler, vajina boyunda kısılma, vajinal duvarda incelme, vajinal duvar elastikiyetinde azalma, labia majorlerde küçülme, labia minörlerde incelme, klitoral hassasiyette azalma, klitoriste küçülme, perineal kas tonüsünde azalma ve daha ince orgazmik platform görülür (19,21). Bu dönemin cinsel fizyoloji üzerindeki etkileri, cinsel heyecanlanma fazı ve lubrikasyon için daha uzun zamanın gerekmesi, daha az vajinal lubrikasyon oluşması ve daha seyrek orgazm deneyimlenmesi şeklinde bildirilmektedir (22). Histerektominin, genellikle klimakteriyum döneminde yapıyor olması, cinsel fonksiyonların histerektomiden değil de yukarıda sayılan ve bu dönemde yaşanan olumsuz durumlardan etkilenmesi ile karıştırılabilmektedir (7).

2- Hormonlar (hormon tedavisi, ooferektomi vs.): Histerektomi ile eş zamanlı yapılan ooferektomi; over fonksiyonunun durmasına, kadının vajinal kuruluk ve dispareni yaşamasına neden olur. Operasyon sonrası verilen hormon takviyesi de psikoseksüel uyumda önemli belirleyicilerdendir (1,7,16).

3- Histerektominin Tipi: Histerektominin total veya subtotal yapılması, abdominal, vajinal veya laporoskopi gibi kullanılan cerrahi teknikler operasyon sonrası psikoseksüel uyumu etkileyen faktörlerdendir (1,7,16).

4- Kültür: Bazı etnik gruplar histerektomiye kabul etmenin güç olduğunu düşünürler. Batı Hindistan'da kadınlar, menstruasyonun vücudun kirlilikten arınmasını sağlayan temizleyici rolü olduğu görüşündedir ve histerektomi olmaya isteksizdirler. Eşleri gözünde "eksik kadın" şeklinde tanımlanmalarından ve eşlerinin "bütün olan kadınlara" yönelmelerinden korku duyarlar (1,2).

5- Cinsel Eşe Ait Nedenler: Kadının cinsel eşinin yaşı, ereksiyon gücü, erken ejakülasyon, kronik hastalıkları ve kullanılan ilaçlar histerektomi sonrası psikoseksüel uyumu etkileyebilecek faktörlerdendir (1,2,7,22-24).

6- Kadının Uterusa Yüklendiği Anlam: Kadınlar uterusu, çocuk yapım organı, cinsel organ, salgı organı, vücut işlev düzenleyicisi, gençlik ve çekicilik organı şeklinde

görmektedirler (7,23,25). Eti (1988)'nin çalışmasında, histerektomi operasyonu olan 42 kadının %61.9'unun uterusu en önemli kadınlık organı olarak gördükleri belirlenmiştir. Aynı çalışmada kadınların %33.3'ünün histerektomi sonrası cinsel yaşamlarının etkilenebileceği endişesi taşıdıkları ve yaklaşık %12'sinin cinsel aktiviteyi bıraktığı gözlenmiştir (13).

7- Histerektominin Yapılış Nedeniyle İlişkili Şikayetlerin Ortadan Kalkması: Yapılan çalışmalarda histerektomi sonrası cinsellik ile histerektominin yapılış nedeni arasında güçlü bir ilişki varlığı tespit edilmiştir. Myom nedeniyle ağrısı olan veya ağır kanaması olan kadınlar için, problemin kaynağının ortadan kalkması, operasyon sonrası cinsellik üzerinde oldukça olumlu etki yaratabilmektedir (24,26). Fibroid ya da endometriozis nedeniyle histerektomi olanlarda cinsel ilişkinin daha az ağrılı ve öncesine göre daha iyi olduğu bildirilmiştir. Histerektomi sonrası olumlu sonuçlar, anormal uterus kanamalarının kesilmesi/menstrual semptomların ve pelvik ağrıların ortadan kalkması, depresyon ve anksiyetenin azalması olarak belirtilmiştir (2).

8- Kadının Operasyona Yönelik Psikolojik Tepkileri: Literatürde, histerektomi sonrası gelişen psikolojik tepkiler ile kadının bu organı ve müdahaleyi algılayış biçimi arasında ilişki bulunduğu bildirilmektedir (1,2).

Histerektomide gelişen psikolojik tepkiler, fiziksel, psikiyatrik ve kültürel boyutları içinde ele alınmalıdır. Histerektomi bazıları için habis hastalık gelişimine karşı koruyucu, istenmeyen gebeliği engelleyici, cinsel özgürlüğü artırıcı, ağrılı menstruasyon dönemlerinden kurtarıcı bir uygulamadır. Kimileri için ise, kadınlığın ve cinselliğin kaybıdır. Başka doğum istemeyen ve hamile kalma korkusu yaşayanlar histerektomi ile rahatlar, genç olan ve çocuk isteyenler olumsuz tepki gösterirler. Histerektominin cinsel heyecan ve zevki azaltacağını düşünen kadınların operasyon sonrası libidoda azalma yaşadıkları belirtilmektedir (2). Bayram (2008)'in 93 kadın üzerinde cinsel fonksiyonların operasyon öncesi ve sonrası FSFI kullanılarak değerlendirildiği karşılaştırmalı çalışmasında; kadınların %34.4'ünün uterusun çıkarılması durumunda cinsel yaşamlarının olumsuz etkileneceğini ifade ettikleri saptanmıştır. Ayrıca kadınların %34.3'ünün ameliyat sonrası cinsel fonksiyon puanlarının, ameliyat öncesi puanlarına göre azalma gösterdiği belirtilmiştir (10).

Bazı kadınlarda hastalık yaratan kaynağın vücuttan

uzaklaştırılması düşüncesi, cinsel eşin ondan beklediği cinsel aktivite düzeyinin daha yüksek olacağı endişesini yaratır. Bu nedenle operasyon çiftler arasındaki ilişki için olumsuz etki yaratacak bir tehlike olabilir (2). Birçok kadında cinsel arzuların, çekiciliğin, haz alma yetisinin azalacağı ve eşlerinin bağlılıklarına yönelik endişeler gelişir. Bu tepkilerin gelişmesinde yakınların, cinsel eşin tutumları da önemlidir (2,23).

Histerektomi Sonrası Gelişen Psikolojik ve Biyofiziksel Sağlık Sorunları

Histerektomi sonrası kadınların büyük çoğunluğunda depresyon, yorgunluk, anksiyete gibi psikolojik rahatsızlıkların yanı sıra üriner inkonstans, konstipasyon, premenstrüel over yetmezliği ve cinsel fonksiyon bozukluğunu da kapsayan yeni semptomların gelişebileceği bildirilmiştir (1,2,6,16,27). Aşağıda histerektomiden sonra gelişen semptomların psikolojik ve biyofizyolojik boyutlarına değinilmiştir.

Psikolojik Sağlık Sorunları: Histerektomi sonrası cinsel cevaplarda azalmanın nedeni olarak Freud'un teorilerini destekleyenler, cinsel organlardaki kaybın, bir çeşit kastrasyona neden olduğuna inanırlardı. Histerektomi sonrası bütün kadınların aynı semptomları sergilemesi gerektiğinden yola çıkarak, histerektominin cinsel fonksiyonların fizyolojik değişikliklerden çok, psikolojik stres nedeniyle engellendiği düşünülürdü. Günümüzde ise histerektomi geçirmiş kadınlarda görülen fizyolojik değişiklikleri, her kadının yaşamayacağı ve şiddetinin çeşitlilik gösterebileceği kabul edilmektedir (26).

Kadınlığa ilişkin endişeleri olanlarda ameliyat sonrası psikososyal uyum daha güçtür (4,23). Histerektomi yapılmış kadınların eşleri de, cinsel ilişki sırasında eşlerinin canlarını yakacakları korkusuyla anksiyete yaşayabilmektedir. Çiftin deneyimlediği depresyonun şiddeti kültürel değerler ve ailedeki rol ilişkileriyle yakından ilgilidir. Eğer çiftler arasındaki ilişki yeterince güçlü değilse bu dönemde kriz yaşanabilmektedir (3).

Histerektomi sonrası psikolojik problemleri etkileyen faktörler aşağıda yer almaktadır:

- Cinsel kimlik sorunu
- Daha önce depresyon geçirme
- Ailede mental hastalık veya depresyon
- 35 yaşından daha küçük olma
- Çocuk isteme

- Cinsel çekiciliğini kaybetme korkusu
- Eşinin olumsuz tutumu ve işinin olmamasıdır (28).

Depresyon: Histerektomi sonrası en sık görülen psikiyatrik tablo depresyondur. Depresyonun başlıca sebebi; histerektominin “üreme fonksiyonunun kaybı” olarak düşünüülmesi ve histerektomi sonrasında gelişen infertilitedir. Histerektomi sonrası cinsel ilginin azalması, cinsel kimlik kaybı, beden imajının değişmesi gibi durumlar genellikle depresyonun gelişmesine neden olur (1-4, 7,27). Histerektomi sonrası ilk haftalarda klinik psikiyatrik sorun pek görülmezken, daha çok cerrahi girişim travması tamamen geçtikten sonra, yeni yaşama uyum dönemiyle birlikte psikolojik sorunlar gelişebilmektedir (23). Eti (1988)'nin çalışmasında, deney grubundaki kadınlarda operasyon öncesi ve sonrası depresyon düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

Biyofizyolojik Sağlık Sorunları: Histerektomi sonrası cinsel cevaplarda azalmanın bir başka nedeni olarak, operasyonun neden olduğu skarlı dokunun genital organların kanlanmasını bozduğu ihtimali üzerinde durulmaktadır. Ayrıca genital organların doğrudan sinirlenmesini sağlayan, önemli sempatik ve parasempatik sinirleri içeren inferior hipogastrik sinir pleksusu, operasyon sırasında zarar görmüş olabilir (2,16,24). Histerektomi sonrası kadınların 1/3'ünde subjektif olarak orgazm şiddeti ve orgazmdan doyum değişebilmektedir. Bu durum, uterus kontraksiyonunun eksikliği nedeniyle olabilmektedir. Uterus kontraksiyonları, hem cinsel uyarı hem de orgazm ile ilişkili oldu-

ğundan, uterusun yokluğu cinsel fonksiyonu etkileyebilmektedir. Fakat cinsel ilişkiden alınan doyumunu bütünsel olarak etkilemez (2).

Sonuç ve öneriler

Histerektomi sonrası psikoseksüel durumun değerlendirildiği çalışmalarda birbirinden farklı bulgular elde edilmiştir. Çalışma bulguları arasındaki farklı sonuçları açıklamada; metodolojik farklılıkların göz önüne alınması gerektiği düşünülmektedir. Konuyla ilgili net bulgulara ulaşmak için araştırmacılara;

- Operasyon öncesi ve sonrasındaki psikoseksüel durumun değerlendirildiği karşılaştırmalı ve prospektif çalışmalar yapmaları,
- Psikoseksüel uyumun değerlendirildiği kantitatif araştırmalarda verilerin objektifliğini sağlamak için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış ölçekler kullanmaları,
- Kantitatif araştırmalar ile elde edilmesi mümkün olmayan araştırma soruları için kalitatif tasarımlar yapmaları, problemin çok boyutlu sorgulanmasına olanak veren, hem kalitatif hem de kantitatif araştırma yöntemlerinin bir arada kullanıldığı “Yöntem çeşitleme-Methodological Triangulation” modelleri kullanmaları,
- Psikoseksüel uyumu operasyondan en az 6 ay sonra değerlendirmeleri,
- Psikoseksüel uyumu etkileyebilecek faktörleri dikkate almaları, bu faktörlerin denetim altına alınmasını sağlayacak homojen gruplarla vaka-kontrol çalışmaları yapmaları önerilmektedir.

Kaynaklar:

1. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA.; Novak Jinekoloji, 12.ed. Çeviri Ed: A Erk, Maryland, Williams & Wilkins, 1998; 2304-2589.
2. Youngkin EQ, Davis MS.; Women's Health a Primary Care Clinical Guide, New Jersey, 3.ed, Pearson Education Limited, 2004; 102-105.
3. Yıldırım G, Oskay ÜY. Histerektomi sonrası kadının cinsel yaşama uyumu; İÜFNHYO Hemşirelik Dergisi 2003; 13(50):115-123.
4. Taşkın L.; Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, Ankara, Sistem Ofset Matbaacılık, 2003; 665-674.
5. Meston CM, Bradford A. Leading comment: A brief review of the factors influencing sexuality after hysterectomy; Sexual and Relationship Therapy 2004;19(1):1468-1479.
6. Claire EL, Nolan LB. Women's decision making regarding hysterectomy; JOGNN 2001;30:607-616.
7. Flory N, Bissonnette F, Binik YM. Psychosocial effects of hysterectomy Literature review; Journal of Psychosomatic Research 2005;59:117-129.
8. Rhodes JC, Kjerilff KH. Hysterectomy and sexual functions; JAMA 1999;282:1934-1941.
9. Dragisic KG, Milad MP. Sexual functioning and patient expectations of sexual functioning after hysterectomy; American Journal of Obstetrics and Gynecology 2004;190,1416-1418.
10. Bayram GO, Şahin NH. Hysterectomy's Psychosexual Effects in Turkish Women, Sexuality and Disability 2008;26(3):149-158.
11. Jeng CJ, Yang YC, Tzeng CR. et al. Sexual functioning after vaginal hysterectomy or transvaginal sacrospinous uterine suspension for uterine prolapse: a comparison; J Reprod Med 2005;50(9):669-674.
12. Aziz A, Bergquist C, Nordholm L. et al. Prophylactic oophorectomy at elective hysterectomy Effects on psychological well-being at 1-year follow-up and its correlations to sexuality; The European Menopause Journal 2005;39(5):217-224.
13. Eti F. Histerektomi ameliyatının kadında yaratacağı depresyonun incelenmesi ve bunun giderilmesinde hemşirenin etkinliği, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Programı Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1988.
14. Kuppermann M, Summitt RL Jr, Varner RE. et al. Sexual functioning after total compared with supracervical hysterectomy: a randomized trial; Obster Gynecol. 2005;105(6):1309-1318.
15. Alıcı B.Değerlendirme ve tanı. In: Kadioğlu ve ark (Ed). Kadın Seksüel Fonksiyonu ve Disfonksiyonu Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı; İstanbul: GSF Reklam ve İletişim Hizmetleri Ltd. Şti., 2004;631-633.

16. Meston CM, Bradford A. Leading comment: A brief review of the factors influencing sexuality after hysterectomy; *Sexual and Relationship Therapy* 2004;19(1):1468-1479.
17. Hakim SL. Female Sexual Dysfunction: Current Management. In: Ghontem G at all (Ed). London: Practical Guide to Female Pelvic Medicine, 2006;205-215.
18. Küçük L (2003). Cinsel Disfonksiyonda Psikiyatrik Değerlendirme. 2.Uluslararası-9.Ulusal Hemşirelik Kongresi, Kadın Erkek Cinsel Sağlık Kursu Kitabı, İstanbul: Androloji Derneği, 124-131.
19. Masters WH, Johnson V.; *Human Sexual Response*, Boston, Little Brown Company, 1966; 652-782.
20. Yeoum SG, Park CS. Adjustment after hysterectomy; *Taehan Kanho Hakhoe Chi*. 2005;35(6):1174-1182.
21. Aydın H (1997). Cinsellik ve cinsel işlev bozuklukları. In: Köroğlu E, Güleç C (ed). *Psikiyatri Temel Kitabı Cilt 2*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 605-614.
22. Mooradian AD, Greiff V. Sexuality in older women; *Arch Intern Med* 1990;150:1033-1038.
23. Özkan S.; *Psikiyatrik Tıp: Konsültasyon-Liyezon Psikiyatrisi*, İstanbul, Roche Müstahzarları Sanayii AŞ, 1993; 213-214.
24. Ghielmetti T, Kuhn P, Dreher EF, Kuhn A (2006). Gynaecological operations: Do they improve sexual life?. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 129, 104-110.
25. Roovers JWR, Vd Bom JG, Vd Vaart CH. Hysterectomy and sexual well being: prospective observational study of vaginal hysterectomy, subtotal abdominal hysterectomy and total abdominal hysterectomy; *British Medical Journal* 2003;327:774-778.
26. Katz A. Sexuality after hysterectomy; *JOGNN* 2002;31;256-262.
27. Kantar B, Sevil Ü. Histerektomi ameliyatı olmuş kadınlarda depresyon ve umutsuzluk düzeylerinin incelenmesi; *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2004;18(1):17-24.
28. Sungur M (1997). Cinsel işlev bozuklukları. In: Köroğlu E, Güleç C (ed). *Psikiyatri Temel Kitabı Cilt 2*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 615-625.
29. Kadında Cinsel Aktivite ve Cinsel İşlev Bozuklukları, İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Bilim Dalı Yayınları 2.
30. Meston CM. The effects of hysterectomy on sexual arousal in women with a history of benign uterine fibroids; *Archives of Sexual Behavior* 2004;33(1);31-42.
31. Ayoubi JM, Fanchin R, Monrozies X. et al. Respective consequences of abdominal, vaginal, and laparoscopic hysterectomies on women's sexuality; *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology* 2003;111:179-182.
32. Waterhouse J, Metclafe M. Development of the sexual adjustment questionnaire; *Oncology Nursing Forum* 1986;13:53-59.
33. Wilmoth M. Development and psychometric testing of the sexual behaviors questionnaire; *Dissertation Abstract International* 1993;54:6137-6138.
34. Bransfield D, Horiot J, Nabid A. Development of a scale for assessing sexual function after treatment for gynecologic cancer; *Journal of Psychosocial Oncology* 1984;2:3-19.
35. Watts R. Sexual functioning, health belief and compliance with high blood pressure medications; *Nursing Research* 1982;31:278-283.
36. Degoratis L, Melisaratos N. The DFSI: a multidimensional measure of the sexual functioning; *Journal of Sex and Marital Therapy* 1979;5:244-281.
37. Thirleway K, Fallowfield L, Cuzick J. The sexual activity questionnaire: a measure of women's sexual functioning; *Quality of Life Research* 1996;5:81-90.
38. Rust J, Golombok S. The Golombok-Rust inventory of sexual satisfaction (GRISS); *British Journal of Clinical Psychology* 1985;24:63-64.
39. Rosen R, Brown C, Heiman J. et al. The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function; *Journal of Sex&Marital Therapy* 2000; 26(2):191-208.
40. Sanchez F, Perez Conchillo M, Borrás Valls JJ et al. [Design and validation of the questionnaire on Women's Sexual Function (WSF)]; *Aten Primaria* 2004;15:286-292.
41. Jensen PT, Klee MC, Thranov I. et al. Validation of a questionnaire for self-assessment of sexual function and vaginal changes after gynaecological cancer; *Psychooncology* 2004;13(8):577-92.

Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda cinsel uyarılma ile ilgili serebrokortikal bölgelerin fonksiyonel MRI (BOLD-based) ile değerlendirilmesi

Gwang-Woo Jeong et al
J Sex Med 2005;2:645-651

Kadınlarda cinsel uyarılma psiko-nöro-vasküler olayların kompleks bir sonucudur. Yeni yapılmış birçok çalışma kloris ve vajinanın vasküler fizyolojisi ve patofizyolojisi üzerine yoğunlaşırken, cinsel uyarılmanın nörofizyolojisini izah etmekten oldukça uzaktırlar. Cinsel uyarılma sırasında duyuşsal uyarılma, santral sinir sisteminde birçok aktivasyona, bu da genital kan akışında artışa yol açmaktadır.

Yaşlanan ve menopozdaki kadınların birçoğu cinsel fonksiyonlarında istekte azalma, cinsel ilişki sıklığında azalma, ilişki sırasında ağrı, orgazm zorlukları ve genital uyarılmada, güçlükler gibi birçok değişiklikler olduğunu bildirmektedirler.

Santral sinir sistemi, östrojen gibi birçok seks steroidinin hedef bölgesidir. Özellikle klimakterik dönemde östrojenin sirkülasyonundaki azalma beyinde nöroendokrin değişikliklere neden olmaktadır.

Bu çalışmada görsel stimülasyon eşliğinde kan oksijen seviyesine bağlı fonksiyonel MRI (BOLD Based fMRI) kullanılarak cinsel uyarılma ile ilişkili beyin fonksiyonel nöroanatomik bölgeleri gösterilmiştir.

Öncül çalışmalar limbik, paralimbik bölge ve temporal lob ile ilişkili bölgelerin cinsel uyarılma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmanın amacı menopozal ve premenopozal kadınlarda cinsel uyarılma sırasında serebral bölgelerde meydana gelen değişikliklerin BOLD Based fMRI kullanılarak karşılaştırılması ve sonuçlarının ortaya konulmasıdır.

Onar tane premenopozal (ort yaş 37 yıl) ve menopozal kadın (ort. Yaş 52 yıl) çalışmaya alınmıştır. Bu hastalara sessiz olarak önce erotik olmayan sonra erotik filmler peş peşe gösterilmiş ve bu sırada cinsellik ile ilgili beyin bölgelerinde meydana gelen değişiklikler kaydedilmiştir.

BOLD Based fMRI kullanılarak premenopozal ve menopozal kadınların cinsellik ile ilişkili serebral bölgelerdeki tüm aktivasyon oranları karşılaştırıldığında premenopozal kadınlarda aktivasyon oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Tüm aktivasyon oranları premenopozal kadınlarda yaklaşık %8 oranında daha fazla bulunmuştur.

Doğal menopozdaki kadınlarda sirkülasyonda azalmış östrojen seviyeleri major fizyolojik değişikliklerin nedenidir. Östrojen cinsellik ile ilişkili birkaç beyin bölgesinde fonksiyonel düzenlenme ve uyarının sürdürülmesinden sorumludur. Klimakterik dönemde östrojen seviyelerindeki azalma beyinde nöroendokrin değişikliklere neden olmaktadır. Bu çalışmada da menopoz sonrasında tüm cinsel uyarılma cevaplarında azalma, olduğu gösterilmiştir. Beyin fonksiyonel nöroanatomisi fMRI kullanılarak tanımlanabilir. Bu çalışmada menopozdaki kadınlarda premenopozdaki kadınlara kıyasla tüm beyin aktivasyon oranlarında yaklaşık %8 düşüklük mevcuttur. Premenopozal kadınlarda limbik sistem, temporal bölge ve parietal lobda sinyal aktiviteleri daha büyük olarak bulunmuştur. Ayrıca menopozdaki kadınlarda caudat nukleus ve kortexin insulasında bazı predominant aktivasyonlar tespit edildi. Ayrıca ilginç şekilde paralimbik bölge aktivasyonları menopozdaki kadınlarda daha şiddetli olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak görsel uyarı ile oluşturulan cinsel uyarılma ile ilişkili beyin bölgelerinde premenopozal ve menopozal kadınlarda kalitatif ve kantitatif bazı değişiklikler mevcuttur.

Çeviri:

Dr. Murat Savaş

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Bisiklet sürücüsü ve koşucu kadınlarda genital duyu ve cinsel fonksiyonlar: Koşmanız oturmanızdan daha mı güvenli?

Guess MK, Connell K, Schrader S et al.
J Sex Med 2006;3:1018-1027.

Bisiklet biniciliği, erkekte genital duyunun tamamen kaybı ya da azalması gibi nörolojik bozukluk ve erektil disfonksiyon nedeni olarak kabul edilmektedir. Ancak benzer bir ilişki şimdiye kadar kadında gösterilmemiştir.

Bu ilişkiyi araştırmak için 18 yaşından büyük ve gönüllü yarışmacı kadınlardan ayda 4 hafta, haftada en az 10 mil mesafe ile bisiklet süren 48 kadın çalışma grubu olarak, en az günde 1 veya haftada 5 mil koşan 22 kadın ise kontrol grubu için çalışmaya alınmıştır. Hamile olanlar, menopozdakiler, HIV pozitifler, CVA veya periferik nöropati öyküsü olanlar, DM, hipertansiyon ve aktif vulvar lezyonu olanlar çalışma dışı bırakılmışlardır. Katılımcıların cinsel fonksiyonları Dennerstein Personal Experience Questionnaire (SPEQ)- kısa formu ile değerlendirilmiş ve skoru 7 veya altında ise cinsel fonksiyon bozukluğu var kabul edilmiştir. Cinsel fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen stresi belirlemek için de Female Sexual Distress Scale (FSDS) kullanılmış ve skor 20 veya üzerinde ise kişisel stres var kabul edilmiştir. Biyoteziometri ile 8 genital bölgeden (klitoris, proksimal ve distal vajina, bilateral perine,

bilateral labia majör ve eksternal üretral me) duyuusal değerlendirilmeler yapılmıştır.

Bisiklet binicilerde bütün alanlarda nörolojik işleyişte bozulmanın işareti olarak genital vibrasyon eşikleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, bisiklete binme yoğunluğu ve toplam süresinin anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. SPEQ skorlarına göre hiçbir katılımcıda cinsel fonksiyon bozukluğu ve kişisel stres belirlenmemiştir.

Yarışmacı kadınlarda bisiklet binme ve genital duyu azalması arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiş, ancak bu durumun bu çalışmaya katılan genç bisiklet binicilerinde cinsel fonksiyon bozukluğuna neden olmadığı ve yaşam kalitelerini olumsuz olarak etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde bisiklet biniciliğinin olası zararlı etkileri için uzun dönem izlemli çalışmalar düzenlenmelidir.

Çeviri:

Doç. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Cinsel uyarılma sürecinde kadın genital duyusunda fizyolojik değişiklikler

Gruenwald I, Lowenstein L, Gartman I and Vardi Y.
J Sex Med 2007; 4: 390-94

Kadında normal cinsel cevap, genital bölgeden çıkan duyusal uyarıların bütünlüğüne bağlıdır. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda genital bölge duyarlılığı sadece uyarılmamış durumlarda yapılmış olup cinsel döngünün değişik basamaklarındaki genital duyusal değişiklikler saklı kalmıştır.

Bu çalışmada 11 sağlıklı ve cinsel aktif gönüllü kadında cinsel uyarılma ve orgazm dönemlerinde genital bölgedeki duyusal durum değerlendirilmiştir. Katılımcılarda 7'şer kez (10 dk ara ile 2 kez bazal, kendi kendini uyarma olmaksızın cinsel uyarılma sonrası, kendi kendini uyurarak cinsel uyarılma sonrası, orgazm sonrası 5, 10 ve 20.dk larda) vibratör uyarıları için klitoris ve vajinadan, ısı uyarıları için ise sadece klitoristen eşik değer ölçümleri yapılmıştır. Vibratör duyusunda bazale göre hem klitoris hem de vajinadan yapılan ölçümlerde uyarılma ve orgazmda anlamlı azalma olduğu ve bu farkın orgazm sonrası 20. dk da kaybolduğu; ısı duyusunda ise anlamlı fark olmadığı rapor edilmiştir.

Vibratör duyudaki azalma kısmen genital dokuda uyarılma sürecinde meydana gelen fizyolojik değişikliklerle açıklanabilir. Bu bölgedeki vasküler engorjman, mukozal dış yüzey ve vibratör reseptörler (Pacini reseptörleri) arasındaki mesafeyi artırır ve bu durum reseptörlerin yeterince uyarılmasını engelleyebilir. Kayganlaşma ile ortamda artan sıvının vibratör dalgaların dokuda iletilme hızını etkilemesi, duyarlılığı azaltan diğer bir faktör olabilir. Tüm cinsel döngü süresince ısı duyu algısında değişiklik olmaması, ısıyı algılayan serbest sinir uçlarının yüzeysel mukozaya altı tabakada yerleşmiş olması ile açıklanabilir.

Bu çalışma cinsel döngünün farklı aşamalarında nicel olarak genital duyunun ölçüldüğü ilk çalışma olup bundan sonra yapılacak klinik çalışmalara temel oluşturacaktır.

Çeviri:

Doç. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Metabolik Sendrom cinsel aktif kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu için bir risk faktörü müdür?

Ponholzer A, Temml C, Rauchenwald M, Marszalek M and Madersbacher S.
IJIR, 20:100-104, 2008.

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu yaygın ve çok yönlü bir patoloji olup biyolojik, psikolojik ve kişilerarası ilişkiler gibi birçok farklı alandaki bozuklukla ilişkilidir. Metabolik sendrom abdominal obezite, insülin direnci, anormal lipid profili ve hipertansiyon varlığı ile tanımlanan; sonuçta endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz gelişimi ile sonuçlanan ve oldukça sık karşılaşılan medikal bir sorundur. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu için olası risk faktörlerinden biri de metabolik sendromun kadın genityasında yol açabileceği vasküler bozukluk, yetersiz doku oksijenasyonu ve takiben gelişecek yapısal ve fonksiyonel bozukluklar olabilir.

Seksüel olarak aktif, 30-69 yaş aralığında, endokrinolojik ve/veya jinekolojik bir problemi olmayan 329'u premenopozal ve 209'u postmenopozal dönemde olan toplam 538 kadın, cinsel fonksiyonlar için daha önce validasyonu yapılmış 'German kadın cinsel fonksiyon bozukluğu sorgulama formu' ile ve metabolik sendrom için 'uluslararası diyabet federasyonu kriterleri' (i. bel çevresi 80 cm ve üzerinde, ii. trigliserit düzeyi >150 mg/dl, iii. HDL kolesterol <50 mg/dl, kan basıncı 130/85 mmHg ve üzerinde ve iv. açlık kan şekeri 100 mg/dl ve üzerinde) ile sorgulanmıştır.

Metabolik sendrom sıklığı premenopozal dönemde

%8.5, postmenopozal dönemde %32.6 olarak belirlenmişti. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu açısından bakıldığında premenopozal dönemde sıklık sırasına göre istek bozukluğu (%38.5), azalmış ilişki sıklığı (%31.2) ve orgazm bozukluğu (%22.2) belirlenirken postmenopozal dönemde azalmış ilişki sıklığı (%50.7), istek bozukluğu (%42.9) ve orgazm bozukluğu (%41.2) bildirilmiştir. Premenopozal dönemde metabolik sendromun, kadın cinsel fonksiyon bozukluğu üzerine etkisine bakıldığında, metabolik sendrom varlığının istek bozukluğu sıklığını %32.1'den %58.8'e (OR 3.3, p=0.03) ve orgazm bozukluğu oranını %19'dan %28.6'ya (p=0.48) olacak şekilde anlamlı olarak artırdığı, diğer alanlardaki etkinin anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Postmenopozal dönemde ise anlamlı bir etkilenme belirlenmemiştir.

Bu çalışmanın bulgularına göre metabolik sendrom varlığı premenopozal kadının cinsel yaşamında, özellikle cinsel istek alanında belirginleşen bağımsız bir etkiye sahiptir.

Çeviri:

Doç. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Kadın cinsel fonksiyon indeksi: İyileştirme için metodolojik eleştiri ve öneriler

Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C.

Journal of Sex & Marital Therapy, 2007;33:217-224.

Son 10 yılda kadın cinsel disfonksiyonlarının klinik yönetimine daha fazla dikkat çekilmektedir. Rosen ve arkadaşlarının geliştirdiği “Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi” (Female Sexual Function Index-FSFI mükemmel üslubu, açık ölçek yapısı, nispi kısalığı ve kolay yanıtlanabilirliğinin yanında, birçok dilde geçerliliği, güvenilirliği yapılmış ve kabul görmüş bir ölçektir. Bu makalenin amacı, bu ölçekteki puanlama problemlerini tanımlamak ve bunları düzeltmeye yönelik tavsiyelerde bulunmaktır.

Rosen'in makalesinin ekinde indeks maddelerine verilen puanlar belirtilmiştir. Ölçekteki maddeler sıklık, yoğunluk ve doyumun derecesi açılarından “birden beşe” kadar puanlanmaktadır. Tümünde olmasa da, maddelerin çoğunda “sıfır” puanı verilen seçenek yer almaktadır (12 maddede “Hiç cinsel aktivitede bulunmadım”, üç maddede de “İlişkiyi kabul etmedim” seçenekleri). Bu tarz bir puanlama hem yapısal hem de istatistiksel problemlere yol açmaktadır. Bazı ölçek maddelerindeki sıfır kategorisinin yanıtlar ile ilişkisi açık değildir. Bu nedenle, sıfır kategorisi yanıtlarının, disfonksiyonun en uç derecesi olarak yorumlanması yerine “kayıp değer=missing value” olarak değerlendirilmesi daha uygundur.

Bazı araştırmacılar (Çayan, 2004) çalışmalarında sıfır kategorisinin kullanımını minimize etmişlerdir. Örneğin; cinsel olarak aktif olmayan vulvar eksizyon yapılmış olan bir grup kadınla, sağlıklı kontrol grubu kadınların karşılaştırıldığı çalışmada; eksizyonlu kadınlarda sıfır kategorisi sayısının artması nedeniyle aralarındaki fark çok fazla bulunmuştur. Bunun yanında eşinde erektil disfonksiyon (ED) olan kadınlarda da cinsel disfonksiyon bulgularının oldukça yüksek olması beklenebilir bir sonuçtur. Bu örneklerde de görüldüğü gibi, sıfır kategorisinin sayısındaki artış, disfonksiyon skorlarını gerçekte olduğunun çok üzerinde gösterebileceğinden istenen düzeyde istatistiksel değerlendirme yapılamaz. Rosen ve arkadaşlarının geliştirdiği “Erektil Disfonksiyon İndeksi”nde (Index of

Erectile Function-IEF- 1997) sıfır kategorisi ve puanlama şekli benzerlik göstermektedir.

FSFI’da değişkenlerdeki sıfır kategorisi alt boyut puanlarının (cinsel istek, uyarılma, orgazm, ağrı gibi) ve total ölçek puanının hesaplanmasında da istatistiksel olarak sorun yaşanmaktadır. Sıfır kategorisi “missing value” olarak ele alınıp hesaplandığında ve karşılaştırmalar yapıldığında daha anlamlı sonuçlar elde edildiği görülmüştür.

İlk sıfır kategorisiz üç maddeyi takiben “Son dört hafta içinde, partneriniz ile veya kendi kendinize (masturbasyon gibi) herhangi bir çeşit cinsel aktiviteye girdiniz mi?” sorusu eklenebilir. Bu sorunun yanıt seçenekleri; 0= Hiç cinsel aktivitede bulunmadım (ne partnerimle ne kendi kendime), 1= Sadece partnerimle cinsel aktivitede bulundum, 2= Sadece kendi kendime cinsel aktivitede bulundum, 3= Hem partnerimle hem de kendi kendime cinsel aktivitede bulundum şeklinde olabilir. Bu soruda “0” seçeneğini işaretleyen kişi cinsel aktivite ile ilgili diğer maddeleri atlayabilir. Alternatif olarak tüm maddeler “Partnerle cinsel aktivite” olarak sınırlanabilir veya bazı maddeler kendi kendine masturbasyon anlamında açıklanabilir. Bilindiği gibi partnerle cinsel fonksiyon ve kendi kendine masturbasyon ile cinsel fonksiyon oldukça farklıdır. Diğer yandan FSFI’nın sadece kadına doldurtulmayıp, partnerinin de son dört hafta içindeki cinsel aktivitesini değerlendiren birkaç maddeden oluşan kısa bir soru formunun eklenmesi de önerilmektedir.

Önerileri özetleyecek olursak; (1) madde 16’nın yerinin madde 1’den önce olması, (2) madde 15’e sıfır kategorisinin eklenmesi, (3) sıfır kategorili ilk üç maddeden sonra atlama sorusu niteliğinde yeni bir madde eklenmesi, (4) ölçekteki madde yanıtlarına ayrı ayrı bakarak, tüm sıfır yanıtlarının “missing value” olarak değerlendirilmesi ve sıfır yanıtlarının ayrıca analiz edilmesi, (5) alt boyutların ve tüm ölçeğin puanları hesaplanırken, sıfır yanıtı maddelerin karşılaştırılmasında tahmin prosedürlerinin izlenme-

si. Bu çalışmada üzerinde durulan öneriler ve değişikliklerin yapılan ileri testlerle desteklendiği belirtilmektedir.

Çeviri:

Yard. Doç. Dr. Dilek Aygin

Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu

Kadınlarda hipoaktif cinsel istek bozukluğunun tedavisinde testosteronun rolü

Abdallah RT, Simon JA.

International Journal of Impotence Research, 2007;19:458-463.

Androjenlerin kadınlarda; kemik mineral dansitesi, enerji, tam iyilik hali, menopozal semptomlar, zayıf beden kitlesi ve cinsel fonksiyonlar üzerinde çok fazla rolü olduğu bilinmektedir. Bu makalede androjenlerin fizyolojik etkilerine ve testosteron tedavisinin özellikle cinsel fonksiyon üzerine etkilerine, yan etkilerine yer verilmiştir.

Kadınlarda androjenler overlerde ve adrenal bezlerde üretilir. Normal kadınlarda testosteron (T) üretim hızı günde 0.2-0.3 mg'dır. Testosteronun yaklaşık %80'i seks hormon- bağlayıcı globuline (SHBG), %19'u albumine bağlı, %1'i ise serbest ve fizyolojik olarak aktiftir. Hamilelerde, östrojen tedavisi alanlarda ve hipertiroidizmde SHBG üretimi artar, böylece serbest T seviyesi azalır. Tersine, insülin ve androjen gibi hormonlar, obezite ve menopoz durumu SHBG üretimini azaltmaktadır. Postmenopozal overlerde menopozdan sonra da T üretiminin devam ettiği görülür. Dahası, bilateral oofektomide bile T üretimi yaklaşık %50 oranında azalmaktadır.

Cinsel yanıt istek, uyarılma ve orgazm olarak üç evreye ayrılmış ve kadın cinsel işlev bozuklukları (KCİB) buna göre sınıflandırılmıştır. Amerika Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Araştırması verilerine göre; kadınlarda %43, erkeklerde %31 oranında cinsel işlev bozukluğu bulunmuştur. Düşük cinsel istek veya hipoaktif cinsel istek bozukluğu yaklaşık %22 oranıyla en sık karşılaşılan cinsel disfonksiyon yakınmasıdır.

Bir kadında libidoda azalma olup olmadığını değerlendirmede problemin ne kadar zamandır var olduğu önemlidir. Adolesan veya erken erişkinlikte başlayan uzun süreli bir hikâye olduğunda kadının, mental sağlık profesyonellerine yönlendirilmesi uygundur. Genelde kısa süreli hikâyeler sosyal, fizyolojik veya hormonal nedenli olabilir. Sosyal (evlilik problemleri, depresyon, anoreksiya, bulimya v.d.), fiziksel (vestibulit, pelvik inflamatuvar hastalıklar v.d.) ve hormonal (östrojen düşüklüğünün yol açtığı vaji-

nal kuruluk gibi) faktörler hariç tutulduktan sonra testosteron eksikliği düşünülmelidir.

Son yapılan çalışmalar postmenopozal kadınlarda T tedavisinin cinsel fonksiyonu geliştirdiğini göstermiştir. Bu tedavi; uyarılabilirliği, cinsel istek ve fanteziyi, cinsel aktivite sıklığı ve orgazmı, cinsel aktiviteden memnuniyet ve doyumunu geliştirmektedir. Dolayısıyla yaşam kalitesini ve iyilik halini de olumlu yönde etkilemektedir. Histerektomili veya oofektomili kadınlarla yapılan bir çalışmada, transdermal T tedavisinin cinsel aktivite sıklığı, doyum ve orgazm üzerine olumlu etkilerinin var olduğu ve ölçek değerlendirmelerinde de skorların daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Androjen tedavisinin; kemik mineral yoğunluğunu artırdığı, sıcak basmalarını azalttığı, enerjiyi ve iyilik halini geliştirdiği, depresyon durumunu da azalttığı gösterilmiştir. Bu tedavinin potansiyel yan etkileri arasında hirsutizm, akne ve ses kalınlaşması sayılabilir. Ayrıca, serum lipid profilinin etkilenmesi (T tedavisiyle kolesterol ve lipid seviyelerinin azalması), uzun dönemde meme kanseri riski (uzun dönem östrojen tedavisine ek olarak testosteron alanlarda risk artabilir) ve kardiyovasküler faktörler (T tedavisinin miyokard enfartüsü, stroke ve venöz tromboemboliyi artırdığına ilişkin yeterli ve güçlü veri bulunmamaktadır) de önemli değişikliklerdendir.

Testosteron tedavi formları; oral testosteron, transdermal testosteron (jel, losyon, merhem, patch), intramusküler testosteron, sublingual ve bukkal testosteron olarak özetlenebilir. Tedavinin süresi ve dozu iyi ayarlandığı zaman ciddi sorunlarla karşılaşılabilir. Ancak, bu tedavilerin uzun dönem uygulanmasında yeterli güvenlik henüz sağlanamamıştır.

Çeviri:

Yard. Doç. Dr. Dilek Aygün

Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu