

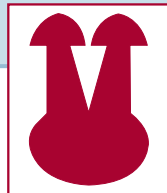
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Eylül 2010

Sayı 42



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

ANDROLOJİ

BÜLTENİ

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

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

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ Prof. Dr. Önder Yaman

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU Prof. Dr. Selahittin Çayan

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

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

YÖNETİM KURULU

Önder Yaman	(Başkan)
Selahittin Çayan	(Genel Yazman)
İrfan Orhan	(Sayman)
Ramazan Aşçı	(Üye)
Oğuz Ekmekçioğlu	(Üye)
Mustafa F. Usta	(Üye)
Muammer Kendirci	(Üye)

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ VE GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Prof. Dr. Barış ALTAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

YÖNETMEN YARDIMCILARI

Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER

Uzm. Dr. Memduh AYDIN

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Prof. Dr. Ramazan AŞÇI

Doç. Dr. Ali ATAN

Uzm. Dr. Önder CANÜVEN

Doç. Dr. Murat ÇAKAN

Prof. Dr. Melih ÇULHA

Doç. Dr. Serkan DEVECİ

Prof. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU

Doç. Dr. Fikret ERDEMİR

Prof. Dr. Haluk EROL

Prof. Dr. Ahmet Adil ESEN

Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ

Doç. Dr. Muammer KENDİRCİ

Prof. Dr. Hakan KILIÇARSLAN

Prof. Dr. Ahmet METİN

Prof. Dr. Yaşar ÖZGÖK

Doç. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ

Prof. Dr. Levent PEŞKİRCİOĞLU

Doç. Dr. Ahmet SOYLU

Doç. Dr. Altuğ TUNCEL

Prof. Dr. Tahir TURAN

Doç. Dr. Mustafa Faruk USTA

Prof. Dr. M. Önder YAMAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun

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

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

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

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmit

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Van

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kayseri

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

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

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Manisa

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

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa

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

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji AD, Ankara

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

Malatya Park Hospital, Üroloji Kliniği, Malatya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 3. Üroloji Kliniği, Ankara

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli

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

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

Uzm. Kimyager Gülşen AKTAN

Prof. Dr. Barış ALTAY

Doç. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN

Prof. Dr. Erkut ATTAR

Prof. Dr. Kaan AYDOS

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Doç. Dr. Sadık GÖRÜR

Doç. Dr. Engin KANDIRALI

Doç. Dr. Ayhan KARABULUT

Doç. Dr. A. Kenan KARADEMİR

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Prof. Dr. İsa ÖZBEY

Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR

Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR

Doç. Dr. Lütfi TUNÇ

Prof. Dr. Nihan Erginel-UNALTUNA

Prof. Dr. Talat YURDAKUL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Laboratuvarı, İstanbul

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Adana

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

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

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Hatay

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

Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, Ankara

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum

Zeynep Kamil Kadın – Çocuk Hastalıkları Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

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

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Konya

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Prof. Dr. Bülent ALICI
Doç. Dr. Abdullah ARMAĞAN
Doç. Dr. Sezgin GÜVEL
Yrd. Doç. Dr. Esat KORGALI
Prof. Dr. Ercan YENİ

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

Kadın – Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Prof. Dr. Hediye ARSLAN
Yrd. Doç. Dr. Dilek AYGİN
Prof. Dr. Sevim BUZLU
Yrd. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN
Prof. Dr. Nezihe KIZILKAYA BEJİ
Prof. Dr. Nuran KÖMÜRCÜ
Yrd. Dr. Leyla KÜÇÜK
Yrd. Doç. Dr. Şeyda ÖZCAN
Prof. Dr. Rukiye PINAR
Öğr. Gör. Dr. Hicran YILDIZ

Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

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

Bakixanov.23 Azərbaycan Tiib Universiteti Baku-370022, Azərbaycan
Azərbaycan Mərkəzi Klinik Hastanesi Üroloji Kliniği, Azərbaycan
Taşkent Diploma Sonrası Eğitim Enstitüsü – Taşkent Üroloji Merkezi, Özbekistan
State Specialized Center Of Urulogy (Uzbekistan) Chief Of Andrology Department, Özbekistan
Lefkoşa Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği – 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.
Cumhuriyet Cad. 48/3B
Pegasus Evi, Elmadağ
Taksim 34367 İstanbul
Tel. : (0212) 240 28 20
Faks: (0212) 241 68 20
www.yerkure.com.tr

Baskı
Biltur Basın Yayın ve
Hizmet A.Ş.
Dudullu Organize Sanayi Bölgesi
1. Cadde No: 16 Ümraniye - İstanbul
Tel : (0216) 444 44 03
Faks : (0216) 365 99 08

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

1. Androloji Bülteni, Türk Androloji Derneği'nin resmi yayın organı olup, üç ayda bir yayınlanır.
2. Bültenin amacı, erkek ve kadın cinsel sağlığı, erkek infertilitesinde sürekli bilgi akışını sağlamaktır. Bültende kongre ve konferans bildiri özetleri, literatür özetleri ve derlemeler yayınlanır. Derlemeler 4 sayfayı, literatür özetleri 1 sayfayı aşmayacak şekilde hazırlanmalıdır.
3. Yayın için yazı gönderen yazarlar, yazıların çeviri içeriğinden sorumludurlar.
4. Bültene gönderilen yazılar, anlam ve yazım kuralları yönünden incelenecektir. Yayın kurulu yazılarda düzenlemeler yapabilecektir.
5. Bültene gönderilecek güncel makale özetlerinin akıcı bir çeviri ile Türk Dil Kurumu Türkçe sözlüğü ve yazım kuralları-na uygun olarak yazılması gereklidir. Yazılarda bilimsel içeriği bozmayacak şekilde kısaltmalar ve düzeltmeler yapma hakkı yayın kuruluna aittir.
6. Yazıda kullanılan tablolar numaralandırılmalı, başlık içermeli, tablo altında gerekli açıklama yapılmalı, yazı içindeki yerleri belirtilmelidir.
7. Sadece standart kısaltmalar kullanılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır. Kısaltma standart bir ölçüm birimine ait değilse, metinde ilk kullanıldığı yerin önünde kısaltmanın ait olduğu tam terim bulunmalıdır.
8. Derlemelerde kaynaklar, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır ve NLM nin 'Index Medicus'ta kullandığı format esas alınarak hazırlanmış aşağıdaki örnek stiller kullanılmalıdır.

1. Dergiler: 1) Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harfle) (nokta); 3) Derginin adı veya Index Medicusa'a göre kısaltılmış şekli; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı virgül); Cilt numarası (arabik) (iki nokta üst üste ve boşluk); İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Levine LA, Estrada CR, Storm DW, Matkov TG. Peyronie disease in younger men: characteristics and treatment results.; J Androl. 2003 Jan-Feb;24(1):27-32.

2. Kitaplar: 1) Yazarın adı (nokta); 2) Kitabın adı (nokta); 3) (Varsa) kaçınıcı baskı olduğu (nokta); 4) Yayınlandığı şehir (Birkaç taneyse yalnızca ilki) (virgül); 5) Yayınevi (virgül); 6) Yayınlandığı yıl (noktalı virgül ve boşluk); 7) İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Culley Carson, Roger Kirby, Irwin Goldstein.; Textbook of Erectile Dysfunction Oxford, Isis Medical Media, 1999; 133-140.

3. Kongre bildileri: 1) Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harfle) (nokta); 3) Yayınlandığı bilimsel konferans; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı virgül); Cilt numarası (iki nokta üst üste ve boşluk); İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Culley Carson. American contributions to the treatment of erectile dysfunction. ISSIR 2002 / Montreal 26th September 2002;145

9. Güncel makale özetlerinde makale başlığının altına orijinal literatürün yazarı, yayınlandığı dergi yılı ve dergideki sayfa numarası; makale sonuna ise özetleyeninin adı - soyadı, çalıştığı kurum belirtilmelidir. Orijinal literatürün kaynak formatı, Medline ile birebir olmalıdır.
10. Editöre mektuplar, kaynaklarla birlikte 1 sayfayı aşmayacak şekilde yazılmalıdır.
11. Yazılar Word for Windows formatında, e-mail olarak androloji@androloji.org.tr adresine gönderilmelidir.

Değerli Meslektaşlarım,

Akademik yılın başlamasıyla birlikte elinize ulaşan dergimizin bu sayısında her zamanki gibi geniş bir ekip tarafından bilimsel anlamda doyurucu bir bülten oluşmasına çalışıldı. Dergimizin bu sayısını “Erkek Cinsel Sağlığı’nda” 3 derleme ve 18 güncel makale özeti; “Erkek Üreme Sağlığı’nda” 3 derleme ve 4 güncel makale özeti ve “Kadın Cinsel Sağlığı’nda” 7 güncel makale özeti oluşturmakta. Başta editörlerimiz olmak üzere emeği geçenlere yönetim kurulumuz adına şükranlarımı sunmak isterim. Yeni akademik yılın getirdiği yoğun bilimsel program ve heyecanla birlikte artık kısır kişisel çekişmelerden uzak, enerjilerin ve beyinlerin Türk Ürolojisi için kullanıldığı daha üretken, paylaşımcı ve huzurlu bir yıl olsun arzusundayım. Bizler Türk Androloji altesinin bireyleri olarak bu dileği yerine getirebilmek için çalışacağız.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Önder Yaman

Bölüm Editörleri.....	II
Yazım Kuralları.....	IV
Sunuş	V
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e	
Erkeklerde alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörlerinin yeri Doç. Dr. Altuğ Tuncel, Dr. Melih Balcı, Doç. Dr. Ali Atan.....	161
Testiküler disgenezis sendromu ve özellikleri Dr. Mehmet İlker Gökce, Prof. Dr. Tarkan Soygür.....	164
Cinsel yol ile bulaşan hastalıklar Dr. Mesut Cilli, Dr. Seymur Methiyev, Dr. Abdulluttalip Şimşek, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu.....	167
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i	
Lokalize prostat kanseri için uygulanan eksternal beam radyoterapi sonrası testosteron yetmezlik sendromu olan erkeklere testosteron uygulaması Çeviri: Dr. Ali Ömür Aydın, Doç. Dr. Ali Atan.....	176
Testosteron ve alt üriner sistem semptomları arasındaki olası ilişki Çeviri: Dr. Aykut Aykaç, Doç. Dr. Murat Çakan	177
Benign prostat hiperplazisine sekonder gelişen alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde kronik fosfodiesteraz-5 inhibitörlerini kullanmanın bir rasyoneli var mı? Çeviri: Doç. Dr. Murat Çakan	178
Ejakülatuar disfonksiyon ve onun benign prostat hiperplazisi'ne (BPH) bağlı alt üriner sistem semptom (AÜSS) ve BPH tedavisi ile ilişkisi Çeviri: Doç. Dr. Murat Çakan	180
Benign prostat hiperplazisine sekonder alt üriner sistem semptomlarında vardenafilin günde iki kez kullanımının etkinliğini değerlendirmek üzerine plasebo kontrollü randomize bir çalışma Çeviri: Dr. Utku Kırılmaz, Doç. Dr. Altuğ Tuncel, Doç. Dr. Ali Atan	182
Eretil disfonksiyon ile benign prostat hiperplazisi semptom ve belirtileri olan hastalarda günde tek doz tadalafil kullanımının etkileri Çeviri: Dr. Hakan Şirin, Doç. Dr. Muammer Kendirci	183
Yeni bir transforming büyüme faktörü- β tip 1 reseptör inhibitörü (aktivin reseptör benzeri kinaz 5) Peyronie hastalığı oluşturulmuş rat modelinde fibröz plağın regresyonunu hızlandırmakta ve penil kurvaturü düzeltmektedir Çeviri: Doç. Dr. Fikret Erdemir, Dr. Özgür Boztepe.....	184
Hidrojen sülfid kaplı sildenafilin (ACS6) hipertansif sıçanlar ve izole tavşan korpus kavernozumunda erektile fonksiyon ve oksidatif stres üzerine etkileri Çeviri: Doç. Dr. Fikret Erdemir, Dr. Doğan Atılğan.....	186
Östrojen RHoA/RHo kinaz yolağı ile insan ve tavşan epididimal kontraktilesini düzenlemektedir Çeviri: Doç. Dr. Bekir Süha Parlaktaş	188
Eretil disfonksiyon ve mortalite Çeviri: Doç. Dr. Fikret Erdemir, Dr. Koray Erten	189
Priapizm patofizyolojisini çalışmak amacıyla transgenik orak hücreli fare modelinin oluşturulması Çeviri: Doç. Dr. Turgay Akgül	191
Palpe edilemeyen testislerde laparoskopi: 80 intraabdominal testis olgusunda deneyim Çeviri: Dr. Erdem Öztürk, Dr. Mehmet İlker Gökce, Prof. Dr. T. Soygür.....	192
Pelvik fraktür ve üretral defektli yaralanmalarda uygulanan posterior üretroplastisi sonrasında erektile işlev Çeviri: Doç. Dr. Cüneyt Aadayener, Yrd. Doç. Dr. Ferhat Ateş	193
Testosteronun yaşa bağlı düşmesi seksüel disfonksiyonu olan hastalarda değişik semptom ve bulgularla ilişkilidir Çeviri: Doç. Dr. Mete Kilciler, Dr. Engin Kaya	194
Kronik prostatit ve prematür ejakülasyonlu erkeklerde başarılı sonucu öngören klinik parametreler Çeviri: Dr. Ali Akkoç, Prof. Dr. Ahmet Metin	195

Akut iskemik priapizmde acil penil protez yerleştirilmesi Çeviri: Dr. Emre Ulukaradağ, Doç. Dr. Engin Kandıralı.....	197
Alfa bloker kullanımı seksüel disfonksiyon riskinde azalma ile birlikte Çeviri: Dr. Cemil Aydın, Doç. Dr. Murat Çakan.....	199
Penil rehabilitasyon araştırmasında sıçana özel vakum erektil cihazı tasarlama ve uygulama Çeviri: Dr. Ahmet Selimoğlu, Op. Dr. Önder Cangüven.....	200
ERKEK ÜREME SAĞLIĞI	
D e r l e m e	
Programlı hücre ölümü ve spermatozoon Şule Doğan, Müge Kovalı, Ceyda Yıldız, Çetin Pekçetin.....	201
TESE sırasında olgun spermatozoa saptamaya yönelik yeni tanısal faktörler Prof. Dr. M. Murad Başar.....	206
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI	212
KONGRE TAKVİMİ	213
Sperm savaşları Prof. Dr. Kaan Aydos.....	214
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i	
Gebelik için kendi kendilerine yardım etme: İnfertil çiftlerin sağlık arama davranışı üzerine nitel bir çalışma Çeviri: Araştırma Görevlisi Hüsnüye Dinç.....	228
IVF/ ICSI tedavisi gören erkeklerde beslenme alışkanlıkları ve sperm kalitesi arasındaki ilişki Çeviri: Dr. Bilbaşar Yıldız, Prof. Dr. Necmettin Çıkılı.....	230
İnfertil hastalarda halka yapmış sperm: Karakteristikler, ilgili faktörler ve olası biyolojik etkisi Çeviri: Dr. Ergün Güner, Prof. Dr. Bülent Semerci.....	232
İnsan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sekrete eden nöroblastlarda dihidrotestosteron ve leptin regule GnRH salınım ve sekresyonu Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Ali Beytur.....	234
BİR PORTRE Prof. Dr. Bülent Semerci.....	236
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i	
Kronik yorgunluk sendromlu kadınlarda yorgunluğun şiddetiyle ilişkili olarak seksüel disfonksiyon Çeviri: Prof. Dr. Ercan Yeni.....	237
Kadınlarda dializ süresince ve transplantasyon sonrası görülen cinsel fonksiyon bozukluğu Çeviri: Dr. Ali Akkoç, Prof. Dr. Ahmet Metin.....	238
Menstrüel siklusta klitoris vasküler değişikliklerinin değerlendirilmesinde üç boyutlu ultrasonografinin rolü: Prospektif pilot çalışma Çeviri: Uzm. Dr. Mehmet Gülüm.....	240
Gebelik süresince cinsel yaşam Çeviri: Prof. Dr. Ercan Yeni.....	241
Chlormadinone acetate içeren oral kontraseptif ile tedavi edilen hiperandrojenik kadınlarda yaşam kalitesi Çeviri: Dr. Osman Ergün, Doç. Dr. Abdullah Armağan.....	242
Üroloji pratiğinde kadın cinsel işlev bozukluğunun yeri: Hollanda anket çalışması sonuçları Çeviri: Dr. Osman Ergün, Doç. Dr. Abdullah Armağan.....	243
Alman kadın tıp öğrencilerinde seksüel disfonksiyon prevalansı ve kontrasepsiyonun etkisi Çeviri: Dr. Nursen Atasoy, Yrd. Doç. Dr. Esat Korgalı.....	244

Erkeklerde alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörlerinin yeri

Doç. Dr. Altuğ Tuncel, Dr. Melih Balcı, Doç. Dr. Ali Atan

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

Benign prostat hiperplazisi (BPH), histolojik olarak kötü huylu olmayan prostatik hücre hiperplazisi ile karakterize mesane çıkım tıkanıklığına neden olabilen bir bozukluktur. BPH, alt üriner sistem semptomları (AÜSS)'na katkıda bulunan en önemli patolojik durumdur (1). AÜSS yaş ile artar ve 50 yaş üzerindeki prevalansı yaklaşık olarak %50'dir (2,3). Ayrıca, erektil disfonksiyon (ED) prevalansı da yaş ile benzer olarak artış göstermektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, 40 ile 70 yaş arasındaki erkeklerin %34,8'inde hafif dereceden şiddetli dereceye kadar uzanan bir aralıkta ED geliştiği bildirilmiştir (4). Literatürde genel olarak idrar yapma zorluğu olan hastaların %29-68'inde erektil fonksiyonların bozulduğu rapor edilmiştir (5-7). Son zamanlarda, yaşlanan erkekte AÜSS ve ED arasında doğrudan ilişki olduğu ve yaştan bağımsız olarak AÜSS şiddetinin arttığı ve bu durum ile paralel olarak ED oranının arttığı bildirilmiştir (8).

Nitrik oksit, korpus kavernoza ve mesanede düz kas gevşemesinden sorumlu olan bir mediyatördür. Sildenafil, vardenafil ve tadalafil gibi fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enzim inhibitörleri düz kas dokusunda nitrik oksit konsantrasyonunu arttırarak hem penil ereksiyonu sağlamak hem de mesane boynunda gevşemeye yol açarak mesanenin boşalmasını kolaylaştırmaktadır (9). Yaşlanan erkekte BPH'ne bağlı olarak gelişen AÜSS (BPH/AÜSS) ve ED birlikteliği yüksek oranda saptandığı için her iki semptomun tedavisinde PDE5 enzim inhibitörlerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu derlemede, PDE5 inhibitörlerinin BPH/AÜSS tedavisinde kullanımı ile ilgili bilgiler verilme-ye çalışılacaktır.

BPH/AÜSS halen 50 yaş üzerindeki erkeklerdeki en önemli ürolojik sorundur. Alfa adrenerjik reseptör antagonistleri, AÜSS olan hastalarda önerilen ilk tedavi seçeneğidir. Alfa adrenerjik reseptör antagonistleri, prostat ve mesane boynundaki düz kas kasılmasını bloke ederek etki gösterir. Bu etki sonucunda mesane boynunda oluşan

gevşeme ile idrar akış hızında artma ve AÜSS'nda iyileşme meydana gelir (10). Uluslararası literatürde, alfa adrenerjik aktivitenin korpus kavernoza üzerindeki etkisini araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bir derlemede, alfa adrenerjik aktivitenin korpus kavernoza'da kasılma ve gevşeme arasındaki dengeyi kasılma lehinde etkileyerek ED'a neden olabileceği bildirilmiştir (11). Başka bir çalışmada, sağlıklı insanlarda penil ereksiyon sırasında kavernoza noradrenalin seviyesinde anlamlı derecede azalma meydana geldiği, bu durumun ED şikayeti olan hastalarda farklı nedenlerden dolayı saptanmadığı rapor edilmiştir (12). Bunlara ek olarak korpus kavernoza düz kas hücrelerinin adrenerjik reseptör aracılı kasılma cevabının yaşlanma ile arttığı gösterilmiştir (13). Van Moorselaar ve arkadaşlarının çalışmasında, BPH'li hastalarda sempatik tonusun arttığı ve bu durumun BPH'li hastalardaki artmış ED prevalansını açıklayabileceği rapor edilmiştir (14).

Sildenafil sitrat, ED tedavisinde 1998 yılından itibaren kullanılmaktadır ve bu hastalığın medikal tedavisinde kullanılmak üzere ilk onay almış PDE5 inhibitörüdür. PDE5 enziminin inhibe edilmesi ile siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyi artış gösterir. cGMP, hücre yolaklarında ikincil habercidir (15). PDE5 enziminin inhibisyonu, prostat dokusunun kasılmasını kısmen engellemekte, bu etkisini ise cGMP'nin prostat düz kas kasılması üzerine olan etkisi üzerinden gerçekleştirmektedir (16). Artmış cGMP seviyesi insan prostat düz kas hücre kültürlerine antiproliferatif etki oluşturmaktadır (17).

Köln Erkek çalışmasında, risk faktörleri analiz edildiğinde 30-39 yaş arasındaki erkeklerle göre ED insidansı 40-49 yaş arasındaki erkeklerde 3.7 kat, 50-59 yaş grubunda 5.1 kat, 60-69 yaş grubunda 11 kat ve 70-80 yaş grubunda 22 kat artmış bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ED insidansı pelvik cerrahi sonrasında 6 kat, hipertansiyon varlığında 1.5 kat, diyabetes mellitus varlığında 3.9 kat, AÜSS varlığında ise 2.1 kat artış

göstermektedir (8). AÜSS ve ED arasındaki ilişkide rol oynadığı düşünülen bazı yollar şunlardır: alfa adreno-reseptörler (18), endotelin-1 (19), nitrik oksit (20), rho-kinaz aktivitesi (21) ve metabolik sendromdur (22) (glukoz intoleransı, hipertansiyon, hiperlipidemi ve santral obezite). AÜSS ve ED'un yaş faktörü ile olan ilişkisi açıktır. Bir hastada her üçü de aynı anda bulunabilmektedir. Literatürde BPH/AÜSS ve cinsel fonksiyon bozukluğu arasındaki neden ilişkisine baktığımızda, düşük yaşam kalitesine neden olan BPH'nin erkekte cinsel fonksiyonu olumsuz yönde etkilediği görülmektedir (8,23). Yeni yayınlanmış klinik çalışmaların sonuçları ED ve BPH/AÜSS tedavisinde PDE5 enzim inhibitörlerinin yararlı etkisinin olduğunu göstermektedir. Bu konuda yapılmış bir çalışmada, günde bir defa kullanılan tadalafil'in orta ve şiddetli semptomatik AÜSS'lu hastalardaki etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada 1058 orta ve şiddetli semptomatik AÜSS olan erkek 8 haftalık izlem (wash-out periyodu) ve ardından 4 haftalık run-in periyodunun arkasından 5 gruba ayrılmıştır: Plasebo (n=211), tadalafil 2.5 mg/gün (n=208), tadalafil 5 mg/gün (n=212), tadalafil 10 mg/gün (n=216) ve tadalafil 20 mg/gün (n=209). Her gruba tedaviler 12 hafta süre ile verilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre, tadalafil'in tüm dozlarında plaseboya göre Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS), IPSS-Hayat kalite skoru, Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF) skorları anlamlı olarak iyileşme göstermiştir. Tadalafil alan gruplarda maksimum idrar akım hızı (Qmax) değerleri plasebo grubuna göre daha iyi saptanmış ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmanın yazarları, günlük olarak kullanılan tadalafilin tüm farklı dozlarında BPH/AÜSS ile ED'un her ikisine sahip hastalarda tüm dozlarının iyi tolere edildiğini, klinik olarak anlamlı derecede BPH/AÜSS ve ED üzerinde iyileştirici etkisi olduğunu bildirmişlerdir (24). McVary ve arkadaşlarının çalışmasında, ED saptanan 369 hastaya oral 100 mg sildenafil veya plasebo verilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda sildenafil kullanan hastalarda plasebo kullanan hastalara göre IPSS ve IIEF skorunda anlamlı iyileşme meydana gelmiştir (25). Stief ve arkadaşlarının çalışmasında ise en az 6 ay önce başlayan prostatizm semptomları olan ve IPSS skoru 12 ve üzerinde olan 45-64 yaş arası 222 erkek hastaya 10 mg vardenafil veya plasebo 12 saat ara ile verilmiştir. Yazarlar, vardenafil tedavisinin iyi tolere edildiğini, AÜSS, ED ve yaşam kalite skorunda anlamlı derecede gelişme meydana geldiğini

bildirmişlerdir (26). Hem sildenafil ile plasebo ve hemde tadalafil ile plasebo'nun karşılaştırıldığı iki ayrı çalışmada, sildenafil ve tadalafil IPSS'ünü plaseboya göre anlamlı olarak düzeltmiştir. Bu iki çalışmada, semptom şiddetinde gerileme saptanmasına karşın Qmax değerlerinde değişme olmamış ve semptom şiddetinin azalması ile Qmax arasında korelasyon saptanmamıştır (25,27).

Son 2 yıl içerisinde PDE5 enzim inhibitörü ile alfa reseptör antagonistlerinin kombinasyonunun BPH/AÜSS ve ED tedavisinde kullanılması gündemdedir. Kaplan ve arkadaşlarının BPH/AÜSS ve ED tedavisinde PDE5 enzim inhibitörü ve alfa reseptör antagonist kombinasyonunu ilk defa kullandıkları çalışmasında, BPH/AÜSS ve ED'nu olan 62 hasta 3 eşit gruba randomize edilmiştir. Hastalar alfuzosin 10 mg/gün, sildenafil 25 mg/gün veya her ikisinin kombinasyonunu 12 hafta süre ile kullanmıştır. Tedavi bitiminde, Qmax, IPSS ve IIEF skorları anlamlı olarak her 3 grupta düzelmiştir. Ancak en büyük değişiklik kombinasyon grubunda görülmüştür. Sildenafil ve kombinasyon grubunun her ikisinde IIEF skorunun 3. ve 4. sorularında anlamlı artış saptanmıştır (28). Bechara ve arkadaşlarının çalışmasında ise, en az 6 aydır BPH/AÜSS öyküsü olan 50 yaş ve üzerindeki 30 erkek iki gruba randomize edilmiştir. Bir grup tamsulosin 0.4 mg/gün, diğer grup ise tamsulosin 0.4 mg/gün+tadalafil 20 mg/gün kullanmışlardır. Her iki grup tedavilerini 45 gün kullanmıştır. Çalışmayı tamamlayan 27 hastanın sonuçları değerlendirildiği zaman, her iki grupta IPSS ve IPSS-Hayat kalite skorlarında iyileşme meydana gelmiş ancak en fazla iyileşme kombinasyon grubunda gözlenmiştir. Her iki grupta Qmax değerleri artmış ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Kombinasyon tedavisinde, tamsulosin tedavisine göre IIEF skorları anlamlı olarak artış göstermiştir. Yazarlar bu çalışmanın sonucunda, kombinasyon tedavisinin BPH/AÜSS ve ED tedavisinde tek başına tamsulosin tedavisine göre daha etkin olduğunu bildirmiştir (29).

BPH/AÜSS ve ED tedavisinde PDE5 enzim inhibitörü ile alfa reseptör antagonisti kombinasyon tedavisinin kullanım nedenleri şu şekilde özetlenebilir: 1) AÜSS ile ED arasındaki epidemiyolojik ve patofizyolojik ilişki nedeni ile cinsel fonksiyonların iyileşmesi için alfa reseptör antagonistlerin ve AÜSS tedavisinde PDE5 enzim inhibitörlerinin kullanılması doğal bir sonuçtur, 2) Yaşlı erkeklerde AÜSS ve ED çok sık rastlanan sağlık sorunlarıdır ve ikisi arasında biyolojik bir bağlantı vardır (28).

Sonuç olarak, AÜSS ve ED arasındaki birbirini etkileyen bir ilişki olduğu bugün için kabul edilen bir kavramdır. Bu konu ile ilgili bugüne kadar yapılan gerek deneysel, gerekse erken klinik kanıtlar, PDE5 enzim inhibitörlerinin AÜSS tedavisinde yararlı olduğunu göstermektedir. Günümüzde hem semptomatik BPH hem de ED tedavisi

için hala tek bir medikal ajanın kullanımı onaylanmamıştır. PDE5 enzim inhibitörlerinin gerek tek başına gerekse alfa reseptör antagonistleri ile kombine edilerek her iki semptomun tedavisinde kullanımı ile ilgili geniş hasta serisine sahip plasebo kontrollü, uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar:

1. Reynard JM, Peters TJ, Lamond E, Abrams P. The significance of abdominal straining in men with lower urinary tract symptoms.; *Br J Urol.* 1995 Feb;75(2): 148-153.
2. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, Lieber MM. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention.; *J Urol.* 1997 Aug;158(2):481-487.
3. Norman RW, Nickel JC, Fish D, Pickett SN. "Prostate-related symptoms" in Canadian men 50 years of age or older: prevalence and relationships among symptoms.; *Br J Urol.* 1994 Nov;74(5):542-550.
4. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB.; Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study.; *J Urol.* 1994 Jan;151(1):54-61.
5. Namasivayam S, Minhas S, Brooke J, Joyce AD, Prescott S, Eardley I. The evaluation of sexual function in men presenting with benign prostatic hyperplasia.; *Br J Urol.* 1998 Dec;82(6):842-846.
6. Frankel SJ, Donovan JL, Peters TJ, Abrams P, Dabhoiwala NF, Osawa D, Lin AT. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms.; *J Clin Epidemiol.* 1998 Aug;51(8):677-685.
7. Baniel L, Israilov S, Shmueli J, Simon D, Baniel J, Livne P. Sexual function in 131 patients with benign prostatic hyperplasia before prostatectomy.; *Eur Urol.* 2000 Jul ;38(1):53-58.
8. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical "Aging Male" symptoms?: results of the 'Cologne Male Survey'.; *Eur Urol.* 2003 Nov;44(5): 588-594.
9. Kaplan AS, Gonzales RR. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of male lower urinary tract symptoms.; *Reviews in Urology.* 2007 Spring;9(2):73-77.
10. Kaminetsky JC. Comorbid LUTS and erectile dysfunction: optimizing their management.; *Current Medical Research and Opinions.* 2006 May;22(5):2497-2506.
11. Andersson KE. Physiology of penile erection.; *Pharmacol Rev.* 2001 Sep;53(3):417-450.
12. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, Scheller F, Knapp WH, Hartmann U, Jonas U. Cavernous and systemic plasma levels of norepinephrine and epinephrine during different penile conditions in healthy men and patients with erectile dysfunction.; *Urology.* 2002 Feb;59(2):281-286.
13. Traish AM, Kim NN, Goldstein I, Moreland RB. Alpha-adrenergic receptors in the penis: identification, characterization, and physiological function.; *J Androl.* 1999 Nov-Dec;20(6): 671-682.
14. Van Moorselaar RJA, Hartung R, Emberton M, Harving N, Matzkin H, Elhilali M, Alcaraz A, Vallancien G. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction.; *BJU Int.* 2005 Mar;95(4):603-608.
15. Francis SH, Blount MA, Zoraghi R, Corbin JD. Molecular properties of mammalian proteins that interact with cGMP: protein kinases, cation channels, phosphodiesterase, and multi-drug anion transporters.; *Front Biosci.* 2005 Sep 1;10:2097-2117.
16. Uckert S, Kuthe A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate.; *J Urol.* 2001 Dec;166(6):2484-2490.
17. Guh JH, Hwang TL, Ko FN, Chueh SC, Lai MK, Teng CM. Antiproliferative effect in human prostatic smooth muscle cells by nitric oxide donor.; *Mol Pharmacol.* 1998 Mar;53(3):467-474.
18. Yassin A, Saad F, Hoesl CE, Traish AM, Hammadeh M, Shabsigh R. Alpha-adrenoreceptors are a common denominator in the pathophysiology of erectile function and BPH/LUTS-implications for clinical practice.; *Andrologia.* 2006 Feb;38(1):1-12.
19. Andersson KE, Chapple CR, Hofner K. Future drugs for the treatment of benign prostatic hyperplasia.; *World J Urol.* 2002 Apr;19(6):436-442.
20. Gradini R, Realacci M, Ginepri A, Naso G, Santangelo C, Cela O, Sale P, Berardi A, Petrangeli E, Gallucci M, Di Silverio F, Russo MA. Nitric oxide synthases in normal and benign hyperplastic human prostate: immunohistochemistry and molecular biology.; *J Pathol.* 1999 Oct;189(2):224-229.
21. Bing W, Chang S, Hypolite JA, Di Santo ME, Zderic SA, Rolf L, Wein AJ, Chacko S. Obstruction-induced changes in urinary bladder smooth muscle contractility: a role for Rho kinase.; *Am J Physiol Renal Physiol.* 1999 Nov;285(5):F990-F997.
22. Deedwania PC. Mechanisms of endothelial dysfunction in the metabolic syndrome.; *Curr Diabetes Rep.* 2003 Aug;3(4):289-292.
23. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, O'Leary MP, Puppo P, Robertson C, Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7).; *Eur Urol.* 2003 Dec;44(6): 637-649.
24. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study.; *J Urol.* 2008 Oct;180(4):1228-1234.
25. McVary KT, Monnig W, Camps 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 Mar;177(3):1071-1077.
26. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.; *Eur Urol.* 2008 Jun; 53(6):1236-1244.
27. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, Esler A, Sides GD, Denes BS. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.; *J Urol.* 2007 Apr;177(4):1401-1407.
28. Kaplan A, Gonzales RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction.; *Eur Urol.* 2007 Jun;51(6):1717-1723.
29. Bechara A, Romano S, Casabe A, Haime S, Dedola P, Hernandez C, Rey H. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study.; *J Sex Med.* 2008 Sep;5(9):2170-2178.

Testiküler disgenезis sendromu ve özellikleri

Dr. Mehmet İlker Gökce, Prof. Dr. Tarkan Soyğür

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

Testis kanserinin sıklığının giderek artması bu konu üzerine artan bir şekilde çalışmalar yapılması sonucunu doğurmuştur. Etiyolojik faktörler üzerine çalışmalar testis kanseri ile birlikte erkek üreme sisteminin diğer hastalıkları üzerine ortak çevresel faktörler olabileceği yönünde fikirler ortaya çıkarmıştır (1). Skakkebaek ve ark. tarafından 2001 yılında Testiküler Disgenезis Sendromu (TDS) kavramı ilk defa tanımlanmıştır. TDS; bozulmuş semen analizi, inmemiş testis, hipospadias ve testis kanseri komponentlerinin değişik kombinasyonlarda birlikteliği olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlama belirtilen klinik durumlardan herhangi biri saptandığında tedavi ve takip protokollerinin değişmesine neden olmuştur.

Bu derlemede, TDS'nin klinik özellikleri üzerine 2 önemli nokta, konu ile ilgili güncel literatürler incelenerek açıklanmaya çalışılacaktır.

1. TDS komponentlerinin birbirleri ile ilişkisi var mıdır?
2. TDS komponentlerinin gelişmesinde ortak etiyolojik bir neden var mıdır?

1. TDS komponentlerinin birbirleri ile ilişkisi var mıdır?

a. İnmemiş testis ve hipospadias: İnmemiş testis ve hipospadias ilişkisi, İnmemiş testis etiyolojisi üzerine yapılmış pek çok vaka kontrol çalışmasında incelenmiştir (2,3). İki bin üç yüzden fazla hastanın incelendiği popülasyon tabanlı bir çalışmada inmemiş testisin sinidirim sistemi, sinir sistemi ve göz ile ilişkili anomaliler ile daha sık birlikte olduğu tespit edilmiştir (4). Benzer şekilde başka bir çalışmada hipospadiasın yarık damak/dudak, anorektal atrezi ve özefagus atrezisi ile birlikteliğinin daha sık olduğu saptanmıştır (3). Ayrıca hipospadias ve inmemiş testisin çoklu malformasyonlarla seyreden genetik sendromlarda birlikte bulunabileceği de belirtilmiştir (5,6).

b. İnmemiş testis ve fertilite: İnmemiş testisin belirgin

şekilde bozulmuş spermatogenez ile ilişkili olduğu bilinmektedir. İnmemiş testisi bulunan çocuklarda doğumda germ hücresi mevcut iken bu hücrelerin sayısının giderek azaldığı bilinmektedir. Tedavi edilmeyen bilateral inmemiş testis olgularında ilerde azoospermi gelişeceği belirtilmiştir (7). Günümüzde inmemiş testisin cerrahi ya da medikal tedavisi ile sperm kalitesinin arttığı bilinmektedir. Tek taraflı inmemiş testis olgularında ise orkiopoksi sonrasında sperm analizi sonuçları düzelmekle birlikte hastaların fertilite sonuçlarında fark bulunmamıştır (7). Cerrahi tedavi için önerilen yaş günümüzde 6 aya kadar inmiştir ancak erken müdahalenin etkisini araştıran yeterince uzun süre takip içeren bir çalışma bulunmamaktadır. İnmemiş testisin fertilite üzerine olan etkileri göz önüne alındığında bu iki durum bir sendromun farklı iki parçası olmaktan çok biri diğerinin sonucu olarak görünen iki durum olduğu anlaşılmaktadır.

c. İnmemiş testis ve testis kanseri: İnmemiş testis olgularında testis kanseri riskinin 2-8 kat arttığı bilinmektedir. Ayrıca testis kanseri olgularının % 5-10'unda inmemiş testis öyküsü olduğu bilinmektedir (8,9). İnmemiş testisin puberte öncesi cerrahi tedavisi testis kanseri riskini 2-5 kata kadar azaltmaktadır (9). Yapılan farklı bir çalışmada ise pubertede testisin lokalizasyonunun testis kanseri gelişme riskine etki ettiği belirtilmiştir (10). Sjistermans ve ark. tarafından yapılan çalışmada testisin puberte döneminde kendiliğinden skrotuma inebileceği belirtilmiştir ve bu durum puberte süresince devam eden inmemiş testis durumunun, ektopik testis lokalizasyonuna göre testis kanseri gelişmesi için daha önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Bu durumda ektopik testis lokalizasyonunun testis kanseri riskine etki etmediği ve inmemiş testis olgularında testis kanseri riskinin daha yüksek olmasının ortak risk faktörlerine bağlı olduğu hipotezi ortaya atılmıştır ancak bu hipotez henüz kanıt düzeyi yüksek çalışmalarda test edilmemiştir.

d. Hipospadias ve fertilité: Hipospadias olgularından yalnızca proksimal olgularda fertilité problemi gözlenmektedir (11). Yapılan bir çalışmada 56 düzeltilmemiş hipospadias olgusu incelenmiştir ve çocuk sahibi olmayı planlayan 43 hastanın 41'i başarılı olmuştur ve başarısız iki hastada ise belirgin oligospermi tespit edilmiştir. Literatürde hipospadias olgularında sperm sayı ve kalitesini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır ve bu konuda kanıt düzeyi yüksek geniş seriler içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

e. Hipospadias ve testis kanseri: Literatürde hipospadias ile testis kanseri arasında bağlantı olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Yalnızca bazı ender rastlanan genetik bozukluklarda bu iki durumun birlikte bulunabileceği düşünülmektedir. Literatürde bu ilişki üzerine 4 vaka-kontrol tipinde çalışma bulunmaktadır. Her ne kadar sonuçların meta analizinde hipospadias olgularında testis kanseri gelişimi açısından 2,25 kat artmış risk görölse de sonuçlar ayrı ayrı incelendiğinde çok da tutarlı sonuçlar vermedikleri görölmektedir (12,13). Bu nedenle daha geniş hasta serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

f. Fertilité ve testis kanseri: Güncel literatür verileri incelendiğinde testis kanseri hastalarında, tanı anında, normal popölasyona göre infertilite oranının daha yüksek olduğu görölmektedir. Özellikle inmemiş testis olgularında bu iki durumun birlikteliği daha belirgin olarak görölmektedir. Bu ilişki için altta yattığı düşünülen temel mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir: 1. Ortak genetik nedenler, 2. Ortak çevresel risk faktörleri, 3. Maligniteye sekonder bozulmuş fertilité. Yapılan vaka kontrol çalışmalarını her ne kadar testis kanseri ile infertilite arasında ilişki olduğunu gösterse de, bu çalışmalarda ciddi metodolojik eksiklikler bulunmaktadır. Bu nedenle İskandinav ülkelerinde yapılan çalışmalarda testis kanseri hastalarında tanıdan uzun yıllar önce azalmış paternite oranları bildirilmektedir (13,14).

2. TDS komponentlerinin gelişmesinde ortak etyolojik bir neden var mıdır?

TDS'nun dört komponenti için ortak bir risk faktörü bulunması, TDS'nin varlığı açısından önemli kanıt sağlayacağı için bu yönde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Burada bilimsel çalışmalarda incelenmiş bazı etyolojik nedenler tartışılacaktır.

a. Dietilstilbestrol (DES) ve diğer ekzojen östrojenler: Yapılan güncel bir meta analizde DES'e prenatal dönemde maruziyet ile hipospadias, inmemiş testis ve testis kanseri arasında belirgin ilişki bulunmuştur. Testis kanseri gelişimi açısından 2,47 kat, hipospadias gelişimi açısından ise 2,14 kat artmış risk tespit edilmiştir. İnmemiş testi riski için elde edilen sonuçlar ise analiz farklılıklarından dolayı sağlıklı değerlendirilememiştir (15). Ancak meta analize dahil edilen çalışmalar DES'e maruziyet açısından heterojenite göstermektedir. Yapılan başka bir meta analizde ise DES hariç ekzojen östrojenlere maruziyetin ise TDS'nin herhangi bir komponenti ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (16). Fertilité ile DES maruziyeti arasındaki ilişki meta analizler ile incelenmemiştir. Ancak yüksek dozda DES maruziyeti ile sperm sayısında bozulmanın ilişkili olduğu yönünde veriler mevcuttur (16).

b. Düşük doğum ağırlığı: Düşük doğum ağırlığı ve büyüme geriliğinin inmemiş testis ve hipospadias ile ilişkisi olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (17). Otuziki haftadan önce doğan bebeklerde hipospadias riski 5 kat, inmemiş testis riski ise 7 kat artmıştır (17). Düşük doğum ağırlığının testis kanseri için risk faktörü olduğu iddia edilmiş olsa da bu konu üzerine yapılmış epidemiyolojik çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Oniki çalışmanın sonuçlarının meta analizinde testis kanseri riskinin 1,28 kat arttığı belirtilmiştir (18). Sperm sayısı ile doğum ağırlığı ilişkisi incelendiğinde belirgin bir ilişki tespit edilememiştir.

c. Preeklampsi: Preeklampsi ile inmemiş testis arasında bir bağlantı tespit edilememiştir ancak hipospadias ile preeklampsi arasında belirgin bir ilişki olduğu bilinmektedir (19). Hipospadias ile plasenta anormallikleri arasında ilişki olduğu da düşünülmektedir (19). Testis kanseri ile preeklampsi ilişkisinin incelendiği bir çalışmada da gebelikte hipertansiyon tespit edilen olgularda testis kanseri riskinin düşük olduğu, preeklampsi tanısı konulanlarda ise sağlıklı bir ilişki bulunamadığı belirtilmiştir. Sonuç olarak preeklampsi ile TDS komponentlerinin ilişkisi oldukça heterojendir.

Sonuç

1. Hipospadias ile inmemiş testis arasında bir ilişki vardır ancak bu ilişki genital sistem dışı anomalilerden daha kuvvetli değildir.

2. İnmemiş testis, bozulmuş sperm parametreleri ile

ilişkilidir ancak bu durum bir sonuç mudur? Yoksa ortak etiyolojik nedenlere mi bağlıdır? Sorularının cevapları tartışmalıdır.

3. İnmemiş testis artmış testis kanseri riski ile ilişkilidir.

4. Hipospadiasın testis kanseri ya da fertilité ile olan ilişkisi net değildir.

5. İnfertilite ile testis kanseri ilişkilidir.

6. Genetik özellikler haricinde TDS'nin 4 komponenti için belirlenmiş ortak risk faktörü bulunmamaktadır

Epidemiyolojik çalışmalar TDS'nin varlığı üzerine sınırlı bilgi vermektedir. Komponentler arasındaki ilişkilerin incelenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Richiardi L, Tamimi R, Adami H. Testicular cancer. In: Adami H-O, Hunter DJ, Trichopoulos D (eds). *Textbook of Cancer Epidemiology*. New York: Oxford University Press, Oxford, 2008, 555-572.
2. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341:1392-1395.
3. Akre O, Lipworth L, Cnattingius S, Sparen P, Ekblom A. Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology* 1999; 10:364-369.
4. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993;92:44-49.
5. Biggs ML, Baer A, Critchlow CW. Maternal, delivery, and perinatal characteristics associated with cryptorchidism: a population-based case-control study among births in Washington State. *Epidemiology* 2002;13:197-204.
6. Aschim EL, Haugen TB, Tretli S, Daltveit AK, Grotmol T. Risk factors for hypospadias in Norwegian boys - association with testicular dysgenesis syndrome? *Int J Androl* 2004;27:213-221.
7. Ritzen EM, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, Jorgensen N, Kollin C, Lindahl S, Lackgren G et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:638-643.
8. Toppari J, Kaleva M. Maldescensus testis. *Horm Res* 1999;51:261-269. United Kingdom Testicular Cancer Study Group. Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. *United Kingdom Testicular Cancer Study Group. BMJ* 1994;308:1393-1399.
9. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004;22:2-14.
10. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007b;356:1835-1841.
11. Dodds PR, Batter SJ, Shield DE, Serels SR, Garafalo FA, Maloney PK. Adaptation of adults to uncorrected hypospadias. *Urology* 2008; 71:682-685; discussion 685
12. Moller H, Skakkebaek NE. Testicular cancer and cryptorchidism in relation to prenatal factors: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1997;8:904-912
13. Swerdlow AJ, Huttly SR, Smith PG. Testicular cancer and antecedent diseases. *Br J Cancer* 1987;55:97-103.
14. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Skakkebaek NE, Moller H. Fertility and offspring sex ratio of men who develop testicular cancer: a record linkage study. *Hum Reprod* 2000b;15:1958-1961.
15. Martin OV, Shialis T, Lester JN, Scrimshaw MD, Boobis AR, Voulvoulis N. Testicular dysgenesis syndrome and the estrogen hypothesis: a quantitative meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2008;116:149-157.
16. Storgaard L, Bonde JP, Olsen J. Male reproductive disorders in humans and prenatal indicators of estrogen exposure. A review of published epidemiological studies. *Reprod Toxicol* 2006;21:4-15.
17. Thong M, Lim C, Fatimah H. Undescended testes: incidence in 1,002 consecutive male infants and outcome at 1 year of age. *Pediatr Surg Int* 1998;13:37-41
18. Boisen KA, Chellakooty M, Schmidt, Skakkebaek NE, Main KM. Hypospadias in a cohort of 1072 Danish newborn boys: prevalence and relationship to placental weight, anthropometrical measurements at birth, and reproductive hormone levels at three months of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4041-4046.
19. Fujimoto T, Suwa T, Kabe K, Adachi T, Nakabayashi M, Amamiya T. Placental insufficiency in early gestation is associated with hypospadias. *J Pediatr Surg* 2008;43:358-361.

Cinsel yol ile bulaşan hastalıklar

Dr. Mesut Cilli, Dr. Seymur Methiyev, Dr. Abdulmuttalip Şimşek, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı

Cinsel yol ile bulaşan hastalıklar (CYBH)'lar en çok genç, cinsel olarak aktif insanlarda görülmektedir ve insidansları yaş arttıkça azalmaktadır. Erkeklerde belirti ve bulguları daha belirgindir. Dünya Sağlık Örgütü, her yıl 333 milyon kişinin enfekte olduğunu bildirmektedir.

CYBH'lar; 1) Genital ülserlere yol açanlar; Genital herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonu, Sifiliz, Şankroid, Lenfagranuloma venereum, Granuloma inguinale (donovanozis) 2) Uretrite yol açanlar: Gonore, Non –gonokoksik uretrit etkenleri 3) Genital siğillere yol açanlar; HPV, Molloscum contagiosum 4) Diğerleri; Hepatitler (B,C), AIDS/HIV olarak sınıflandırılır.

- 1) Genital herpes virus (HSV) enfeksiyonu
- 2) Sifiliz (Frengi)
- 3) Uretritler
 - A) Gonokoksik uretrit (Bel soğukluğu)
 - B) Non-gonokoksik uretrit
- 4) HPV
- 5) HIV/AIDS

1) Genital herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonu

Bir Deoksiribonükleik asit (DNA) virüsü olan HSV (Herpes Simpleks Virüs) virüsü cinsel yolla bulaşan hastalıkların %5'inden sorumludur ve HSV-1, HSV-2 olmak üzere iki tipi vardır. Amerika Birleşik Devleti'nde her yıl yarım milyon yeni genital herpesli hasta olduğu, toplamda 40-60 milyon kişinin HSV-2 ile enfekte olduğu düşünülmektedir (1). Genital herpes nedeni %15-25 HSV-1, %85-90 HSV-2'dir (2,3). Düşük sosyoekonomik düzeyli hastalarda HSV-2'nin seropozitiflik oranı yüksektir. HSV-2 seropozitifliği gelişmiş ülkelerde %15-25 iken HSV-1'de bu oran %65'tir (4,5).

Bulaşma Yolları:

HSV-2 seksüel yolla, HSV-1 ise orogenital temas ile

bulaşır. Deri, mukozal lezyonlar ve kontamine sekresyonlardan bulaşır. HSV-2 ile enfekte hastaların yarısından fazlasında (%70 olguda) aktif dönemde bulaştırma potansiyeli vardır (6). Subklinik virüs saçılması nedeniyle lezyon rekürrensi olmaksızın da bulaşma gerçekleşebilir (7). HSV-2 daha çok kadından erkeğe bulaşır (4). Her iki virus tarafından oluşturulan primer genital enfeksiyonlar genç hastalarda daha sık ve asemptomatiktir.

Klinik:

HSV enfeksiyonları çoğu zaman belirtisiz veya hafif yerel belirtilerle geçirilir. HSV-1 enfeksiyonu HSV-2'ye kıyasla daha az viral döküntü, daha az yayılma oranı, daha düşük rekürrens oranına sahiptir (8). Genital herpes antikor durumuna göre üç tip klinik formda incelenmektedir (9).

1) Primer herpesin ilk epizotu (primer enfeksiyon): Önceden HSV ile karşılaşmamış, seronegatif (daha önceden HSV-1 ve HSV-2 antikorları bulunmayan), başlangıç enfeksiyonu kliniği vardır.

2) Non-primer herpesin ilk epizotu (ilk epizot primer olmayan enfeksiyon): Önceden asemptomatik karşılaşma olmuş, seropozitif hastalardaki klinik form.

3) Rekürren herpes: Semptomatik enfeksiyon öyküsü olan hastalarda enfeksiyonun reaktivasyonudur.

İlişkiden 1-26 gün (yaklaşık 4 gün) sonra lezyonlar görülebilir (Deri ve mukozal hücrelere inokülasyon). Papül veya vezikül şeklinde ağrılı genital lezyonlar olarak başlar (inokülasyon alanında replikasyon). Sinir dağılımını takip etmeyen eritematöz tabanlı, vezikül grupları oluşur ve bunlar sıklıkla püstül (içi cerahatla dolu ve genellikle toplu iğne başı büyüklüğünde olan kabartılar) veya ülserlere dönüşür. HSV'nin en bulaştırıcı olduğu dönem veziküllerin ülsera dönüştüğü dönemdir. Primer genital herpeste ülseratif lezyonlar 4-15 gün içinde kabuklanır veya epitelize olur. Primer herpes genitalis 3-4 haftada

düzelir. Ağrı, kaşıntı, vaginal veya uretral akıntı ve hassas inguinal lenfadenopati gibi lokal semptomlar ve ateş, baş ağrısı, kırınglık, miyalji gibi sistemik bulgular görülebilir. Kadınların %83'ünde erkeklerin %44'ünde dizüri vardır. Primer genital herpesin kliniği kadınlarda daha şiddetli seyreder.

HSV sakral ganglionlarda latent olarak kalır ve stres, travma, adet kanaması, lokal enfeksiyonlar HSV-2 reaktivasyonuna yol açar (10). İmmunsupresyon, kemoterapi, HIV enfeksiyonu sık ve ciddi rekürens gelişimine yol açar. HSV-2 etkenli genital herpesin rekürens sıklığı HSV-1 etkenlilere göre daha yüksektir. Rekürenslerin sıklığı viral tipe, tutulum alanına ve latent virus miktarına bağlıdır. HSV-2'nin genital ve oral enfeksiyonunda genital enfeksiyonun rekürens riski oral enfeksiyonunkinden 400 kat fazla bulunmuştur (11). HSV-2 reaktivasyonu, lezyon bölgesinde epitelial bariyeri bozarak ve aktifleşmiş CD4 hücrelerini etkileyerek, HIV bulaşma riskini iki kat arttır (12).

Tanı:

Tanıda kültürde virüs izolasyonu, antikor bakılması veya Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction, PCR) ile yapılabilir.

1) Kültürde virüs izolasyonu: Beş-yedi günde izole edilir ve lezyonlu hastalarda seçilebilecek bir yöntemdir. Vezikül sıvısından veya ülser tabanındaki hücrelerden elde edilen materyal kullanılır. Viral kültür en sensitif yöntemdir fakat süresinin 7 gün olması ve laboratuarda uygun ekipman gerektirmesi bir dezavantajdır (13).

2) Antikor bakılması: Anti HSV- 2 IgG, anti HSV-2 Ig M, anti HSV-1 Ig G bakılabilir. Tip 1 ve Tip 2 antikorları ayırmada güvenilirdir fakat her iki enfeksiyon mevcut ise güvenilir değildir. Antikorlar primer enfeksiyonun 1. haftasında oluşmaya başlamakta ve 2-4. haftalarda en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Rekürren enfeksiyonlara bağlı değişimler göstererek hayat boyu devam etmektedir. Primer enfeksiyonda akut ve nekahat dönemleri arasında dört kat titre artışının olması tanı koydurucudur. IgG antikor serolojisi asemptomatik enfeksiyon tanısında önemli iken, IgM rekürren enfeksiyonlarda da oluşabilir ve bu yüzden primer enfeksiyonun bir belirtici değildir. (13).

3) PCR: Viral kültürden 1,5-4 kat daha duyarlıdır. Kültürden negatif sonuç alınan incelemelerde çok küçük miktardaki DNA saptanabilir. HSV enfeksiyonunun rutin tanısında gerekli değildir (1).

Tedavi:

Etkin tedavi ile viral yayılma süresini, lezyonun kabuklaşma süresini, iyileşme süresini, ağrı ve kaşıntı süresini azaltır. Dizüri, vaginal akıntı, sistemik semptomlar, ve yeni lezyonların gelişmesini engeller.

Asiklovir genital herpes tedavisinde, etkili ve iyi tolere edilen bir ilaçtır. Ancak asiklovir sadece HSV replikasyonunu baskılamakta ve bölünmeyen virüsler üzerinde etkisiz olması nedeniyle latent enfeksiyonu ortadan kaldıramamaktadır (14). Asiklovir ağızdan kullanıldığında biyoyararlanımının azalması (%20) nedeniyle günde 3-5 defa kullanılmak zorundadır. Bu sakıncası nedeniyle biyoyararlanımı daha iyi olan ilaçlar geliştirilmiştir. Günümüzde asiklovirin valin esteri valasiklovir ve pensiklovirin ön ilacı famsiklovir de genital herpes tedavisinde kullanılmaktadır (15). Valasiklovir oral uygulamadan sonra hızla ve neredeyse tamamen asiklovire dönüşür ve böylelikle oluşan asiklovirin biyoyararlanımı,oral asiklovir uygulamasındaki-ne göre 3-5 kat daha fazladır (16). Famsiklovir pensiklovirin diasetilesteri olup, bir ön ilaçtır ve barsakta pensiklovire dönüşür.

Asiklovir ön ilaçtır ve guanozin derivativesidir. Viruslarda bulunan timidin kinaz enzimi ile asiklovir monofosfata dönüşür. Monofosfatta memeli hücreesindeki kinazlarla aktif metabolit olan asiklovir trifosfata çevrilir. Asiklovir trifosfat viral DNA'nın yapısına girer ve DNA polimerazı inhibe ederek DNA replikasyonunu engeller.

İlk atağın tedavisinde Asiklovir günlük total dozu 1200 mg/gün, günde 3 kez, oral, 7-10 gün veya 1000 mg/gün, günde 5 kez, oral, 7-10 gün famsiklovir günlük total dozu 500 mg/gün günde 2 kez, 7-10 gün valasiklovir günlük total dozu 2000 mg/gün, günde 2 kez, oral, 7-10 gün kullanılır (17).

Yineleyen hastalıkta baskılama (Profilaksi) tedavisi sık rekürrenslerde faydalıdır. Baskılayıcı tedavi herpes rekürrenslerinden psikolojik olarak şikayetçi ve genellikle de yılda ortalama 6.dan fazla nüks gösteren hastalar için uygulanmaktadır. Rekürrens sıklığını %75 kadar azaltılabilir. En fazla 1 yıllık kesintisiz antiviral tedaviden sonra rekürrens sıklığının değerlendirilebilmesi için tedavi kesilmelidir. Hastaların birçoğunda rekkürrens sıklığı azalır. Ancak kabul edilemez derecede rekürrensi olan hastalarda tedaviye tekrar başlamak gerekir (7). Asiklovir'in 6 yıl, valasiklovir'in 1 yıl süreyle güvenle kullanılabileceği ve etkin olduğu gösterilmiştir. Baskılama tedavisi süresince

ortaya çıkan ataklarda, standart epizodik tedavi uygulanmalıdır. Süpresif tedavide asiklovir günlük total dozu 800 mg/gün, günde 2 kez, oral, famsiklovir günlük total dozu 500 mg/gün, günde 2 kez, oral, valasiklovir günlük total dozu 500 mg/gün, günde 1 kez, oral veya 1000 mg/gün, günde 1 kez, oral kullanılır (17).

Rekürren herpes genitalis tedavisi (yineleyen epizot) yeterince erken başlatıldığında yeni lezyon oluşumunu dahi engelleyebilir. Önemli olan prodromal dönemde veya semptomların ilk ortaya çıktığında tedaviye başlamaktır. Epizotik tedavide asiklovir günlük total dozu 1200 mg/gün, günde 3 kez, oral, 5 gün boyunca veya 1600 mg/gün, günde 2 kez, oral, 5 gün boyunca veya 2400 mg/gün, günde 3 kez, oral, 2 gün boyunca, famsiklovir günlük total dozu 250 mg/gün, günde 2 kez, oral, 5 gün boyunca veya 2000 mg/gün, günde 2 kez, 1 gün, valasiklovir günlük total dozu 1000 mg/gün, günde 2 kez, oral, 3 gün boyunca veya 1000 mg/gün, günde 1 kez, 5 gün boyunca kullanılır (17).

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı olmayan veya henüz araştırma aşamasında olan tedaviler de bulunmaktadır. Foskarnet asiklovire dirençli herpes olgularında kullanılmak üzere geliştirilmiştir ancak sistemik kullanıldığında böbrek işlev bozuklukları, gastrointestinal semptomlar ve metabolik anormallikler gibi yan etkileri kullanımı sınırlandırmaktadır (15). Ancak topikal olarak rekürren genital herpes lezyonlarında da denenmektedir.

Topikal Tedavi:

Topikal antiviral tedavilerin rolü kısıtlıdır. Tekrarlayıcı enfeksiyonlarda asiklovir içeren topikal tedavi uygulanmış, efektif olmamıştır (18). İmikuimod krem, povidon iodine gibi çeşitli topikal tedavi yöntemleri denenmiştir. İmmün süpresif hastalarda, rekürren hastalarda ve asiklovire dirençli hastalarda imikuimod krem kullanılmışsada (19-21) alternatif yöntem olarak kullanılamayacağına dair bildirimlerde mevcuttur (22). Povidon iodine tedavisine olumlu cevap veren olgular da vardır (23).

2) Sifiliz (Frengi)

Sifiliz *Treponema pallidum* isimli spiroketin etken olduğu sistemik bir hastalıktır. *Treponema pallidum* ileri geriburgumsu hareketler yapabilen spiral çomaktır ve cilt-müköz membranlardan vücuda girer. Enkübasyon süresi

3-90 gündür. Birden fazla cinsel eşi bulunan ya da cinsel eşi tarafından hastalık bulaştırılma olasılığı bulunan kadınların dışında, erkeklerde 2-3 kat daha sık görülmektedir (24).

Ülkemizde sifiliz enfeksiyonları insidansı yüzbinde 5.2'dir (Batı Avrupa'daki insidansına benzer) (25) son 10 yıldaki sifiliz toplam olgu sayısı 3756'dır (26). Sifiliz morbiditesi en yüksek olan şehir ise Artvin'dir.

Bulaşma Yolları:

Major bulaşma yolu cinsel temas, ikinci sırada anneden bebeğe (transplasental, doğum esnasında) bulaşma gelir. Ayrıca öpüşme, kan transfüzyonu, etkenin bulaştığı eşyayla temas sonucu ve eldiven takmadan yapılan muayene ile bulaşma olabilir. Bulaşma primer ve sekonder dönemde olmaktadır.

Klinik:

Sifiliz edinsel ve konjenital olmak üzere iki başlık altında toplanabilir.

1) Edinsel sifiliz: Erken (primer,sekonder), latent ve geç (tersiyer) olmak üzere üçe ayrılır.

1) Erken sifiliz primer ve sekonder olmak üzere iki dönemde incelenir.

A) Primer sifilizin lezyonu olan şankr 10-90 günlük (ortalama 21 günlük) enkübasyon periyodundan sonra inokülasyon bölgesinde genelde tek, ağrısız, temiz yüzeyle ve sert lezyon şeklinde belirir ve 4-6 hafta kalır (27). Şankr küçük kırmızı papül şeklinde başlar daha sonra endüre ve delikli lezyon haline gelir. Temiz bir taban ile ağrısız, ülser lezyonun klasik kombinasyonu %31 duyarlılığı, ancak %98 özgüllüğü vardır (28). Şankrın en sık görüldüğü yer eksternal genital organlardır (erkeklerde en sık peniste glansta, coronal sulcusta (29), homoseksüel erkeklerde perianal bölgede görülür. Kadınlarda sıklığı azalan sırayla labia major, labia minör, forset ve perine de görülür). Ayrıca dudak, dil gibi bölgelerde de meydana gelebilir. Ekstragenital şankr'ın %2'den az görüldüğü bildirilmiştir (29). Lezyon çıktıktan bir hafta sonra ağrısız, hareketli, nonspesifik bölgesel lenfadenopati meydana gelir. Tedavi edilmeyen olgularda şankr skar bırakmadan iyileşir. Sıklıkla fark edilmeden tedavisiz bir şekilde kendiliğinden iyileşir.

B) Sekonder sifiliz şankrın görülmesinden 1-3 ay sonra başlar. Genelde simetrik, diffüz, makülopapüler bir dökün-

tü gelişir ve generalize nonspesifik lenfadenopati eşlik eder. Eksternal genital ve anogenital bölgelerde condiloma lata (nemli papüller lezyonlar) adı verilen büyük, kabarıklık plaklar şeklinde lezyonlar belirir. Primer ve sekonder dönemdeki hastalar bulaştıracıdır (27).

2) Latent sifiliz klinik bulguların olmadığı, spesifik treponemal testlerin pozitif olduğu dönemdir. Bu dönem latent sifiliz dönemine girmiş hastaların %60-70'inde yaşam boyu sürer, %30-40'ında ise geç dönem sifiliz belirtileri ortaya çıkar.

3) Geç sifiliz (tersiyer) tedavi olmamış sifilizli hastaların yaklaşık 1/3'ü bu evreye ulaşır. Primer enfeksiyondan 3-5 yıl sonra ortaya çıkan, tüm organlarda belirtiler verebilen, yavaş ilerleyen inflamatuvar bir hastalıktır. Nörosifiliz (%10-15), kardiyovasküler sifiliz (%80-85) ve geç benign (gommatöz) sifiliz, tersiyer sifilizin başlıca klinik durumlarıdır (27). Gomlar karaciğerde kaba nodüller siroza, kemik ve eklemlerde yıkıma yol açarak patolojik fraktürlere, testislerde ağrısız büyümeye yol açar.

II) Konjenital sifiliz: İntrauterin enfeksiyon sifilizin erken dönemlerindeki gebeliklerde en sık görülür. Enfeksiyon 2. ve 3. trimestrda görülür ve enfeksiyonun büyüklüğüne göre abortus, ölü doğum, neonatal ölüm, neonatal hastalık veya latent enfeksiyon görülebilir. Canlı kalan bebekler yaygın fulminan bir enfeksiyon geçirmekte ve ağır bir tablo gelişmektedir (30,31).

Tanı:

1) Direkt Tanı Yöntemleri: (Karanlık saha mikroskopisi (32), İmmunofloresan mikroskopisi, hayvan deneyleri) Mikroskopik tanı ile sadece primer ve sekonder sifilize ait deri ve mukoza belirtileri olan hastaların lezyonlarından hazırlanan preparatlarda etkeni saptamak mümkündür.

2) İndirekt (serolojik) Tanı Yöntemleri: Treponemal ve non-treponemal olmak üzere ikiye ayrılır.

Spesifik olmayanlar testler (Non-treponemal): Venereal diseases research laboratory (VDRL, Venereal hastalık laboratuvar araştırması) ve Rapid Plasma Reagin (RPR, Hızlı plazma reaksiyon testi) olmak üzere iki tanedir. Hastalığın aktivitesini gösterir. Ucuz, hızlı ve çok sayıda serumu taramak için uygundur (30,31,33,34). Lezyonun görülmesinden 2-3 hafta sonra pozitifleşir ve genellikle 5 ila 6. haftasına kadar pozitif kalırlar. Bu testler 1 yıl sonra negatif olmalıdır. Titrede dört kat artma olması tedavinin etkisiz olduğunu ya da reeneksiyonu gösterir (35). Titrasyona uygun olması

nedeniyle hastalık takibinde de kullanılır, %13-41 hastada negatif sonuç bulunabilir. Bu yüzden testin reaksiyon vermemesi her zaman hastalığın olmadığı anlamına gelmez (36).

Spesifik testler (treponemal): Floresanli Treponema Antikor-Absorbsiyon (FTA-ABS), Treponema Pallidum Hemaglutinasyon Assay (TPHA), Micro Hemaglutinasyon Assay Treponema Pallidum (MHA-TP) dir. Hastalık aktivitesini göstermez (enfeksiyonun zamanını belirleyemez) yalnızca varlığını gösterir (30,31,33,34). Başarılı bir tedaviden sonra bile bu testler yaşam boyu pozitif kalırlar. FTA-ABS standart indirekt immün floresan antikor testidir. En duyarlı testlerdendir. Pratikte pozitif nontreponemal testlerin doğrulanması amacıyla kullanılan pahalı bir testtir. TPHA da spesifik treponemal antikorları ölçer. TPHA'nın bir modifikasyonu olan MHA-TP, basit ama FTA-ABS kadar duyarlı değildir (36).

Tedavi:

Sifiliz tedavisinde en etkili ilaç Penisilindir(hücre duvarı sentez inhibisyonu yaparak bakterisi etki gösterir). Primer ve sekonder sifilizde benzatin penisilin-G günlük total dozu 2,4 MÜ, tek doz, IM kullanılır (24,37-39). Penisiline alerjisi varsa doksisiklin günlük total dozu 200 mg/gün, günde 2 kez, oral, 2 hafta veya, tetrasiklin günlük total dozu 2000 mg/gün, günde 5 kez, oral, 2 hafta veya 2 hafta seftriakson günlük total dozu 1000 mg/gün IM/IV kullanılır (24,39). Uygulanan tedavinin etkinliğini değerlendirmek için 3.ve 6. aylarda serolojik testler tekrar edilir. Erken sifiliz tedavisinde antikorlarda dört kat azalma olmaz ise Santral Sinir sistemi (SSS) sifilizi açısından serebrospinal sıvı incelemesi yapılmalı ve uygun şekilde tekrar tedavi edilmelidir. Tedaviye başladıktan sonra ilk 24 saat içinde, spiroketal antijenlerin hızlı serbestleşmesine bağlı olarak gelişebilen Jarish-Herxheimer reaksiyonu (ateş, baş ağrısı, myalji) akut sistemik bir reaksiyondur ve ölüme yol açabilir. Prednizon 20-60 mg, IV, tek doz ile tedavi edilir. (40). Sistemik Tümör nekrozis faktör engelleyicisi ile yapılan tedavi sistemik prednizon ile yapılan tedaviden daha etkilidir (41).

3) Uretritler:

A) Gonokoksik uretrit (bel soğukluğu)

Etken gram negatif diplokok olan Neisseria

gonorrhea'dır. İlişkiden 3–14 gün (12 saat-3 ay) sonra belirtiler başlar ve bol, pürülan, sarı renkte akıntı ortaya çıkar. Erkeklerde enfeksiyonun primer yeri anterior üretradır. Meatus hiperemik ve ödemlidir, dizüri ve sık idrara çıkma görülür (42). Asemptomatik genital sistem enfeksiyonu kadınların %50'sinde ve erkeklerin %10'unda görülür. Rektal ve farenks enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir (43).

Erkekler için enfekte partnerle yapılan tek bir cinsel ilişkide gonore yakalanma riski %10, kadınlarda bu risk %40'dır. Neisseria gonorrhea ağız, boğaz, göz (konjoktiva) ve anüs bölgelerinde de saptanabilmektedir ve buralarda enfeksiyona yol açmaktadır (44). Hastalık oral seks sonrası farinkse yerleşebilmekte, ayrıca farinksi enfekte hastadan uretraya geçebilmektedir.

Bulaşma penis, vajina, ağız ve anüs temasıyla olmaktadır. Ayrıca hamile anneden çocuğa, vajinal doğum esnasında geçebilmektedir. Bebek N. Gonore konjoktiviti ile doğabilir ve körlüğe sebep olabilir. Bu nedenle doğumdan önce annenin tedavi alması gerekir.

Yapılan bir çalışmada İstanbul'da uretritli olan Türk vatandaşı erkeklerde N. Gonore'nin prevalansı %9.4 ve C. Trachomatis'in %15.7 olduğu belirlenmiştir (48).

Tanı:

Üretral örnekler basitçe akıntidan bir damla şeklinde alınmamalı, uretradan elde edilmelidir. Örnek, hasta idrar yaptıktan en az bir saat sonra pamuk olmayan kal-siyum alginatlı ürogenital çubukla (Calgiswab, Inolex) uretra içine 2-4 cm kadar girilerek alınmalıdır. Sürüntüler hasta başında direkt olarak kültür ortamına ekilmelidir. Semptomatik üretral erkeklerden alınan örnekten mikroskop kullanılarak gram veya metilen mavisi boyaması yapılabilir ve %99 spesifite, %95 sensivite ile gonore tanısı koyulabilir (45).

Tedavi:

Seftriakson 125 mg İM tek doz (46) + azitromisin 1 gr. tb tek doz (47) veya Doksisisiklin 100 mg tb 2x1 7 gün verilir (49-51). Alternatif tedavi olarak sefiksım 400 mg tb tek doz veya siprofloksasin 500 mg tb tek doz veya ofloksasin 400 mg tb tek doz veya levofloksasin 250 mg tb tek doz verilebilir (49-51).Tedavi almayan hastalarda bile gonore iyleşebilir, fakat konakçıda taşıyıcı olarak kalabilir. Asemptomatik taşıyıcılık %40-60 oranında görüldüğün-

den semptom olmasa da eş zamanlı cinsel partner tedavisinde yapılmalıdır. Gonokokal uretrite %30 oranında C. Trachomatis eşlik ettiğinden buna yönelik ek tedavi de önerilmektedir.

B) Non-gonokoksik uretrit

Non-gonokoksik uretrit (NGU) en sık etkeni (%23-55) Chlamydia trachomatis'tir. Non-chlamydial NGU etkenleri ise; genital mycoplasmalar (ureaplasma urealyticum, mycoplasma genitalium, mycoplasma hominis), trichomonas vaginalis ve virusler (HSV, Adenovirus)'dir. G.U'in tersine Non-gonokoksik uretrit (NGU) sosyoekonomik düzeyi yüksek olan erkeklerde daha fazla görülür. Non-gonokoksik uretrit inkübasyon periyodu 1-5 haftadır. Non-klamidya non-gonokoksik uretritlilerin %18'inde ureaplasma urealyticum bulunmuştur (52). Polimeraz zincir reaksiyonu testleriyle normal popülasyonda ki erkeklerin %6'sında, NGU'ü olan olguların %25'inde Mikoplazma genitelyumun bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada kontrol grubunun %8'inde, uretritli hastaların %18'inde Trichomonas vaginalis gösterilmiştir.

Primer genital Herpes Simplex virüs enfeksiyonu gelişen erkeklerin %30'unda uretrit geliştiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada uretritli olguların %4'ünde Adenovirus saptanırken, kontrol grubunun %0,3'ünde saptanmıştır (53). Viral uretritteki dizüri, bakteriyel uretrite göre daha şiddetlidir (54,55).

Akıntı az, mukoid veya şeffaftır. Akıntı olmayabilir ve hasta bazen üretral kaşıntı şikayeti ile gelebilir. Meatit, bakteriyel uretritli olguların az bir kısmında gelişirken, çoğu viral uretritli olguda meatit de gelişir.

Tanı:

Üretrit olduğu düşünülen hastanın akıntısını görebilmek için, 4 saat idrarını tuttukten sonra muayene yapılmalıdır. Akıntı yine tespit edilemiyorsa hasta sabah erken saatte ve işemeden muayene edilmelidir. İdrar örneği veya rektum, vajina, penis, serviks bölgelerinden alınan örneklerden kültür, ELISA, PCR ile tanı konulabilir.

Tedavi:

Azitromisin 1 gr tb tek doz veya doksisisiklin 100 mg tb 2x1 7 gün verilebilir. Alternatif tedavi olarak; eritromisin 500 mg tb 4x1 7 gün veya eritromisin 800 mg tb 4x1 7 gün veya ofloksasin 300 mg tb 2x1 7 gün veya levoflok-

sasin 500 mg tb 1x1 7gün verilebilir. Standart gonokoksik olmayan uretritin ampirik tedavisine yanıt alınmayan hastalarda (etken T. Vaginalis ve/veya Mikoplazma) metranidazol 2 gr tek doz oral veya eritromisin 500 mg 4x1 7 gün verilmelidir (49-51). Viral uretrit genellikle kendiliğinden geçer ve tedavi gerektirmez. Etken HSV ise asiklovir kullanımı ile ilgili yeterli veri olmamasına rağmen şikayetler geçinceye kadar, asiklovir 400 mg günde 3 kez kullanılabilir. Adenovirüse etkili tedavi yoktur. Asemptomatik taşıyıcılık gonokoksik uretritteki gibi %40-60 oranında görüldüğünden semptom olmasa da eş zamanlı cinsel partner tedaviside yapılmalıdır.

4) Human Papilloma Virüs (HPV)

HPV genital bölge ve mukoza enfeksiyonları yapan, Condyloma Acuminatum adı verilen siğil şeklinde lezyonların oluşumuna neden olan ve servikal kanserle ilişkili olduğu kesin olarak saptanmış bir DNA virüsüdür.

HPV ile tüm dünyada 630 milyon enfekte kişi bulunduğu kabul edilmektedir. Ülkemizde 2007 yılında yayınlanan, 1353 kadın taranarak yapılan bir çalışmada katılımcıların %20'sinde HPV virüsü saptanmış olup, %0.7'sinde ise HPV'nin neden olduğu preinvazif servikal lezyonlar tespit edilmiştir (56). Çukurova bölgesinde 20-68 yaş aralığındaki 460 kadında yapılan bir çalışmada genital human papilloma virus prevalansı %5.2 bulunmuştur. Kadınların 457'sinde (%99.4) normal servikal sitoloji ve 3'ünde (%0.6) anormal servikal sitoloji varlığı tespit edilmiştir (57).

HPV tip 6 ve 11 sıklıkla görülebilen external siğillere neden olur (düşük riskli virüsler). Gözle görünür external genital siğillere HPV 16, 18, 31 ve 35 nadiren etkindir. HPV 16,18,31,33,35 (yüksek riskli virüsler) squamöz hücreli karsinoma, karsinoma in situ, Bowenoid papillozis, Queyrat eritropazisi ve bowen hastalığı gibi dış genital epitel içi neoplastik lezyonlarla ilişkilidirler.

HPV bulaşma yolları: Cinsel ilişki veya temas, doğum sırasında anneden bebeğe kontamine eşyalardan, genel tuvalet, duş gibi hijyenik olmayan ortamlardan bulaşır (58). Yapılan çalışmalarda kondomun tam olarak koruyucu olmadığı vurgulanmıştır.

Tanı:

Tanıda PCR veya biyopsi yapılabilir. HPV DNA genotip-

lemesi (PCR) HPV tanısı için en çok kullanılan ve en sensitif testtir. HPV-DNA'nın küçük parçalarını amplifiye eder, böylece daha az doku ve hücre örnekleri veya daha az viral kopya ile test yapılmasını sağlar.

Tedavi:

Tedavide amaç HPV eradikasyonu değil, eksofilik siğillerin çıkartılması, semptomların iyileştirilmesidir. HPV eradikasyonu için bir tedavi yoktur. Genellikle rekürrens görülür. Kriyoterapi, cerrahi eksizyon ,elektrokoter, CO2 lazer tedavisi, medikal tedavi yapılabilir. Medikal tedavide %10-25'lik podofilin, %80-90'lık trikloroasetik asit, %5'lik imikimod krem kondilom yüzeyinde kullanılır. Korunmada 11-26 yaşındaki tüm kadınlarda üç doz HPV aşısı yapılmalıdır.

5) Human Immunodeficiency Virus (HIV)

HIV retrovirüs ailesinde yer alan bir RNA virüsüdür ve HIV-1, HIV-2 olmak üzere iki tipi vardır. HIV-1 tüm dünyada yaygın iken, HIV-2 Batı Afrika'da yaygındır (59,60). HIV duyarlı bir virustur, %10'luk çamaşır suyu, %0,5 paraformaldehit , %0,3 hidrojen peroksit ve %50 etanol ile oda ısısında on dakika içinde, çamaşır suyunda hızla (<1 dakika) inaktive olmaktadır (61).

Türkiye'de ilk Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome) (AIDS) vakası 1985'de görülmüştür. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1985- 2006 yılları arasında bildirilen AIDS'li vaka sayısı 623, HIV taşıyıcılarını sayısı 1921 kişi, toplam 2544 kişidir.

HIV Evreleri

1)Virüsün alınması

2)Primer HIV enfeksiyonu (Akut Retroviral Sendrom): 2-4 hafta

3) Serokonversiyon dönemi (Seropozitiflik): virüsün alınmasından 6-12 hafta sonra Anti- HIV antikorları pozitifleşir (62).

4) Asemptomatik dönem (Klinik olarak latent dönem) 7-10 yıl

5) Erken semptomatik HIV enfeksiyonu

6) Geç semptomatik dönem: AIDS

7) İlerlemiş HIV enfeksiyonu.

Bulaşma Yolları:

Cinsel ilişki, kan yoluyla, perinatal geçiş (Anneden bebeğe) ile bulaşma olabilir. 1.Cinsel ilişki: Tüm bulaşmaların %80-85'i bu yolla olmaktadır. Korumasız cinsel ilişkide, virusun enfekte erkekten kadına bulaşma riski, enfekte kadından erkeğe bulaşma riskinden 20 kat fazladır. Kadınlar erkeklere göre daha fazla risk altındadır çünkü ejakulat yüksek oranda virüs içerir. Mukoza bütünlüğünü bozan, özellikle genital ülserlerle seyreden cinsel yolla bulaşan hastalıkların varlığı bulaş riskini arttırmaktadır (63,64). Normal vaginal ilişkide bulaşma oranı %0,1-%0,2 iken anal ilişkide bulaşma oranı %0,5-%3 (65) HIV-1, HIV-2'ye göre seksüel yolla üç kat daha fazla bulaşma olasılığına sahiptir (66). 2. Kan Yoluyla Bulaşma: Tüm bulaşmaların %10-15'i bu yolla olmaktadır. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu öncesi bakılan HIV antikor testlerinin kullanıma girmesi ile kan transfüzyonu ile bulaşma oldukça azalmıştır (%3) (61,62). HIV ile enfekte kanlı iğne batmasını batması sonrası bulaşma riski %0,3 iken, deri yada mukozanın kanlı vücut sıvıları ile teması sonucunda %0,09'dur (61,62). IV ilaç kullanımına bağlı bulaşma ise önemini korumaktadır. 3. Perinatal Geçiş (Anneden bebeğe): Tüm bulaşmaların %3-5'i bu yolla olmaktadır. Transplental, perinatal ve postnatal (emzirme) geçiş olabilmektedir ve bu olasılık %20-30'dur (66).

HIV Virüsünden Nasıl Korunulur:

Cinsel ilişkide mutlaka prezervatif kullanılması gerekir. HIV'li sperm sıvısı, genital sıvı ve kan bulaşmış alet ve eşyanın yaralı dokuya teması ile de HIV'nin bulaşabileceği unutulmamalı, açık yaralar kapatılmalıdır. Erişkin prepsyum mukozasının servikal mukozaya oranla daha yüksek oranda HIV enfeksiyonuna duyarlı olduğu saptanmıştır. Sonuçta sünnetin HIV-1 enfeksiyon riskini, prepsyumda-

ki hedef hücreleri azaltarak etkili olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda HIV'e karşı sünnetin koruyucu etkisi olduğu görülmüştür ve yaygınlaştırılması önerilmiştir. Ancak sünnetin tek başına AIDS'i kontrol edemeyeceği unutulmamalıdır (67).

Tanı:

Tanıda HIV antikorların, HIV antijeninin ve HIV nükleik asidinin tayini ile yapılabilir. 1)HIV antikorları görülmesi enfeksiyonu takiben 2 hafta kadar sonra serumda saptanabilirler ancak bu süre genellikle 2-3 ayı bulur. HIV enfeksiyonunu takiben altıncı ayda %99 ve üzerinde kişide HIV antikorları bulunur. ELİZA testiyle antikor pozitifliği 3-6 aydan sonra saptanabilir. Pozitif çıkan sonuçların "Western blot" ve "İmmun Floresan Assay" ile doğrulanmasının yapılması şarttır (59). Western blot (WB) viral proteinlerin jel üzerinde elektroforezinden elde edilir. Kuşkulu WB sonucu, çeşitli çalışmalarda ELISA ile pozitif sonuç elde edilen örneklerin %3,2 ile %58 gibi değişik oranlarında saptanmıştır (62). İndirekt immün floresan testi (IFA), ELISA ile devamlı pozitif çıkan olguların doğrulamasında kullanılan, WB'tan daha ucuz ve daha çabuk sonuç veren bir testtir. 2)HIV antijeninin tayini (p24 antijen testi): Hastalığın bulaşından itibaren 3 hafta-3 aylık dönem arasında bakılabilir. 3)HIV'in nükleik asidinin gösterilmesi: HIV PCR (viral DNA/RNA) 9-11 günden sonra bakılabilir.

CYBH da kondomun koruyucu etkisi:

Yapılan çalışmalarda kondom kullanımının semen, uretral, vajinal veya servikal salgılarıyla geçen CYBH'ye karşı (sifiliz, klamidy, HIV, gonore) koruma sağladığı (%30-90), genital herpes veya siğiller gibi cilt cilde temasla bulaşan hastalıklara karşı çok az koruma sağladığı (%0-30) bulunmuştur (68).

Kaynaklar:

1. Topçu AW, Söyletir G, Doganay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi-2*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 1176-1185
2. Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention *J infect Dis*. 2000; 181:1454
3. Reeves WC, Corey L, Adams HG, Vontver LA, Holmes KK. Risk of recurrence after first episodes of genital herpes. Relation to HSV type and antibody response. *N Engl J med* 1981; 305-315
4. Milpied B, Javier M, Derancourt CH, Verret JL, Caumes E, Bouscarat F. Herpes genital. *Ann Dermatol Venerol*. 2006; 133: 28-30.
5. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, Nahmias AJ, Aral SO, Lee FK, St Louis ME. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med*. 1997;337:1105-1111
6. Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, Selke SA, Corey L. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med*. 1992;116:197-202.
7. Patel R, Barton SE, Brown D, Cowan FM, Kinghorn GR, Munday PE, Scoular A, Timmins D, Whittaker M, Woolley P. Herpes simplex virus special interest group of the medical society for the study of venereal diseases, United Kingdom: European guideline for the management of genital herpes. *International Journal of STD & AIDS* 2001;12: 34-39

8. Severson JL, Tying SK. Relation between herpes simplex virus- es and human immunodeficiency virus infections. *Arch Dermatol.* 1999;135:1393-1397
9. Guidelines for the Management of Herpes Simplex Virus in Pregnancy 2008; 516
10. Rand KH, Hoon EF. Daily stres and recurrence of genital herpes, *Arch Intern Med.* 1999;150:1889
11. Leskrom-Himes JA, Pesnicak L. The quantity of latent viral DNA correlates with the relative rates at which HSV types 1 and 2 cause recurrent genital herpes outbreaks, *J Virol.* 1998;72:2760
12. Celum CL. The interaction between herpes simplex virus and human immuno deficiency virus. *Herpes* 2004; 1: 36-45.
13. Marques AR, Straus SE. HSV-2 İnfections-an update, *Adv Intern Med.* 2000;45:175
14. Kalaycıyan A, Tüzün Y. Herpesvirus infeksiyonlarının deri ve mukoza tutulumlarında tedavi yaklaşımları. *Herpes simpleks Herpes Zosterde İstanbul*, 2002: 133-141.
15. Snoeck R, De Clercq E. New treatments for genital herpes. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2002; 15: 49-55.
16. Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P, Peters B, Vejlsgaard G, Saari S, Gibb A, Robinson J, the International Valaciclovir HSV Study Group. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy. *Genitourin Med* 1997;73: 105-109.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, *MMWR.* 2006; 55:16-20.
18. Reichman RC, Badger GJ, Guinan ME. Topically administered acyclovir in the treatment of recurrent herpes simplex genitalis: a controlled trial. *J Infect Dis.* 1983;147:336-40
19. Abbo L, Vicek V, Dickinson G, Shresthe N, Doblecki S, Haslett PA. Selective defect in plasmacytoid dendritic cell function in a patient with AIDS associated atypical genital herpes simplex vegetans treated with imiquimod. *Clin Infect Dis.* 2007;44: 25-27.
20. Brummitt CF. Imiquimod 5 % cream for the treatment of recurrent, acyclovir resistant genital herpes. *Clin Infect Dis.* 2006;42:575.
21. Gilbert J, Drehs MM, Weinberg JM. Topical imiquimod for acyclovir unresponsive herpes simplex virus 2 infection. *Arch Dermatol.* 2001;137:1015-7.
22. Schacker TW, Conant M, Thoming C, Stanczak T, Wang Z, Smith M. Imiquimod 5 percent cream does not alter the natural history of recurrent herpes genitalis: a phase II, randomized, double blind, placebo controlled study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:3243-8
23. Waters LJ, Barton SE, Boag FC. Betadine for herpes simplex infection. *Int J STD AIDS.* 2006;17:854-5
24. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review wih emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic feaures. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12:187
25. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections Overview and Estimates, Dept. of Communicable Disease Surveillance and Response WHO, Geneva: 2001.p22
26. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı Tablo:62 2003.
27. Goh BT. Syphilis in adults. *Sex Transm Infect* 2005;81:448-52.
28. DiCarlo, R. P., and D. H. Martin.. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 25:292-298.
29. Mindel, A., S. J. Tovey, D. J. Timmins, and P. Williams.. Primary and 206 singh and romanowski *clin. microbiol. rev.* secondary syphilis, 20 years' experience. 2. Clinical features. *Genitourin. Med.* 1989; 65:1-3.
30. Yılmaz Ş. Sifiliz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.2002;1123-1129
31. Tramont EC. *Treponema pallidum* (Syphilis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 2474-2490.
32. Wheeler HL, Agarwal S, Goh BT. Dark Ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis. *Sex Transm Infect* 2004;80:411-4
33. Young H. Guidelines for serological testing for syphilis. *Sex Transm Infect* 2000;76:403-5.
34. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:1-21
35. Johnson PC, Farnie MA: Testing for syphilis. *Dermatol Clin* 1994;12:9
36. Larsen SA, Steiner BM. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 2000;8:1
37. Idsøe O, Guthe T, Willcox RR. Penicillin in the treatment of syphilis. The experience of three decades. *Bull WHO* 1972;47:1-68
38. Akovbyan VA, Kubanova AA, Toporovsky LM, et al. Benzylpenicillin benzatine (Extencillin) in the treatment of syphilis: five-year experience (Russian language). *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 1998;4:61-4
39. Kingston M, French P, Goh B, et al. UK National Guidelines on Early and Late Syphilis. 2008. *Int J STD AIDS* 2008;19:729-40
40. Gudjonsson H, Skog E. The effect of prednisolone on the Jarisch-Herxheimer reaction. *Acta Dermatol Venereol* 1968;48:15-8
41. Fekade DF, Knox K, Hussein K, Melka A. Prevention of Jarisch-Herxheimer reactions by treatment with antibodies against tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1996;335:311-5
42. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults. *International Journal of STD & AIDS* 2009; 20: 453-457
43. Kent CK, Chaw JK, Wong W. Prevalence of rectal, urethral and pharyngeal chlamydia and gonorrhea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California 2003. *Clin Infect Dis* 2005;41:67-74
44. Handsfield, HH, Sparling, PF. *Neisseria gonorrhoeae*. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, Mandell, GL, Bennett, JE, Dolin, R, Churchill Livingstone, New York 1995 ;1909.
45. Sherrard J, Barlow D. Gonorrhoea in men: clinical and diagnostic aspects. *Genitourin Med* 1996;72:422-6
46. Moran JS, Handsfield HH. *Neisseria gonorrhoeae*. In: Yu VL, Weber R, Raoult D, eds. *Antimicrobial therapy and vaccines.* 2nd ed. New York: Apple Trees Productions, 2002:457-469.
47. Habib AR, Fernando R. Efficacy of azithromycin 1g single dose in the management of uncomplicated gonorrhoea. *Int J STD AIDS* 2004; 15:240-242.
48. Agacfidan A, Prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in Turkey among men With Urethritis. *Sex Transm Dis.* 2001;28(11):630-2
49. Workowski KA, Berman SM. CDC sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2002;35:135-137.
50. Burstein GR, Workowski KA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Curr Opin Pediatr.* 2003;15:391-397.
51. Scharbo-Dehaan M, Anderson DG. The CDC 2002 guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases: implications for women's health care. *J Midwifery Womens Health.* 2003;48:96-104.
52. Deguchi T, Yoshida T, Miyazawa T, Yasuda M, Tamaki M, Ishiko H, Maeda S. Association of Ureaplasma urealyticum (biovar 2) with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis.* March 2004; 31(3):192-195.
53. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Read TR, Garland SM, Hopkins CA, Moss LM; Fairley CK: Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. *J Infect Dis* Feb 2006; 193(3):336-345.
54. Bradshaw CS, Denham IM, Fairley CK: Characteristics of adenovirus associated urethritis. *Sex Transm Infect.* 2002;78(6):445-447.
55. Lautenschlager S, Eichmann A: Urethritis: an underestimated clinical variant of genital herpes in men? *J Am Acad Dermatol* 2002;46:307-308.
56. Inal M, The relationship between human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in Turkish women. *Int J Gynecol Cancer.* 2007
57. Zafer Altun. Çukurova bölgesindeki kadınlarda genital human papillomavirus infeksiyon prevalansı. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji ABD. 2009;67
58. Cunningham G.F, F. Gary Cunningham Hauth JC Wenstrom KD Leveno KJ Gilstrap L Bloom SL Williams Obstetrics 22nd ed. USA, 2005: 59
59. Yılmaz G, Özkan E. Retroviruslar. Topçu AW, Söyletir G. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi-2, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002;1322-1339
60. Ustaçelebi Ş. İnsan İmmünyetmezlik virusları. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabecisi, Ankara. 1999; 987-101
61. Yılmaz G. Human Immunodeficiency Virus'lar. Ağaçfidan A, Anğ Ö. Cinsel Temasla Bulaşan Hastalıklar. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, İstanbul. 1999; (28):255-273
62. Ünal S, Sain G. Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi-1. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul: 2002. 441-464
63. Nancy S. Padian, Stephen C. Shiboski, Nicholas P. Jewell Female-to-Male Transmission of Human Immunodeficiency Virus, *JAMA.* 1991; 266(12):1664-1667
64. Michael H, Mandel GL *Genital Skin and Mucous Membrane Lesions.* Chapter. 2005; 101;1338-1346

65. Varghese B, Maher JE, Peterman TA, Branson BM, Steketee RW. Reducing the risk of sexual HIV transmission: quantifying the peract risk for HIV on the basis of choice of partner, sex act, and condom use. *Sex Transm Dis* 2002;29:38-43.
66. Tümer A. HIV/AIDS epidemiyolojisi ve korunma. Hacettepe Üniversitesi AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi, Ankara.2006;3
67. Bailey RC, Plummer FA, Moses Sorumlusu :Male circumcision and HIV prevention: current knowledge and future research directions. *Lancet Infect Dis* 2001 ;1(4) : 223-31.
68. Lyttle PH, Thompson SC. Maintaining sexual health in commercial sex workers in Australia: condom effectiveness, screening and management after acquiring sexually transmissible infections. 2004; 28(4):351-9

Lokalize prostat kanseri için uygulanan eksternal beam radyoterapi sonrası testosteron yetmezlik sendromu olan erkeklere testosteron uygulaması

Alvaro Morales, Angela M. Black ve Laurel E. Emerson
BJU Int 103:2008; 62-64

Testosteron üretiminin yaşla azalması ve insan yaşam süresinin uzamasıyla, testosteron yetmezlik sendromu (TDS) sıklığı artmaktadır. Lokalize prostat kanseri tanısı alan erkeklere radikal cerrahiden eksternal beam radyoterapiye (EBRT) kadar değişen tedavi seçenekleri önerilmektedir. Androjen supresyon tedavisi, testiküler disfonksiyon konusunda öne geçmekte ve sonlandırılması durumunda tam bir geri dönüş olmayabilmektedir. Bu çalışmada, EBRT sonrası TDS gelişen ve testosteron replasman tedavisi (TRT) uygulanan hastalar sunulacaktır.

Prostat kanseri için EBRT uygulanan ve sonrasında belirgin TDS bulguları gelişen, serum total ve bioavailable testosteron seviyeleri ölçülen, 52-75 yaş arası 5 hasta takip edilmiştir. Hastalar her 3 ayda bir TRT'ye yanıt, rektal tuşe, prostat spesifik antijen (PSA) ve hematolojik parametreleri ile değerlendirilmiş ve histolojik olarak lokal veya uzak yayılım olmadığı yönünde konfirme edilmişlerdir. Hastaların Gleason skoru ortalaması 7, PSA seviyeleri EBRT öncesi 3.8-28 ng/mL, TRT sonrası <0.1-9.2 ng/mL olarak tespit edilmiştir. İki hasta intramusküler enjeksiyonu, biri oral ve ikisi transdermal formu tercih etmiştir. Ortalama takip süresi 14.6 (6-27) ay, TRT öncesi testosteron seviyeleri 5.2 (1.1-9.2) nmol/L, son kontrolde ise 17.6 (8.5-32.4) nmol/L olarak belirtilmiştir. Hastaların sadece birinde PSA yükselmesi olmuş ancak 1.5 ng/mL'yi geçmemiştir. Tüm hastalar TRT'nin belirgin etkisini gördüklerini belirtmişler, dördü sıcak basmalarında azalma, halsizlikte azalma ve libidoda düzelme, ikisi ise erektil fonksiyonlarında iyileşme olduğunu rapor etmişlerdir.

Bir hasta altıncı ayda yan etki (başağrısı) nedeniyle devam etmemiştir. Hiçbir hastanın prostat kanserinde, rektal tuşe ve PSA testlerinde rekürrens izlenmemiştir.

TRT'ne başlama zamanı hala tartışmalıdır. Güvenli bir intervalden sonra başlanması önerilmekte ancak süre ile ilgili belirsizlik mevcuttur. Yazarlar gözlemlerine göre prostat kanseri için küratif tedavi alan ve hipogonadizm

semptomları gösteren hastalarda, PSA seviyesi nadir düzeye düştükten sonra en kısa zamanda TRT'ne başlanması gerekliliğini savunmaktadır. Bir kez ölçülemez veya <1 ng/mL altında PSA tespit edildiğinde TRT'ne başlanılabileceği savunulmaktadır. Takipler ilk yıl sık yapılmalı takipler esnasında tespit edilebilir seviyede PSA düzeyine ulaşırsa adjuvan tedavilerin düşünülebileceği ifade edilmektedir. TRT kesildikten sonra PSA seviyeleri tedavi öncesi düzeylere gerilemekte, açıkça PSA seviyelerinde yükselme tespit edilirse kanser açısından tekrar değerlendirme yapılması, gerekirse ek tedaviler verilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Eğer hasta teyit edilmiş hipogonadizme bağlı hayat kalitesinde ciddi olarak bozulma yaşıyorsa, TRT bu hastalara düşünülebilir. Hastalar tedavinin avantajları, tedaviyle ilgili az veri olduğu ve rezidüel subklinik kanseri alevlendirme riskleri konusunda bilgilendirilmelidir. Prostat kanserli hastalarda hipogonadizmin sonuçları üzerine çok az dikkat çekilmiştir. Bu bölüm daha dikkatli ve ciddi bir gözden geçirmeye ihtiyaç duymaktadır. İyatrojenik veya spontan hipogonadizm, hızlı kilo kaybı, diyabetin ortaya çıkışı, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar dolayısıyla ölüm riskinde artış ve ciddi kemik kayıplarına bağlı patolojik olmayan kırıklar gibi üzerinde durulması gereken ciddi yan etkilere sebep olabilmektedir. Yazarlar bu çalışmanın sonucunun prostat kanseri nedeniyle EBRT alan hastalarda TRT tedavisinin güvenliğinin kanıtı gibi algılanmaması gerektiğini ve spontan olarak yaşa bağlı veya lokalize prostat kanseri için küratif tedavi alan ve bu tedaviye bağlı gelişen TDS'nda uygulanan TRT tedavisinin güvenlik ve etkinliği ile ilgili ek bilgilere ihtiyaç olduğunu belirtmektedirler.

Çeviri:

Dr. Ali Ömür Aydın, Doç. Dr. Ali Atan

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

3. Üroloji Kliniği

Testosteron ve alt üriner sistem semptomları arasındaki olası ilişki

Chang JH, Oh SY and Kim C
J Urol 182, 215-220, 2009

Alt üriner sistem semptomu (AÜSS) 4. dekatta %8 oranında görülürken bu oran 7. dekatta %70'den fazla olmakta ve çoğunluğu benign prostat hiperplazisi (BPH) kaynaklı görülmektedir. BPH'nın etiyolojisinde genelde yaşlanma ve anrojenler sorumlu tutulmaktadır. Ancak AÜSS BPH bulunmayan kişilerde görülebildiği gibi prostat volümü ile de ilişkili değildir. Bunun bir açıklaması insülin rezistansı ve intraprostatik inflamasyon olabilir. Her iki patolojide testosteron düşüklüğü ile birlikte olan metabolik sendrom da görülmektedir ve bu hastalar testosteron tedavisinden fayda görebilirler. Bu çalışmada AÜSS şiddeti ile kan testosteron seviyesi arasındaki muhtemel ilişki incelenmiştir.

Bu çalışmada Ekim 2004 - Haziran 2008 arasında Chung-Ang üniversitesi hastanesine başvuran 278 hasta prospektif değerlendirilmiş, 50 yaşından genç, malignitesi veya karaciğer sirozu olan, hormon tedavisi, antifungal tedavi alan veya steroid tedavisi gören veya BPH nedeniyle medikal veya cerrahi tedavi gören hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Serum testosteronunda dalgalanmaya engel olmak için kan numuneleri saat 8.00 ile 11.00 arasında alınmıştır. İnsülin duyarlılığı, hemostaz model değerinde insülin direnci indeksi (HOMA-IR) ile değerlendirilmiştir. Serum albumin, seks hormonu bağlayan globulin (SHBG), C-reaktif proteinin (CRP), açlık kan şekeri, insülin, total testosteron (tT) düzeyi ve total PSA değerleri çalışılmıştır. Serbest testosteron (sT) ve biyoyararlanılabilir testosteron (bT) uluslararası yaşlanan erkek çalışması formülleri ile hesaplanmış ve tüm hastalarda IPSS, işeme semptom skoru bakıldıktan sonra rektal muayene, TRUS tetkikleri uygulanmıştır.

Toplam 278 erkeğin ortalama yaşı 62 (50-81) ortalama IPSS, işeme ve depolama semptom skorları sırasıyla

16(1-35), 7(0-15) ve 6(0-150)'dır. Hafif, orta ve şiddetli AÜSS'na göre IPSS sırasıyla $4,8 \pm 1,9$, $13,4 \pm 3,5$, $25,5 \pm 4,1$ dir. Ortalama prostat volümü 31 cm^3 (12-99), tT: $4,42 \text{ ng/dl}$, sT: $7,21 \text{ ng/dl}$, bT: $1,68 \text{ ng/ml}$ ve SHBG: $50,58 \text{ nmol/l}$ dir. Yüksek duyarlı CRP ve HOMA-IR, serum total testosteron ve bT ile ters korele iken IPSS, işeme ve depolama semptom skoru ile ilişkili değildir. Serbest testosteron ve bT, total IPSS ve işeme semptom skoru ile ters korele iken depolama semptom skoru ile değildir. SHBG total IPSS skoru ile istatistiki olarak anlamlı korelasyon göstermemiştir. AÜSS şiddeti ile yaş, prostat volümü, transizyonel zon volümü, PSA, tT, SHBG arasında ilişki bulunmazken sT ve bT şiddetli IPSS bulunan hastalarda anlamlı derecede düşüktür ve bu ilişki özellikle sT ile daha belirgindir.

Erkeklerde AÜSS patogenezi kompleks ve multifaktöryeldir. AÜSS görülmesi insülin direnci ile gelişen otonomik sinir sisteminin aşırı aktivitesine bağlı olabilir. AÜSS ayrıca intraprostatik inflamasyonun göstergesi olan ve metabolik sendromda da yükselmiş olan CRP ile ilişkili de olabilir. Ancak bu çalışmada CRP ve HOMA-IR arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Pilot çalışmalarda geç gelişen hipogonadizm olan erkeklerde testosteron replasman tedavisi ile AÜSS'nın iyileştiği bildirilmektedir. Testosteron tedavisi ile glisemik kontrol de daha iyi olmaktadır.

Bu çalışmada da gösterildiği gibi endojen testosteronun alt üriner sistem fonksiyonları üzerine yararlı etkileri vardır. AÜSS ve metabolik sendromu bulunan hastalarda testosteron eksikliği patofizyolojide rol oynuyor olabilir.

Çeviri:

Dr. Aykut Aykaç, Doç. Dr. Murat Çakan

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, 2. Üroloji Kliniği

Benign prostat hiperplazisine sekonder gelişen alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde kronik fosfodiesteraz-5 inhibitörlerini kullanmanın bir rasyoneli var mı?

Roumequere T, Boudjeltia KZ, Hauzeur C, Schulman C, Vanhaeverbeek M, Wespes E
BJU Int, 104;511-517, 2009

Hem benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) (BPH/AÜSS) hem de erektil disfonksiyon (ED) 50 yaş üstü erkeklerde yaygın gözükten patolojilerdir. AÜSS ile ED ilişkisini inceleyen birçok çalışmada AÜSS'nin yaşlı erkeklerde ED için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve AÜSS ile ED şiddeti arasında bir ilişkili bulunduğu saptanmıştır. Hastaların tümünde veya bir kısmında ED ve AÜSS için ortak bir neden bulunup bulunmadığı tam olarak bilinmemektedir. Penis ve prostatta azalmış NOS/NO seviyeleri, otonomik hiperaktivite, pelvik iskemi ve Rho-kinaz aktivasyon/endote- lin yolu etiyolojide rol alan faktörler olmakla beraber çalışmaların sonuçları değişkendir. Her iki patolojinin birbirine etkisi ve yaşlanmanın ana faktör olup olmadığı belirsizdir. Ancak AÜSS ile ED ve kavernöz arterin pik-sistolik akımı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. ED tedavisinde kullanılan her üç PDE5i'nin AÜSS üzerine etkisi bilinmesine rağmen iyileşmenin mekanizması bilinmemektedir. Bu yazıda 1991-2008 tarihleri arasında PDE5i'nin BPH/ AÜSS tedavisindeki yeri ile ilgili İngilizce yazılmış makaleler gözden geçirilmiştir.

Klinik çalışmalar: İlk olarak 1999'da BPH/AÜSS'nin tedavisi için PDE5i kullanıldı. Aynı yıllarda prostatta PDE-1,2,4,5,7,8,9,10 ekspresyonunu gösterilmesinden sonra PDE5i'nin BPH/AÜSS'nin tedavisindeki yeri yoğun bir şekilde araştırılmaya başlandı. Sairam ve ark.nın çalışmasında 112 erkekte seksüel ilişki öncesi sildenafil kullanımı ile IIEF ve IPSS'de iyileşme olduğu ve tedavi öncesi IPSS skorunun prediktif bir faktör olduğu rapor edildi. Mulhall ve ark.nın bir çalışmasında ED ve AÜSS olan 48 hastada 100 mg sildenafilin "ihtiyaç durumunda" kullanımı sonrası hastaların %60'da IPSS'de iyileşme olduğu ve bunun tedavi öncesi IPSS ve IIEF skoru ile ilgisinin bulunmadığı belirtildi. Ancak bu çalışma randomize değildi ve plasebo

kontrolü yoktu. Kaplan ve ark. daha önce tedavi almamış, AÜSS ve ED'si bulunan hastalara günlük 25 mg sildenafil ve 10 mg alfuzosin verdiği açık-uçlu, randomize bir çalışmada IPSS'de sildenafil ile %16.9, alfuzosin ile %15.6 ve kombinasyon tedavisi ile %24.1 oranında bir azalma olduğunu rapor etti. Tüm gruplarda anlamlı IPSS düzelmesi var iken Qmax sadece alfuzosin alanlarda anlamlı olarak düzelmişti. Plasebo grubunun olmaması ve sildenafilin optimal dozunun hala belirsiz olması bu çalışmanın zayıf noktalarıdır.

McVary ve ark. yaptıkları 2 randomize, plasebo-kontrollü çalışmanın ilkinde AÜSS ve ED'li 369 erkekte sildenafil ile %71.2, plasebo ile %41.7 oranında tedaviye cevap olduğunu belirttiler ($p<0.001$). Bu çalışma temel- de ED tedavisine yönelik yapılmakla beraber sildenafilin BPH/LUTS üzerine etkileri de incelenmişti. Bu nedenle prostat volümü ve idrar akım hızlarına bakılmamıştı. İkinci çalışmada ise orta/şiddetli AÜSS'i bulunan 281 erkekte ilk 6 hafta 5mg, sonraki 6 hafta 20 mg tadalafil verildiğinde Uluslara Arası Prostat Semptom Skoru (IPSS) ve yaşam kalitesinde plaseboya göre anlamlı düzelme olduğu saptandı ($p<0.001$). Hastaların Qmax ve rezidüel idrarda anlamlı değişim olmaksızın hem obstrüktif hem de irritatif şikayetlerinde düzelme vardı. Stief ve ark.nın 221 BPH/ AÜSS'li hastada yaptığı randomize, çift-kör, plasebo kontrolü çalışmasında vardenafil tedavisi ile IPSS'de anlamlı düzelme olduğunu saptadı ($p<0.001$).

Yapılan tüm bu çalışmalarda her üç PDE5i de BPH/ AÜSS hastalarında etkili bulunmakla beraber α -blokerler ile direkt karşılaştırmalı bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu çalışmaların kurgusu ve çalışma grupları arasındaki farklılıklar nedeniyle sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir. Görüldüğü kadarıyla PDE5i'leri depolama semptom- larını daha çok düzeltmektedir. Ancak, yapılan bu kısa-

dönemli çalışmaların sonuçlarına göre BPH'a bağlı AÜSS bulunan hastalarda α -blokerler yerine PDE5i kullanımının bir mantığı bulunmamaktadır.

Patofizyolojik çalışmalar: NO/cGMP yolu düz kas kontraktilesi için ana regülatör bir mekanizmadır. Bu mekanizma üretra, prostat ve mesane boynu düz kas tonusunun sağlanmasında önemlidir. Bu yolun aktive ettiği protein kinaz-G'nin (PKG) prostat transisyonel zonundan salınmaktadır. Bu yol aynı zamanda apoptozis üzerine etkilidir ve hücre proliferasyonunu azaltır. Ancak PDE5i ile BPH/AÜSS'deki düzelme bu ilaçların prostattan ziyade mesane üzerine etkisine bağlı olabilir.

Her 3 PDE5i mesanedeki total cGMP katabolizan etkisinin %70'ni bloke eder. Bir PDE1 inhibitörü olan vinpocetin aşırı aktif mesane semptomlarında iyileşme yapmaktadır. Prostat transisyonel zonda bulunan ve prostat hücre proliferasyonu yapan PDE1'in aktivitesini en fazla PDE5 inhibe etmektedir. Nitekim PDE5i'lerinin prostat stromal hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ancak cGMP düz kas proliferasyonunu cAMP kadar inhibe etmemektedir.

Prostatın kronik inflamasyonunun BPH gelişimine etkisi iyi bilinmekle beraber AÜSS gelişimine ve şiddetine etkisi belirsizdir. Çeşitli inflamasyon tetikleyici sitokinler solübl guanilat siklazı (sGC) aktive eder. Nitrik oksit (NO) anti-inflamatuvar etkisinin temelde cGMP aktivasyonu bulunmaktadır. Bir selektif olmayan PDE1 inhibitörü

olan pentoksifilin aterosklerozlu kişilerde anti-inflamatuvar etki yapmaktadır. PDE5i'leri aynı zamanda I κ B/NF κ B sinyal yolunu etkileyerek inflamasyonu engellerler.

Diğer patofizyolojik mekanizmalar: BPH'lı hastaların prostat dokusunda yüksek spesifik anjiyotensin-converting enzim aktivitesi gösterilmiştir. Bu durum BPH/AÜSS hastalarında artmış sempatik aktiviteye bağlı düz kas kasılmalarını ve α 1-adrenoreseptör blokelerinin etkili olma sebebini açıklamaktadır. Yaşa bağlı alt üriner sistem vasküler hasarı BPH ve ED gelişiminde rol oynamaktadır. PDE5 ve anjiyotensin-II cGMP yolu ile birbirlerini kontrol etmektedirler. PDE5i'nin adrenerjik yol ve pro-inflamatuvar sitokinler tarafından modüle edilen TGF- β , FGF, ve IGF gibi prostatik stromal faktörler üzerine etkisi belirsizdir. Vasküler nedenli ED'li hastaların penisinde myeloperoksidaz tarafından modifiye edilen LDL'nin (Mox-LDL) varlığı gösterilmiştir. Bu LDL endotelial disfonksiyon ve NO üretiminde azalmaya neden olur. Mox-LDL'nin prostatta ki varlığı araştırılması gereken bir konudur.

Sonuç: BPH/AÜSS'un etiyolojisini açıklayacak yeni çalışmalar gerekmektedir. PDE5i'nin etkinliği açısından iyi planlanmış ve büyük hasta sayılı prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

Çeviri:

Doç. Dr. Murat Çakan

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, 2. Üroloji Kliniği

Ejakülatuar disfonksiyon ve onun benign prostat hiperplazisi'ne (BPH) bağlı alt üriner sistem semptom (AÜSS) ve BPH tedavisi ile ilişkisi

Hellstrom WJG, Giuliano G ve Rosen RC
Urology, 74(1): 15-21, 2009

Ejakülatuar disfonksiyon (EjD) yaygın ve çoğunlukla da can sıkıcı olmasına rağmen erektil disfonksiyon (ED) ve hipogonadizmden daha az önem verilen bir patolojidir. EjD içeriğinde erken ejakülasyon, gecikmiş ejakülasyon, retrograd ejakülasyon, anejakülasyon ve ağrılı ejakülasyon vardır. MSAM-7 çalışmasında yaş ve diğer komorbiditelerden bağımsız olarak AÜSS ile EjD arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu derlemede ejakülasyon fizyolojisi, EjD ve AÜSS'in muhtemel ortak patofizyolojik mekanizmaları ve çeşitli BPH tedavi seçeneklerinin ejakülasyona olan etkileri gözden geçirildi.

Bu yazıda MEDLINE'dan, yeni yapılan üroloji toplantılarından ve ABD merkezli BPH'nın medikal tedavisine yönelik yayınlarda yer alan geniş epidemiyolojik çalışmalar, klinik çalışmalar ve "2003 AUA BPH Guideline Paneli"nde verilen tek-kollu meta analizlere ait bilgiler kullanıldı.

Bilindiği gibi ejakülasyon otonom ve motor sinir sistemi kontrolünde bulunan ve emisyon ile ekspulsiyon fazlarından oluşan fizyolojik bir olaydır. Merkezi sinir sistemindeki birçok merkez ve "spinal ejakülasyon merkezi" ejakülasyonun nöronal koordinasyonunu sağlamaktadır. MSS'de bulunan nükleus paragigantosellularis serotoninin etkin rol oynadığı bir ejakülasyon inhibitörü merkezdir. Buna karşın hipotalamik paraventriküler nükleus (PVN) ve medial preoptik alan (MPOA) dopamin aracılığı ile ejakülasyonu uyarıcı etki yapan merkezlerdir. Waldinger ve ark. erken ejakülasyonda 5-hidroksi triptofan 2c (HT2C) reseptör hiposensitivitesi ve/veya 5-HT-1A reseptör hipersensitivitesinin rol oynadığını belirtmişlerdir.

Hollanda'da 1688 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada EjD'nin yaşla beraber arttığı, bunun için diğer faktörlerin AÜSS, komorbiditeler ve seksüel disfonksiyon (ED ve EjD) olduğu bildirilmiştir. Yedi ülkeden 50-80 yaş arası 12815 erkek üzerinde yapılan MSAM-7 çalışmasında EjD sıklığının %46 olduğu, yaş ile AÜSS ve EjD'nin

yakın ilişkisi olduğu, yaş ile AÜSS şiddeti arasında yakın bir ilişki bulunduğu ve medikal komorbidite, sigara ile alkol tüketiminin EjD için risk faktörü olduğu belirtilmiştir. 40-70 yaş arası 1547 erkekte yapılan "Olmsted County Çalışması"nda da AÜSS şiddeti ile EjD arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. 45-74 yaş arası 1245 erkekte yapılan "Men's Health Population Survey" çalışmasında yaşlanma ile AÜSS arasında ve AÜSS şiddeti ile EjD (ejakülasyon gücünde azalma ve volümünde azalma) arasında yakın bir ilişki olduğu belirtilmiştir. 50-80 yaş arası 1155 erkek ile yapılan "Asian Survey of Aging Male" çalışmasında AÜSS %14-59, EjD %68 oranında bulunmuş ve EjD ile AÜSS şiddetinin birbiri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Büyük sayıda hasta içeren 3 çalışmada EjD %56-63 arasında bulunmuş ve EjD ile AÜSS arasında yakın ilişki bulunduğu belirtilmiştir. Bu ilişkinin nedeni belirsiz olmakla beraber otonomik hiperaktivite/artmış sempatik tonus, Rho/Rho-kinaz yolunda değişim, endotelial disfonksiyon (NOS/NO), aterosklerozise bağlı pelvik iskemi ve yaşa bağlı hormonal düzensizlik suçlanmaktadır.

Dört Avrupa ülkesinde yapılan bir çalışmada seksüel aktif erkeklerin %70'i eğer BPH tedavisi EjD yaparsa tedaviyi kesebileceklerini ifade etmiştir. Bu nedenle farklı BPH tedavi seçeneklerinin EjD üzerine etkilerinin bilinmesi gereklidir. Prostatın cerrahi tedavisi sonrası özellikle retrograd ejakülasyon ve anejakülasyon geliştiği bilinmektedir. "2003 AUA BPH Guideline Panel"e göre EjD TURP sonrası %65, HOLEP sonrası %59, TUR-lazer koagülasyon sonrası %17, TUIP sonrası %18, TUR-elektrovaporizasyon sonrası %65, TUR-lazer vaporizasyon sonrası %42 ve açık prostatektomi sonrası %61 oranında gözükmemektedir. Brookes ve ark. 340 hastadaki TURP, non-kontakt lazer tedavisi ve WW gruplarını değerlendirdiği çalışmalarında TURP grubunda ağrılı ejakülasyonun WW'den anlamlı olarak düşük olduğunu, her 3 grupta da başlangıça göre EjD oranının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Muntener

ve ark. 1014 erkekte yaptığı bir çalışmada TURP sonrası EjD'nin sıklığının arttığını, ejakülasyon sırasında rahatsızlık hissinin ise değişmediğini belirtmiştir. "2003 AUA BPH Guideline Panel"ine göre EjD TUMT sonrası %16, TUNA sonrası %4 olup sonuçlar sham grubu ile aynıdır.

BPH'nin medikal tedavisinde kullanılan α 1-blokerlerden alfuzosin ile gelişen EjD oranı düşük olup plaseboya benzerdir (sırasıyla %0.6 ve %0). Bu oran uzun süreli tedavi sonrası değişmemektedir ve doz bağımlı da değildir. Dahası, van Moorselaar ve ark.nın yaptığı çok-merkezli, açık-uçlu bir çalışmada da belirtildiği gibi BPH ve seksüel disfonksiyon bulunan hastalarda bir yıl 10 mg alfuzosin tedavisi ile EjD (semen volümünde azalma veya anejakülasyon) ve ejakülasyon sırasında ağrı/rahatsızlık hissinde düzelme olduğu bildirilmiştir. Rosen ve ark. nın yaptığı çok-merkezli açık-uçlu bir çalışmada da benzer sonuç elde edilmiştir. Çeşitli randomize-kontrollü çalışmalar ve "2003 AUA BPH Guideline Panel" sonuçlarına göre Doksazosin ve terazosin kullanımı ile gelişen EjD oranı düşük olup plaseboya benzerdir. Yukarıda saydığımız kinolon derivelerinin aksine bir sülfonamid derivativesi olan tamsulosin α 1A reseptörüne yüksek bir afinite ile bağlanır. ABD'de yapılan iki faz-3 çalışmada EjD oranları 0.4 mg tamsulosin ile %8.4 ve 0.8 mg ile %18.1 bulunmuştur. "2003 AUA BPH Guideline Panel"ine göre tamsulosin ile ortalama EjD oranı %9.9 olup bu oran plasebodan (%1) daha yüksektir. α 1A reseptörü vezikula seminalis ve mesane boynunda yoğunudur ve tamsulosin kullanan hastalarda retrograd ejakülasyondan ziyade düşük ejakülasyon volümü veya anejakülasyon vardır. Ayrıca tamsulosinin kan-beyin bariyerini geçerek santral yolla ejakülasyon blokajı yapma ihtimali de vardır. Bir indol derivativesi olan ve α 1A reseptörüne süperselektif olarak bağlanan silodosin Japonya'da piyasaya sunulmuş iken ABD'de henüz kullanım onayı almamıştır. Yapılan bir faz 3 çalışmada günde iki kez 4 mg silodosin kullanımı ile %22.3 oranında EjD gelişir iken plasebo ile bu oran %0 bulunmuştur. Üç gün silodosin kullanan 15 sağlıklı erkeğin tümünde EjD (ane-

jakülasyon ve rahatsızlık var ama retrograd ejakülasyon yok) gelişmiştir. Bu erkeklerin tümünde orgazm var iken %80'i anormal orgazm hissine bağlı rahatsızlık tariflemiştir.

BPH'nin bir diğer medikal tedavi seçeneği 5α -redüktaz inhibitörleridir. Tip 2 5α -redüktaz enzim inhibitörü olan finasterid'in 5 mg kullanımı ile plaseboya göre anlamlı oranda daha fazla EjD gelişmektedir. EjD PLESS çalışmasında %4.5, MTOPS çalışmasında %7.2 iken plasebo ile bu oranlar sırasıyla %0.9 ve %2.3 bulunmuştur. "2003 AUA BPH Guideline Panel"ne göre EjD finasterid ile %3.5 iken plasebo ile %1'dir. Tip 1 ve tip 2 5α -redüktaz enzim inhibitörü olan dutasterid'in günde 0.5 mg kullanıldığı üç randomize, çift-kör klinik çalışmada EjD %2.2 oranında iken plasebo ile bu oran %0.8'dir. 5α -redüktaz inhibitörlerinin ejakülasyon üzerine olan etkileri bir yıl sonunda azalmaktadır. Bu durum muhtemelen prostat hacmindeki azalmaya ve AÜSS'taki iyileşmeye bağlıdır. Bu ilaçların seksüel fonksiyon üzerine olan etkileri androjene bağımlı NOS ekspresyonundaki azalmaya bağlı da olabilir.

Kombinasyon tedavilerinin seksüel yan etki tipleri monoterapi ile aynı olmakla beraber oranlar daha yüksektir. MTOPS çalışmasında EjD doksazosin+ finasterid grubunda %14.1 iken finasterid ile %7.2, doxazosin ile %4.5 ve plasebo ile %2.3 idi. "2003 AUA BPH Guideline Panel"ne göre alfuzosin+finasterid ile %3.2, terazosin+finasterid ile %6.8 ve plasebo ile %1 oranında EjD görülmektedir. Yeni "BPH Registry and Patient Survey" verilerine göre EjD prevalansı BPH tedavisiyle yakından ilişkilidir ve kombinasyon tedavisi alanlardaki oranlar diğer medikal tedavi alanlardan daha yüksektir.

AÜSS ve BPH tedavileri ile EjD arasında güçlü bir bağ vardır. Bir BPH/AÜSS hastası ile tedavi seçenekleri tartışılırken bu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Çeviri:

Doç. Dr. Murat Çakan

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, 2. Üroloji Kliniği

Benign prostat hiperplazisine sekonder alt üriner sistem semptomlarında vardenafilin günde iki kez kullanımının etkinliğini değerlendirmek üzerine plasebo kontrollü randomize bir çalışma

Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E
European Urology 53: 1236-1244, 2008

Benign prostat hiperplazisi (BPH), rahatsız edici alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve azalmış hayat kalitesi ile ilişkilidir. Günümüzde BPH'nin medikal tedavisinde 5 alfa redüktaz inhibitörleri ve alfa adrenerjik blokörler kullanılmaktadır. Fosfodiesteraz (PDE) enzimleri nitrik oksit (NO)-siklik GMP-protein kinaz yoluna ve düz kas tonusuna etki eder. Ayrıca PDE tip 5 inhibitörlerinin in vitro ortamda prostat stromal hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Yeni yapılan klinik çalışmalarda PDE tip 5 inhibitörlerinin alt üriner sistem semptomlarını iyileştirdiğine dair artan sayıda kanıt mevcuttur.

Bu çalışma, Ekim 2005 ile Haziran 2006 arasında Almanya'daki 16 merkezde randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak yapıldı. Kırkbeş ile 64 yaş arasında, son 6 aydır AÜSS şikayeti olan ve Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)>12 olan hastaların bir grubuna (n=110) günde iki kez 10 mg. vardenafil, diğer gruba (n=104) günde iki kez plasebo 12 hafta süre ile verildi. Vardenafil kullanması kontrendike olan spinal kord yaralanması, prostat veya mesane kanseri öyküsü, pelvik travma ve/veya cerrahisi, işeme sonrası rezidüel idrar hacmi (PVR)>100 cc ve yaşam beklentisi 3 yıldan az olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca daha önce 5 alfa redüktaz inhibitörü kullananlar çalışmaya alınmadı. Hastalar primer olarak IPSS skoru ve maksimum üriner akım hızı (Qmax) değişiklikleri ile değerlendirildi. Sekonder olarak, IPSS irritatif ve obstruktif alt skorları, PVR, Benign prostat hiperplazisi Hayat Kalite skoru (9. soru) ve Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi'nin Erektile Fonksiyon alanı (IIEF-EF) formuyla değerlendirildi. Değerlendirmeler tedavi başlangıcından 4 ve 8 hafta sonra yapıldı.

İki grup arasında, çalışma öncesinde IPSS skorları arasında fark yok iken, 8 haftalık tedavi sonrasında IPSS skoru vardenafil grubunda 5.9 puan, plasebo grubunda ise 3.6 puan azaldı (p=0.0013). Hastaların Qmax değerlerine bakıldığında, plasebo grubunda +1 ml/s vardenafil gru-

bunda +1.6 ml/s bir artış saptandı. Ancak bu parametre artışı her iki grup açısından da anlamlı bulunmadı. PVR açısından, vardenafil (28 ml) ve plasebo (26.9 ml) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. IIEF-EF skoru, 8 haftalık tedavi sonrasında vardenafil grubunda 7.5 puan, plasebo grubunda ise 1.5 puan artış gösterdi (p=0.001). Benign prostat hiperplazisi Hayat Kalite skoru (9. soru), vardenafil kullanan grupta plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi. Her iki grupta da hastaların %2'sinden az bir oranında acil tedavi gerektiren yan etki görüldü.

Bu çalışmanın sonuçları BPH'ne bağlı AÜSS olan erkeklerde vardenafil tedavisinin AÜSS, erektile fonksiyon ve hayat kalitesi üzerinde anlamlı iyileşme sağladığını göstermektedir. Vardenafil tedavisi ile IPSS total skorlarında kaydedilen düzelme, alfa adrenerjik reseptör antagonistleri olan alfuzosin ve tamsulosin ile kaydedilen düzelmeye benzetilmektedir. Bu çalışmada, vardenafil ve plasebo'nun Qmax değerlerinde anlamlı bir düzelme sağladığı gösterilememiştir. Bu durumun nedeni hastaların çalışma öncesindeki Qmax değerlerinin ortalamasının normal olması (ortalama 15.9 ml/sn) ve çalışmaya alınan hasta yaşının üst sınırın 64 yıl olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmada vardenafil günde iki defa toplam 20 mg. verildi. Bu doz, erektile disfonksiyon tedavisinde 10 mg. vardenafil dozunun yeterli olduğu fikrinden yola çıkarak seçilmiştir.

Sonuç olarak vardenafil tedavisi iyi tolere edilmektedir ve AÜSS, erektile fonksiyon ve hayat kalitesinde belirgin düzelme sağlamaktadır. Vardenafil, BPH'ne sekonder semptomları olan hastalarda tavsiye edilebilecek bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Çeviri:

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

Erektile disfonksiyon ile benign prostat hiperplazisi semptom ve belirtileri olan hastalarda günde tek doz tadalafil kullanımının etkileri

Porst H, McVary K.T, Montorsi F, Sutherland P, Elion A-Mboussa, Wolka A.M, Viktrup L
Eur Urol. 2009 Oct;56(4):727-35

Yaşlanmayla birlikte benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve erektil disfonksiyon (ED) prevalansı artmaktadır. Yapılan çalışmalarda 40 yaş üstü erkeklerde BPH prevalansı %56 olarak bildirilirken, ED prevalansı da %40 oranında bildirilmektedir. Bu iki durumun sıklıkla aynı bireylerde birbirine eşlik etmesi, ortak bir patofizyolojik mekanizmanın varlığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada bir fosfodiesteraz 5 (PDE-5) inhibitörü olan tadalafilin günde tek doz 12 hafta süresince kullanımı sonrasında ED'si olan ve BPH'ya bağlı AÜSS'den şikâyetleri bulunan hasta grubundaki etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu, faz 2-3 ve çok uluslu olarak tasarlanan bu çalışmada hastalar, ilk vizitte bilgilendirilmiş, olur formu doldurduktan sonra çalışmaya dâhil edilmiştir. Daha önce BPH ve/veya ED nedeniyle tedavi almış olan hastalar dört haftalık tedavisiz arınma dönemine alınmışlardır. Bu dönemi tamamlayan tüm hastalar, ikinci vizite çağrılarak dört hafta süreyle kullanacakları plasebo tedavisine alınmışlardır. Dört haftalık plasebo tedavisi sonrasında üçüncü vizite çağrılan hastalar, randomize edilerek 12 haftalık kör tedavi dönemi boyunca günde bir kez plasebo ya da 2,5 mg, 5 mg, 10 mg veya 20 mg tadalafil alacak şekilde gruplara ayrılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların tümü 45 yaş ve üstünde olup tümünde orta-ağır derecede BPH-AÜSS'yi ifade eden Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) 13 ve üstünde, idrar akım çalışmasında tepe idrar akım hızı (Qmax), 4 ml/s – 15 ml/s arası ve altı aydan uzun süren orta-ağır derecede BPH-AÜSS mevcuttur. Hastalarda cinsel ilişki için eş varlığı şartı aranmamış ve çalışma boyunca

ca cinsel ilişkisi olmayanlar da çalışmaya dâhil edilmişlerdir. Hastalar, Erektile Fonksiyon Uluslararası İndeksi (IIEF), IPSS ve Qmax ile değerlendirilmişlerdir.

Dört haftalık plasebo sürecinde IIEF-erektil fonksiyon (IIEF-EF) skorlarında gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmemiş, çalışma tamamlandığında tüm grupların IIEF-EF skorlarında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur (tadalafil 2,5 mg'da 5,4±1,0; tadalafil 5 mg'da 6,8±1,0; tadalafil 10 mg'da 7,9±1,0; tadalafil 20 mg'da 8,2±1,0; plaseboda 2,0±1,0 puanlık artış, p<0,001). On iki haftalık sürecin her dört haftalık diliminde IIEF-EF skorlarında gözlenen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonunda 26'nın üstünde olup normal EF'yi gösteren IIEF-EF skoru sağlanma oranı tadalafil 2,5 mg alan grupta %21,2; tadalafil 5 mg alan grupta %34,2; tadalafil 10 mg alan grupta %42,5 ve tadalafil 20 mg alan grupta %40 olarak bildirilmiş, plasebo grubunda ise bu oran %14 olarak bulunmuştur.

Tüm gruplarda Qmax skorlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmezken tüm tedavi gruplarında dört haftadan itibaren IPSS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada, ED ve AÜSS tarifleyen hastalarda günde tek doz tadalafil kullanımının hastaların demografik ve karakteristik özelliklerinden bağımsız olarak klinik iyileşme sağladığı ortaya konmuştur.

Çeviri:

Dr. Hakan Şirin, Doç. Dr. Muammer Kendirci
Şişli Etfal E.A.H. 2. Üroloji Kliniği

Yeni bir transforming büyüme faktörü- β tip 1 reseptör inhibitörü (aktifin reseptör benzeri kinaz 5) Peyronie hastalığı oluşturulmuş rat modelinde fibröz plağın regresyonunu hızlandırmakta ve penil kurvaturü düzeltmektedir

Ryu JK, Piao S, Shin HY, Choi MJ, Zhang LW, Jin HR, Kim WJ
J Sex Med 2009;6: 1284–1296

Peyronie Hastalığı (PH), penisin tunika albuginea tabakasında lokalize fibröz plaklarla karakterize bir patoloji olup erkeklerin %3.2 ile %8.9'unu etkilediği bildirilmektedir. Peyronie Hastalığında görülen bu fibröz plaklar ereksiyon sırasında tunika albugineanın genişlemesini engelleyerek penil katlanmalar ile ağrıya neden olmaktadır. Peyronie Hastalığı'nın patogenezi tam olarak anlaşılamadığı için tedavi konusunda bu hastalığa yaklaşımda çelişkiler bulunmaktadır. Son yıllarda uygulanan mevcut medikal tedavilerin etkili sonuçlarının olmadığı ve günümüzde en etkili tedavinin cerrahi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle etkili medikal tedaviler için hücresel ve moleküler çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Transforming büyüme faktörü β 'nin (TGF- β) hem PH'da plakta hem de rat modelinde fibröz plakta en sık rastlanan fibrogenetik sitokin olduğu bilinmektedir. Peyronie Hastalarında fibröz plaklarda TGF- β 'nin değişik genetik varyasyonlarının olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, adenovirus ilişkili TGF- β 1 enjeksiyonunun penil dokularda, hem fibröz plak hem de penil kurvaturü neden olduğunu gösterilmiştir. Bu bulgu, TGF- β 1'in PH patogenezinde rolünün olduğunu göstermekte olup tedavi yaklaşımlarında, bu yolun önemli olduğunu düşündürmektedir. Literatürde, TGF- β 1 sinyal yolunun nötralizan antikorlar, solubl tip II reseptörler ve antisens oligonükleotidler gibi antagonistlerle engellenmesinin TGF- β 1 ile ilişkili fibrozisi engellediği ancak bu etkenlerin oldukça fazla istenmeyen etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Aktifin reseptör benzeri kinazın, küçük moleküler inhibitörü olan "TGF- β tip 1 reseptörün" endojen TGF- β 1'in selektif inhibitörü olduğu ve çeşitli çalışmalarda böbrek, akciğer ve karaciğer gibi yapılarda fibrozisi azalttığı gösterilmiştir. Sunulan bu çalışmadaki yazarların kliniğindeki hekimlerin yakın zamanda "3-((5-(6-metilpiridin-2-yl)-4-(kinoksalin-6-yl)-1H-imidazol-2-yl) metil) benzamid (IN-1130)" adıyla bili-

nen yeni bir aktifin reseptör benzeri kinaz 5 geliştirdikleri ve bunun tek taraflı renal obstrüksiyon oluşturulan ratlarda interstisyel fibrozisi engellediği gösterilmiştir. Bu çalışmada bu yeni ajanın PH oluşturulmuş rat modelinde tekrarlayan intratunikal enjeksiyonlarının fibröz plak regresyonu ile penil kurvaturü olan etkileri araştırılmıştır.

Bu çalışmada, 4 aylık erkek Sprague-Dawley ratlar kullanılmıştır. Her bir grupta 10 adet olacak şekilde ratlar, kontrol grubu (grup 1), tekrarlayan IN-1130 verilenler (grup 2), PH oluşturulup tedavi verilmeyenler (grup 3), PH oluşturulup tekrarlayan serum fizyolojik yapıları (grup 4) ve PH oluşturulup tekrarlayan IN-1130 uygulananlar olmak üzere 5 gruba ayrılmışlardır. Bu çalışmada, IN-1130, grup 5'te penil plağın olduğu 30. günde ilk kez verilmiştir. Bu sürenin insanlardaki progresyon fazı ile analog olduğu düşünülmüştür. Ratlarda 30. günde yapılan değerlendirmelerde fibröz plaklarda elastin kaybı ile TGF- β 1'in arttığı gösterilmiştir. Çalışmada, 45. gün artifisyonel ereksiyon sağlanmasını takiben penil kurvaturü değerlendirilmiş ve işlemleri takiben histolojik incelemeler için penil dokular kesilerek alınmıştır. Peyronie Hastalığı oluşturulan rat modellerinde özellikle 7, 9 ve 13. günlerde TGF- β 1'in dramatik olarak arttığı gösterilmiştir. Yine tekrarlayan TGF- β 1 enjeksiyonlarının fibröz skara ilave olarak 45. gün civarında penil kurvaturü oluşturduğu gösterilmiştir. Peyronie Hastalığı oluşturulup IN-1130 uygulanan ratlarda tam olmasa da belirgin olacak şekilde fibröz plaklar ile inflamatuvar hücrelerin gerilediği ve elastin fibrillerinin onarıldığı gösterilmiştir. Bu durum peniste ereksiyon sırasında morfolojik olarak penil kurvaturün düzelmesine yol açmıştır. Buna karşın, PH oluşturulmayıp IN-1130 verilen olgularda benzer değişikliklerin görülmediği belirtilmektedir. Bundan başka, PH oluşturulan ratlarda görülen artmış TGF- β 1 ekspresyonunun IN-1130 verilmesiyle azaldığı da gösterilmiştir. Yine, IN-1130

uygulanmasının PH oluşturulan ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde kollajen yapısında bir madde olan hidroksiprolini azalttığı gösterilmiştir. Buna karşın, IN-1130 uygulanmasının hiçbir grupta yapılan ölçümlerde erektil fonksiyonlara etki etmediği saptanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada, TGF- β 1'in PH'da fibröz plak oluşturmada temel yapı olduğunu belirterek buradan hareketle bu yapının inhibitörü olan ALK-5'in (IN-1130) intratunikal olarak tekrarlayan dozlarda uygulanmasının

tunikal fibrozisi azaltarak penil kurvatürü de geriletmesinden dolayı yeni bir tedavi ajanı olarak pratikte erkekler için kullanılabileceğini vurgulamaktadırlar.

Çeviri:

Doç. Dr. Fikret Erdemir, Dr. Özgür Boztepe
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji AD

Hidrojen sülfid kaplı sildenafilin (ACS6) hipertansif sıçanlar ve izole tavşan korpus kavernozumunda erektil fonksiyon ve oksidatif stres üzerine etkileri

Shukla N, Rossoni G, Hotston M, Sparatore A, Soldato PD, Tazzari V, Persad R, Angelini GD, Jeremy JY
BJU Int, 103:1522-1529

Nitrik oksit (NO)/cGMP yolu, kavernoza düz kaslar ve pudental arterlerde relaksasyona yol açarak erektil fonksiyonda önemli rol oynamaktadır. Bu yol, kısmen PDE5 tarafından cGMP'nin GMP'ye hidrolize edilerek NO'nin dilatasyon yapıcı etkilerinin durdurulduğu, cGMP'nin inaktivasyonu ile kontrol edilebilmektedir. Buradan hareketle, PDE5'lerin klinik olarak ED tedavisinde kullanılmaya başlanmasına rağmen, günümüzde bu ilaçları kullananların özellikle diyabetes mellitus tanısı olanlar başta olmak üzere, bir kısmında tedaviye yanıtın olmadığı görülmektedir. Bu nedenle PDE5 inhibitörlerinin bu yetersizliklerini gidermek için yeni tedavi arayışları halen sürmektedir.

PDE5 inhibitörlerinin tedavi edici etkisi intrapenil olarak özellikle süperoksitin artırılması sonucu oluşan oksidatif stresle ilişkili olabilmekte olup bu durumun etiyolojide rol aldığı günümüzde bildirilmektedir. Oluşan süperoksit, NO ile etkileşerek reaktif nitrojen türlerinin oluşumuna ve dolayısıyla NO'nin biyoyararlanımının azalmasına ve etkinliğinin düşmesine neden olmaktadır. Süperoksitin en önemli intravasküler kaynaklarından biri de kavernoza düz kas hücreleridir. Burada süperoksit, NADPH oksidaz (NOX) tarafından oluşturulmaktadır. Sildenafil, NOX ekspresyonunu azaltarak NO-cGMP-protein kinaz aktivitesini arttırmaktadır. Son dönemlerde kavernoza düz dokularda hidrojen sülfid (H₂S) olarak bilinen biyoaktif bir gazın salınarak kavernoza düz kasta relaksasyona neden olduğu bildirilmektedir. Hidrojen sülfidin NO'ye benzer özellikler göstererek ekstrasellüler kalsiyuma bağlı olarak endoteliumu etkileyip vazorelaksan etki gösterdiği, ancak bu etkileri için cGMP yolundan bağımsız olarak aktive olduğu bildirilmektedir. Daha önceki çalışmalarda, NO kaplı sildenafilin daha potent olmasının yanı sıra, NOX inhibisyonunu daha fazla yaptığı ve buradan hareketle H₂S kaplı sildenafilin tek başına sildenafil kullanımından daha etkili olabileceği ve bu durumun pratikte özellikle sildenafille yanıtız olgularda tedavi etkinliğini değiştirebileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada ACS6'nın (Hidrojen sülfid kaplı sildenafil) ED'li olgularda tedavi edici etkinliğini değerlendirmek için izole kavernoza düz dokudaki relaksasyon yapıcı etkisi, NOX ekspresyonu ve süperoksit oluşumu ile tavşanlarda izole edilen kavernoza düz kas hücrelerindeki PDE5 ekspresyonuna olan etkileri araştırılmıştır. Ayrıca, ACS6 ile sildenafil oksidatif stres oluşturulan ratlarda oksidatif stres parametrelerine olan etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada NOX aktivasyonu bir tromboksan A₂ ve TNF alfa analogu olan U46619 ve 8-izoprostan 2 alfa ile oluşturulmuştur. Oksidatif stresin bu eikosanoidleri arttırdığı bilinmektedir. Yine bu çalışmada daha farklı bir ifadeyle, H₂S kaplı sildenafilin izole sildenafil ve sodyum hidrosülfid (NaHS) ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu karşılaştırmada, korpus kavernoza düz dokudaki relaksasyon, süperoksit formasyonu, PDE5 ekspresyonu ve NOX gibi belirteçler esas alınmıştır.

Çalışmada kullanılan Yeni Zelanda tipi erkek tavşanlardan elde edilen korpus kavernoza düz dokuları, interlökin-1β ile 12 saat inkübe edildikten sonra relaksasyon cevabı karbakol ile değerlendirilmiştir. Korpus kavernoza düz kas hücreleri, U46619 ile inkübe edilmiş olup bu inkübasyonda sildenafilsiz, sildenafil uygulanan ve ACS6 uygulamaları söz konusu olmuştur. Süperoksit oluşumu ile NADPH aktivasyonu ve PDE5 proteini Western Blot yöntemiyle değerlendirilmiştir. Ratlar, oksidatif stres oluşturmak üzere butiyonin sülfksimid (BSO) ile işleme tabi tutulmuştur (sildenafil ya da sildenafil sitrat ya da ACS6 olmadan).

ACS6 ve sildenafil sitratın kavernoza düz kaslarda NaHS ile karşılaştırılınca daha anlamlı ancak birbirine benzer oranlarda relaksasyona neden olduğu gösterilmiştir. Süperoksit oluşumuyla PDE5 ekspresyonu, ACS6 ve sildenafil sitrat uygulanması ile azalmıştır. Ancak burada, ACS6'nın etkinliği sildenafil sitrattan daha fazla bulunmuştur. ACS6'nın etkinliği protein kinaz A (PKA) ve PKG tarafından inhibe edilmiştir. Butiyonin sülfksimid ile teda-

vi edilen ratlarda kavernoza dokularda, ACS6 ve silde-
nafl sitrat tromboksan A2 ile 8-izoprostanın etkinliğini
azaltmasına karşılık cGMP, cAMP ve gultasyonu arttırmış-
lardır. Bu sonuçlardan hareketle araştırmacılar, ACS6'nın
sadece ereksiyonu artırmakla kalmayıp aynı zamanda
akut olarak oksidatif stres azaltılması ve PDE5'in down-

regülasyonuna yol açtığını da vurgulamaktadırlar.

Çeviri:

Doç. Dr. Fikret Erdemir, Dr. Doğan Atılgan
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji AD

Östrojen RHoA/RHo kinaz yolağı ile insan ve tavşan epididimal kontraktilitesini düzenlemektedir

Fibbi B, Filippi S, Morelli A, et al
J Sex Med, 2009;6:2173-2186

Ejakülasyonun emisyon fazında aksesuar seks bezleri epitelinden seminal sıvı salgılanmasını sağlayan parasempatik liflerin kasılması ve mesane boynundaki kapanmaya ilaveten epididim ve vaz deferensde kuvvetli kontraktıl yanıtı neden olan sempatik liflerin koordineli aktiviteleri gerçekleşmektedir. Sonuç olarak, seminal sıvı posterior üretrada birikmektedir.

RHoA/RHo-kinaz (ROCK) yolağı kontraktıl etkisini oksitosin ve endotelin-1 reseptörleri üzerinden gerçekleştirmektedir. Bu çalışmada epididimde endokrinolojik uyarımın değişiminin RHoA/ROCK yolağı üzerine etkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla tavşanlarda (n=35) farmakolojik hipogonadotropik hipogonadizm oluşturulmuş ve bu hayvanlara testosteron veya östradiol valerat gibi değişik seks steroidleri verilmiştir. Bir p450-aromataz inhibitörü olan letrozol ile uzun süreli tedavi verilerek tavşanlarda östrojen eksikliğinin etkileri incelenmiştir. Yaşları 25-35 arasında değişen üç transseksüel erkeğin bilateral orşiektomi materyalinden elde edilen epididim dokuları ile de "in vitro" insan epididimal düz kas modeli oluşturulmuş ve aynı seks steroidleri ile 72 saat süresince uyarıma tabi tutulmuştur. Daha sonra kantitatif RT-PCR, immünohistokimya, Western blot analizi ve invitro kontraktilite testleri gibi yöntemlerle, bir ROCK inhibitörü olan Y27632 kullanılarak protein ve mRNA düzeyleri ve RHoA/ROCK yolağı fonksiyonel aktiviteleri ölçülmüştür.

Sonuçta, hem letrozol ile tedavi edilen hem de hipogonadal tavşanların endotelin-1 ile kontrakte edilen epididimal doku bantlarında Y27632'nin relaksasyon etkisinin anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir. Testosteron replasmanı ile plazma testosteron seviyesi normal düzeylere ulaşırken, Y27632 etkisindeki epididimal dokularda sensitivitenin artmadığı gözlenmiştir. Buna karşılık, östradiol valerat etkisiyle Y27632 etkisinin arttığı gözlenmiştir. Bu durum RHoA/ROCK yolağı etkisinin östrojene bağlı olarak arttığının belirtici olarak yorumlanmıştır. Aynı zamanda ROCK1 protein ve gen ölçümleri değerleri östrojen ile kuvvetli bir şekilde artarken aynı etkinin testosteron ile görülmediği de saptanmıştır. İnsan epididimal düz kas hücrelerinde de östrojen kaynaklı RHoA/ROCK yolağı sinyalinde artma gözlenmiştir.

Sonuç olarak, östrojenler RHoA/ROCK sinyalini artırarak epididimal motiliteyi düzenlerken, kontraktıl faktörlere yanıtı ve kalsiyum sensitivitesini de artırmaktadır. Artmış kontraktilite ve artmış kalsiyum sensitivitesi epididimal motilite ve ejakülasyon prosesinin ilk fazı olan emisyon fazı üzerinde oksitosin ve endotelin1'in çok etkin faktörler olduğunu ve epididimal kontraksiyona katkıda bulunduklarını göstermektedir.

Çeviri:

Doç. Dr. Bekir Süha Parlaktaş

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Eretil disfonksiyon ve mortalite

Araujo AB, Travison TG, Ganz P, Chiu GR, Kupelian V, Rosen RC, Hall SA, McKinlay JB
J Sex Med. 2009;6:2445-54

Eretil disfonksiyonun (ED) Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri popülasyonda yaklaşık 18 milyon erkeği etkilediği bildirilmektedir. ED'yi artıran risk faktörlerinin yaş, depresyon, diabetes mellitus ve kardiyovasküler bozukluklar gibi patolojiler olduğu bilinmektedir. Daha önceki çalışmalarda ED'nin kardiyovasküler hastalıkların (KVH) ön belirteci olabileceği belirtilmiştir. Bu durumun temeli her iki hastalığın endotelial disfonksiyon, arteriyel oklüzyon ve sistemik inflamasyon gibi ortak patofizyolojik mekanizmalara sahip olması ile benzer risk faktörlerini içermesinden ileri gelmektedir. Progresif tıkaçıcı damarsal hastalığın başlangıçta öncelikle penis gibi küçük damarları olan yapıları etkilemesi ve sonradan kardiyak damarlar gibi geniş çaplı yapılarda belirti vermesi mantıklı görünmektedir. Bununla birlikte ED'nin KVH'ların ön belirteci olabileceği ile ilgili prospektif çalışmalar son derece azdır. Araştırmacılar ED ve mortalite arasındaki ilişkinin incelenmesinin ani ölümleri saptamada da ışık tutacağını belirtmektedirler. Sunulan bu çalışmada, ED'nin bütün mortalite oranları ile olan ilişkisi ile hastalığa bağlı olan mortalite ilişkisi 15 yıllık bir dönemde incelenmiştir.

Bu çalışmada 1987 ve 1989 yılları arasında Massachusetts yaşlanan erkek çalışmasında 40 ile 70 yaş arasında değerlendirilmesi yapılan 1789 olgu 2002-2004 yıllarında alkol tüketimi, KVH, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, kardiyovasküler mortalite oranları, genel mortalite oranları ve bunların ED ile olan ilişkileri açısından Cox regresyon analizi kullanılarak yeniden değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, Aralık 2004 tarihinde 1789 olgu içerisinde değerlendirilen 1306 olguda 403 ölüm olduğu gözlenmiş olup bunların 371'inde tam değerlendirme ve takip yapılmıştır. Burada, olguların %37.7'sinin (n=140) KVH'dan, %33.4'ünün (n=124) kanserden ve %28.8'inin de (n=107) diğer sebeplerden kaybedildiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada yapılan ayrıntılı istatistiksel analizlerde kanser ile ED arasında, ölüm hızı açısından

istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadığı belirtilirken ED ile KVH'a bağlı ölümler arasında anlamlı ilişki saptandığı bildirilmektedir. Bu çalışmada ED'nin sigara içimi, alkol tüketimi, hastanın genel sağlık durumu, hipertansiyon ve DM ile olan ölüm ilişkisi Cox regresyon analiz sonuçlarına göre 1.26 olarak saptanırken ED'nin kardiyovasküler hastalığa bağlı ölümler ile olan risk ilişkisi 1.43 olarak saptanmış olup sonuç itibarıyla özellikle KVH olmak üzere tüm ölüm nedenlerinde ED'nin risk faktörü olabileceğini belirtmektedirler.

ED'nin bütün ölüm sebepleri içinde ED'si olmayanlara göre %26 ve kardiyovasküler ölüm sebepleri arasında da ED'si olmayanlara göre %43'lük daha fazla risk taşıdığı görülmektedir. Bu sonuçların literatürde daha önce ED'nin kardiyovasküler hastalıkların göstergesi olacağını belirten diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir. Bir çalışmada ED'nin özellikle genç erkeklerde olmak üzere sonradan gelişebilecek koroner arter hastalığı için %80'lik risk oluşturduğu bildirilmektedir. Bir kanser çalışması olan Prospektif Prostat Kanser Önleme çalışmasında (PCPT) ED'nin tüm ölümler için risk ilişkisinin sunulan bu çalışmadan daha az olmak üzere 1.14 olarak verildiği anlaşılmaktadır. Bu düşük sonucun muhtemelen PCPT çalışmasındaki takip süresinin az olmasıyla açıklanacağı ifade edilmektedir.

Aterosklerotik lezyonlara bağlı olarak gelişen ve nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının bozukluğu ile karakterize olan endotelial disfonksiyonun ED ve KVH ile bağlantılı en önemli patogenetik mekanizma olduğu anlaşılmaktadır. Penil ereksiyonun kavernozaal arterlerin aktif relaksasyonu sonrası peniste venöz akımın pasif olarak bloke edilmesine bağlı olduğu bilinmektedir. Ereksiyonu sağlayan bu sürecin NO ilişkili cGMP yoluyla olduğu bilinmektedir. Ayrıca NO'nin arteriyel endotelyumun inflamasyon, vasküler düz kas proliferasyonu ve plaket agregasyonu benzeri antiaterojenik özelliklerine yardımcı olduğu da

bildirilmektedir. Buna bağlı olarak arteriyel ED'nin vücudun diğer yerlerinde bulunan vasküler yapılarıdaki aterosklerozun habercisi olduğu bildirilmektedir. Sunulan bu çalışmada da benzer sonuçların doğrulandığı belirtilmektedir. Penis korpus kavernozumundaki vasküler yapıların kalp, beyin ve diğer büyük organlarda bulunan geniş kalibreli arterlerden, ince çaplara sahip olması dolayısı ile daha erken etkilendikleri düşünülmektedir. Bundan başka penisteki arterlerin endarterler şeklinde oldukları için herhangi bir tıkanıklık durumunda kalpteki vasküler yapılar da olduğu gibi kollateral oluşturmadıkları bildirilmektedir. Bu çalışmanın en büyük sınırlamaları değerlendirilen bireylerin çoğunluğunun beyaz olması, ED patolojisinin kendi kendine değerlendirme şeklinde olması ile KVH olan bireylerin aile öykülerinin olmaması olarak sıralanabilir. Bununla birlikte yukarıda da bahsedildiği üzere ED'nin başta KVH olmak üzere kanser hariç pek çok mortalite ile yakından ilişkili olduğu ve mortalite oranlarını öngörmekte prediktif olabileceği belirtilmektedir.

len bireylerin çoğunluğunun beyaz olması, ED patolojisinin kendi kendine değerlendirme şeklinde olması ile KVH olan bireylerin aile öykülerinin olmaması olarak sıralanabilir. Bununla birlikte yukarıda da bahsedildiği üzere ED'nin başta KVH olmak üzere kanser hariç pek çok mortalite ile yakından ilişkili olduğu ve mortalite oranlarını öngörmekte prediktif olabileceği belirtilmektedir.

Çeviri:

Doç. Dr. Fikret Erdemir, Dr. Koray Erten
Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji AD

Priapizm patofizyolojisini çalışmak amacıyla transgenik orak hücreli fare modelinin oluşturulması

Bivalacqua TJ, Musicki B, Hsu LL, Gladwin MT, Burnett AL, Champion HC
J Sex Med. 2009; 6(9):2494-504

Priapizm, cinsel bir amaç olmaksızın kontrolsüz bir şekilde ereksiyonun sürdüğü erektil bozukluktur. Günümüze kadar priapizm patofizyolojisini çalışmak amacıyla oluşturulan hayvan modellerinin tümü ereksiyon sağlayıcı ajanların enjeksiyonuyla oluşturulmuştur. Bu model patofizyoloji hakkında önemli bilgiler sağlasa da, orak hücre hastalığı gibi priapizmle bağlantılı patolojik durumlara uyan hayvan modellerinin eksikliğini göstermiştir. Bu çalışma, transgenik orak hücre modeli oluşturulmuş bir farenin penisindeki morfolojik değişiklikleri ve nörojenik stimülasyona karşı oluşan in vivo erektil cevapları değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Bu çalışmada kullanılan fareler, laboratuvar ortamında orak hücreli erkek farelerin hemizigot dişileriyle çiftleştirilmesiyle elde edilmiştir. C57BL/6, vahşi tip (VT) kontrol olarak seçilirken, anemisi ve artmış oksidatif stresi olan ancak oraklaşma deformitesi olmayan diğer hemizigot yavrular ek kontrol grubunu oluşturmuş. Tüm erkekler 4 ila 6 aylık iken sadece bir seri yaşın etkisini kararlaştırabilmek için yaşlı (18 ila 22 aylık) farelerden oluşturulmuştur. Histolojik değerlendirmede kollajen/düz kas oranının ölçümü amacıyla doku gruplarını bilmeyen bir patolog bu oranı tüm gruplarda 1'den (en az) 5'e (ciddi) kadar derecelendirmiştir. Elektron mikroskopik inceleme amacıyla penis dokuları hazırlanmıştır. Caveolae'ların sayımı için 12 ila 15 hücre 40000 büyütmede fotoğraflanmış ve üç farklı gözlemci bu fotoğraflardan yapıları saymıştır. Caveolae, hücresel plasmalemmal kaplı olmayan yuvarlak lümenli 50-100 nm çaplı veziküller olarak belirlenmiştir. Penisin kollajen içeriği, penisin toplam hidroksiprolin içeriği ölçülerek hesaplanmıştır. VT, hemi ve orak hücreli gruplarda kavernoöz sinir stimülasyonuna (KSS) karşı oluşan in vivo erektil fonksiyon anestezi altında değerlendirilmiştir. Uzamış ereksiyon gözlenen orak hücreli farelerde pre ve post KSS dönemlerinde saatteki ereksiyon sıklığı hesaplanmıştır.

Yapılan histolojik değerlendirmede orak hücreli fare-

lerde VT ve hemizigot kontrol gruplarına göre peniste kollajen/düz kas oranının ve hidroksiprolin içeriğinin arttığı gözlenmiştir. Elektron mikroskopik incelemede düz kas demetlerinin kalınlaştığı, korporal sinüzoidlerin endotelial hattında parçalanma ve caveolae sayısında artış gözlenmiştir. Bu farelerin penislerinin korporal sinüzoidlerinde oraklaşmış hemogloblin ve artmış kollajen birikimi gözlenmiştir. Orak hücreli farelerin artmış korporal perfüzyonu desteklercesine istirahat sırasında dahi intrakavernöz basınçlarının (İKB) yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu farelerde KSS'nun tüm voltaj ayarlarına karşı priapik aktivite ve erektil cevaplar izlenmiştir. VT ve hemizigot kontrol gruplarına göre KSS'ye karşı oluşan İKB anlamlı olarak yüksekti ve pre ve post-KSS dönemlerindeki ereksiyon sıklıkları anlamlı olarak artmıştır. Ayrıca orak hücreli farelerde, artan yaşla beraber erektil disfonksiyon (KSS'ye cevaben İKB'da değişiklik) geliştiği gözlenmiştir. Bu bulgular, yaşlı orak hücreli farelerin tıpkı orak hücreli priapizmlı hastalarda gözlemlendiği gibi priapik fenotiplerini kaybederek ED'a sahip olduklarını desteklemektedir.

Bu çalışmanın bulguları transgenik orak hücreli farelerin penislerinde tıpkı iskemik priapizmi olan insanlardaki gibi ciddi son organ hasarı (artmış kollajen birikimi ve endotelial harabiyet) oluştuğunu göstermektedir. Bu farelerde istirahat İKB yüksektir ve KSS'na artmış erektil cevaplar gözlenmektedir. Ayrıca bu farelerde, pre ve post-KSS dönemlerinde artmış ereksiyon sıklığı dikkati çekmiştir.

Sonuç olarak peniste oluşan morfometrik değişiklikler ve artmış in vivo erektil cevaplar bu çalışmada oluşturulan transgenik orak hücreli hayvan modelinin orak hücre hastalığı nedeniyle oluşan priapizm çalışmasında kullanılabileceğini desteklemektedir.

Çeviri:

Doç. Dr. Turgay Akgül

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Palpe edilemeyen testislerde laparoskopi: 80 intraabdominal testis olgusunda deneyim

Hvistendahl GM, Poulsen EU

Journal of Pediatric Urology (2009) 5, 389-392

Term doğumların %3'ünde bir veya her iki testis birden skrotuma inmemiş olarak saptanırken bu oran pre-term doğumlarda %30'a kadar çıkabilmektedir. İnmemiş testislerin ise üçte ikisi hayatın ilk birkaç ayında spontan olarak skrotuma iner. Altı aylık bebeklerde inmemiş testis prevalansı %1-2 iken bu olguların %85'inde tek taraflı inmemiş testis mevcuttur. İnmemiş testis infertilite ve testiküler neoplazmlarla ilişkilidir. İnmemiş testis saptanan çocuklarda önerilen operasyon zamanı 1 yaş civarı iken daha büyük çocuklara tanı konulduğu anda müdahale edilmelidir. Bu çalışmanın amacı intraabdominal testislerde iki basamaklı Fowler-Stephens (FS) orşiopeksinin değerlendirilmesidir.

İkibin ve 2006 yılları arasında Aarhus Üniversitesi Hastanesi'nde 132 palpe edilemeyen testis nedeniyle operasyon yapılan 111 erkek çocuğun klinik bulgularının, yapılan operasyonların ve sonuçlarının retrospektif analizi yapılmıştır.

Hastaların ortalama yaşı 5,7 idi (1,1-14,6). Yirmiyedi testis diagnostik incelemede görüntülenememiştir, 80 intraabdominal testisten 10'u laparoskopik olarak çıkarıldı (anatomik anomaliler n=4, kısa spermatik kord n=5, atrezi n=1). 25 testis inguinal kanalda bulundu. Geri kalan 70 hastanın 5'ine tek basamaklı orşiopeksi uygulanırken 65'ine FS orşiopeksi uygulandı. Laparoskopik Fowler-Stephens orşiopeksi yapılan gruptaki takiplerde hastaların %80'inde testisler skrotal pozisyonda ve normal boyutta saptandı. Hastaların 14'ünde atrofi, %6'sında ise testisin yer değişimi saptandı. Damar diversiyonu yapılmaksızın laparoskopik orşiopeksi yapılan hastalardaki başarı oranı %60 olarak hesaplandı. Operasyonları takiben 2 hastada port hernisi gelişti ve ikinci kez opere edildiler. Üç hastada ise operasyon sonrası dönemde skrotal hematoma oluştu ve medikal olarak tedavi edildiler.

Orşiopeksi göreceli olarak minör bir cerrahi olmakla beraber sonuçları testisin lokalizasyonu ile ilişkilidir. İnguinal kanaldaki testislere yapılan girişimlerdeki başarı oranı intraabdominal testislere göre daha yüksektir. Testis

pozisyonlarına göre ne zaman ve nasıl bir cerrahi yapılabacağına yönelik genel olarak kabul görmüş bir protokol bulunmamaktadır. Çoğu seride vaz deferens ve damarların disseksiyonunu takiben tek veya iki basamaklı prosedür kararı verilmektedir. Hastanın operasyon anındaki yaşı cerrahi başarıyı etkilemektedir ve 6 yaşından önce yapılan operasyonlarda testislerin skrotuma başarılı bir şekilde indirilme oranları daha yüksektir. Erken yaşlarda yapılan orşiopeksi operasyonları takiben testis volumleri ileri yaşlarda yapılan operasyonlara göre daha büyük olarak saptanmaktadır. Yeni yayınlanan İskandinav konsensusu spermatogenezisi korumak amacıyla orşiopeksinin 1 yaş öncesinde yapılmasını önermektedir. Cerrahi başarı yaşı ile ters orantılıdır. Çift taraflı vakalar tek taraflı vakalara göre daha erken yaşlarda opere edildiler ve başarı oranları daha yüksekti ve bu da yaştan cerrahi başarı ile olan ilişkisini doğrulamaktaydı.

Docimo tarafından yapılan bir meta analizde basamaklı FS orşiopeksi prosedürünün başarıları %76,8 olarak raporlanmıştır. Chang ve Franco ise iki basamaklı laparoskopik FS orşiopeksinin başarılarını % 80 olarak belirtmişlerdir. Radmayr ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise iki basamaklı FS orşiopeksinin başarıları %93 olarak saptanmıştır. Mevcut çalışmada ise bu oran %80 idi.

Intraabdominal testisler için yapılan iki basamaklı laparoskopik FS orşiopeksinin sonuçları birçok farklı çalışma ile benzerlik gösterirken birkaç çalışmadaki sonuçlara göre geride kalmıştır. Çalışmada opere edilen hastaların ortalama yaşı önerilen yaştan üstündedir ve bu nedenle daha erken yaşlarda yapılan operasyonlarla başarı oranının artacağı düşünülmektedir. Ayrıca erken yaşlarda operasyon yapılmasıyla birlikte iki basamaklı FS prosedürü sayıları azalacak ve tek basamaklı laparoskopik orşiopeksi sayıları artacaktır.

Çevri:

**Dr. Erdem Öztürk, Dr. Mehmet İlker Gökce,
Prof. Dr. T. Soyğür
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD**

Pelvik fraktür ve üretral defektli yaralanmalarda uygulanan posterior üretroplasti sonrasında erektil işlev

Anger JT, Sherman ND, Dielubanza E, Webster GD
BJU Int 104, 2009, 1126-1129

Mevcut çalışma, pelvis kırıkları ve defektli üretra yaralanmalarının erektil işlev üzerine etkilerini görmek ve diğer çalışmalara ait üretral yaralanmasız pelvis kırıkları olan olguların erektil işlevleri ile kıyaslamak amacıyla yapılmıştır. Bu nedenle 1990 ve 2004 yılları arasında pelvis kırığı ve defektli üretral yaralanma (Pelvic fracture-urethral distraction defect:PFUDD) nedeniyle posterior üretroplasti uygulanan hastalara telefon ile ulaşılmış ve hastaların uluslararası erektil işlev indeksi (IIEF) doldurmaları sağlanmıştır.

Yazarlar bulboprostatik anastomotik PFUDD onarımı yaptıkları toplam 198 olgunun hiçbirinde cerrahi teknik olarak kombine addominal-perineal yaklaşımın gerekmediğini, %10 olguda suspansuar ligamanının kesilmesinin yeterli olduğunu, diğer %32 olguda korporeal cisimlerin ayrılmasının ve %28 olguda ise inferior pubektomi gerektiğini ifade etmişler ve kalan %30 olguda ise uretraya suprakorporeal re-routing yapmak zorunda kaldıklarını rapor etmişlerdir.

Çalışmaya alınan ve IIEF bilgileri tam olan 26 olgunun yaş ortalaması 40.2 olup PFUDD onarımı sonrası geçen süre ortalama 4.4 yıldır. Ortalama IIEF skoru 49 olup, 11 olgunun erektil işlev skorunun 20'nin altında oldu-

ğu tespit edilmiş ve 8 olguda ağır erektil işlev bozukluğu olduğu görülmüştür. Bu 8 olgunun 5'i fosfodiesteraz inhibitörü, biri intrakavernoza enjeksiyon kullanmaktadır ve sonuncusuna ise penil protez implantı uygulanmıştır. Erektil işlevin IIEF ile değerlendirildiği 2 farklı çalışmada ki yalnız pelvik fraktürlü olgular ile kıyaslandığında mevcut çalışmadaki olguların belirgin olarak daha düşük skorlara sahip olduğu tespit edilmiştir.

Yazarların ifadesine göre PFUDD ile erektil işlev arasındaki ilişki iyi bilinmesine rağmen mevcut çalışmaya kadar hiç bir çalışmada erektil işlevi skorlamak için IIEF kullanılmamıştır. Yine yazarlar çalışmalarında membranöz üretranın bütünlüğünün bozulmasının kavernoöz sinirlere olan olumsuz etkisi ile erektil işlevin bozulacağını öne sürmüşlerdir. Çalışmacıların bir başka araştırmasında iki taraflı pubik ramusun kırıldığı olgularda onarım sonrası %62 oranında erektil işlev bozukluğu görülebilmektedir. Bu nedenle bu olgular onarım öncesi bilgilendirilmelidirler.

Çeviri:

Doç. Dr. Cüneyt Aadayener, Yrd. Doç. Dr. Ferhat Ateş
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği

Testosteronun yaşa bağlı düşmesi seksüel disfonksiyonu olan hastalarda değişik semptom ve bulgularla ilişkilidir

Corona G, Mannucci E, Ricca V, Lotti F, Boddi V, Bandini E, Balercia G, Forti G, Maggi M
Int J Androl. 2009 32(6):720-8

İnsan ırkı hızla büyümekte ve yaşlanmaktadır. Birleşmiş Milletlerin tahminlerine göre 1950- 2050 yılları arasında insan popülasyonu 2.54 milyardan 9.19 milyara çıkacaktır. Aynı tahmine göre dünya nüfusunun 14 yaş ve daha az olan kısmı %34'ten, %20'ye gerileyecek olup, 60 yaş ve daha yukarı ise %8'den %22'ye çıkacaktır. Bunun anlamı ise daha yaşlı bir dünyada yaşayacak olmamızdır. Bu senaryoya göre erkek sağlığına acilen dikkat çekilme- lidir. Literatür verileri göstermiştir ki, son birkaç dekatta düşük testosteron düzeyi yaşam beklentisini etkilemek- tedir. Son 3 yılda yapılan çalışmalarda yaşa bağlı testos- teron düşüklüğü mortalitede major rol oynamaktadır. Bu çalışmada amaç; testosteron yetmezlik sendromlu hasta- larda hipogonadizmle ilişkili temel semptom olan seksü- el disfonksiyon nedeniyle konsülte edilen olgularda and- rojen eksikliğinin yaş ile olan ilişkilerini değerlendirmektir.

Ocak 2001 ve Eylül 2008 yılları arasında seksüel dis- fonksiyon nedeni ile ilk kez dispansere gelen 1647 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar bilgilendirilip izin alındı. Hastalara spesifik bir tedavi vermeden önce 2003 yılında Petrone ve arkadaşları tarafından oluşturulan ve SIEDY adı verilen erektil disfonksiyonla ilgili sorular sorul- du. Seksüel isteği değerlendirmek için, SIEDY testinin 14. sorusu baz alındı. Bu soruda son 3 ayda seksüel istek değerlendirilip 0=değişmemiş ya da artmış, 1=azalmış ya da hiç istek olmaması olarak tanımlandı.

Tüm hastalara detaylı bir fizik muayene yapıldı. Kan basıncı, boy, ağırlık, bel çevresi, testis volümü ölçümü yapıldı. Sabah ve gece kan örnekleri alınarak glukoz, total kolesterol, HDL (high density lipoprotein), LDL (low den- sity lipoprotein) kolesterol, trigliserit, total testosteron (normal 10,4-34,6), prolaktin ve lüteinize hormon düzey- lerine bakıldı. Tüm hastalara intrakavernöz prostaglandin

E1 (PGE1) enjeksiyonu öncesi ve 20 dakika sonrası penil renkli doppler ultrasonografi yapıldı.

Yaş ve testosteron düzeyleri 4 gruba ayrıldı. (Yaş I = 17-42; II = 42-54; III = 54-62; IV = 62-88, ve testoste- ron düzeyi I = 0.5-11.9; II = 12-15.4; III = 15.5-20; IV = 20.1-48 nmol / L). Total testosteron düzeyi, yaş, bel çevresi, testis volümü, LDL kolesterol, trigliserit düzeyi ile belirgin korelasyon gösterdi. Ek olarak total testosteron düzeyi yüksek olanlarda penil renkli doppler incelemede tepe sistolik hızı yüksek görülürken, somatize anksiyete sıklığı daha az olarak saptandı. Testosteron düzeyi ile metabolik sendromun komponenti olan artmış bel çevresi ve yüksek trigliserit düzeyi ile negatif ilişkili olarak bulun- du.

Çalışma göstermiştir ki; düşük testosteron düze- yi bulunması ile ciddi erektil disfonksiyon arasında iliş- ki mevcuttur. En yüksek yaş grubunda testosteron düşü- şü penil kan akımının azalmasına, genç yaş grubunda ise sadece libido ve gece ereksiyonunda azalmaya neden olurken, orta yaş grubunda ise spesifik bir değişiklik oluş- turmaz. Düşük testosteron düzeyi ile somatik anksiyete ilişkisi ise en yaşlı grupta görülmektedir.

Sonuç olarak en yaşlı grupta hipogonadizm ile seksüel disfonksiyon arasında yüksek oranda ilişki bulundu. Yine bu grupta anksiyete ile testosteron düşüklüğü arasında da anlamlı ilişki mevcuttu. Hipogonadizm bulunan erkekler- de testosteron düzeyi ile ilgili patolojileri değerlendirmek için plasebo kontrollü, çift kör daha başka çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Doç. Dr. Mete Kilciler, Dr. Engin Kaya

GATA Üroloji AD

Kronik prostatit ve prematür ejakülasyonlu erkeklerde başarılı sonucu öngören klinik parametreler

Zohdy W

J Sex Med 2009; 6: 3139-3146

Prematür ejakülasyon (PE) en sık görülen erkek cinsel işlev bozukluğu olup cinsel aktif erkeklerin %30-40'ında rapor edilmektedir. Etiyolojisi çoğu olguda belirgin olmayıp organik ve psikojenik faktörleri içermektedir. Kronik prostatit en önemli nedenlerinden biridir. Screponi ve arkadaşları PE'li hastalardaki kronik prostatit prevalansını incelemiş ve olguların %47.8'inde kronik bakteriyel prostatit bulmuşlardır. Diğer araştırmacılar da benzer sonuçlar rapor etmişlerdir. Bu çalışmanın amacı kronik prostatit (kategori II ve IIIa) ve PE'si olan erkeklerde tedavi sonuçlarını öngören klinik parametreleri belirlemek olup, bu amaçla intravajinal ejakülasyon süre (IELT) değişiklikleri ve bu değişikliklerin farklı klinik parametrelerle ilişkisinden faydalanılmıştır.

Çalışmaya Temmuz 2004 ve Ocak 2009 tarihleri arasında, PE ve kronik prostatit rahatsızlığı olan 433 erkek hastadan, çalışma kriterlerine uyan 210 heteroseksüel erkek dahil edildi. Yüz elli beş erkekte akkiz PE (APE), 55 erkekte hayat boyu süren PE (LLPE) mevcuttu. PE'yi tanımlamada ejakülasyonun kontrolü veya geciktirme yetersizliğinin eşlik ettiği 2 dakika ve altında boşalma süresi kullanıldı. Bütün hastalardan 4 hafta boyunca İELT'lerini kaydetmeleri, partnerlerinde İELT'lerini ölçmek için kronometre kullanmaları istenmiştir. İstatistiksel değerlendirme için en az 4 cinsel ilişkinin İELT ortalaması kullanıldı. Çalışmaya, partnerleriyle düzenli cinsel ilişkisi olup en az 6 aydır PE'si olan hastalar dahil edilmiştir. Tüm hastalar 2 dakika veya daha az İELT'ye sahipti. Tüm olgularda pelvik ağrı, üriner semptom ya da her ikisini de içeren semptomlar mevcuttu. Hipogonadizmlili hastalar (Testosteron < 300 ng/dL) çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalardan ardışık üretral, orta akım ve EPS örnekleri alındı. Örnekler mikrobiyolojik açıdan incelendi ve kültür yapıldı. Prostatik inflamasyon tanısı EPS'de 10 ya da daha fazla lökosit bulunması ile kondu. Tüm hastalardan National Institutes of Health-Kronik Prostatit Semptom İndeksini (NIH-CPSI)

doldurmaları istendi. Dört hafta boyunca 184 erkeğe antibiyotik duyarlılık testi kılavuzluğunda antibiyotik tedavisi verildi. Yirmialtı erkek tedaviyi kabul etmedi veya tedaviye riayet etmedi. Yirmisekiz gün sonra klinik değerlendirme ve kronik prostatit için tanısıl tetkikler tekrarlandı.

Antimikrobiyal tedavinin ardından IELT artışı olmayan 75 hastanın 10'unda (%13.3) ve IELT artışı olan 109 hastanın 13'ünde (%11.9) mikroorganizma izole edildi.

Tedavi verilmeyen 26 erkeğin 2'si (%7,7) ile karşılaştırıldığında antimikrobiyal tedavi alan 184 erkeğin 109'unda (%59) ejakülasyon süresinde anlamlı bir artış gözlemlendi. Çalışmaya dahil olan LLPE ve APE olgularının yaş, cinsel ilişki sıklığı, NIH-CPSI alan ve total skoru ve ESP analizindeki lökosit sayısı açısından fark yoktu. Çalışmada LLPE'lilerin %85.4 ünde APE'lilerin %82.5 unda mikroorganizma tespit edilmiştir. Tedavi grubunda antibiyotik öncesi %83.7 oranında tespit edilen mikroorganizma oranı tedavi sonrasında %12.5 bulunmuştur.

Tedavi sonrası LLPE'li olguların %38,2'si, APE'li olguların %58'i 2 dakikanın üzerinde boşalma süresi tanımlamış ve tedavinin APE grubunda daha olumlu sonuçları olduğu gözlenmiştir. Analiz eğrileri antimikrobiyal tedavinin ardından PE'deki klinik iyileşmeyi tahmin etmedeki klinik parametreleri tanımlamak için kullanılmış. Buna göre tedavinin sonucunu tahmin etmede faydalı olması için öngörülmüş tek klinik parametre prostat sekresyon (EPS) analizindeki lökosit sayısıydı. EPS analizinde her büyütme alanında ≥ 19 lökosit olan grup tedaviden maksimum fayda görmüştür.

Sonuç olarak, üriner semptomlar ve ağrının eşlik ettiği PE'li erkeklerde prostatit taraması önem arz etmektedir. Antimikrobiyal tedavi, inflamatuvar prostatitle birliktelik gösteren PE olgularında etkili bir tedavidir ve bu grup hastalar arasında da APE'lilerde daha etkilidir. Hasta yaşı, NIH-CPSI domainleri (ağrı, üriner semptomlar ve yaşam kalitesi domainleri) ve total skor tedavi sonrası sonucu öngörmeye

başarısız bulunmuştur. Prostat sekresyon analizindeki lökosit sayımı ejakülasyon kontrolünü başarılı bir şekilde tahmin etmede önemli bir parametre olarak görülmektedir.

Çeviri:**Dr. Ali Akkoç, Prof. Dr. Ahmet Metin*****Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Üroloji AD***

Akut iskemik priapizmde acil penil protez yerleştirilmesi

Ralph DJ, Garaffa G, Muneer A, Freeman A, Rees R, Christopher AN, Minhas S
European Urology 56(2009) 1033-1038

İskemik priapizm cinsel istek olmaksızın rijid ve ağrılı ereksiyon ile seyrederek ejakülasyon veya orgazm ile de gerilemez. Tüm priapizm hastalarının %95'inde gözlense de altta yatan patofizyoloji tam olarak anlaşılamamıştır. Bilinen medikal ve cerrahi yaklaşıma refrakter olan iskemik priapizm (IP) korpus kavernoza düz kasında nekrozla sonuçlanan bir durumdur. Bu hastalarda, er geç çeşitli derecelerde erektil disfonksiyon ve penil kısalma ile seyreden korporal düz kas fibrozisi gelişir. Uzun dönemde bu hastalarda karşılaşılan erektil disfonksiyon penil protez konarak giderilebilir, ancak gelişen korporal fibrozis, uzamış veya çift korporotomi ve özel kavernotomi ihtiyacı doğurduğundan işlemi zor hale getirebilmektedir.

Çalışmanın amacı medikal tedavi veya şant cerrahisine refrakter IP akut epizodu tedavisinde acil penil protez konmuş hastaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Bu çalışmaya 1999-2008 yılları arasında geleneksel tedaviye cevapsız uzamış iskemik priapizmli toplam 50 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 47'si protez öncesi cinsel olarak aktifken beş hastada orta ya da ciddi düzeyde erektil disfonksiyon mevcuttur. On üç hastada Winter şant cerrahisi uygulaması başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Hastaların hepsinde geleneksel aspirasyon ve tekrarlayan fenilefrin uygulamaları başarısız olmuştur. Tüm hastalarda kavernoza düz kas biopsisi alınarak nekroz kanıtlarına rastlanmış ve bu yüzden akut dönemde penil protez konmuştur.

Çalışmada yaş (ortalama 46 yıl), priapizmin süresi (209 saat), intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar, cerrahi sonuçlar ve hasta memnuniyet derecesi kaydedilmiştir.

Enfeksiyon riskini azaltmak için kırk üç hastaya bükülebilir yarı sert penil protez yerleştirilirken 7 hastaya 3 parçalı şişirilebilir protez konmuştur. Altı hastada elektif şartlarda bükülebilir yarı sert protez, şişirilebilir protez ile değiştirilmiştir. Tüm hastalara protezler intraoperatif

komplikasyon olmaksızın kolaylıkla yerleştirilmiştir.

Ortalama 15.7 aylık (4-60 ay) takipte 42 hasta başarılı cinsel birleşme gerçekleştirebilmiştir. Bir hasta tamamen kişisel nedenlerle çalışır durumdaki protezinin çıkartılmasını isterken diğerleri çeşitli nedenlerle cinsel aktiviteye geri dönmemişlerdir.

Revizyon cerrahi nedenlerine bakıldığında; üç hastada (%6) protez enfeksiyonu ortaya çıkarken bu durum protezin çıkarılması ve 6 ay sonra tekrar yerleştirilmesi ile tedavi edilmiştir. Bu üç hastada da bükülebilir yarı sert penil protez konmuştu. Bu hastalardan ikisinde başarısız bir şant girişimi öyküsü varken diğerinde iki başarısız girişim öyküsü mevcuttu. Üç hastada erozyon nedeniyle revizyon gerekirken, iki hastada kullanılan silindirlerin kısa olması nedeniyle daha uzun protezlerle revizyon cerrahi uygulanmıştır.

Hiçbir hasta penil kısalmadan şikayet etmezken cerrahi olarak genel başarı oranı %96 bulunmuştur. Sadece bir hastada rezidüel penil kurvatur saptanmıştır.

Sonuç olarak; iskemik priapizm tedavisi başarılı detümesans ve erektil fonksiyonun korunmasını gerektirir. Ancak bu kriterler hastaların %50'sinden azında sağlanırken, eğer priapizm 24 saatten uzun sürede sonlanıyorsa >%90 hastada erektil disfonksiyon gelişmektedir. Geri dönüşsüz düz kas hasarı için kritik zaman tam olarak bilinmemesine rağmen priapizmli hastalarda korporal kan gazı analizlerinde 6 saat içinde hipoksi ve asidoz geliştiği saptanmıştır. Genel olarak kabul gören görüş eğer priapizm 24 saatte geri döndürülebiliyorsa hastaların %50'sinde erektil fonksiyonun korunabileceği şeklindedir. Geleneksel yaklaşıma cevapsız akut refrakter iskemik priapizmde acil penil protez konması basit ve başarılı bir prosedürdür. Erken dönemde penil protez yerleştirilmesi ile priapizm epizodu tedavi edilirken cinsel aktivitenin geri kazanılarak uzun dönemde penil uzunluğunun korunması sağlanabilmektedir. Tüm hastalara şişirilebilir 3 parçalı

penil protez önerilebilir ancak öncelikle malleable protez konması penil uzunluğun korunup şişirilebilir protezin de daha sonra konmasını kolaylaştırmaktadır.

Çeviri:

Dr. Emre Ulukaradağ, Doç. Dr. Engin Kandıralı
A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD

Alfa bloker kullanımı seksüel disfonksiyon riskinde azalma ile birlikte

Kumar R, Nehra A, Debra JJ, McGree ME, Gades NM, Lieber MM, Jacobsen SJ, Sauver JLS
Urology 74 (1):82-87,2009

Seksüel disfonksiyon (SD) yaşanan erkeklerde sık karşılaşılan bir patoloji olup artan yaş ve kötü yaşam kalitesiyle ilişkisi mevcuttur. Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ileri yaş erkeklerde sık görülür ve SD ile ilişkisi kanıtlanmıştır. AÜSS ve SD arasındaki ilişkiyi belirleyen çok sayıda yayın vardır. Amerika ve 6 Avrupa ülkesinden toplam 12.815 erkeğin katıldığı “Multinational Survey of the Aging Male” çalışmasında AÜSS’un erektil disfonksiyon (ED) üzerine olan olumsuz etkisinin diyabet ve kardiyak nedenlerden daha yüksek olduğu belirtilmiştir. “ALFuzosin-ONCE Daily” çalışmasında 1 yıl alfuzosin kullanımı sonrası hastaların seksüel fonksiyonlarında düzelme olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın ışığı altında alfa bloker kullanımının SD’u engelleyeceği veya geciktireceği düşünülebilir.

Alfa bloker kullanımı ile SD arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan bu kohort çalışmada 1990 yılında Olmsted County bölgesinde yaşayan 40-79 yaş arası beyaz erkekler randomize olarak değerlendirilmiştir. Normal üriner fonksiyonu bozucu ilaç kullanımı, çeşitli nörolojik problemler veya prostat, mesane ya da üretra cerrahisi geçiren erkekler çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuçta 3874 erkek çalışmaya alınmak istenmiş; ancak, 2115 erkek çalışmaya katılmayı kabul etmişlerdir. Seksüel fonksiyon “Brief Mail Sexual Function” ve AÜSS “American Urology Association Symptom Index” ile değerlendirilmiştir.

Çalışmayı toplam 1724 erkek tamamlamıştır. Hastaların 1996 yılındaki ortalama yaşları 57,7 olarak bulunmuş ve 263 erkeğin (%15,3) alfa bloker kullanıyormuş. Artan yaşla beraber alfa bloker kullanımı da daha yüksek bulun-

muştur. Bu hastalarda kalp hastalıkları ve hipertansiyon sıklığının daha fazla olması alfa bloker kullanım nedenlerinden birisi olabilir. Alfa bloker kullanımının tüm seksüel fonksiyon parametrelerinde düzelmeye neden olduğu saptanmıştır. AÜSS’deki düzelmeye paralel olarak seksüel fonksiyon parametrelerinde de bir düzelme olduğu saptanmış olup bu düzelme alfa bloker kullanmayanlarda marjinal iken kullananlarda belirgin bulunmuştur. Ayrıca alfa bloker kullanıp AÜSS’de düzelme olmayan erkeklerdeki SD şikayeti bu ilacı kullanmayan ve AÜSS’de de düzelme olmayanlara göre azalma eğilimindeymiş. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, alfa bloker kullananlarda AÜSS’de düzelme olmasa da seksüel disfonksiyon oranı daha düşük oranda bulunmuştur.

Alfa blokerler AÜSS ve SD’da birlikte düzelmeye neden olmakta ve bu düzelme seksüel fonksiyonun tüm ana başlıklarını içermektedir. AÜSS’deki düzelme ile SD’deki düzelme birbirine paraleldir. Alfa bloker kullanan erkeklerde seksüel fonksiyondaki düzelme ya ilaçların kavernozaal düz kaslara direkt etkisine ya da AÜSS’deki iyileşmeye bağlıdır. Bu çalışmanın verileri bu düzelmenin sadece AÜSS’deki düzelme ile ilgili olmadığına işaret etmektedir. Ancak bu çalışmanın bazı kısıtlayıcı yanları bulunmaktadır ve bu nedenle başka çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Dr. Cemil Aydın, Doç. Dr. Murat Çakan

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH 2. Üroloji Kliniği

Penil rehabilitasyon araştırmasında sıçana özel vakum erektile cihazı tasarlama ve uygulama

Yuan J, Westney OL, Wang R
J Sex Med 2009;6:3247-3253

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen solid organ kanseridir. Erken teşhis ve radikal prostatektomi sayesinde 15 yıllık sağ kalım oranları %90'lara ulaşmıştır. Her ne kadar teknikteki gelişmeler ve robotik cerrahi uygulamaları radikal prostatektominin hayat kalitesini bozan durumlarından biri olan inkontinans oranlarını kabul edilebilir düzeylere getirirse de aynı durumu erektile disfonksiyon için söylemek mümkün olamamaktadır. Bu nedenle penil rehabilitasyon uygulamaları sıkça kullanılmaktadır. Bu uygulamalar arasında fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, intrakavernözal enjeksiyon/intraüretral supozituarlar ve vakum erektile cihazları (VEC) sayılabilir.

Vakum tedavisi korporal sinuzoidlere negatif basınçla kan dolmasına neden olup penis içine kan akımını artırır. Radikal prostatektomi sonrası vakum tedavisinin altta yatan mekanizmasını araştırmak için bu çalışmada sıçana özel VEC tasarlanıp bu Sprague-Dawley sıçanı üzerinde başarılı bir şekilde uygulanmış ve bunun sunulması amaçlanmıştır.

Sıçan VEC klinikte uygulanan insan vakum cihazları tam olarak örnek alınarak tasarlandı. Pil ile çalışan iki parçalı cihaz ve üç farklı çapı olan silindirler (15.28 mm, 9.78 mm ve 7.82 mm) oluşturuldu. Bu üç silindir çapı Leungwattanakij ve ark.'larının çalışmaları ile bu çalışmadaki kendi sıçan penis ölçümleri temel alınarak içinde daha küçük penisler için iç kaplaması olan insan VEC taklit edilip tasarlandı. Böylece verimli ve sabit negatif basınç olan vakum seti yapılmış oldu.

İsofluran anestezisi altında 210 mm Hg civarında bir basınçla, bu tıpkı insanda penil rehabilitasyonda olduğu gibi bir dakika arayla günde iki defa beş dakika süreyle

penise vakum uygulandı. Sıçanlarda (200 gr-400 gr arasındaki) küçük çaplı silindir (50 mm uzunlukta ve 7.82 mm çapında) en uygun olanıydı. Orta çaplı silindir (50 mm uzunlukta ve 9.78 mm çapında) 400 gr ve üzerindeki sıçanlarda daha uygundu, ama yinede 200 gr-400 gr arasındaki sıçanlarda da küçük çaplı silindir kadar etkin idi. Büyük çaplı silindir (50 mm uzunlukta ve 15.28 mm çapında) skrotum ve karın içine çektiğinden penisin hacim artışı engellediğinden sadece çalışmanın başlangıcında kullanıldı.

Sıçan-VEC yirmi sıçan üzerinde yapılan çalışmada oldukça güvenli bulundu. Sıçan penisi üzerinde ödem, peteşi ve ekimoz gibi küçük yan etkiler tedavinin ikinci gününde ortadan kalktı, uygulama esnasında oluşan parafimozis elle düzeltilebilir düzeydeydi fakat bir vakada uzamış parafimozis dorsal kesi ile düzeltildi.

Yeni tasarlanan sıçana özel VEC, güvenli ve sıçan üzerinde uygulanabilen bir cihaz olup bunu insan vakum cihazlarına uyarlandıktan sonra iki taraflı kavernozal sinir hasarı yapılan sıçan modelinde uygulayarak erkeklerde vakum terapi ile penil rehabilitasyonun taklit edilmesi planlanmaktadır. Daha sonra penil fonksiyon, uzunluk, hücre ve moleküler değişiklikleri araştırılarak bunun hekimin ve hastanın penil rehabilitasyonda vakum tedavisine olan güven ve uyumuna yeni bakış açıları katacağı düşünülmektedir.

Çeviri:

Dr. Ahmet Selimoğlu, Op. Dr. Önder Cangüven
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Üroloji Kliniği

Programlı hücre ölümü ve spermatozoon

Şule Doğan^{1,2}, Müge Kovalı^{2,3}, Ceyda Yıldız², Çetin Pekçetin²

¹Mississippi State University. Laboratory of Animal Functional Genomics. Animal and Dairy Sciences MS / USA

²Dokuz Eylül Üniversitesi. Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı. Balçova / İzmir

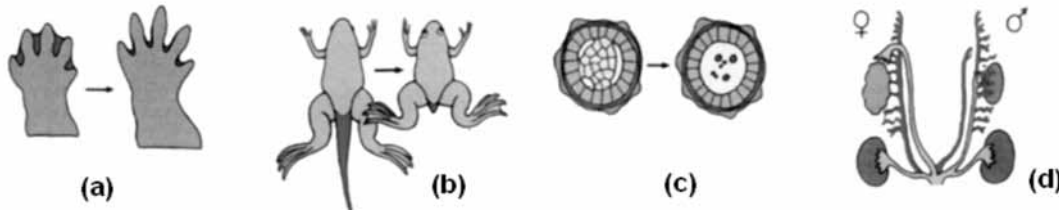
³Dokuz Eylül Üniversitesi. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.- Tüp Bebek Merkezi Balçova / İzmir

Programlı hücre ölümü olarak da bilinen Apoptoz 1964'te Lockshin tarafından ilk kez ipekböceği metamorfozu sırasında tanımlanmıştır. Walther Flemming 1885te, 'chromatolysis' prosesininin tavşan ovaryumunda foliküller atrezi sırasında granüloza hücrelerinin kaybı için sorumlu olduğunu tarif etmiştir. Aynı ölüm prosesini testiküller germ hücre dejenerasyonunda gözlemlemiştir. Bu çalışmalar, apoptosis terimi kullanılsa da morfolojik olarak apoptotik hücreleri göstermiştir (1). Günümüzde de hala kullanılan Apoptoz terimini ilk olarak 1972'de Kerr, Wyllie ve Currie, Yunanca da apo (ayrılan) ve ptosis (düşen) terimlerini birleştirerek 'ağaçtan dökülen yapraklar' anlamındaki 'apoptosis' terimiyle açıklamışlardır (1,2).

Kerr ve arkadaşları apoptotik hücreyi morfolojik ve elektron mikroskopik olarak; komşu hücrelerinden ayrı, hücre hacmi küçülmüş (sitoplazmik büzülme), kromatini kondanse olmuş (kromatin kondenzasyonu), nükleusu çevreleyen zarfın (nuclear envelope) periferde toplanması/küçülmesi (nükleer piknosis) ve son olarak sitoplazma membranı içindeki fragmentasyonlar olarak bilinen apoptotik cisimciklerin (eski adıyla Councilman bodies) gözlemlenmesiyle karakterize etmişlerdir (1,2,3). Wyllie 1984de apoptotik hücrede morfolojik değişimle-

rin yanında birçok karakteristik biyokimyasal marker olduğunu gözlemlemiştir (4). Bunlardan en önemlisi agaroz jel elektroforezi yöntemi ile DNAda mono ve oligonukleozomal (180-200bp) birimlerin merdiven gibi belli aralıklarla kırıklar göstermesinin nükleer kromatin fragmentasyonu olarak bilinmesidir (1).

Çok hücreli organizmalarda hücre sayısı, doku büyüklüğü ve bu hücrelerin homeostazı, hücre bölünmesi, hücre göçü, hücre ölümünün programlanması ile sıkı bir şekilde kontrol altında tutulur (6). Apoptoz ve mitoz dokuda sürekli bir denge halindedir (4). Belirli bir dokuda hücre proliferasyonu mitozla, o dokuda olması gereken hücre sayısı da apoptoz ile belirlenir (6). Apoptozun; hücre ölümünün normal gelişim, homeostaz ve yaşlanma sürecinde ya da hastalık-zararlı ajanların hücrede hasar oluşturduğunda, immün cevapta olduğu gibi savunma mekanizmasında var olduğu gösterilmiştir (2,3). Apoptozun görüldüğü birtakım fizyolojik olaylar Şekil 1'de gösterilmiştir (5). Apoptoz gelişimin normal sürecinde fizyolojik olarak görülmekle birlikte bir denge içinde olmalıdır. Bu dengenin zoulması çeşitli patolojilere yol açabilir. Bu konuda birçok araştırmacı apoptozin düzenlenememesinin birçok insan patolojisi, kanserleri, otoimmün hastalıklar,



Gewies A. Introduction to Apoptosis; 2003; Page 1-26. www.ihcworld.com/_books/apointro.pdf den uyarlanmıştır.

Şekil 1: Apoptozun görüldüğü fizyolojik olaylar (5)

- (a) Parmak oluşumu sırasında aradaki mezeneşimal hücrelerin apoptozu.
- (b) Amfibilerin metamorfozu sırasında kuyruk hücrelerinde.
- (c) Bağırsak gibi lümenli organ oluşumunda.
- (d) Üreme organları oluşumunda (Wolf ve Müllerian kanal apoptozu)

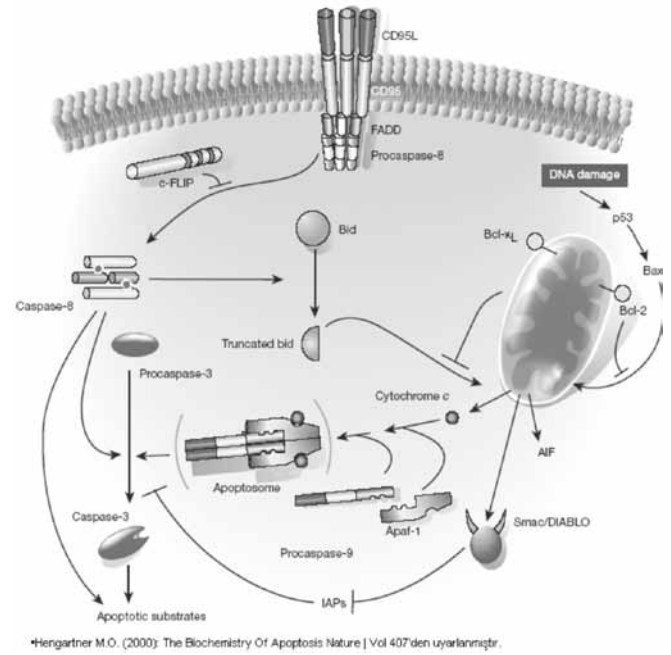
nörodejeneratif düzensizliğin nedeni olduğunu saptamıştır (7).

Apoptozisin moleküler biyolojisi ve genetiği

İkibinli yıllarda araştırmacılar tarafından apoptozun başlaması, uygulanması ve regülasyonu sırasında farklı türlerde birçok genin tanımlandığı gösterilmiştir (1,7). Kerr ve Wyllie, 1994 yılında apoptozun genetik kontrol altında olduğunu ileri sürmüşlerdir (4). Daha sonra 1999'da Horvitz tarafından memelilerde apoptozun genetik mekanizmasının anlaşılmasında *C. Elegans* kullanılmıştır. Başlangıçtaki 1090 somatik hücreden 131'inin programlı bir şekilde öldüğü ve bunun genetik olarak kontrol edildiği ortaya konulmuştur. Burada 3 kilit gen tanımlanmıştır: *ced-3*, *ced-4* ve *ced-9* dur. *Ced-9* geninin proteini aynı adlı *Ced-9*'dur ve programlı hücre ölümü ve embriyonik mortalitede ölüm reseptörü fonksiyonundadır. *Ced-3* ve *ced-4* genlerinin proteinleri aynı adlı *ced-3-4* dır ve gelişim esnasında hücrenin apoptozda hayatta kalımıyla ilgilidir (1). *Ced-4* geninin homoloğu memelilerde proteini de aynı adlı olan *apaf-1* (apoptotik proteaz aktivasyon faktörü-1) genidir. *Ced-9* geninin homoloğu ise *bcl-2* dir ve bu da aynı adlı proteinler üretir. *C. elegans*'teki bir diğer gen olan *ced-3* ün memelilerdeki homoloğu, interlökin 1 β -dönüştürülmüş enzim (ICE=interleukin-1 β -converting enzyme)dir. Bugüne kadar memelilerde tanımlanmış 11 *ced-3* homoloğu protein vardır. İnsanda bu genin karşılaştığı proteinler kaspazlara karşılık gelir (1).

Apoptozis mekanizması

Apoptozis mekanizması oldukça karmaşık, kompleks ve enerji bağımlı moleküler aktivite kaskadını içerir. Bu güne kadar yapılan çalışmalar, intrinsek ve ekstrinsek olmak üzere apoptotik yolak gösterilmiştir (Şekil 2). Bazı araştırmacılar endoplazmik retikulum aracılığıyla hücre stresin kalsiyum salınımı ile ya mitokondriyal yol ile Kaspaz 12'yi aktive etmesiyle apoptozu indüklediği görüşünü savunurken (8), bazıları da intrinsek ve ekstrinsek yol ile bağlantılı ve bu yollardan birinin moleküllerini etkileyen başka bir apoptotik yolak olduğunu ileri sürerler. Bu yol, T hücre aracılığıyla sitotoksikite ve perforin-granzim bağımlı hücre ölümünü içerir (3). Ekstrinsek ya da intrinsek kaspaz-3'ün yarıklanması ile başlatılır. DNA frag-



Şekil 2: Apoptozun mekanizması

mantasyonu nükleer proteinler ve hücre iskeletinin bozulması, fosfatidilserinin hücre membranının iç yüzünden dış yüze transloke olması, proteinlerin çapraz yer değiştirmesi, apoptotik cisimlerin oluşması, fagositik hücrelerin reseptörleri için ligandların eksprese edilmesi ve son olarak da fagositik hücrelerce ortadan kaldırılması ile sonuçlanır (3).

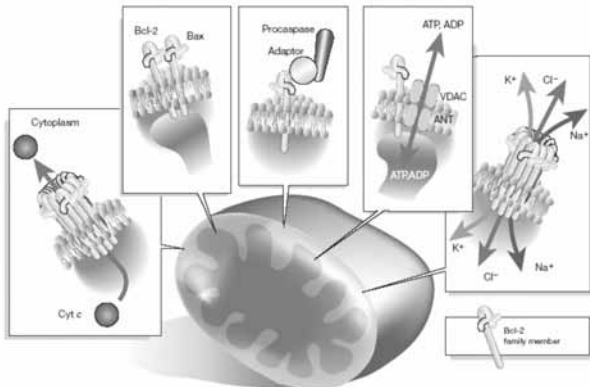
1. Ekstresek- ölüm reseptörleri yolu

Hücre zarı üzerinde bulunan 'ölüm reseptörlerinin' aktivasyonu ve virüs ile enfekte olan hedef hücrelerin ortadan kaldırılması, tümör hücrelerinin öldürülmesi ve birçok patolojik durumdaki hücrelerin uzaklaştırılması gibi olaylarda önemli rol oynar. FAS reseptörünün ligandı -FASL ve TNF reseptörünün ligandı -TNFR'dır. Fas, birçok hücre tipinde bulunur. Fas ligandı (FasL) da TNF ailesinin bir üyesidir (1,6). Fas ve TNFR-1'in ölüm bölgesi denen bir sitoplazmik uzantı (Death Domain, DD) içerir. Bu ölüm alanlarını Fas'ın sitoplazmik bölümü FADD ve TNFR'nin ise TRADD'dır. Ligandlar bağlandığında Tümör Nekroz Faktör Reseptörü (TNFR) ya da Fas molekülü üçlü kompleks (TRADD) (FADD/Mort-1) oluşturur. Reseptörlerin sitoplazmik kısımları, adaptör proteinler ve proteazlar "Ölümü Başlatan Sinyalleme Kompleksi (DISC)" denen yapıyı oluştururlar. Reseptörün uyarılmasıyla aktive olan bu trimer proteinler prokaspaz-8'in aktivasyonu ile apopt-

tozu doğrudan uyarırlar. Aktive olan kaspaz-8 daha sonra diğer kaspazları aktive eder ve apoptoz süreci başlar (Şekil 2) (1,3).

2. İntrensek - mitokondrial yol

Mitokondri hücrenin enerji deposu olmasının yanında sitoplazmaya geçerek ölüm programını aktive eden faktörler salarak apoptozda büyük rol oynar. Bu faktörlerden en önemlisi sitokrom c dir. Apoptozu indükleyen mitokondride bulunan; AIF (gizemli apoptotik aktivite ilişkili bir flavoprotein), Sma c/ DIABLO, Omi / HtrA2, IAPs Endonükleaz G ve çok sayıda kaspas (prokaspas -2, -3 ve -9) tanımlanmıştır (6) (Şekil 3). İntrensek yolda özet olarak; ekstrasellüler ve intrasellüler faktörlerle UV, büyüme faktörü yoksunluğu gibi nedenlerle DNA da hasar oluşur ve bu hasar p53ü aktive (tümör suprese geni) eder. p53, çevresel şartlara ve hücresel duruma göre hücre döngüsünün kontrolü, DNA tamiri ve sentezi, hücre farklılaşması, genomik şekillenme ve programlı hücre ölümünde görev alır (3). Bcl-2 ailesi proteinlerinin denetimindeki mitokondriden salınan sitokrom c sitozoldeki Apaf 1 ve Pro-kaspaz-9 ile birleşerek Apoptozom'u oluşturur ve Kaspaz 9 aktive olur ve kaspaz kaskadını etkinleştirir Kaspaz 3'ün aktive olmasıyla da hücre ölüm süreci başlar (1).



*Hengartner M.O. (2000) The Biochemistry Of Apoptosis. Nature | Vol 407' den uyarlanmıştır.

Şekil 3: Apoptoz ve mitokondri

Kaspazlar, bu ölüm proteazları caspase (Sistein aspartik asit proteazlar) olarak bilinen ve birbirleriyle homolog büyük protein ailesidir. Kaspazlar, proteolitik yarıklanmasıyla aktive olur, inaktif granüller olarak üretilir Kaspazlar apoptotik yolun cellatlarıdır ve apoptozdaki karakteristik değişikliklerin en önemli sebebidir (6).

Bcl-2 ailesi; Protein-protein intereksiyonunu regüle eden Bcl -2 ailesi üyeleridir. Bcl-2 ailesi proteinler birkaç-heliks yumağını içeren benzer protein yapısındadır. Bunlar 4'e kadar numaralanan BH bölgesidir. Bcl-2 ile ilgili proteinler yapısal ve fonksiyonlarına göre 3 grupta toplanır (Şekil 4a):

1. Bcl-2 alt grubu antiapoptotik: Bcl-2, Bcl-XL ve Bcl-w'den oluşur, dört bölgeleri (BH1, BH2, BH3, BH4) kuvvetli benzerlik gösterir. Hepsinin aktivitesi vardır.

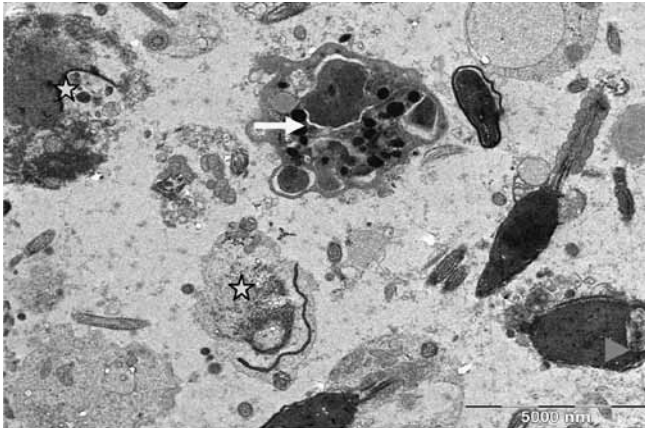
2. Bax alt grubu proapoptotik: Bax ve Bak'dan oluşur. BH1,BH2 ve BH3 bölgelerinde Bcl-2'ye benzerlik gösterirler .

3. Bik alt grubu proapoptotik: Bik, Bid ve Bim'den oluşur. Bunlara yalnız BH3 bölgeleri Bcl-2'ye benzerlik gösterdiği için BH3 proteinler de denir.

Bax/ Bcl-2 Dengesi: Sağlıklı hücrede bax sitozolde bulunur. Bax / Bcl -2 dengesi hücre için çok önemlidir bu oranın değişmesi hücrenin apoptozda gidip gitmeyeceğini belirler. Bax sitokrom c salınımını indüklediğinden artışı hücre için ölümcül, Bcl-2 ise anti apoptotik olması nedeniyle sit-c salınımını bloke ettiğinden artışı hücre için hayatta kalım demektir (6).

Spermatogenez ve apoptoz

Son çalışmalar germ hücrelerinde spermatogenez sırasında apoptozun en önemli regule edici mekanizma olduğunu göstermiştir. Apoptoz testislerde spermatogonia, spermatositler ve spermatidlerde yaygın olarak araştırılmış ve birçok apoptotik faktör tanımlanmıştır (9). Normal spermatogenez sırasında hücre gelişimi ve farklılaşmasına ilave olarak germ hücre ölümü de görülür ve bu spermatozoon oluşumunda kritik rol oynar. Sonuçta spermatozoon potansiyel sayısı tahminen %75'i kadar azalır. Testiküler germ hücre apoptozisi fizyolojik ve devamlı olarak hayat boyu meydana gelir (10). Apoptozisin normal spermatogenez sürecinde iki önemli rolü vardır. Bunlardan ilki Sertoli hücreleri tarafından desteklenebilecek sayıda germ hücre popülasyonunu sınırlandırmak, ikincisi de anormal spermatozoonun azaltılmasında seçici olmaktadır (10,11). Sperm matürasyonu ve fonksiyonu fertilitéyle korelasyon gösterir ayrıca anormal spermatogenezde bir genin disfonksiyonel ekspresyonu sonucu olur. Oligozoospermik ve normozoospermik



Şekil 4: Ultrastrüktürel apoptotik sperm

(*): Nekrotik sperm (→): (Apoptotik cisimcikler - nükleer fragmentasyon) Apoptotik sperm (Δ): Spermden Nükleer vakuol (Yayınlanmamış data) 'den uyarlanmıştır (19).

gruplarda sperm konsantrasyonu ve normal morfoloji ve gen ekspresyonu oligozoospermik grupta normozoospermik gruba göre daha düşük bulunmuştur (12).

İnsan spermatozoonda apoptozisin varlığı yapılan çalışmalarda ortaya konduktan (13,14,15,16) sonra ejakulatta matür spermatozoonda apoptozisin varlığı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (Şekil 4) (10,13, 14,16,17,18,19). Bu araştırmacılar somatik hücredeki kapsamlı DNA hasarına neden olan endojen endonükleazların aktivasyonu, üreme havuzundan defektli germ hücrelerinin eliminasyonu gerçekleştireceği görüşündedirler. Sakkas 1999'da apoptotik eliminasyon hatası sonucu ejakulattaki spermatozoonda görünen apoptozisi 'abortif apoptoz' olarak tanımlamıştır ve bu hücrelerin bir şekilde apoptozisten kaçtığını öne sürmüştür (11,16,20). Apoptozis çeşitli patolojilerin ve spermatogenez kontrol sistemlerinin kaldırılmasının sonucu olabilir (21). Yapılan bir çalışmada DNA hasarı ve muhtemel DNA tamirinin azalan seviyeleri karşısında apoptozisin, hatalı genetik bilginin embriyoya geçmesini engelleyen son basamak olduğu düşünülmüştür (22).

Erkek üreme sistemine lökositlerin büyük etkisi gösterilmiştir fakat seminal lökositlerin işlevi hala netlik kazan-

mamıştır. Spermatozoon apoptozisi semen kalitesiyle korelasyon göstermeyebilir. Ürogenital kanallardaki enfeksiyon yokluğunda; Seminal lökositlerin asıl fonksiyonlarından biri, apoptotik spermatozoayı ortadan kaldırmak olabilir (9). Spermatozoon apoptozisi ve spermatozoon DNA'sında hasar erkek infertilitesinin potansiyel belirleyicileri olarak kabul edilir. Apoptozis ile ortaya çıkan germ hücre kaybı, spermatogenez sırasında oluşur. p53, p21, CD 95 (16), Kaspaz-3 (23,24), Kaspaz 1-8 (24), Bcl-2, Bcl xl (10,25) ve Fas düzeyleriyle, değişik yollarla saptanabilmektedir. Kaspaz 1-3-8 postakrozomal bölgede, Kaspaz 9 ise orta parça (midpiece) bölgesinde gösterilmiştir (24).

Son çalışmalar antiapoptotik fonksiyon sergileyen ve spermatozoon matürite işareti olarak kabul edilen HspA2 adlı protein ve erkek fertilitesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Isı şoku proteini A2 (Heat-shock protein, HspA2) bir spermatozoon matürite işareti Hsp70 şaperon protein ailesinin üyesi olan testis spesifik proteinidir. Hsp70-2 bloke edilen farelerde mayoz duraksamasına ek olarak karakteristik apoptotik DNA patern bozulmasıyla germ hücre apoptozisi artışı görülür. Yapılan çalışmalarda HspA2 gen ekspresyonu oligozoospermik grupta normozoospermik gruba göre daha düşük bulunmuştur (12). HspA2 ilk olarak primer ve sekonder spermatositte, daha sonra plazma membran yeniden şekillenmesi ve sitoplazmik artıklı uzamış spermatidde görüldü. İnsan ejakulatında düşük seviyede HspA2 tespit edilmiştir. Hsp70'in apoptoziste çalışma mekanizması, apoptotik enzimler olan Kaspaz-3 ve -9'un salınmasıyla gerçekleşir. Böylece HspA2, apoptotik sürecin olası inhibitörüdür (26). Başka bir araştırmacı seminal plazmada apoptoz inhibitörü bir protein olan survivinin üzerinde durmuştur. Aynı çalışmada normozoospermik erkeklerde oligozoospermiklere göre bu proteinin daha fazla olduğu, obstrüktif azospermik seminal plazmasında ise hiç bulunmadığını saptamıştır (27).

Kaynaklar:

1. Fauser BCJM, Rutherford AJ, Strauss JF, Van A; Molecular biology in reproductive medicine.; Parthenon Publishing Group Inc. New York. 1th Edition, 1999; 80-87
2. Kerr JFR. History of the events leading to the formulation of the apoptosis concept.; Toxicology. 2002;181-182: 471-74.
3. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death.; Toxicol Pathol. 2007;35(4): 495-516
4. Majno G. & Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death.; American Journal of Pathology. 1995; 146: 3-15
5. Gewies A. Introduction to apoptosis.; 2003; Page 1-26. www.ihcworld.com/_books/apointro.pdf
6. Hengartner MO. The Biochemistry of apoptosis.; Nature . 2000; 407.
7. Yan N, Shi Y. Mechanisms of apoptosis through structural biology.; Annual Review of Cell and Developmental Biology. 2005;21: 35-56

8. Fengzhi L. Apoptosis. Oncology for scientists. Hilleboe Auditorium: 2006. Available from: [Http://Hosted2.Roswellpark.Org/O4s/Slideshows/Fall2006/Apoptosis%20oncology%20class%20talk%20V2.Pdf](http://Hosted2.Roswellpark.Org/O4s/Slideshows/Fall2006/Apoptosis%20oncology%20class%20talk%20V2.Pdf)
9. Ricci G, Perticarari S, Fragonas E, Giolo E, ve ark. Apoptosis in human sperm : Its correlation with semen quality and the presence of leukocytes.; *Hum Reprod.* 2002;17(10):2665 -72.
10. Seli E, Sakkas D. Spermatozoal Nuclear Determinants of Reproductive Outcome: Implications For ART.; *Hum. Reprod Update.* 2005;11(4):337-349.
11. Sakkas D, Moffat O. Nature of dna damage in ejaculated human spermatozoa and possible involvement of apoptosis.; *Biol reprod.* 2002;66:1061-67.
12. Cedenho AP, Lima SB, Cenedeze MA, Spaine DM, ve ark. Oligozoospermia and heat-shock protein expression in ejaculated spermatozoa.; *Hum Reprod.* 2006 ;(21)7:1791-94.
13. Sun JG, Jurisicova A, Casper RF. Detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: correlation with fertilization in vitro.; *Biol reprod.* 1997; 56, 602-07.
14. Lopes S, Sun JG, Jurisicova A, Meriano J, Casper RF. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation is increased in poor-quality semen samples and correlates with failed fertilization in intracytoplasmic sperm injection.; *Fertil Steril.* 1998; 69(3):528-32.
15. Irvine DS, Twigg JP, Gordon EL, Fulton PA, ve ark. DNA integrity in human spermatozoa: Relationships with semen quality.; *J Androl.* 2000; 21:33-44.
16. Sakkas D, Mariethoz E, Manicardi G, Bizzaro D, ve ark. Origin of dna damage in ejaculated human spermatozoa.; *Rev Reprod.* 1999; 4:31-37.
17. Lachaud C, Tesarik J, Cañadas, ML and Mendoza C. Apoptosis and necrosis in human ejaculated spermatozoa.; *Hum Reprod.* 2004; 19(3):607-10.
18. Moustafa MH, Sharma RK, Thornton J., Mascha E. Relationship between ROS production , apoptosis and DNA denaturation in spermatozoa from patients examined for infertility.; *Hum Reprod.* 2004;19(1):129-38.
19. Dogan S. Seminal plazma reaktif oksijen türlerinin (ROS) sperm DNA fragmentasyonu ve apoptozu sürecinde infertiliteye olan etkisinin değerlendirilmesi. DEÜ-Histoloji Embriyoloji Yüksek Lisans Tezi 2008. DEÜ- BAP tarafından 2008.Kb.Sag.003 sayı ile desteklenmiştir.
20. Aziz N, Said T, Paasch U, Agarwal A. The relationship between human sperm apoptosis, morphology and the sperm deformity index.; *Hum Reprod.* 2007;22(5):1413-19.
21. Gandini L, Lombardo F, Paoli D, Caponecchia L. ve ark. Study of apoptotic DNA fragmentation in human spermatozoa.; *Hum Reprod.* 2000; 15(4):830-39.
22. Singh N.P, Muller C.H, Berger R.E. Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm.; *Fertil Steril.* 2003;80(6):1420-30.
23. Weng SH, Taylor SL, Morshedi M, Schuffner A. ve ark. Caspase activity and apoptotic markers in ejaculated human sperm.; *Mol Hum Reprod.* 2002;8(10):984-91.
24. Paasch U, Grunewald S., Agarwal A., Glandera H.J. Activation pattern of caspases in human spermatozoa.; *Fertil Steril.* 2003;81:802-9.
25. Cayli S, Sakkas D, Vigue L, Demir R, ve ark. Cellular maturity and apoptosis in human sperm: creatine kinase, caspase-3 and Bcl-XL levels in mature and diminished maturity sperm.; *Mol Hum Reprod.* 2004;10(5):365-72.
26. Huszar G, Stone K, Dix D, Vigue L .Putative creatine kinase M isoform in human sperm is identified as the 70-kilodalton heat shock protein HspA2.; *Biol Reprod.* 2000; 63:925-32.
27. Roshdy N, Mostafa T. Seminal plasma survivin in fertile and infertile males.; *J Urol.* 2009; 181(3):1269-72.

TESE sırasında olgun spermatozoa saptamaya yönelik yeni tanısal faktörler

Prof. Dr. M. Murad Başar

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Erkek infertilitesine bağlı olguların yaklaşık %1-10'unu azoospermik bireyler oluşturmaktadır ve bu olgular obstrüktif azoospermi (OA) ve non-obstrüktif azoospermi (NOA) olarak iki gruba ayrılır (Tablo 1) (1,2). Yaklaşık yirmi yıl öncesine kadar çocuk sahibi olabilmek konusunda uygulanan tedavi yöntemlerinin oldukça sınırlı olduğu bu olgularda Schoysman ve arkadaşları tarafından İntra-Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonunun (ICSI) tanımlanması ile büyük başarı elde edilebilmiştir (3,4). ICSI işlemi için gerekli spermatozoanın eldesi amacıyla bu azoospermik olgularda perkütan yaklaşımla testis veya epididimden sperm aspirasyonu (Testiküler Sperm Aspirasyonu=TESA veya Pekütan Epididimal Sperm Aspirasyonu=PESA); mikro cerrahi yöntemler ile epididimden sperm aspirasyonu (Mikroskobik Epididimal Sperm Aspirasyonu=MeSa) veya biyopsi yöntemleri ile testisten alınan doku içerisinde spermatozoa eldesi (Testiküler Sperm Ekstraksiyonu=TESE) gibi uygulamalar ile yapılan çalışmalarda %30-80 oranında spermatozoa elde edilebileceği belirtilmiştir (5-7). OA'lı olgularda testiste spermatogenezin normal olarak devam ettiği ve bu olgularda TeSa/PeSa/MeSa yöntemleri ile %100 oranında spermatozoa elde edilebileceği kabul edilmektedir (1,7,8). Buna karşın, NOA'lı olgularda spermatozoa

elde etme oranları %23-68 (ortalama %50) oranında değişmektedir (1,2,8-10). Diğer taraftan, Klinefelter sendromu olan infertil erkeklerde ise %25 oranında dahi spermatozoa elde edilebileceği rapor edilmiştir (11,12). Literatürde belirtilen bu yüksek başarı oranlarına rağmen, tüm azoospermik olguların ortalama %32-73'ünde sperm elde edilebilmekte; başka bir ifade ile %27-68'inde spermatozoa elde edilememektedir (1,8,10). Bu başarısızlık ICSI işlemine hazırlanan infertil çiftlerde hem ekonomik hem de önemli ve ciddi psikolojik sorunlara yol açmaktadır. Bu durumun önlenmesi amacı ile TESE/ICSI'nin tanımlanmasından itibaren testiste spermatozoa varlığını saptamaya yönelik prognostik parametreler incelenmeye başlanmış ve bu amaçla pek çok belirteç üzerinde değerlendirme yapılmıştır (2,13-15). Testis biyopsisi invazif bir işlem olduğu ve alınan doku örneğinde spermatozoa tespit edildiğinde kriyoprezervasyon yapılabilmesi için testis biyopsilerinin bu imkanı taşıyan uygun koşullarda yapılması gerektiğinden, esas amaç TESE/ICSI işlemi öncesinde spermatozoa bulma şansını ortaya koyacak bir belirteç saptayabilmektir. Bu konuda günümüzde kullanılan yöntemler aşağıda değerlendirilmiştir:

I. Testiküler Biyopsi Yöntemi: Tekli/Çoklu Biyopsi ve Makro/Mikro TESE:

Bu konuda ilk ciddi düşünce değişikliği testis biyopsilerinin sadece bir tanı yöntemi olarak değil; aynı zamanda bir tedavi yöntemi olarak ele alınması gerektiğinin ortaya konulması olmuştur. Biyopsilerin TESE işlemi ile eş zamanlı yapılması; eğer bulunabilirse elde edilen spermatozoanın kriyoprezervasyonu ve daha sonra ICSI için kullanılması önemli bir gelişmedir (9,16). Bununla birlikte, testiste fokal spermatogenez olabileceği düşüncesi ile tek bir biyopsi alınması yerine çoklu biyopsi örneklerinin alınmasının spermatozoa elde edebilme şansını artırdığı gös-

Tablo 1: Azoospermi tipleri

	Sıklık
Azoospermi	%4-10
Non-obstrüktif Azoospermi (NOA)	%1-10
Açıklamayan testiküler disfonksiyon	%31,9-36,5
Kriptorşidizm	%10,2-14,7
Genetik hastalıklar	%2-9
Varikozel	%4,6
Kemoterapi-radyoterapi	%2,3-4,1
Diğer	%6
Obstrüktif Azoospermi (OA)	
Genetik nedenler (CBVAD)	%7,5-7,9
Ejakülasyon bozuklukları	%8,7
Diğer	%19,5-28

terilmiştir (16-19). TESE işlemi sırasında tek veya çoklu biyopsi başarısı karşılaştırıldığında tek biyopsi ile %14 olan spermatozoa elde edebilme oranı çoklu biyopsiler uygulandığında %63'e ulaşmaktadır (20). Amer ve arkadaşları NOA'lı 216 olguda tek biyopsi ile %37,5 oranında spermatozoa elde ederken, çoklu biyopsi uygulaması ile bu oranın %49 olduğunu belirtmişlerdir (18).

Diğer taraftan tekrarlayan ve çoklu biyopsi uygulamalarında testiste doku kaybı gelişebilmekte ve testisten salınan testosteron düzeyinde azalma olabilmektedir (21,22). Bu durumun önüne geçilebilmesi amacı ile günümüzde TESE işlemimin mikroskop altında yapılması gündeme gelmiş ve mikro-TESE yöntemi tanımlanmıştır (23,24). Spermatogenezin sağlandığı tubüller X40-60 büyütme altında daha dolgun olarak izlenmektedir. Bu noktalardan alınan tubüllerde yüksek oranda spermatozoa bulunması nedeni ile günümüzde TESE işlemi mikro-TESE olarak uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda makro-TESE ile spermatozoa bulma oranları %0-45 arasında izlenirken, mikro-TESE ile bu oran %43-63 arasında belirtilmektedir (6,23,25).

II-Testis Volümü:

Değerlendirilen parametrelerden bir diğeri de testis volümüdür. Normal erişkin bir erkek testisi ortalama 4,5-5X2,5-3 cm boyutlarında ve yaklaşık 20 ml hacmindedir. OA'lı olgularda testislerin normalden daha büyük ve dolgun olması, testiküler yetmezlik olan olgularda ise testislerin ufak ve fibrotik olarak ele gelmesi spermatogenez ile testis volümü arasında ters yönlü bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ancak, gerek ultrasonografik olarak yapılan ölçümlerde gerekse orkidometre ile yapılan testis boyutu değerlendirmelerinde testis volümünün TESE ile spermatozoa elde etme başarısı üzerine etki etmediği pek çok çalışmada gösterilmiştir (26,27). Testis hacmi normal olan olguların ancak %44'ünde spermatozoa elde edilirken, çok küçük volümlü testisi olanların %25'inde hücre bulunabilmekte; hatta testis volümü 5 ml'den az olan NOA olgularında dahi ICSİ için spermatozoa elde edilebilmektedir (28).

III-Hormonal Faktörler:

Testiste spermatogenez esas olarak hormonal meka-

nizma ile kontrol edilmektedir. Hipofizden salınan FSH Sertoli hücreleri üzerinden hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinler gibi değişik proteinlerin yapımını uyarak veya inhibe ederek testis fonksiyonlarını düzenler (29,30). Sertoli hücrelerinden salınan inhibin-B aracılığı ile hipofizden FSH salınımı kontrol edilir. Diğer taraftan inhibin B sekresyonunun kontrolünde germ hücrelerinin de rolü bulunmaktadır ve esas olarak spermatid varlığında seminifer tubüllerden salınımı gerçekleşmektedir (31,32). Dolayısı ile FSH düzeyi ile birlikte normal inhibin-B aktivitesi spermatogenez için önemli bir gösterge olarak kabul edilmekte ve bozulmuş spermatogenez olgularında FSH'nın yüksek ve İnhibin-B'nin ise düşük düzeyde olması beklenmektedir (33-35). Serum FSH düzeyi ölçümü infertil erkeklerin tanısall değerlendirilmesinde ilk kullanılan test olmasına rağmen, testis dokusunda matür spermatozoa varlığını belirlemede her zaman yeterli olamamaktadır. Yapılan çalışmalarda matürasyon arresti olan olgularda FSH düzeyinin normal olduğu gösterilmiştir (36). Diğer taraftan, yapılan pek çok çalışmada serum FSH ve inhibin-B düzeyi ile TESE'de spermatozoa elde etme başarısı arasında direkt bir ilişki bulunmamıştır. Bohring ve arkadaşları (37) FSH düzeyinin 10 mIU/mL üzerinde olan olgularda TESE (+) ve TESE (-) olgu oranlarını sırası ile %58 ve %50 olarak saptamışlardır. Yeni yapılan bir çalışmada ise NOA'lı olgular serum FSH düzeyi 15 mIU/mL'nin altı, 15-30 mIU/mL, 30-45 mIU/mL ve 45 mIU/mL'nin üzeri olarak değerlendirilmiş ve gruplar arasında TESE ile spermatozoa elde etme, klinik gebelik ve canlı doğum oranları arasında fark olmadığı belirtilmiştir (38). Aynı çalışmada, en yüksek TESE pozitifliği, klinik gebelik ve canlı doğum oranları FSH düzeyi 30-45 mIU/mL arası olan grupta izlenirken; FSH düzeyi 15 mIU/mL'nin altı ve 45 mIU/mL'nin üzerinde olan olgular arasında fark saptanmamıştır. Sonuç olarak araştırmacılar; TESE pozitifliği ile gebelik oranları açısından FSH düzeyi yüksek ve düşük olan olgular arasında fark olmadığını belirtmişlerdir. Tunç ve arkadaşları da (39) 52 azoopermik erkekte TESE ile spermatozoa elde etme oranını %59,6 olarak belirtmişler ve bu azoospermik olguların OA ve NOA olarak sınıfladıklarında serum FSH, inhibin-B ve testis volümleri arasında fark izlememişlerdir. Sonuç olarak, TESE ile serum FSH düzeyi yüksek dahi olsa spermatozoa elde edilebilmektedir ve tek başına FSH yüksekliği NOA olgularda TESE uygulaması için bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

IV-Genetik Faktörler: Y-kromozom mikrolelesyonu ve karyotip bozuklukları:

Erkeklerde normal spermatogenez fonksiyonun düzenlenmesinde genetik faktörler de önemli yer tutmaktadır. Y kromozomu uzun kolu üzerinde bulunan AZF bölgesinde yer alan a, b ve c lokusları spermatogenezin normal olarak düzenlenmesini kontrol eder ve bu bölgelerde ortaya çıkan defektler değişik derecede sperm yapımında bozulmuş neden olurlar (40,41). AZFa bölgesini içeren Y kromozom delesyonlarında histopatolojik olarak Sertoli Cell Only sendromu (SCOS) karşımıza çıkarken; AZFb ve AZFc bölgesindeki defektlerde sırası ile erken ve geç matürasyon arresti görülmektedir. Ancak, fokal spermatogenez nedeni ile bu olgularda TESE ile spermatozoa bulabilme şansı mevcuttur ve AZFc olgularında bu oran %50'ye kadar çıkabilmektedir (42,43). Buna karşın her üç bölgeyi de içeren komplet delesyon olgularında (AZFa+b+c) ise spermatozoa bulabilme şansı yapılan çalışmalarda %0 olarak belirtilmiştir (44,45).

Klinefelter sendromu yanı sıra XX erkek, XYY sendromu ve Noonan sendromu gibi kromozomal anomaliler de spermatogenezde bozulmaya neden olurlar (46,47). Daha önce de belirtildiği gibi Klinefelter olgularında ICSI için %25 oranında TESE ile spermatozoa elde edilebilmektedir (11,12,48). XYY olgularında ise matürasyon arrestinden komplet germinal aplaziye kadar değişen derecelerde spermatogenez bozukluğu izlenmektedir. Bu nedenle bu olgularda da ICSI için mikro-TESE ile spermatozoa eldesi mümkün olabilmektedir (48,49). Ancak, gerek XX erkek gerekse Noonan sendromu olgularında henüz fertilitiyi sağlamaya yönelik bir başarı yoktur (47,50,51).

V-Kriptozoospermi (Virtual azoospermi):

Ejakülat içinde en az bir matür spermatozoanın bulunabilmesi için testiste her bir seminifer tubülde ortalama 3 veya daha fazla matür spermatid bulunması gerektiği ileri sürülmektedir (52). Bununla birlikte, NOA'lı olgularda ejakülat içerisinde Sertoli hücreleri ile olan bağlantılarını kaybederek lümene dökülmüş erken evre inmatür germ hücrelerine de rastlanılmaktadır. Ancak, bu hücreleri ejakülat içindeki diğer yuvarlak hücrelerden ayırt edebilmek her zaman mümkün değildir. Bununla birlikte, ejakülat içinde spermatid ve erken evre germ hücrelerinin saptanma-

sı, bunların miktar ve canlılıklarının ölçülmesi invazif testlere gerek kalmadan testis fonksiyonu hakkında bilgi vermektedir (53).

VI-Testis Histopatolojisi:

Daha önce yapılan testis biyopsisi sonuçlarının TESE sonuçları hakkında anlamlı sonuç vereceği düşünülebilir. Bununla birlikte, testis biyopsisi sonuçları SCOS veya komplet matürasyon arresti olsa bile TESE olgularında sırası ile %19-33 ve %33-48 oranında spermatozoa bulunabileceği bildirilmiştir (9,17,19). Bir başka çalışmada ise, önceki biyopsi sonuçları ile karşılaştırıldığında spermatozoa bulma oranları hipospermatogenez olgularında %85; erken matürasyon arresti olan olgularda ise %80 olarak bildirilmiştir (15). Bu nedenle TESE işlemi sırasında spermatozoa bulunamayan olgularda testis biyopsisinin yapılması hastaların tekrarlayan TESE uygulamasına devam etmesine karar verilmesinde büyük önem taşımaktadır.

Sertoli hücrelerinin temel görevlerinden biri de spermatogenez esnasında dejeneren germ hücrelerini ortamdan uzaklaştırmaktır. Sertoli hücrelerinin bu fonksiyonu ile sitoplazmalarında bol miktarda lipit granülleri gelişir. Germ hücre sayısı azaldıkça Sertoli hücresi ile germ hücreleri arasında bir temas oluşmadığı ve herhangi bir metabolik faaliyet gelişmeyeceği için sitoplazmalarında çok az sayıda lipit ve glikojen içeriği ortaya çıkar (54). Böylece alınan histopatolojik incelemede Sertoli hücrelerinin yapısının incelenmesi de germinal epitelyum aktivitesinin değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır.

VII-İmmünohistokimyasal İnceleme:

Son yıllarda testisin sadece histopatolojik incelemesi değil, immün histokimyasal değerlendirmesinin de önemli olduğu konusunda yayınlar vardır (55,56). Sertoli hücreleri embriyonel olarak mezansimal kökenli hücrelerdir. Bu dönemde Sertoli hücrelerinin sitoplazmik iskeletini vimentin ve sitokeratin oluşturur. Bu yapı doğumdan sonra puberteye kadar olan dönemde tamamen değişir ve erişkin Sertoli hücresi içinde sitokeratin bulunmaz. Diğer taraftan, germinal epitelyum hücreleri epitelyal kaynaklı oldukları için bu iki maddeyi de yapılarında bulundurmazlar. Yapılan testis biyopsisinde elde edilen doku örneklerinin immünohistokimyasal olarak boyanması ile

SCOS durumunun ayırıcı tanısının yapılabilmesi mümkün olmaktadır. Seminifer tubüllerde sadece vimentin ile boyanmayan hücrelerin varlığı SCOS tanısını ekarte ettirmektedir. Buna karşın, sadece vimentin ile birlikte sitoke-ratin varlığı SCOS için bir tanı kriteri olarak kabul edilmektedir (57-59).

Bir diğer yöntem spermatidleri boyayan protamin boyasıdır. Seminifer tubüllerde protamin varlığı ve boyanma yoğunluğu spermatogenez ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir (60-62).

Fujita ve arkadaşları inhibin α alt grubuna ait Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) ve Stem cell factor (SCF) olmak üzere iki boyama yöntemi tanımlamışlardır (63). Yapılan çalışmada, SCOS olgularında GDNF yoğunluğunun arttığı; GDNF negatif olgularda ve SCF yoğun olan olgularda TESE ile spermatozoa bulunma şansının daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

VIII-Çoklu parametreler:

TESE ile testiste spermatozoa bulma şansını belirlemeye yönelik olarak tanımlanan pek çok parametrenin ele alındığı bir çalışmada; Tsujimura ve arkadaşları (64,65) FSH, Total testosteron ve inhibin-B düzeyleri veya yaş, FSH ve Johnson skorunu kullanarak iki logaritmik formül tanımlanmışlardır. Serum hormon düzeylerinin dikkate alındığı ilk formülde $P=(1+\exp(5.201-0.048XFSH-0.449XTT-0.021XInhibinB))-1$ formülünü kullanılarak yapılan hesaplamada kestirim değeri %15,7 olarak alındığında sensitivite %71; spesivite %74 şeklinde belirtilmiştir (64). Hasta yaşı, FSH düzeyi ve histopatolojideki Johansen skorunun kullanıldığı $P=(1+\exp(0.144Xage-0.059XFSH-1.310XJS))-1$ formülünde ise kestirim değeri %49,7 alındığında sensitivite ve spesivite değerleri sırası ile %78 ve %76,3 olarak rapor edilmiştir (65).

IX-Yeni Parametreler:

Tüm bu değerlendirilen parametrelere rağmen, TESE ile olgun spermatozoa bulabilmeyi işlem öncesi belirlenmeye yönelik bir belirteç üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir. Ejakülatta PCR yöntemi ile elonge spermatid saptanması; DAZ, RNA-Binding motif ve Transition protein-1 gibi çeşitli moleküler belirteçler ve biraz önce yukarıda tanımlanan telomeraz aktivitesinin değerlendirilme-

si henüz araştırma aşamasındadır (66). Hücrelerde hücre ölümsüzlüğü telomer aktivitesi ile belirlenmekte ve hücre bölünmesi sırasında sürekli olarak kısalan kromozomların ucundaki telomer sekanslarının yeniden yapılandırılması sağlanmaktadır (67). Yapılan çalışmalarda, gerek hayvanlarda gerekse insanlarda testiste telomer aktivitesinin bulunduğu gösterilmiştir (68-70). Ancak, spermatozoa üzerindeki telomer aktivitesi dönemsel farklılık göstermektedir. En yüksek seviyesi spermatogonia ve primer spermatositlerde olurken, yuvarlak spermatidlerde son derece düşüktür; testiküler ve epididimal spermatozolar-da ise hiç bulunmamaktadır. Bu bilgilere rağmen, henüz telomer aktivitesi ile spermatogenez bozukluğu arasında tam bir ilişki kurulamamıştır. SCOS'lu olgularda telomer aktivitesinin bozuk olacağı ve bu enzime rastlanılmayacağı kesindir. Ancak, OA ve MA olan olgularda testis biyopsilerinde arada fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar dikkate alınırsa telomeraz aktivitesinin değerlendirilmesi sadece SCOS tanısı için kullanılan bir test olarak önem kazanmaktadır (53,71). Sonuç olarak, telomeraz aktivitesinin varlığı germ hücrelerinin mevcudiyeti için bir kanıt sayılmaktadır.

Testis dokusunun küçük molekülü metabolitler açısında kromatografik veya spektral analizi de OA ve NOA ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Örneğin, P31-magnetik rezonans spektroskopisi ile yapılan çalışmalarda sağlıklı ve azoospermik olgular arasında fosfomonoester/fosfodiester oranında anlamlı fark izlenmiştir (72). Diğer başka çalışmada ise gliserilfosforil-etanol-amin/gliserolfosforil-kolin oranında fark saptanmıştır (73).

Değerlendirme:

Pantke ve arkadaşları (65) prognostik faktörleri değerlendirdikleri bir çalışmalarında OA'lı olgularda sperm bulma oranını %100 olarak belirtirken; hastanın öyküsü, etiyolojik riskler ve yapılan testler içerisinde TESE'de sperm bulma şansını kesin olarak gösteren bir parametreye olmadığını; yüksek FSH düzeyi olan olgularda dahi %29 oranında sperm bulunabildiğini ileri sürmüşlerdir. Araştırmacılar, genetik değerlendirmede AZF komplet delesyonu saptanan olgularda ise sperm bulunamadığını ifade etmişlerdir. Buna karşın, post-operatif prognostik faktörlerin daha önemli olduğu; burada da histopatolojik incelemenin büyük önem taşıdığı belirtilmiştir. Özellikle protamin ile yapılan histopatolojik inceleme testiste sper-

matogenezin değerlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Sonuç olarak; TESE olgularında kesin bir tanımlayıcı pre-operatif prognostik faktör yoktur. OA olgularında sperm elde etme şansı yüksektir. NOA olgularında mikro-TESE öncelikli yaklaşımdır ve uygulama çeşitli kereler tekrarlanabilir. Tekrarlayan TESE uygulamaları ile sperm elde etme şansı artarken, bu olgularda endokrinolojik sorunlar açısından yakın izlem önerilmektedir.

Kaynaklar:

- Schwarzer JU, Fiedler K, v Hertwig I, Krüsmann G, Würfel W, Schleyer M, Mühlen B, Pickl U, Löchner-Ernst D. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. *Urol Int* 2003; 70: 119-203.
- Vernaev V, Verheyen G, Goossens A, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod* 2006; 21: 1551-1554.
- Schoysman R, Segal L, Van Der Zwalmen P, Nijs M, Bertin G, Cittadini E, Cimino C, Ruvolo G, Cefalù E, Palermo R. Assisted fertilization with epididymal spermatozoa. *Acta Eur Fertil* 1993; 24: 7-12.
- Schoysman R, Segal L, Van der Zwalmen P, Nijs M, Bertin G, Cittadini E, Cimino C, Ruvolo G, Cefalù E, Palermo R. Fertilization of oocytes by testicular spermatozoa and pregnancy in the human. *Acta Eur Fertil* 1993; 24: 103-105.
- Tournaye H, Camus M, Vandervorst M, Nagy Z, Joris H, Van Steirteghem A, Devroey P. Surgical sperm retrieval for ICSI. *Int J Androl* 1997; 20: 69-73.
- Schlegel PN, Li PS. Microdissection TESE: sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 439.
- Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999; 14: 131-135.
- Pasqualotto FF, Rossi-Ferragut LM, Rocha CC, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic injection of epididymal and testicular sperm obtained from patients with obstructive and nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2002; 167: 1753-1756.
- Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M, Menendez S, Zaninovic N, Veeck LL, Rosenwaks Z. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia. *Urology* 1997; 49: 435-440.
- Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, Philipson G. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16: CD002807.
- Okada H, Goda K, Muto S, Maruyama O, Koshida M, Horie S. Four pregnancies in nonmosaic Klinefelter's syndrome using cryopreserved-thawed testicular spermatozoa. *Fertil Steril* 2005; 84: 1508.
- Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6263-6267.
- Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, Van Steirteghem AC, Devroey P. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod* 1997; 12: 80-86.
- Su LM, Palermo GD, Goldstein M, Veeck LL, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia: testicular histology can predict success of sperm retrieval. *J Urol* 1999; 161: 112-116.
- Ramasamy R, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: effect of prior biopsy on success of sperm retrieval. *J Urol* 2007; 177: 1447-1499.
- Palermo GD, Schlegel PN, Hariprashad JJ, Ergün B, Mielnik A, Zaninovic N, Veeck LL, Rosenwaks Z. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod* 1999; 14: 741-748.
- Ezeh UI, Moore HDM, Cooke ID. A prospective study of multiple needle biopsies versus a single open biopsy for testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1998; 13: 3075-3080.
- Amer M, Haggag SE, Moustafa T, Abd El-Naser T, Zohdy W. Testicular sperm extraction: impact of testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optimal time for repetition. *Hum Reprod* 1999; 14: 3030-3034.
- Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 539-49.
- Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod* 2000; 15: 653-656.
- Ostad M, Liotta D, Ye Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction for non-obstructive azoospermia: results of multibiopsy approach for optimized tissue dispersion. *Urology* 1998; 52: 692-696.
- Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology* 2005; 65: 1190-1194.
- Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, Hara I, Fujisawa M, Arakawa S, Kamidono S. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2002; 168: 1063-1067.
- Everaert K, De Croo I, Kerckhaert W, Dekuyper P, Dhont M, Van der Elst J, De Sutter P, Comhaire F, Mahmoud A, Lumen N. Long term effects of micro-surgical testicular sperm extraction on androgen status in patients with non obstructive azoospermia. *BMC Urol* 2006; 6: 9.
- Ravizzini P, Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, Azevedo M, Abdelmassih R. Microdissection testicular sperm extraction and IVF-ICSI outcome in nonobstructive azoospermia. *Andrologia* 2008; 40: 219-226.
- 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: 1457-1460.
- Bromage SJ, Falconer DA, Lieberman BA, Sangar V, Payne SR. Sperm retrieval rates in subgroups of primary azoospermic males. *Eur Urol* 2007; 51: 534-540.
- Hibi H, Ohori T, Yamada Y, Honda N, Asada Y. Probability of sperm recovery in non-obstructive azoospermic patients presenting with testes volume less than 10 ml/FSH level exceeding 20 mIU/ml. *Arch Androl* 2005; 51: 225-231.
- Sharpe RM. Intratesticular factors controlling testicular function. *Biol Reprod* 1984; 30: 29-49.
- Sigman M, Jarow JP. Male infertility In walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds) *Campbell's Urology* Saunders, Philadelphia, 2002, pp:1475-1531.

31. Pineau C, Sharpe RM, Saunders PT, Gerard N, Jegou B. Regulation of Sertoli cell inhibin production and of inhibin alpha-subunit mRNA levels by specific germ cell types. *Mol Cell Endocrinol* 1990; 30: 13-22.
32. Allenby G, Foster PM, Sharpe RM. Evaluation of changes in the secretion of immunoactive inhibin by adult rat seminiferous tubules in vitro as an indicator of early toxicant action on spermatogenesis. *Fundam Appl Toxicol* 1991; 16: 710-724.
33. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3110-3114.
34. Anderson RA, Irvine DS, Balfour C, Groome NP, Riley SC. Inhibin B in seminal plasma: testicular origin and relationship to spermatogenesis. *Hum Reprod* 1998; 13: 920-926.
35. Foresta C, Bettella A, Petraglia F, Pistorello M, Luisi S, Rossato M. Inhibin B levels in azoospermic subjects with cytologically characterized testicular pathology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 695-701.
36. Martin-du-Pan RC, Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? *Hum Reprod* 1995; 10: 1940-1945.
37. Bohring C, Schroeder-Printzen I, Weidner W, Krause W. Serum levels of inhibin B and follicle-stimulating hormone may predict successful sperm retrieval in men with azoospermia who are undergoing testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2002; 78: 1195-1198.
38. Ramasamy R, Lin K, Veeck G, Gosden L, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2008 Oct 28. [Epub ahead of print]
39. Tunc L, Kirac M, Gurocak S, Yucel A, Kupeli B, Alkibay T, Bozkirli I. Can serum Inhibin B and FSH levels, testicular histology and volume predict the outcome of testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia? *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 629-635.
40. Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000; 15: 1431-1434.
41. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Prognostic value of Y deletion analysis: The role of current methods. *Hum Reprod* 2001; 16: 1543-1547.
42. Choi JM, Chung P, Veeck L, Mielnik A, Palermo GD, Schlegel PN. AZF microdeletions of the Y chromosome and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2004; 81: 337-341.
43. Minor A, Wong EC, Harmer K, Ma S. Molecular and cytogenetic investigation of Y chromosome deletions over three generations facilitated by intracytoplasmic sperm injection. *Prenat Diagn* 2007; 27: 743-747.
44. Liow SL, Yong EL, Ng SC. Prognostic value of Y deletion analysis: How reliable is the outcome of Y deletion analysis in providing a sound prognosis? *Hum Reprod* 2001; 16: 9-12.
45. Hoppes CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod* 2003; 18: 1660-1665.
46. Huang WJ, Yen PH. Genetics of spermatogenic failure. *Sex Dev* 2008; 2: 251-259.
47. Chantot-Bastaroud S, Ravel C, Siffroi JP. Underlying karyotype abnormalities in IVF/ICSI patients. *Reprod Biomed Online* 2008; 16: 514-522.
48. Filiadis IF, Syrrou MB, Bai MC, Georgiou IA, Pagoulatos GN, Giannakopoulos X. Infertility and multiple urogenital abnormalities in a male with mosaic 46,XY/45,XO/47,XXY karyotype and mixed phenotype. *Urol Int* 1998; 61: 111-114.
49. El-Dahtory F, Elsheikha HM. Male infertility related to an aberrant karyotype, 47,XXY: four case reports. *Cases J* 2009; 2: 28.
50. El Sawi MM, Pryor JP, Klufio G, Barnes C, Patton MA. Genital tract function in men with Noonan syndrome. *J Med Genet* 1994; 31: 468-470.
51. Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, Garcia F, Veiga A, Aran B, Barri PN, Vidal F, Egozcue J. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 93-105.
52. Silber SJ. Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000; 15: 2278-2284.
53. Anniballo R, Ubaldi F, Cobellis L, Sorrentino M, Rienzi L, Greco E, Tesarik J. Criteria predicting the absence of spermatozoa in the Sertoli cell-only syndrome can be used to improve success rates of sperm retrieval. Review. *Hum Reprod* 2000; 15: 2269-2277.
54. Amer M, Abd Elnasser T, El Haggag S, Mostafa T, Abdel-Malak G, Zohdy W. May-Grünwald-Giemsa stain for detection of spermatogenic cells in the ejaculate: a simple predictive parameter for successful testicular sperm retrieval. *Hum Reprod* 2001; 16: 1427-1432.
55. Takahashi K, Naito M, Terayama H, Qu N, Cheng L, Tainosho S, Itoh M. Immunomorphological aspects of the tubuli recti and the surrounding interstitium in normal mice. *Int J Androl* 2007; 30: 21-27.
56. Angelopoulou R, Balla M, Lavranos G, Chalikias M, Kitsos C, Baka S, Kittas C. Sertoli cell proliferation in the fetal and neonatal rat testis: a continuous phenomenon? *Acta Histochem* 2008; 110: 341-347.
57. Mali P, Virtanen I, Parvinen M. Vimentin expression in spermatogenic and Sertoli cells is stage-related in rat seminiferous epithelium. *Andrologia* 1987; 19: 644-653.
58. Aumuller G, Steinbrück M, Krause W, Wagner HJ. Distribution of vimentin-type intermediate filaments in Sertoli cells of the human testis, normal and pathologic. *Anat Embryol (Berl)* 1988; 178: 129-136.
59. Bergmann M, Kliesch S. The distribution pattern of cytokeratin and vimentin immunoreactivity in testicular biopsies of infertile men. *Anat Embryol (Berl)* 1994; 190: 515-520.
60. Steger K, Failing K, Klonisch T, Behre HM, Manning M, Weidner W, Hertle L, Bergmann M, Kliesch S. Round spermatids from infertile men exhibit decreased protamine-1 and -2 mRNA. *Hum Reprod* 2001; 16: 709-716.
61. Steger K, Fink L, Failing K, Bohle RM, Kliesch S, Weidner W, Bergmann M. Decreased protamine-1 transcript levels in testes from infertile men. *Mol Hum Reprod* 2003; 9: 331-336.
62. Steger K, Wilhelm J, Konrad L, Stalf T, Greb R, Diemer T, Kliesch S, Bergmann M, Weidner W. Both protamine-1 to protamine-2 mRNA ratio and Bcl2 mRNA content in testicular spermatids and ejaculated spermatozoa discriminate between fertile and infertile men. *Hum Reprod* 2008; 23: 11-16.
63. Fujita K, Tsujimura A, Takao T, Miyagawa Y, Matsumiya K, Koga M, Takeyama M, Fujioka H, Aozasa K, Okuyama A. Expression of inhibin alpha, glial cell line-derived neurotrophic factor and stem cell factor in Sertoli cell-only syndrome: relation to successful sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 2005; 20: 2289-2294.
64. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Takao T, Fujita K, Koga M, Takeyama M, Fujioka H, Okuyama A. Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2004; 172 (5 Pt 1): 1944-1947.
65. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takao T, Fujita K, Komori K, Matsuoka Y, Takada S, Koga M, Takeyama M, Fujioka H, Masumiya K, Okuyama A. Impact of age, follicle stimulating hormone and Johnsen's score on successful sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction. *Reprod Med Biol* 2005; 4: 53-57.
66. Pantke P, Diemer T, Marconi M, Bergmann M, Steger K, Schuppe HC, Weidner W. Testicular Sperm Retrieval in Azoospermic Men. *Eur Urol* 2008; 12 (Suppl 7): 703-714.
67. Herbert B, Pitts AE, Baker SI, Hamilton SE, Wright WE, Shay JW, Corey DR. Inhibition of human telomerase in immortal human cells leads to progressive telomere shortening and cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96: 14276-14281.
68. Wright WE, Piatyszek MA, Rainey WE, Byrd W, Shay JW. Telomerase activity in human germline and embryonic tissues and cells. *Dev Genet* 1996; 18: 173-179.
69. Yamamoto Y, Sofikitis N, Mio Y, Miyagawa I. Highly sensitive quantitative telomerase assay of diagnostic testicular biopsy material predicts the presence of haploid spermatogenic cells in therapeutic testicular biopsy in men with Sertoli cell-only syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 3041-3047.
70. Prowse KR, Avilion AA, Greider CW. Identification of a nonprocessive telomerase activity from mouse cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 15: 1493-1497.
71. Eisenhauer KM, Gerstein RM, Chiu CP, Conti M, Hsueh AJ. Telomerase activity in female and male rat germ cells undergoing meiosis and in early embryos. *Biol Reprod* 1997; 56: 1120-1125.
72. Deepinder F, Chowdary HT, Agarwal A. Role of metabolomic analysis of biomarkers in the management of male infertility. *Expert Rev Mol Diagn* 2007; 7: 351-358.
73. Hamamah S, Seguin F, Barthelemy C, Akoka S, Le Pape A, Lansac J, Royere D. 1H nuclear magnetic resonance studies of seminal plasma from fertile and infertile men. *J Reprod Fertil* 1993; 97: 51-55.

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı", "Erkek İnfertilitesi" ve "Erkek Genital Sistemi Sorunları" ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 01.02.2010-30.04.2010 tarihleri arasında Pub-Med ve Ulakbim veri tabanı temel alınarak hazırlanmıştır. Bu listede yayını olmayan ve bu tarihten sonra uluslararası dergilerde yayını basılan araştırmacıların Türk Androloji Demeği sekreterliğine yayını künyelerini iletmeleri rica olunur.

1. Akbaş T, Karakurt S, Unlüğüzel G, Celikel T, Akalin S. The endocrinologic changes in critically ill chronic obstructive pulmonary disease patients. *COPD* 2010; 7: 240-7.
2. Akduman B, Tandberg DJ, O'Donnell CI, Hughes A, Moyad MA, Crawford ED. Effect of Statins on Serum Prostate-specific Antigen Levels. *Urology* 2010 Jun 3.
3. Ateşşahin A, Türk G, Yılmaz S, Sönmez M, Sakin F, Ceribasi AO. Modulatory effects of lycopene and ellagic acid on reproductive dysfunction induced by polychlorinated biphenyl (arodlor 1254) in male rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 106: 479-89.
4. Atis G, Dalkilinc A, Altuntas Y, Atis A, Caskurlu T, Ergenekon E. Sexual dysfunction in women with clinical hypothyroidism and subclinical hypothyroidism. *J Sex Med* 2010; 7: 2583-90.
5. Bademkiran F, Acarer A, Aydogdu I, Ertekin C. Unilateral rhythmic testicular movements. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 733-6.
6. Bahat G, Saka B, Erten N, Ozbek U, Coskunpinar E, Yildiz S, Sahinkaya T, Karan MA. Bsm1 polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with leg extensor muscle strength in elderly men. *Aging Clin Exp Res* 2010; 22: 198-205.
7. Baltaci V, Ayvaz OU, Unsal E, Aktaş Y, Baltaci A, Turhan F, Ozcan S, Sönmezer M. The effectiveness of intracytoplasmic sperm injection combined with piezo-electric stimulation in infertile couples with total fertilization failure. *Fertil Steril* 2010; 94: 900-4.
8. Burul-Bozkurt N, Pekiner C, Kelicen P. Diabetes alters aromatase enzyme levels in gonadal tissues of rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2010; 382: 33-41.
9. Çağrı Savaş M, Kapucuoğlu N, Gürsoy K, Başpınar S. The microvessel density of the hypospadiac prepuce in children. *J Pediatr Urol* 2010 Jun 1.
10. Ceylan C, Ceylan GG, Serel TA. The azoospermia factor locus-c region was found to be related to Klinefelter syndrome in Turkish patients. *Genet Mol Res* 2010; 9: 1229-33.
11. Demir O, Murat N, Soner BC, Demir T, Bal E, Can E, Gidener S, Esen AA. Acute effects of hypercholesterolemic diet on erectile responses in rats. *Urol Int* 2010; 85: 112-7.
12. Dogru MT, Basar MM, Hacıislamoglu A. The difference of heart rate recovery between males with and without erectile dysfunction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010; 15: 223-9.
13. Erac Y, Selli C, Kosova B, Alkali KC, Tosun M. Expression levels of TRPC1 and TRPC6 ion channels are reciprocally altered in aging rat aorta: implications for age-related vasospastic disorders. *Age (Dordr)* 2010; 32: 223-30.
14. Erden I, Ozhan H, Ordu S, Yalcin S, Caglar O, Kayikci A. The effect of non-dipper pattern of hypertension on erectile dysfunction. *Blood Press* 2010; 19: 249-53.
15. Erkekoglu P, Rachidi W, Yuzugullu OG, Giray B, Favier A, Ozturk M, Hincal F. Evaluation of cytotoxicity and oxidative DNA damaging effects of di(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) and mono(2-ethylhexyl)-phthalate (MEHP) on MA-10 Leydig cells and protection by selenium. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010 Jul 24.
16. Ermertcan AT, Temeltaş G. Dermatologic diseases and their effects on male sexual functions. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 592-7.
17. Göçmez SS, Utkan T, Ulak G, Gacar N, Erden F. Effects of long-term treatment with fluoxetine and venlafaxine on rat isolated vas deferens. *Auton Autacoid Pharmacol* 2010; 30: 197-202.
18. Gökçe A, Ekmekcioglu O. Insight on pathogenesis of lifelong premature ejaculation: inverse relationship between lifelong premature ejaculation and obesity. *Int J Impot Res* 2010; 22: 251-4.
19. Gökdağ O, Atay O, Ulker H, Kayaardı S, Kanter M, Deavila MD, Reeves JJ. The effects of immunological castration against GnRH with recombinant OL protein (Ovalbumin-LHRH-7) on carcass and meat quality characteristics, histological appearance of testes and pituitary gland in Kivirik male lambs. *Meat Sci* 2010 Jun 23.
20. Gulum M, Yeni E, Sahin MA, Savas M, Ciftci H. Sexual functions and quality of life in women with tubal sterilization. *Int J Impot Res* 2010; 22: 267-71.
21. Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ, Asci G, Toz H, Tatar E, Hur E, Sever MS, Arinsoy T, Ok E. Endogenous Testosterone and Mortality in Male Hemodialysis Patients: Is It the Result of Aging? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Aug 12.
22. Guvendag Guven ES, Dilbaz S, Ceylaner S, Acar H, Cinar O, Ozdegirmenci O, Karcaaltincaba D. An uncommon complementary isochromosome of 46,XY, i(9)(p10),i(9)(q10) in an infertile oligoasthenozoospermic man. *Fertil Steril* 2010 Jun 19.
23. Karaca Z, Tanrıverdi F, Atmaca H, Gokce C, Elbuken G, Selcuklu A, Unluhizarci K, Kelestimur F, Karakaya E, Ateş O, Akgür FM, Olguner M. Rosuvastatin protects tissue perfusion in the experimental testicular torsion model. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 357-60.
24. Karaman I, Karaman A, Erdoğan D, Cavuşoğlu YH. The transscrotal approach for recurrent and iatrogenic undescended testes. *Eur J Pediatr Surg* 2010; 20: 267-9.
25. Kendirci M, Trost L, Bakondi B, Whitney MJ, Hellstrom WJ, Spees JL. Transplantation of Nonhematopoietic Adult Bone Marrow Stem/Progenitor Cells Isolated by p75 Nerve Growth Factor Receptor Into the Penis Rescues Erectile Function in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury. *J Urol* 2010 Aug 19.
26. Koca O, Çalışkan S, Öztürk M, Güneş M, Kılıçoğlu G, Karaman M. Vasculogenic Erectile Dysfunction and Metabolic Syndrome. *J Sex Med* 2010 Jun 25.
27. Kosova B, Cetintaş VB, Yavaşoğlu A, Altay B, Aktuğ H. From a Molecular Biological Viewpoint, Does Endothelin Type A Receptor Antagonist Therapy Reduce Diabetes-Induced Testicular Damage in Rats? *Urology* 2010 Jul 12.
28. Meydan S, Kus I, Tas U, Ogeturk M, Sancakdar E, Dabak DO, Zarsarsız I, Sarsılmaz M. Effects of testosterone on orchietomy-induced oxidative damage in the rat hippocampus. *J Chem Neuroanat* 2010 Aug 7.
29. Mustafa O, Mehmet E. A 46, XX SRY - negative man with infertility, and co-existing with chronic autoimmune thyroiditis. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 413-5.
30. Ozbek E, Tasci AI, Ilbey YO, Simsek A, Somay A, Metin G. The effect of regular exercise on penile nitric oxide synthase expression in rats. *Int J Androl* 2010; 33: 623-8.
31. Ozturk H, Ozturk H, Gideroglu K, Terzi H, Bugdayci G. Montelukast protects against testes ischemia/reperfusion injury in rats. *Can Urol Assoc J* 2010; 4: 174-9.
32. Rathfisch G, Dikencik BK, Kizilkaya Beji N, Comert N, Tekirdag AI, Kadioglu A. Effects of perineal trauma on postpartum sexual function. *J Adv Nurs* 2010 Aug 23.
33. Reşorlu B, Kara C, Sahin E, Unsal A. The significance of age on success of surgery for patients with varicocele. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 351-6.
34. Sagnak L, Ersoy H, Ozok U, Eraslan A, Yazarbas K, Goktug G, Tukun A. The significance of Y chromosome microdeletion analysis in subfertile men with clinical varicocele. *Arch Med Sci* 2010; 6: 3: 382-387.
35. Soner BC, Murat N, Demir O, Guven H, Esen A, Gidener S. Evaluation of vascular smooth muscle and corpus cavernosum on hypercholesterolemia. Is resveratrol promising on erectile dysfunction? *Int J Impot Res* 2010; 22: 227-33.
36. Sönmez NC, Kiremit MC, Güney S, Arisan S, Akça O, Dalkılıç A. Sexual dysfunction in type III chronic prostatitis (CP) and chronic pelvic pain syndrome (CPPS) observed in Turkish patients. *Int Urol Nephrol* 2010 Aug 1.
37. Taneli F, Ersoy B, Ozhan B, Calkın M, Yılmaz O, Dinç G, Genç A, Taneli C. The effect of obesity on testicular function by insulin-like factor 3, inhibin B, and leptin concentrations in obese adolescents according to pubertal stages. *Clin Biochem* 2010 Aug 14.
38. Yaylali GF, Tekekoglu S, Akin F. Sexual dysfunction in obese and overweight women. *Int J Impot Res* 2010; 22: 220-6.
39. Yılmaz E, Esra Zeytinci I, Sarı S, Fatih Karababa I, Savaş Çilli A, Kucur R. [Investigation of Sexual Problems in Married People Living in the Center of Konya.] *Türk Psikiyatri Derg* 2010; 21: 126-134.
40. Yildiz N, Gokkaya NK, Koseoglu F, Gokkaya S, Comert D. Efficacies of papaverine and sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in early-stage paraplegic men. *Int J Rehabil Res* 2010 Aug 7.

18 Eylül 2010 Arezzo, İtalya	1 st International Conference on Failed Hypospadias Repair	www.failedhypospadias.com/registration.aspx
29 Eylül-1 Ekim 2010 Atina, Yunanistan	6 th European Congress of Andrology	www.andro.gr
1-2 Ekim 2010 İstanbul, Türkiye	EAU 6th South Eastern European Meeting (SEEM)	seem2010.uroweb.org
1-2 Ekim 2010 Trieste, İtalya	2 nd Joint Meeting of the EAU Section of Genito-Urinary Surgeons (ESGURS) and the EAU Section of Andrological Urology (ESAU)	esgursesau.uroweb.org
8-9 Ekim 2010 Treviso, İtalya	Female and male surgery in human reproductive medicine	www.eshre.org
10-13 Ekim 2010 Moskova, Rusya	5 th 2010 World Congress of the World Association of Reproductive Medicine (WARM)	www.warm2010.ru
28-30 Ekim 2010 Nice, Fransa	7 th World Congress on Men's Health and Gender (WCMH) Men's Health: How to overcome the challenges?!	www.wcmh.info
8-12 Kasım 2010 Valencia, İspanya	Update on pluripotent stem cells (hESC and iPS) and hands-on course on "Derivation and culture of pluripotent stem cells"	www.eshre.org
14-17 Kasım 2010 Malaga, İspanya	the 13 th Congress of the European Society for Sexual Medicine	www.essm-congress.org
18-22 Mart 2011 Viyana, Avusturya	26 th Annual EAU Congress	www.eauvienna2011.org

Sperm savaşları

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi



Newcastle Üniversitesi'nden Profesör Tom Kirkwood (2010) bir söyleşide “-Bizler biyolojik bir mucizeyiz.” dediğinde çok haklıydı. Çünkü gerçekten de üç milyar yıldır süren kesintisiz bir hücre bölünme zincirinin ürünüyüz. Bunu sağlayan ise üreme hücrelerimizdir. Üreme hücreleri vücudun temel kök hücreleridir. İşte bu sayede nesilden nesile taşınan gametlerimiz yaşlanmadan kalmayı başara bildiler. Oysa yaşlanan soma hücrelerimizdir, yani gövde hücrelerimiz. Zaten insan vücudunu iki çeşit hücre oluşturur: beyin, böbrek ya da deri gibi organları yapan soma hücreleri ve üreme hücreleri. Yaşlanma somanın bir özelliği olup, zamanı gelince kullanılıp, atılır. Sperm ve oosit ise birbirlerine yardım ederek, yaşlılık daha kapıyı çalmadan kendilerini yenilerler, yani ölüme fırsat bırakmazlar.

Gametlerimizin becerileri sadece bunlarla sınırlı değildir. Çünkü deniz şakayığı ya da su polipleri de ölümsüz gibidirler. Onlardan keseceğimiz bir parçayı suya bıraksak, büyür ve yeni bir polip veya şakayık olur. Bu canlıların vücut hücrelerinin tamamı kökseldir, yani diğer bir ifadeyle gamet! Biz de tamamen köksel hücre evresinde kalabilirdik. Neye benzeyeceğimizi hemen tahmin edebilirsiniz; her birimizin geçirdiği embriyomuzun 8 hücreli blastomer evresine! (Şekil 1). Eğer böyle olsaydı, bugün hala bölünerek çoğalan, birbirinin kopyası organizma-

lar olurduk. Yeryüzüne çakılı yaşardık. İyi de, ne zamana kadar yaşardık? Kozmolojik olayların günün birinde dünyamızın sonunu getireceği artık iyice anlaşıldı. Örneğin büyük yıldızların yakıtları bittiği zaman sönerlerken yaydıkları gamma ışını patlamaları, dünyamızın sonu olabilecek kompo teorileri arasında küresel ısınma faciasının en başta gelen nedenlerinden biri olarak gösterilmekte (2). Gerçekten de Karina Takımyıldızı'nda 15 Eylül 2008 yılında gözlemlenen böyle bir patlama, bildiğimiz ışıktan neredeyse 5 milyar kat fazla enerjiyi üzerimize yollamıştır (3). Ama hiç endişe etmeyelim, çünkü Mars-500 projesi kapsamında 18 kişilik ekip, Mars'ta koloni kurmak için hazırlıklara çoktan başladılar. Projenin simülasyon çalışması Moskova'da gerçekleşecek ve eğer ekip dayanıklılığını kanıtlayabilirse, hemen arkasından 520 gün sürecek seyahat için yola çıkacaklar (4). Bizler için olmasa da, torunlarımız için belki taze bir yaşam alanı oluşturacaklar. İşte, su polipleri gibi bir yaşamla, bu türden facialardan kaçabileceğimiz projeleri gerçekleştirmemiz hiçbir zaman mümkün olamazdı. Ama 3,5 milyar yıl içinde köksel özelliklere sahip gametlerimiz öyle bir soma geliştirdi ki, bu becerikli bedenler sayesinde yaşam tohumları dünyadan sonra da



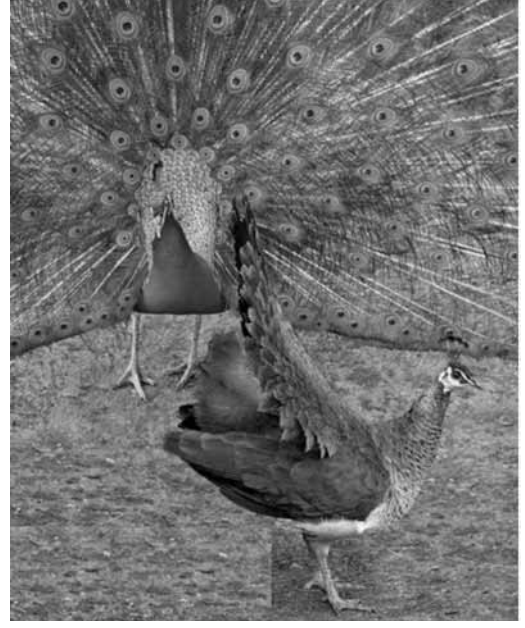
Şekil 1: Spermimiz somayı (gövde) geliştirmemiş olsaydı, şekildeki gibi bölünerek çoğalan, ölümsüz, yaşlanma nedir bilmeyen organizmalar olacaktık. Ama hiçbir çare üretemeyeceğimiz için, dünyanın başına gelebilecek her türlü felaketten de payımıza düşeni alacaktık (1).

uzak gezegenlerde varlıklarını sürdürebilecekler. Bunun başarabilmek için gametlerimiz son derece titiz ve tutarlı seçimler yaparak, içinde barındıkları somayı yani gövdeyi geliştirdiler. Neticede, hem çevreye en uyumlu ve duyarlı, hem de doğaya dost çok sayıda geni bünyesinde biriktirdi. Bu sayede artık düşünmek ve icat etmek için bey-nimiz, antijenlerden korunmak için immün sistemimiz ve hareket etmek için de kaslarımız var. Kirkwood gametlerin bilgi depolarının genler olduğuna dikkat çekerek, bir genin başarısını, her şeyden önce, gelecek nesillerde kendisini daha fazla kopyalayacak bir vücut oluşumuna katkısıyla ölçer. Biyoloji dilinde bunun anlamı üreme başarısıdır. Yani gamet bir yandan çoğalarak hayatta kalacak bir yandan da çevresel tehditlerden kendisini koruyabilecek faydalı bilgileri genomunda biriktirebilecek. Sonuç ortada: Mars-500 projesi!

Geleceğimizin teminatı olan üreme başarısının sırrı, spermilerin kendi aralarında yaptıkları mücadeleden galip çıkabilmeleridir. Her neslin galipleri de kendi aralarında yarışır ve böylelikle nesiller süresince en galip süper spermeler ortaya çıkar. İşte Mars-500 projesi, böyle süper spermelerin bir eseridir. Bu mücadele gerçek anlamda bir meydan savaşıdır. Savaşın tarafları rakip erkeklerin spermeleri; ganimeti ise, genetik mirasını emanet edeceği yumurtadır. Şunu da hemen itiraf etmemiz gerekir ki, eğer yumurtanın böyle bir seçim kaprisi olmasaydı belki spermeler arasında rekabette olmayacak ve neticede geriye deniz şakayıkları ya da su polipleri ile tavra oynayan atıl bir popülasyon kalacaktı. Şimdi gelin, bizi Mars'a taşıyacak olan kahraman spermelerin seçiminde nasıl bir savaşın verildiğini, birlikte görelim.

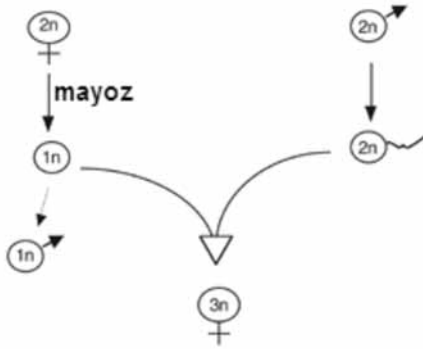
Hem süslü hem de güçlü erkekler

Doğa her zaman en iyisini yapmaya yönelmiştir. 3 milyar yıl önce yeryüzünde sadece tek tip bakteriler yaşarken, şimdi etrafımızda rengârenk bir tabiat görüyoruz. Hiç kuşkusuz tabiatın renklenmesi, doğanın "...ben şu tabiatı renklendireyim!" şeklinde bilinçli bir gayretiyle gerçekleşmedi. Çeşitlenmenin sebebi, değişen çevre şartlarına uyumdan kaynaklanmıştır. Angelina Jolie ya da Kevin Costner doğanın bencil bir seçimi olmayıp, tamamen doğal seçilimin eserleridir. Bir hayvanat bahçesine girdiğinde, zebraların ya da tavus kuşlarının Angelina Jolie'nin peşinden koştuklarına kimse şahit olmamıştır.



Oysa aynı tavus kuşu, pırl pırl parlayan kuyruğunu yelpaze gibi ihtişamla açan kendi cinsinden erkek eşinin peşinden, can havliyle koşar. Çünkü tavus kuşlarının spermeleri insan yumurtası ile birleşemez. Ne demişler; "Davul dengi dengine çalar". Gerçekten de gametlerinin membranlarındaki proteinler, böyle bir birleşmeye uygun değildir. Proteinleri kodlayan mekanizma genlerde bulunduğuna göre, tavus kuşlarının bize göre böyle "zevksiz" bir tercih yapmalarından da genlerini sorumlu tutmamız gerekir. Oysa yandaki resme bakarsanız, bizim çapkın tavus kuşumuz, halinden pek de memnun görünmekte (5). Demek ki genlerin istenci "görece" bir güzellik değil, "faydalı" bir fenotip olmalı. Bu fayda ise çevre şartlarına daha dayanıklı bir seçim yapma dürtüsünden doğmakta. Ancak bu şekilde ileriki nesillerde genler varlıklarını devam ettirebileceklerdir. Genler için içinde bulundukları beden tavus kuşu olmuş ya da Angeline Jolie, hiç fark etmez. Önemli olan, varlığını sürdürebilmesidir. Hatta sadece varlığını sürdürmek değil, daha sağlıklı bir yapıya kavuşması da ana hedeflerindendir. İşte, varlıklarını en iyi biçimde sürdürebilmek için genler, eşeyli üremeyi keşfettiler. Gerçekten de eşeyli üremenin; hasar görmüş DNA'larının onarılması, mutasyonla bozunmanın önlenmesi, değişen çevreye uyum gibi çok sayıda getirisi vardır.

Ergenlik dönemine ulaşan her canlı, mutlaka karşı cinsine ilgi duyar. Bunun nedeni genlerini ileriki nesillere aktarma dürtüsüdür. Genler gerçekten de bu kadar bencil midirler? Hem de nasıl! Bunun en güzel örneğini bir yaban arısı türü olan *Nasonia vitripennis*'te bulabili-



Şekil 2: Sperminiz somayı (gövde) geliştirmemiş olsaydı, şekildeki gibi bölünerek çoğalan, ölümsüz, yaşlanma nedir bilmeyen organizmalar olacaktık. Ama hiçbir çare üretemeyeceğimiz için, dünyanın başına gelebilecek her türlü felaketten de payımıza düşeni alacaktık (1).

riz (Şekil 2). Sanki bu arının tek görevi, hücrelerinde bulunan ve psr (babasal eşey oranı) adı verilen bir kromozom parçasını ileriki nesillere taşımaktır. Nükleik asit parçası dediğimiz bu moleküller bu işi çok ilginç bir kurnazlıkla becerirler: Psr daima sperm ile kalıtılır. Bunu anlamış olan yumurta da soyunu sürdürebilmek için daha sperm içine girer girmez, erkeğe ait tüm kromozomları parçalar. Dolayısıyla döllen her yumurta artık dişidir. Tam bir feminizan davranış örneği. Gelgelelim, sperm buna pabuç bırakmaz ve mayoz geçirirken yukarıda bahsettiğimiz psr ögesini harekete geçirir ve dişi yumurtayı olduğu gibi erkeğe çevirir. Artık haploid yumurtalar erkektir. Taa ki yeni bir spermi ayartıp içine çekip, onu yok edene kadar (Futuyma 2008). Diploid dişi ve haploid erkek arasında kıyasıya bir savaş sürüp gider. Ama doğanın işine bakın ki, 2007’de Amerika’dan Prof. Beukeboom (2007) ve arkadaşları, haploid de olsa dişiliğini kaptırmayan bir *Nasonia* suşu ortaya çıkardılar. Görünen o ki, kılıbıklık devam ederse günün birinde dişi bencilliği, gen bencilli-

ğine bile üstün gelecek!

Her ne kadar *Nasonia* bir kural olmasa da, bir erkeğin genlerini ileriki nesillerde yaşatabilmesi için sadece kendi türünden olan bir dişinin yumurtasına ihtiyacı vardır. Çünkü diğer türlerin yumurtası yabancı spermelerini kabul etmez. Dolayısıyla tavus kuşumuzun Angeline Jolie’nin peşinden koşması sadece vakit kaybı olur. Ancak burada çok önemli bir nokta var: Sadece dişinin peşinden koşması yetmez. Çünkü dişi ancak tek bir erkeği kabul edebilir. Erkeğin çok sayıda aday arasından seçilebilmesi için de kendini dişisine beğendirmesi gerekir. Eşeyssel üremenin temelinde de bu dürtü yatar: “Dişilere erişmek için erkeğin diğer erkekleri elimine etmesi ve dişinin de kendisini tercih etmesi.” Buna “Seksüel Seçilim” adı verilmiştir. Dişiler hangi özellikleri tercih ederlerse, o özellikleri taşıyan erkeklerle çiftleşecek ve böylelikle doğacak yavrular da erkeğin özelliklerini taşımış olacaklardır. Bir anda toplumda o özelliklerdeki erkek sayısı artacaktır. Diğerleri ise zamanla kaybolup, gider. Diyelim dişiler boyu 2 metre olan erkekleri tercih ederlerse, zamanla yavruların boyları da 2 metre civarına erişecek ve toplum 2 metre boyunda erkeklerle dolacaktır. Ya da sadece doktor olan erkekler tercih edilirse, zamanla her erkek doktor olacaktır. Dolayısıyla sadece uzun boylu olmak ya da doktor olmak yetmez, dişilerin yavru yapmak için bunları tercih etme-



Şekil 3: Üstte, gösterişli boynuzlarıyla bir erkek kızıl geyik, aşağıda ise onu izleyen dişi görülmekte (7).

leri de şarttır. İşte bu şekilde toplumun özellikleri zamanla değişebilir. Ne iyi ki, soyunu sürdürebilmesi için erkeklerin illa ki dişisine kur yapması, kendini beğendirmek için çabalaması tek seçenek değil. Eşlerin birbirini seçmeleri sadece erkeğin kur yapması ya da dişinin keyfiyle olmaz, başka faktörler de söz konusudur. Şimdi bunlara göz atalım.

Süslenip püslenen, takıp takıştıran bir dişi ne kadar gizlemeye çalışırsa çalışsın, neticede yavrusuna bakabilecek erkeği aramaktadır. Ne yaşayacağı cinsel fanteziler ne de tek taşlı yüzüğün maddi değeri onun için önemlidir. Tek tercih kriterleri; hem gebelik süresince kendisini koruyabilecek hem de doğduktan sonra yavrusunu gözetecek, ona besin sağlayabilecek erkek olmasıdır. Dolayısıyla iri ve güçlü erkekler listenin başını çekerler. Günümüzde vücut geliştirme merkezlerine giden erkek sayısındaki artış, erkeklerin dişilerin bu yöndeki tercihlerini anlamış olmalarının bir neticesidir. Pahalı elbiseler giyilmesi, son model araba alma uğraşları veya omuzları geniş gösterecek şekilde ceketin omuza atılarak giyilmesi, kavgada etkili bir silah olarak kullanılacak sivri uçlu ayakkabılar hep dişiye gücünü ispat etme dürtüsünden kaynaklanır. Hayvanlar arasında parlak renk taşıyan erkekler ya da kendini olduğundan daha büyük gösteren süsler taşıyan erkekler istisnasız tercih edilmişlerdir. Örneğin Kızıl geyiğin (*cervis elaphus*) boynuzları ve Tropikal Asya domuzu Babirusa'nın olağanüstü köpek dişleri, hep böyle bir tercihin yıllar içinde geliştirdiği zorlamaların eseridir (Şekil 3,4). Kızıl-kanatlı Karataavuk (*Agelaius phoeniceus*) erkekleri parlak kırmızı omuz tüylerini göstererek ya da daha içten şarkı söyleyerek dişisinin karşısına çıkar ve "...beni seç, çünkü ben seni ve doğacak yavrumuzu hem düşmanlardan korur hem de daha çok besin bulurum." der. Çünkü bu kuşların omuz renkleri ve şarkıları ne kadar gösterişli ise, sürüye yaklaşacak diğer erkekleri uzaklaştırma güçleri de o kadar fazla demektir. Tam bir dişinin isteyeceği özellikler! Deneyisel olarak bu tavukların sesleri engellendiğinde, diğer erkeklerin hiç vakit kaybetmeden dişiye yaklaştığı görülür. Tam bu sırada teypten bir tavuk şarkısı yayınlanırsa, işgalciler derhal kaçarlar. Teyp sesi yerine, omuzları kırmızıya boyanmış yapma hayvanlar konulduğunda da işgalciler kaçmaktadır. Hatta kırmızı boya ne kadar genişse, korkutucu etki de o derece artmıştır. Bunu bilen Behlül de, Bihter'i cezp etmek için vücut geliştirmeye devam etmiş, omuzlarını ortaya çıkaracak tişörtler giy-



Şekil 4: Babirusa olarak bilinen Geyik Domuzu; Endonezya adalarında yaşar ve erkeklerinin köpekdişleri 30 cm uzunluğunda güçlü savunma dişlerine dönüşmüştür. Erkekler çiftleşme zamanı geldiğinde aynen kangurular gibi boks yaparak dişiye kur gösterisinde bulunurlar. 120-150 gün sonraysa, tek yumruk almamış olan bencil genleri yeni yuvasında gülümsemeye başlar (8,9).

miş ve gösterişli bir araba edinmiştir. Behlül'ün biyolojik benzeri Meksika Çütresi (*Carpodacus mexicanus*) denilen bir kuş türü olabilir. Bunların erkeklerinin rengi turuncudan parlak kırmızıya kadar değişir. Ama parlak renkli olanları yuvadaki yavrulara daha sık besin taşırlar. İşte bu nedenle de dişiler parlak renkli olanları tercih ederler. Aynen iyi bir işi ve gösterişli mal varlığı olan sağlıklı görünümlü erkeklerin tercih edilmesi gibi (Futuyma 2008).

Çatışma başlıyor!

Vurgulamak istediğimiz konu; ergenliğe girip de sıra eş seçimine geldiğinde, kara-kaş kara-göz ya da selvi boy gibi değerlerin aslında geçici birer sinyal oldukları, bir süre sonra yerlerini bambaşka bir çatışmaya bırakacaklarıdır: Eşler arası çatışma! Keşke bunu ergenlik arifesinde olan çocuklarımıza anlatabilsek! Çünkü son zamanlarda basında çıkan haberlerde de evliliğin üçüncü yılından itibaren romantik duyguların yerini çatışmalara bırakabileceği konusunda ciddi uyarılar yapılmakta. Psikologlar buna dayanarak 3 yıllık evlilik kontratından bile söz etmekte (10,11). Eğer bu gerçeği iyi kavrayabilirsek, yaşam felsefemizde de köklü değişiklikler yapabilmemiz mümkün

olabilecektir. Yani sorun, yediğimiz, içtiğimiz ya da kazandıklarımız değil, nükleik asitlerimizi ileriki nesillere taşıyacak olan çocuklarımızın yetiştirilmesini eşimize nasıl yükleriz stratejileri geliştirmemizdir.

Scripps Araştırma Enstitüsü profesörü William Hasetline'nin de (2010) açık şekilde ifade ettiği gibi; "DNA'mız canlı bir fosildir. Hepimizin içinde taşıdığı DNA, dönüşüp değişerek yaklaşık 4 milyar yıldır varolan bir metin. DNA ölümsüz bir moleküldür, kesintiye uğramaksızın hep varolmuştur." Bunun da sırrı çoğalma ve yavruyu idame ettirebilme kabiliyetinde yatar. İlk bakışta son derece gaddar bir yaşam mücadelesi gibi görünmekle birlikte, bugünkü varlığımızı atalarımızın böyle stratejilerdeki başarılarına borçlu olduğumuzu anladığımızda, durum değişir. Kural şudur: Erkek ya da kadın, herhangi birisi çocuğun bakımını üstlendi mi, diğer eş bu fırsatı derhal değerlendirme dürtülerini sergilemeye başlar. İyi de, bu fırsatlar nedir?

Fırsatların neler olduğuna geçmeden önce, savaşın türüne bakmakta fayda var. Eşler arasındaki, yani erkek ile dişi arasındaki mücadele iki şekilde sürer: i) Ebeveynlerin karşılıklı paslaşmalarıyla ve ii) Sperm-oosit arasında. Önce bireylerin karşılıklı davranışlarıyla nasıl bir seçim stratejisi sahnelenmekte, inceleyelim.

Dişi ya da erkeğin yaşamdaki gerçek başarısı ne sınavlarda aldıkları yüksek notlar ne de maddi birikimleridir; sadece yaşayabilen yavruların üretilmesidir (Futuyma 2008). Gerçekten de aile içi ilişkiler potansiyel çatışmalar içerir. Ama bu çatışmaları kötü olarak düşünmemek gerek, çünkü gerek davranışsal gerekse fiziksel çeşitlenmelerin kaynağı da işte bu ana-baba arasındaki çatışma ve işbirliği arasındaki dengedir. Dengenin hedefi ise; yavrudur.

Ana ve babanın herhangi birinin ya da ikisinin birden yavruyla ilgilenmesinin nasıl sonuçlar doğuracağını diğer hayvan türlerini inceleyerek anlayabiliriz. Çünkü bu ilişkiler hayvanlar arasında tüm çıplaklığıyla sergilenmekte. İnsan ise bilinci ve kıvrak zekâsı sayesinde çoğu dürtüsünü gizleyebilmiştir. Bunu da bilerek değil, bilinçaltındaki dürtüleri ile yapmıştır. Aslında bilinçaltında yatan gerçek etkenler eş sayıları ve eşler arasındaki bağıdır.

Her türde eşler öncelikle yumurtalarını avcılardan koruyarak ve doğumdan sonra da yavruya bakarak, yavrularının yaşam şanslarını dolayısıyla da kendi başarılarını artırmayı hedeflerler. Oysa yavru bakımı oldukça mali-



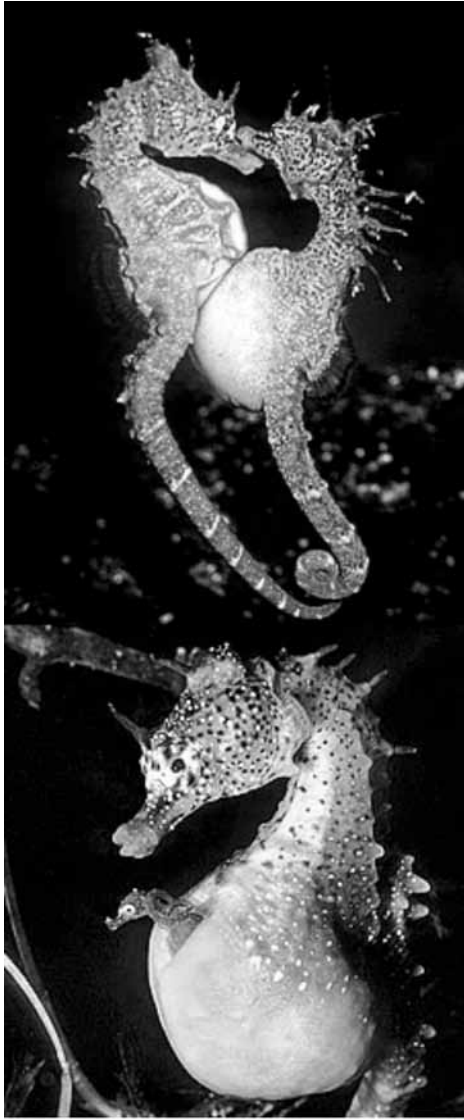
Şekil 5: ???!.. (12).

yetli bir iştir. Riski de vardır. Eğer dişi yavrusuna bakmaz ise, enerjisini de bu yönde harcamamış olur ve böylelikle biriktirdiği enerjisi ile daha fazla yumurta yapabilir. Erkek ise yavru bakımından kaçarak biriktirdiği enerjisini, başka eşlerle çiftleşerek daha fazla yavru yapma yönünde kullanabilir. Yani ister erkek olsun ister dişi, enerji ve zamanlarını yavruya bakarak harcamayacaklarına, üreme başarılarını artırmaya kullanabilirler. Seksüel Biyoloji konusunda uzman olan Robin Baker (2007) bu konuda "...Bazı şeyler hiçbir zaman değişmez. Erkek kastre edilse, beyin ameliyatı geçirse ya da hormon tedavisi görse bile, koşulların elverdiği kadar fazla kadınla ilişkiye girmekten ve olabildiğince çok torun sahibi olmaktan vazgeçmeyecektir. Kadın da içinde bulunduğu koşullarda en iyi genleri almakta ve verebileceği desteğin en fazlasını vermekte duraksamayacaktır." der. Bakınız şekil 5!..

Birçok kuş ve memeli türünde yavrulara dişiler bakar, erkekler bakmaz. Böyle canlılarda erkekler birden fazla dişiyle eşleşebilirler (poligini). Bazı balık ve kurbağalarda ve bir-iki kuş türünde ise sadece erkekler yumurtaları bekler ve yavrulara bakarlar, dolayısıyla da dişileri farklı erkeklerle çiftleşip yavru doğurabilirler (poliandri). Dong beetle (pislik böcekleri)'nde, kuş türlerinin çoğunda ve bazı memelilerde de dişi ve erkek "sosyal tekeşlilik" adı verilen bir bağ kurmuşlardır ve yavrularına birlikte bakarlar. Ama hayvanlarda bu tür ilişki hiç de masumane değildir

çünkü eş-dışı çiftleşmeler sık görülür. Yani gerçekte cinsel açıdan tek eşli değildirler. Memelilerin bir uzantısı olarak insanlar da görünürde sosyal tekeşli olmalarına rağmen doğanın kuralına uyarak eş-dışı çiftleşme dürtüsü taşırlar. Fırsat bulunca da bunu gerçekleştirmekten kaçınmazlar. Ama bunun üreme başarıları üzerine getireceği risklerini göz önüne alarak değişik stratejiler geliştirmişlerdir. Eş-dışı çiftleşme dürtülerini de sanal fanteziler ya da flört edinmek şeklinde yönlendirmişlerdir. Yönlendiremeyip, biyolojik itkilerine yenik düşenleri ise ya evde merdane ya da mahkemede yasalar beklemektedir!

Erkek ve dişiden her biri, var olan yavrularına bakma ya da daha fazla yavru yapma seçeneklerinin bir kombi-



Şekil 6: Denizatlarında dişiler yumurtalarını erkeğin karnında bulunan kesesine bırakırlar (üstte). Erkek ise kazaklık örneği göstererek yavru bakımını sonuna kadar üstlenir ve zamanı gelince doğumunu da gerçekleştirir (altta) (13).

nasyonu başarılarını artırır. Eğer her iki eş de yavruya bakma yoluna girmişlerse, her eş bakım yükünü ne ölçüde diğer eşe yüklerse, o kadar karlı çıkacaktır. Burada tek ölçüt, diğer eşinin yavruya yeterli bakımı gösteremeyip, yavrunun ölmesiyle ortaya çıkacak başarı kaybıdır. Bakımın üzerine kaldığı o “talihli!” eşin gayreti yavrunun sağ kalımını, iki eşin bakımına göre azaltmıyorsa, doğa terk eden eşin yanındadır. Çünkü onun da yavru bakımına katılması boşuna maliyet getirecektir. Ve doğa der ki “...tamam, sen yuvayı terk edebilirsin, yavrun garantide, sen git genlerini diğer yavrular yaparak yaymaya devam et.” İşte böylelikle, eşler arasında hangisinin aile bağına ihanet edeceği, hangisinin yumurtalara ya da yavrulara bakacağı konusunda bir çatışma başlar. Doğanın bu çatışmaya getirdiği çözüm, türün biyolojik özelliklerine göre değişir. Örneğin balık ve kurbağalarda yumurtaların beslenmesi gerekmez. Suyu bırakılırlar ve kendiliğinden gelişirler. Bunlarda yumurtaların sadece korunmaları yeter. Dolayısıyla erkekler bu işi gayet güzel yapabilirler. Erkek, çok sayıda dişiden edindiği yumurtaları tek bir yuvada toplar ve onları koruyarak, doğaya çok sayıda yavru kazandırmış olur, çünkü bu yumurtaların beslenmeleri için bir dişiye ihtiyaçları yoktur. Dişi de boşu boşuna yavruların başında beklemeyip, başka erkeklerden yavru yapmaya gider. Denizatlarında (*Hippocampus breviceps*) erkeklerin yavruları keselerinde taşımaları buna güzel bir örnektir (Şekil 6). Diğer yandan kuşlar ve memelilerde yavru beslenmesi dişiye bağımlıdır. Dişinin bu görevini erkeğin üstlenip, yavruları besleyeceğim diye çırpınması, dişinin tek başına beslenme işini üstlenmesinden daha maliyetlidir. Bu nedenle de erkek enerjisini tek bir aile yetiştirmek için harcayacağı yerde birçok yeni eşleşme yaparak değerlendirir. Yani bunlarda erkeğin yavru bakımını üstlenmesi büyük maliyet getireceğinden doğa erkeği yuvayı terk etme yönünde zorlar. Aynen kızıl-boyunlu bir kanguru türünde (*Macropus rufogriseus*) dişilerin yavrusunu keselerinde saklamaları gibi.

Bütün türlerde dişinin amacı, yumurtasının daha üretken ve güçlü erkekler tarafından döllenmesidir. Böylece hem çok sayıda sağlıklı yavrulara sahip olabilecek hem de bu yavruların bakımında erkekten daha efektif faydalanabilecektir. Yaşamın temel kuralı istisnasız budur. Taktik hep aynı: Önce yukarıda anlattığımız stratejilerle erkeğini belirler. En uygun erkek ise, adayların aralarında yaptıkları rekabeti kazananlardır. Ama bu seçim üreme başarısını

optimalize etmede tek başına yeterli olmayabilir. Yani bir dereceye kadar sübjektif kalır. Kim bilir, belki erkek dişiye aldatmaktadır. Ya da çok başarılı bir savaşı olabilir, ama hipogonad olup, üreme başarısı hiç de fazla değildir. İşte, üreme başarısını garanti altına almak için dişiler, genital kanalları içerisinde spermleri birbirleriyle savaşarak, en iyi spermi seçmeye çalışırlar. Dişinin böyle bir 'kurnazlık' yapacağını bilen erkekler de, kendi spermlerinin yarışı kazanması için değişik stratejiler geliştirmişlerdir. Üreme başarısına yönelik dişi-erkek savaşının diğer cephesi, işte bu şekilde dişi genital kanalı içerisinde gerçekleşir. Bu gün farkında olmadan edindiğimiz cinsel alışkanlıklarımızın temelinde, bilinçaltımızda yatan bu stratejilerin dürtüleri bulunmaktadır. Erkeğin üreteceği sperm sayısı ya da eşyle ilişki sıklıkları hep bu plan çerçevesinde gerçekleşir de bizim haberimiz bile olmaz. Her ne kadar sadık eşlere sahip olsak da, dile getirmediğimiz bilinçaltımızdaki bu şüphe daima bizi uyanık tutar. Hiç kuşkusuz bunu bilerek ayarlamayız ama şimdiki biyolojik sistemimiz böyle bir olasılığa karşı tedbir olarak gelişmiştir.

Cinsel zevk değil, SSYS: Sperm Seçme ve Yerleştirme Sınavı!

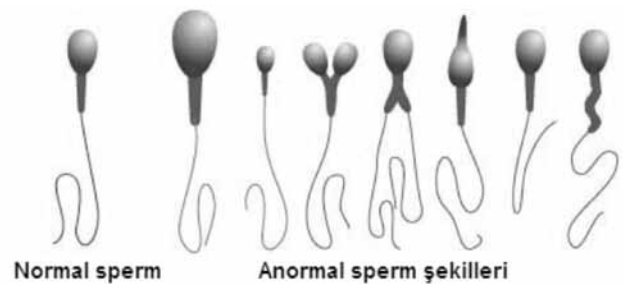
Gelinlik giyip, nikâh memuru karşısına geçmiş bir penguen görmeyiz. Çünkü bu sosyal ritüel insanlar tarafından sonradan geliştirilmiş bir uygulamadır. Tekeşlilik dayatması uygulamaya girmeden önce eş seçiminin rasgele yapıldığını tarih kitaplarında okuyoruz. Bu durumda bir erkeğin üreme başarısı çiftleşme yapıp yapmadığı değil, yumurtaları dölleyen kendi spermleri olup olmadığıdır. Öyle ya, belki dişi başka erkeklerden de sperm toplamış olabilir. Bunu kısıtlayan bir sosyal norm olmadığına göre, dişiler doğal olarak böyle bir serbestisiteye sahiptirler. Aslında günümüzde de bunu görmekteyiz. Örneğin DNA test sonuçları çocukların %15'inin, babası olduğu sanılan erkekten başka birinden olduğunu ortaya koymaktadır (Baker 2007). Tekeşli oldukları sanılan kuş türlerinde bile erkek kuşların yaklaşık %30'unun başka erkeklerin yavrularını yetiştirdikleri görülmüştür. Baker'a göre bu oranın insanlardan daha yüksek olması, erkek kuşların yavruların kendilerinden olup olmadığına insanlar kadar önem vermemelerinden kaynaklanır. Her ne olursa olsun, canlılar âleminde yavru bağlılığı nedeniyle çok eşli bir yaşam tarzı her zaman olagelmıştır. Dediğimiz gibi bunda amaç

salt zevk almak değil, en iyi gametlerin seçimidir. Çünkü yavruyu yapacak olan, bu seçilmiş gamettir.

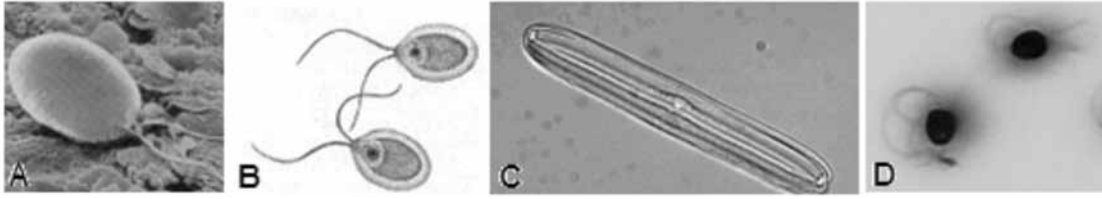
Bir hayvanda iç dölleme varsa ve dişi kısa bir süre içinde iki ya da daha fazla sayıda erkekle çiftleşmiş ise, o zaman erkeklerden gelen spermler yumurtaya doğru bir yarış içinde olacaklardır (Freeman 2009). Gerçekten de dişiler bir batında birden fazla erkeğin spermini taşıyan yumurta ya da yavrular oluşturabilirler. Sincaplar, ayılar, kuşlar kertenkeleler ve örümcekler gibi birçok hayvan türünde bunun gibi çok babalı kardeş yavru örneklerine rastlamaktayız. İnsanlarda da, babaları farklı ikizler bildirilmiştir. Artık erkekler arasındaki rekabet bedensel güç gösterilerinden çıkıp, spermlerin rekabetine dönüşmüştür. Dişi iki ya da daha fazla erkekle çiftleştiğinde, spermleri yumurtaya ulaşma yarışını kazanan erkeğin üreme başarısı daha yüksek olacaktır. Erkek bir kez üreme başarısını artıran faktörün sperm yarışının kazanılması olduğunu anladıktan sonra, bunu destekleyecek değişik adaptasyon mekanizmaları geliştirmiştir: Sperm sayısını artırmak, eşine bekçilik etmek, cinsel ilişki süresini uzatmak, servikal tıkaç oluşturmak, dişinin çekiciliğini azaltan feromonlar kullanmak gibi. Hiç şaşımayalım; bizler de bu stratejileri uygulamaktayız. Sperm sayısını artırmak için ilaç kullanıyoruz, eşimize bekçilik etmek için evleniyoruz ya da cinsel ilişki süresini uzatmak için Dapoxetin'in piyasaya çıkmasını bekliyoruz! Amaç yine aynı; bilinçaltımızda yerleşmiş olan üreme başarısını artırmaya yönelik dürtü.

Normal bir erkeğin ejakulatında 20-250 milyon spermatozoa görülür. Fertilizasyonu başarabilmesi için bunların %4'ünün normal morfolojiye sahip olması yeterlidir (Şekil 7). İyi de, geriye kalan bozuk şekilli %96'lık sperm popülasyonu ne olacak? Gerçekten de bozuk morfolojili spermler lüzumsuz hücreler midir? Sakın bu şekilsiz spermler, oyunun esas aktörleri olmasınlar?

Bizim anormal olarak nitelediğimiz çoğu sperm şekil-



Şekil 7: İnsanda normal ve anormal morfolojili spermatozoa (14).



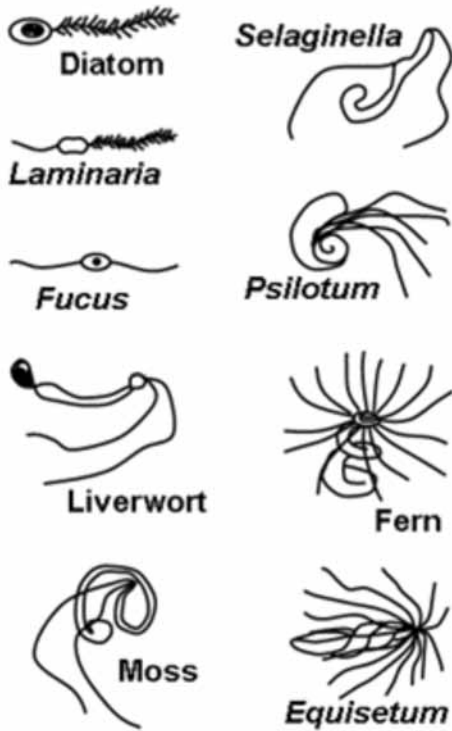
Şekil 8: İkel tek hücreli mikroorganizmalar olan protophyta'lerden algler (a,b), diatomlar (c) ve sporozoalar (d) bir bazen üç silia (pauciciliated) taşımakta olup, hareket etmesine yardımcı olur. Aynı kuyruk yapısını, daha sonra spermelerde de korunarak balıklar (d) crustacea (kabuklular), annelida (halkalı solucanlar) ya da vertebralılara kadar taşındığını görmekteyiz..

leri, aslında diğer türler için normal olarak kabul edilirler (Şekil 8,9,10). Çünkü sperm şekillerinin her türde ayrı bir önemi vardır, diğer bir ifadeyle 'türün korunması sperm şekil ve fonksiyonlarındaki ayrıcalıklar tarafından belirlenir.' Aslında bunun gerçekten de böyle olması beklenir, çünkü yapılan çalışmalar sperm şeklinin erkeğin genetik malzemesi tarafından belirlendiğini ortaya koymuştur (Grudzinakas 1995). Maymun türleri arasında bile sperm başı ve akrozomu önemli farklılıklar gösterir. Denizkestaneleri gibi bazı deniz canlılarında sperm başının yuvarlak olması normaldir. Kuyruklarında destek fibrilleri de bulunmaz. Bazı solucan türlerinin, Ichthyostega'dan kertenkelelere kadar uzanan dörtüyelilerin (tetrapodlar) ve bazı balıkların spermelerinde çift kuyruk bulunur. Kabuklu böcek türlerinin, akreplerin, kenele-

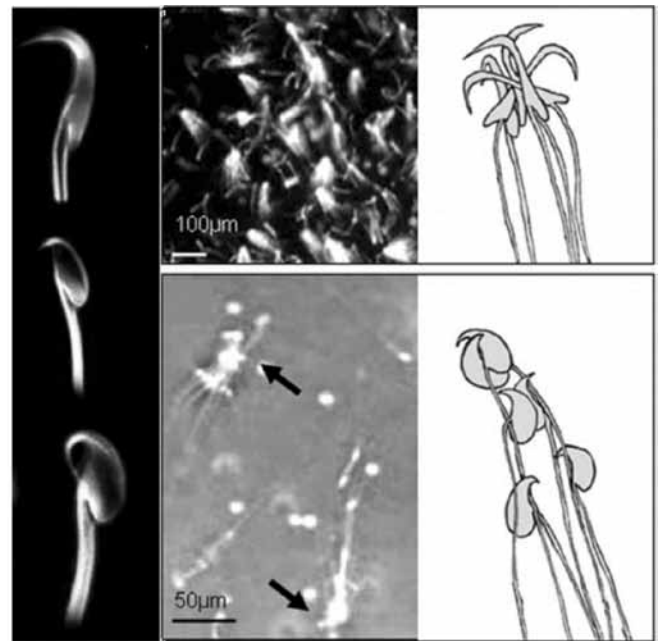
rin ve yengeçlerin spermelerinde ise hiç kuyruk bulunmaz. Denizlerde yaşayan omurgasız hayvanlarda parazit yaşam süren solucan benzeri Mesozoa'nın spermeleri ise somatik hücrelerden farklı değildir. Kısacası, insanda "kötü" olarak kabul ettiğimiz sperm şekilleri, daha ilkel organizmalarda son derece "yararlı" hücrelerdir. Memelilere kadar varlıklarını korudukları düşünülürse, yine de bir işe yarar olmalıdırlar. Acaba bu çeşit spermelerin, yani bozuk diye saymadığımız spermelerin, bizde ne faydası var ki, günümüze kadar korunmuşlardır?

Tıkayıcı Sperm Cephesi

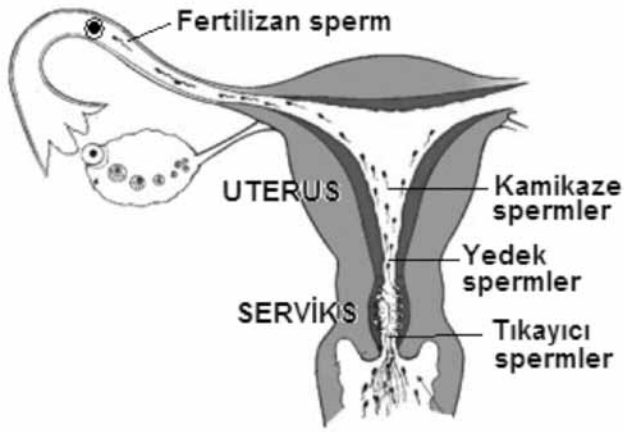
Robin Baker (2007), çift kuyruklu, kıvrık boyunlu, sitoplazmik fazlalık taşıyan, çift başlı ya da büyük başlı spermatozoanın kadın genital sistemine girdikten sonra servikal kanal içindeki nişlerde, yani yuvalarda tıkaç oluşturduklarını ve böylelikle de arkadan gelecek ikinci grup



Şekil 9: Bazı alglerde ve bitkilerde sperm yapıları. Oysa biz bu şekilleri insan ejakulatında gördüğümüzde patolojik kabul ediyoruz (15).



Şekil 10: Rat ve diğer kemirgenlerde normal kabul edilen sperm şekilleri. Başın çengel şekline dikkat ediniz (16).



Şekil 11: Spermi savaşı alanı (17).

sperm için bir engel yaptıklarını ileri sürer (Tıkayıcı sperm) (Şekil 11). Böyle bir tıkaçın, birden fazla erkekle ilişkiye giren poliandrik hayvan türlerinde, ilk erkeğin babalık hakkını korumaya yönelik olduğu düşünülür. Tekeşli yaşam biçimini seçmiş olan bizlerde bir servikal tıkaç oluşturma işlevinin ne oranda gerekli olduğu tartışılır. Ama İngiltere’de yapılan bir araştırmada, her yirmi beş kişiden birinde, annenin iki erkeğin birden spermelerini genital kanalına aldığını ve bunlardan birinin servikal tıkaç tarafından bertaraf edilerek, diğerinin babalık savaşını kazandığını ortaya çıkarmıştır. Diğer bir ifadeyle kadın, bir sperm savaşı başlatmış ve böylelikle güçlü olanı seçerek çocuğunun da babası gibi galip spermelere sahip, üretken bir birey olmasını sağlayabilmiştir. Doğa’nın ne kadar da kurnaz bir seçiciliğe sahip olduğuna hayran olmamak mümkün değil! Ancak hemen belirtmekte fayda var; düşman spermelere karşı girişilen savaşta sadece tıkayıcı sperm görevli değildirler. Sperm savaşlarının diğer ordularına daha sonra geleceğiz.

Ejakulatta bulunan yaklaşık 300 milyon sperm yarı ilişkiyi takiben geri akıntıyla dışarı atılır. 1 milyonu, daha sonraki günlerde yumurtaya ulaşmak üzere servikal kanalda depolanır ve 5 gün içinde sürekli tüplere taşınarak, yumurtayı dölleme şansını devam ettirirler. En fazla 20 bin tanesi yumurtaya ulaşabilecektir. Geri kalan tüm sperm ise servikal kanallarda birikerek, ‘tıkaç’ vazifesi görürler. İşin doğrusu, bizim bozuk diyerek adam yerine koymadığımız sperm aslında soyumuzu sürdürecektir olan “esas sperm” seçiminde son derece elzem bir rol üstlenmiş olmaktadır.

Servikal kanalları tıkamak için kadının 3 kaynağı vardır:

i) kan, doku ve mens artıkları; ii) lökositler; ve iii) bozuk şekilli sperm. Bunlar sayesinde birkaç gün (genelde 3 gün) servikal kanal başka sperm tüplere ulaşmasını önleyebilir. Daha sonra mukus salgısının akışı hızlanarak tıkayıcı hücreleri ve dokuları vajenden dışarı atar. Tıkayıcı hücreler daha fazla ileri gitmezler ve zamanı gelince fagositöz özelliğine sahip lökositler tarafından ortamdaki uzaklaştırılırlar. Vücut, servikal tıkaçın gebeliğe mani olacağını bildiği için, ovulasyon dönemlerinde servikal akıntısını artırarak, kanalları açık tutmaya çalışır. İşte, tıkayıcı özelliğe sahip bozuk morfolojili sperm, sperm savaşında en stratejik cephede mücadele veren muhafızlardır. Şimdi işin çarpıcı noktasına gelelim.

Eşinin sadakatinden şüphelenen bir erkek eğer kendi biyolojik yavrusunu doğurtmak istiyorsa, servikal tıkaçları sürekli güçlendirmek zorundadır. Bu nedenle de 3 gün aralıklarla gireceği ilişkilerle bunu sağlayabilir ve kendini emniyette hissedebilir. Çünkü üç gün içinde eşinin servikal tıkaçı, diğer erkeklerin spermelerini içeri kabul etmez. Ama bu tıkaçın gücü, içindeki sperm sayısına bağlıdır. Ne demiştik: “Spermi fazla ve güçlü olan erkeklerin yavruları da üretken olacağından, bir dişi böyle erkeklerin spermelerini toplamak ister.” Bu erkekleri seçmenin en kolay yolu da, servikal tıkaç cephesinde bir sperm savaşı düzenlemek olabilir. Peş peşe iki erkekle ilişkiye giren dişi, ya tıkayıcı kuvvetli olan erkekten ya da tıkaçtan daha fazla sayıda sperm aşılardan erkekten yavru yapacaktır. Dişi için önemli olan yavrusunun güçlü olması olduğundan, hangi erkeğin spermeleri servikal kanal cephesinde kapışır ve güçlü olan savaşı kazanıp, yumurtaya ulaşır. Tabii ki bunun spermi de güçlü olacak ve neticede spermi güçlü olan erkeğin yavrusu dünyaya gelecektir. Zaten doğanın istediği de buydu: Güçlü olan kazansın! Hemen altını çizelim; dikkat edilirse buradaki seçme işini gerçekleştirenler, bizim işe yaramaz dediğimiz sözde anormal morfolojiye sahip sperm. Demek ki doğa milyonlarca yıldır hiçbir elemanını boşuna korumamış!..

İlişki sonrasında yaklaşık 100 milyon sperm tıkayıcılık görevi yaparken, 1 milyonu fertilizasyon yapmak üzere harekete geçer. Geri kalanları ise uterus içerisinde savaşı sürdürür. Uterus cephesinde görev alan spermelere katil sperm (kamikaze sperm) adı verilir. İşte, gametler seviyesinde ikinci cephenin askerleri kamikaze ya da diğer adıyla katil (killer) spermelerdir. Aslında bunların

şekilleri gayet muntazam olup, ince yapılı, atletik sperm-lerdir. Şimdi de bu cepheyi yakından inceleyelim.

Yedek Kuvvetler

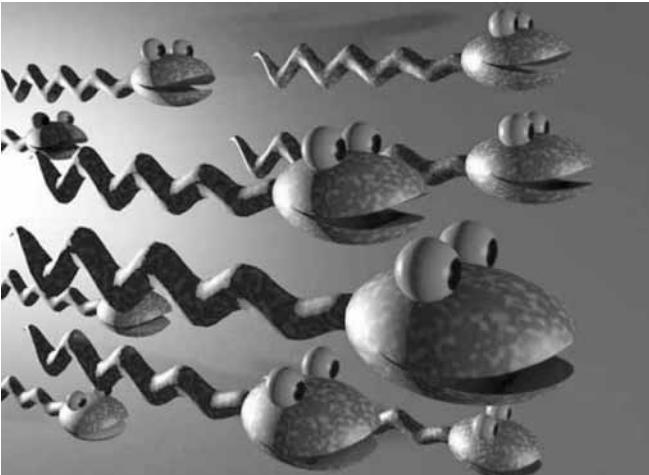
Uterus kavitesi, yani spermilerin servikal kanalı geçtikten sonra girdikleri boşluk, başlangıçta bir gezinti parkını andırır. Yani spermier, uterus kaslarının da yardımcıyla romantik bir gezintiye çıkarlar. Parkın diğer ucunda kendilerini bekleyen iki çıkış kapısı bulunur: Sağ ve sol Tuba uterinalar. Buradan içeri giren spermier, yumurta ile buluşma yerine gelerek, beklemeye koyulurlar. Yaklaşık 20 bin sperm bu noktaya ulaşabilir. Ne yazık ki içlerinden sadece birisi, çocuğunu taşıyacak olan oositi seçerek ona yaklaşabilir. Ama sperm popülasyonu o kadar anlayışlı bir topluluktur ki, türlerinin devamı için sadece tek bir sperm-in oosite ulaşmasının yeterli olduğunu bildiklerinden, değil kıskanmak fertilizasyonun gerçekleşmesine sadece sevinirler! Çünkü spermier arasında tam bir dayanışma söz konusudur. Çok iyi bir görev bölümü yapmışlardır. Önceden değindiğimiz şekilde bir grubu servikal kanalda kalarak, yabancı sperm ordusunun girmesine karşı tıkaç vazifesi görürler. Tıkaç yapan spermier şekilsiz bir gruptan oluşur. Biz bunlara normalde bozuk morfolojili spermier deriz ama aslında bu şekil bozuklukları onlara verilen görevin gereğidir. Aynen dilenci kılığına giren yakışıklı bir ajanın bize hiç de çekici gelmeyen görünümü gibi. Bir diğer grup ise servikal kanaldaki yuvalarda kalarak, yedek sperm kuvvetlerini oluştururlar. Bunlar gayet muntazam şekilli, çevik, yakışıklı spermierden oluşur. Dört ya da beş gün süreyle kendilerini dinlenmeye alırlar. Fazla hareket etmeksizin kalarak, enerjilerini biriktirirler. Çünkü ileri

giden grubun başına bir şey gelirse, görevi bunlar devralacaktır. Yedekte kalan yakışıklı spermier sadece 1 milyon adettirler.

Dölleyici yedek spermier beş gün süreyle, daha önce yola çıkmış olan öncü grubu destekler. Her geçen gün sayıları azalacağı için, verdikleri destek de azalır. Beşinci güne gelindiğinde artık yedekler de tükenmiştir. Bu durumda yedeklerin yenilenmesi gerekir. Aksi takdirde, dişinin başka bir erkekle ilişkiye girmesi durumunda, depoları bu erkeğin spermierini dolduracağından, yavrunun da bu erkekten olma olasılığı belirir. Akıllı bir erkek beş gün aralıklarla ilişkiyi sürdürerek, yavrunun biyolojik babası olma şansını garanti altına alabilir! Ama bir dakika, daha sık ilişki de iyi değil Çünkü fazladan gelen spermier, akrozomdan çıkaracakları kimyasallarla oosite zarar verebilirler. İyi de, ilişkiyi seyrekleştirse, o zaman da yedekler azalacak. İşte, akıllı bir erkek ilişki sıklığını belli bir sayıda tutarak en verimli üreme başarısını elde edebilir.

İşin ilginç yönü, bir erkeğin yalnızca eşinin yedeklerini dolu tutacak kadar sperm ürettiyor olmasıdır. Diyelim son ilişkiden 1 hafta geçtikten sonra ilişkiye girilse, erkek 400 milyon sperm gönderir. Bunun da yaklaşık 1 milyonu yedeğe alınır. Ama iki ilişki arası üç güne inmiş olsa, erkeğin çıkaracağı sperm sayısı da en çok 30 milyon civarında olacaktır. Daha önceki ilişki nedeniyle servikal kanallarda zaten depolanmış yedek spermierini bulunduğundan, erkeğin daha fazla sperm çıkarması da gerekmezdi. İlişkiden hemen sonra bir daha deneseler, nerdeyse hiç sperm çıkmaz. Hatta ejakulasyon bile güçleşir. Erkeğin bilinçaltı, yedeklerin yeterli olduğunu bildiği için, boşalmak için bir gayret de göstermez. İşte bütün bu stratejiler, erkeğin içsel dürtüleri tarafından yönlendirilir. Milyonlarca yıldır kazanılan deneyimler, vücut biyolojisini de buna göre işletir. Testisler bu ritme uygun şekilde sperm üretimi yaparlar, ejakulasyon buna uygun aralıklarla efektif işler.

Ejakulasyon sırasında seminal kanalları döşeyen kasların kasılma güçleri, vajene atılan sperm yoğunluğunu belirleyen önemli bir diğer unsurdur. Fazla sperm atılması gerekmiyorsa ki birkaç gün içinde ilişkiye girilmiş olan çiftlerde böyledir, seminal kanal fazla kasılmaz ve az miktarda sperm göndererek geçirir. Yola çıkmış olan diğer spermier idrarla dışarı atılırlar. Ama şunu da belirtmek gerekir: Seminal kanalların ne kadar kasılacağına erkek bilinçli olarak karar vermez. Bunu bilinçdışı yapar. Doğa, kurduğu hassas servikal sperm rezerv dengesinin korun-



masını bireyin bilincine bırakmamış, biyolojinin işleyişine emanet etmiştir.

Buraya kadar, spermelerin romantik bir ilişkinin kural-larına göre davranışlarını gördük. Buna göre cinsel ilişki sırasında vajene atılan spermeler bir kardeşlik örneği göstererek, içlerinden en iyi olanının yumurtaya ulaş-ıp, genetik malzemesine bir anne bulmasını sağladılar. Bu işin erkek tarafından görünümüdür. Bir de dişi tarafın-dan bakalım. Kadın, yumurtasının en üretken ve en güçlü erkek tarafından döllemesini ister. Bu tekeşinden olmuş ya da flörtünden, fark etmez. Bizler böyle bir eşin seçimi-ni gametlerimize bırakmadan önce, daha “romantik bakış-malar safhasında” çözdüğümüz, ya da en azından böyle sandığımız için, tekeşlilik varlığını günümüze dek koru-muştur. Ama tekeşlilik öncesi dönemlerde ve olası kaç-aklarda neler olduğuna bakarsak, doğanın işi nasıl sağ-lama bağladığını kolayca görebiliriz. Doğa der ki “... sada-katinize sahip olun, en ufak bir taviz vererseniz ben yine en iyi yavruyu doğurturum ama siz de ilkel kabile hayatı-na dönersiniz”

Başında da belirttiğimiz gibi, hayvanlar âleminde dişi-ler romantik ortamlarda eşlerini test etmezler. İşin kolay-ına kaçıp, birden fazla erkekle ilişkiye girerek, farklı erkek-lerin spermelerini kabul ederler. Hangisinin en üstün oldu-ğunu anlamak içinse spermeler arasında kıyasıya bir savaş başlatırlar. İki erkekle peşisıra ilişkiye giren bir dişide ute-rus boşluğu spermeler için romantik bir gezi parkı değil, artık bir arenaya dönüşmüştür. Arenanın çıkış kapısında yumurta ‘galip spermi’ bekler, dolayısıyla dişide o sper-min üreticisi ‘güçlü erkeği’. Robin Baker’ın araştırma-sına göre, “her birimiz yeryüzünde kavimler arası deh-şetli savaşların yaşandığı 1900’lü yılların başından itiba-ren sperm savaşı sonucunda dünyaya gelen atalarımızın torunlarıyız ve yaşamımızı onların ürettiği savaşçı sperm-lere borçluyuz!” Bunun nasıl işlediğine, hayali senaryolar-la devam edelim.

İki erkekten güçlü olanını seçmek isteyen bir kadının başlattığı savaşta ilk cephe, servikal kanal ağzında yer-leşmiş olan tıkayıcı spermelerdi. Sonradan gelen erkek için tıkayıcı spermelerin engelini aşmanın bir yolu, daha fazla sayıda sperm göndermekten geçer. İşte bu nedenle, erkeğin biyolojik sistemi eşine göndereceği sperm sayı-sını saptarken, onun başka bir erkekle de ilişkiye girmiş ola-bileceğini hesaba katar. Ama bunu kanıtlamayacağı için de, eş ile son ilişkisinden sonra ne kadar zamanın geçti-

ğini hesaplar. Diyelim son 5 gün içinde ilişkiye girmemiş-se, 6 gün önce bir başka erkekle aldatıldığını düşünerek, olabildiğince fazla, yaklaşık 300 milyon sperm gönderir. Bu sayı, hem altı gündür biriken spermeler hem de bilinçal-tındaki şüphenin verdiği güçlü seminal kanal kasılmaları tarafından belirlenir. Yani tamamen otomatik işleyen biyo-lojik bir mekanizmayla. Eşi ile ilişkisini üç günden daha kısa aralıklarla tekrarlamış olsaydı, bunun üçte biri kadar bir sperm göndermesi yetecekti. Yine bir tahminde bulu-narak kadının eşinden önce, sevgilisiyle 10 günlük per-hiz sonrası ilişkiye girdiğini düşünelim. Bu durumda sev-gilisinin 600 milyon sperm bırakması beklenir. Çünkü her geçen gün testisler yaklaşık 30-50 milyon sperm üretir. Dolayısıyla eşinin bıraktığı 300 milyon sperm yanında, bu sayıdaki spermeler savaşı kazanmak için 1-0 öndedirler. Servikal sınır kapıları eşinden daha önce tıkanmış ve yeni bir girişe müsaade etmez durumdadır.

Ama eşi için her şey henüz bitmedi. Eğer uğraşır-sa sonucu kendi lehine çevirebilir. Çünkü daha önce de belirttiğimiz gibi, kadının tek savunması tıkayıcı spermeler değildir. Uterus içindeki bir grup sperm de bu savaşa katı-lır. Bunlar yumurtayı döllemeye değil, yabancı erkeğe ait spermeleri öldürmeye programlanmışlardır, yani katil ya da kamikaze spermelerdir!..

Kamikaze Spermeler

Uterus kavitesi, içinde sperm savaşının yaşandığı hare-ketli bir ortamdır. Cinsel ilişki ile vajene atılan spermle-rin büyük kısmı, savaşın uterus cephesinde görev alır. Hatırlarsanız, ejakulattaki 600 milyon sperm arasında yaklaşık 100 milyonu tıkayıcı spermelerden, 1 milyonu ise dölleyici spermelerden oluşuyordu, geri kalan 500 milyonu ise ute-rus boşluğunda yerleşmiş ‘katil kamikaze spermeler’dir.

Spermelerin baş kısmındaki antiijenler, diğer spermle-ri tanımaya yararlar. Eğer kendi türünden olduğunu anlar-larsa, sorun yok, yaşamalarına izin verirler. Ama farklı anti-jenler olduklarını anlarsa, akrozom bölgesinden yakla-şarak onun başı içine antispermatojenik toksinleri bırakır-lar. Bu toksinler neticesinde kendileriyle birlikte yaban-cı spermeler de ölüyor, arenayı terk eder. İşte bu nedenle bunlara ‘kamikaze spermeler’ adı yakıştırılmıştır. Aşağıda açıklayacağımız gibi, bunların oositi fertilize etme gibi bir yetenekleri zaten yoktur, sadece baba adayı spermelere muhafızlık yapmayı bilirler.



Kamikaze spermier oositi döllemek üzere yola çıkan spermilere benzeseler de, başları daha küçük ve daha incedirler. Bu nedenle de fertilizasyon yapamazlar. Ama yumurtanın yanına gelene kadar da dölleyici spermilere muhafazılık ederler. Tuba uterinaların içinde bile gezinirler. Eğer yabancı sperm yoksa, zamanla hareketleri yavaşlar ve hayatıyetlerini kaybederek öölürler. Öölümleriyle boşalan yerleri ise, servikal kanalda bekleyen yedek arkadaşları tarafından takviye edilir.

Bir senaryo ile konuyu açalım. Ama yeniden belirtelim ki, poliandrik yaşam, yani birden fazla erkekle ilişki yaşama günümüz kadınları arasında oldukça nadirdir. Oysa tekeşlilik öncesi dönemlerde hatta daha önceki atalarımızın hayatında bu tip ilişkiler adeta doğanın normal bir kuralı olarak işlemekteydi. İşte, tekeşliliğe biz bu kurala uyan erkeklerle girdik. Diğer bir ifadeyle, poliandrik yaşam belki azalmış gibi görünmekteyse de biyolojik sistemimiz, genlerine kazınmış olan bu dürtüleri hissettirmeden devreye sokar. Şimdi senaryomuza devam edelim:

Diyelim esas erkek, yani kadının kocası bir iş seyahatine gitti ve bunu fırsat bile kadın da aylardır bu anı bek-

leyen sütçü ile "gayri ihtiyarı" bir yasak ilişki yaşadı! Tam da ertesi gün hasretle evine dönen koca, hiç vakit kaybetmeden eşine sarıldı. İlişkinin doruk noktasında dölleyici spermieri, katil spermilerin açtıkları yol boyunca ilerleyerek oosite ulaşır. Bu sırada sütçünün tıkayıcı spermieri eşinin spermieri için giriş yollarını kapatmıştır. Artık bildiğimiz gibi, fonksiyone sperm sayısı ne kadar fazlaysa spermieri de daha kolay hedefe varacaktır. Aylarca sabrettiği için, uterus kavitesi içinde sayıca fazla olan sütçünün katil spermieri, esas erkeğin spermierini öldürmeye başlar ve birkaç yüz şanslı spermierin fertilize etmek üzere oosite ulaşmasını başarır. Arta kalan fazlalıklar da savaş tehlikeye girdiğinde derhal harekete geçerek gerekli desteği sağlamak üzere geri döner ve servikal kanallarda bekleme moduna girer. Kafa-kafaya devam eden savaş yaklaşık 1 saat sürer. İki erkeğin katil spermieri korudukları dölleyici spermierini yumurtaya ulaştırmak için, kendilerini adeta feda edercesine bir "kamikaze savaşı" verirler. Eşin son spermieri de düşman ordu tarafından bertaraf edildikten sonra, sütçünün canlı kalmayı başaran az sayıdaki talihli spermieri, yumurtayı fertilize ederek, ait olduğu popülasyonun soyunu kalıtma görevini başarma onuruna erişir. Bize de bunu tebrik etmek kalır.

İş biraz daha zorlaştıralım ve kadının takip eden gün savaşı kaybeden erkekle, yani eşiyile yeni bir ilişkiye girdiğini düşünelim. Dramatize etme açısından, aldattığı eşini korumak istercesine, eşine bir kez daha şans vermek istediğini varsayalım. Savaş sevgilinin lehine sonuçlanmak üzereyken, eşinin taze, dingin sperm ordusu yeni bir istila başlatır. Ama ne yazık ki servikal kanalları önceki savaştan arta kalan öölü spermier ve lökositlerle doludur. Yeni spermierin geçişi bu nedenle çok güç olur. Diyelim vajinal akıntı ile kanallar bir miktar boşalmış olsun. Eşinin bazı dölleyici spermieri, katil spermieri eşliğinde bu açıklıklardan faydalanıp, uterusu girmeyi başarabilir. Ama bu sefer de sevgilinin katil spermieri kendilerini beklemektedir. Diyelim bunların toksinlerinden de sıyrılabilirdiler ve tuba uterinaya girebildiler. Nafîle, burası çoktan düşman spermierin kontrolü altına alınmıştı. Geriye, servikal yuvalara sığınmaya kalksalar, zaten yer kalmamıştı ve neticede burada birikmiş olan kadının lökositlerine yem olurlar. Savaş, bir kez daha sevgilinin lehine sonuçlanır ve çocuk da onun genlerini taşır...

Aslında sperm savaşı daha 1980 yılında Sivinski tarafından böceklerde tanımlanmıştı. Baker ve Bellis (1988,

1989) ise bunu biraz daha detaylandırarak “kamikaze sperm hipotezi” olarak lanse etmişlerdir. Onlara göre sperm morfolojisindeki değişiklikler spermatogenez hatasından değil, farklı erkeklerin spermeleri arasındaki yarışmadan kaynaklanmaktadır. Ejakulattaki spermeler iki büyük gruba ayrılırlar: Dölleyici spermeler ve fırsatçı erkeğin spermelerini elimine etmek için kendilerini feda eden Kamikaze spermeler. Büyük-baş morfolojisine sahip olan az sayıdaki spermeler yumurtayı fertilize etmek üzere gelişmiş, esas oyuncularını oluştururken, oval-baş şeklindeki katil kamikaze spermeler sadece figüran olarak rol yapmaktadırlar. İki erkeğin spermelerini laboratuvar ortamında bir araya getirdiklerinde oval başlı spermelerin zaman geçtikçe sayıca azaldıkları, aglutinasyonun arttığı, ölü sperm sayısının arttığı ve hareket oranının düştüğü görülmekteydi. Otörler bu değişiklikleri, oval başlı spermelerin proteaz içeren akrozomal enzimlerini ortama boşaltarak, düşman spermelerinin öldürülmesiyle açıklarlar. Doğal olarak kendi sayıları da azalacaktır. Zaten bu yüzden kamikaze spermeler denilmiştir.

Senaryomuza göre olayların da bu hipoteze uygun şekilde gerçekleşmesi tabii ki mümkündür. Ama başka çalışmalar bunun aksini iddia etmektedir. Bunlara göre sperm savaşları hiç de buradaki gibi dramatik seyretmezler. Örneğin Sheffield Üniversitesi’nden Moore (1999), farklı erkeklerin spermelerini in vitro şartlarda karıştırdı-

ğında, spermeler arasındaki mücadelenin rutin değil, randomize gerçekleştiğini ileri sürer. Evet, sürüngenlerde, kuşlarda ve memelilerde çok şiddetli sperm savaşlarının olduğu bilinmektedir. Bunlarda dişiler en iyi erkeği bulmak için üst üste defalarca farklı erkeklerle ilişkiye girerler. Böceklerde ve kuşlarda dişi en son dölleyen erkeğin spermeleri, öncekilerin spermelerini elimine ederek daima en fazla sayıda yumurtanın da sahibi olur. Ama burada ilişki aralıkları, sperm fonksiyonları ve ovulasyon zamanına olan süre ile sperm kapasitasyonu ve hareketleri gibi faktörler de etken olabilir. Bu nedenle, Baker’ın ileri sürdüğü sperm savaşının aslında çok sayıda biyolojik faktörün sonucu ortaya çıktığı söylenebilir. Her ne olursa olsun, spermeler günlük hayatımızın şekillenmesinde birincil aktörlerdir. Bütün davranışlarımızdan onlar sorumludurlar. Onların sorunu, türlerinin en başarılı biçimde sürdürülmesini sağlamaktır. Hangi renk çiçeğin hediye edileceği ya da hangi restoranda yemek ısmarlanacağı, onları hiç ilgilendirmez. Romantik yaz geceleri ne ay ışığının ne de parlayan mumun etkisi altında geçer. Belki bizim bilincimize kalsa, bir çift kara kaş veya kara göz uğruna ya da birkaç tatlı söz için genetik mirasımızı riske edebileceğiz. İşte, bunu bilen doğa seçimi şansa bırakmayıp, işi güvenilir elemanlara yüklemiştir, yani fedakâr ama bir o kadar da bencil spermelerimize.

Basılı Kaynaklar:

1. Baker R, Bellis M. Kamikaze sperm in mammals? *Anim Behav* 36, 936, 1988.
2. Baker R, Bellis M. Elaboration of kamikaze sperm hypothesis: a reply to Harcourt. *Anim Behav* 37, 865, 1989.
3. Baker R. *Sperm Savaşları*. Klan Yayınları, İstanbul, 2007.
4. Beukeboom LW et al. Haploid Females in the Parasitic Wasp *Nasonia vitripennis*. *Science*, 315; 206, 2007.
5. Freeman S, Herron JC. *Evrimsel Analiz*. Palme Yayıncılık, Ankara, 2009.
6. Futuyma DJ. *Evrimsel Analiz*. Palme yayıncılık, Ankara, 2008.
7. Grudinskis JG, Yovich JL. *Gametes. The Spermatozoon*. Cambridge University Press, Cambridge, 1995.
8. Hasetline W. İnsan genomunun ötesinde. Eds: Punset E, Margulis L. *Hayat Kitabı*. NTV Yayınları, İstanbul, 2010.
9. Kirkwood T. Yaşlanmanın kaçınılmazlığı? Eds: Punset E, Margulis L. *Hayat Kitabı*. NTV Yayınları, İstanbul, 2010.
10. Moore H, et al. No evidence for killer sperm or other selective interactions between human spermatozoa in ejaculates of different males in vitro. *Proc R Soc Lond B*. 266; 2343, 1999.
11. Punset E, Margulis L. *Hayat Kitabı*. NTV Yayınları, İstanbul, 2010.
12. Sivinski J. Sexual selection and insect sperm. *Florida entomol*. 63; 99, 1980.

Elektronik Ortam Kaynakları:

1. <http://www.brown.edu/Courses/BI0032/gentherp/cleav.jpg>
2. <http://www.internethaber.com/dunyanin-sonunu-getirecek-15-olay-foto-galerisi-1131-p2.htm>
3. http://gokyuzu.org/index.php?option=com_content&task=view&id=258&Itemid=2
4. <http://en.wikipedia.org/wiki/MARS-500>
5. http://img3.photographersdirect.com/img/150_17/wm/pd1177936.jpg
6. http://www.nature.com/hdy/journal/v96/n5/fig_tab/6800810f2.html
7. http://tr.wikipedia.org/wiki/K%C4%B1z%C4%B1_geyik
8. <http://www.zevkli.org/geyik-domuzu-t637120.html?s=5a7624c8bfcd982a761236af816c00f&stamp>
9. http://en.wikipedia.org/wiki/Babirusa#cite_note-BBC-4
10. <http://www.menshealth.com.tr/index.php?d=812>
11. http://www.sabah.com.tr/Ekler/Pazar/Roportaj/2009/09/06/evlilikte_uc_yilda_bir_kontrat_yenilenmeli
12. <http://images.yonja.com/pics/news/erkekler2.jpg>
13. <http://www.oceanwideimages.com/categories.asp?cID=171>

14. http://www.sydneyivf.com/Portals/0/images/sperm_morphology.jpg
15. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Plant_sperm.png
16. <http://www.livescience.com/>
17. <http://www.fertilityet.org.uk/img/uyf-pic7a.jpg>
18. http://rainbowboys.blogspot.com/2007_08_01_archive.html (Sperm resmi)
19. http://www.flatrock.org.nz/topics/men/assets/donated_sperm.jpg (Sperm resmi)
20. <http://www.lss-lab.bme.buaa.edu.cn/image/Ongoing%20Mars-500.jpg> (1 sayfa resmi)

Gebelik için kendi kendilerine yardım etme: İnfertil çiftlerin sağlık arama davranışı üzerine nitel bir çalışma

Maureen Porter and Siladitya Bhattacharya
Human Reproduction 2008, 23(3): 567–572

Bu çalışma infertil çiftlerin tedavi devam ederken veya gebelik gerçekleştiğinde bilgi edindikleri kaynakları ve edindiği bilgiyi algılama durumunu incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Çalışma infertilite tanısı alan 25 çift ile yarı yapılandırılmış görüşme yöntemi kullanılarak 3 yılda gerçekleştirilmiştir. Çiftlere mektup gönderilerek randevu alınmış ve kendi evlerinde görüşmeler yapılmıştır. Birinci görüşme ilk klinik randevusundan sonra, teşhis konmadan önce, ikinci görüşme ortalama 9 ay sonra ve son görüşme 1–2 yıl (ortalama 18 ay) sonra gerçekleştirilmiştir. Veriler grounded teorisinin değişkenleri kullanılarak tematik analiz ile değerlendirilmiştir. Görüşmelerde tedavi sürecindeki çiftlerin devam eden sağlık arama davranışları da not edilmiştir.

Onbiri nedeni bilinmeyen infertilite tanısı alan 25 çift çalışma kapsamına alınmıştır. Ancak henüz tedavi başlamadan ya da tedaviyle birlikte kadınların bir kısmı gebe kaldığı için 3. görüşme yalnızca 13 çift ile gerçekleştirilmiştir.

İlk görüşmede çiftler kendilerine gösterilen ilgiden memnun olduklarını fakat daha fazla pratik bilgi ve kendi kendilerine nasıl yardım edeceklerine dair bilgiler edinmek istediklerini bildirmişlerdir. Çiftlerden gelen yorumlar şöyledir;

“... benim olacağını düşündüğümde çok fazlası vardı. İlk ziyaretin genel öykü alma ve ne kadar zamandır dendiğimizi sorma vs. bir tanışma olacağını düşünmüştüm.” (Erkek3)

“... ilk seferinde uzun uzun sohbet etmeyi ve kafanda yarım saatlik harika bir tanışma ile ayrılmayı bekliyorsun.” (Kadın4)

“O (sağlık personeli) birlikte hareket edeceğimiz bir şey söylemedi. “Bunu yap veya şunu yapma” gibi yararlı bilgiler vermedi. Ben eve gidip internete girerek ve kitap karıştırarak daha fazla bilgi edindim.” (Kadın13)

İkinci görüşmede zamanla çoğu çift doğal gebe kalabileceğine inandığını işaret etse de alternatif tıp yöntemlerine de (refleksoloji, akupunktur vb.) başvurmaya devam etmişlerdir.

“Doktorum birçok kişinin randevu için beklerken hamile kaldığını söyledi çünkü stres yok.” (Kadın13)

“Çin akupunkturu deniyorum ve sömürülmeye başladım. Akupunktur için her hafta gidiyordum ve daha fazla bitki satın almam için beni zorladıklarını hissetmeye başladım.” (Kadın1)

“Refleksolojiye gittiğimde yapmaya çalıştığınız gibi vücudum rahatladı. Akupunktur da işe yararmış olmalı... Bütün seans ve ilaçları aldım ve sonra IVF'ye gittim. Hangisi işe yarayacak, asla bilemezsiniz.” (Kadın18)

Üçüncü görüşme sırasında verilen görsel veya yazılı bilgi materyalinin yeteri kadar algılanamadığı, alternatif kaynaklar aramaya devam ettikleri ve destek gruplarının varlığı saptanmıştır. Ayrıca önerilen yaşam şeklini bazılarının uyguladığı bazılarının ise başarısız olduğu gözlenmiştir.

“...her şey kişiye bağlıdır. Yani sigara veya içki kullanıyorsan, bırakmanı öğütleyecekler. Fakat yaparsın ya da yapmazsın, bu sana kalmış...” (Kadın17)

“son derece faydalı fakat sadece kendi kendine... Biliyorsun çok sayıda iyi destek grupları var... Böylece seninle aynı durumdaki kişilerle konuşabiliyorsun... Eğer anlamadığın şeyler varsa tavsiye veriyorlar veya denediklerini öğreniyorsun.” (Kadın20).

Bu çalışma infertil çiftlerin sağlık arama davranışlarının klinik düzeyde ele alınması gereken önemli bir konu olduğunu bir kez daha vurgulamıştır. Özellikle gebelik için belli bir engeli olmayan çiftlerin, tercihen doğal yollarla, kendi kendine yardım etmeyi istedikleri ortaya çıkmıştır. Bu doğrultuda öneriler;

- Çiftlerin bilgi ve destek kaynakları bulmalarına izin verilebilir.

- Klinikler hastaları sömürüye açık öğelerden koruyarak, onlara pratik bilgi ve online destek için yol göstermelidir.
- Ayrıca tedavinin önemli bir kısmını oluşturan yaşam şekli değişikliği yapmak konusunda çiftlere tavsiyelerde bulunup, infertil çiftler cesaretlendirilmelidir.

- Yaşam şeklini değiştirmiş ve hala gebelik gerçekleşmemiş çiftler için bir profesyonel yardım önerilebilir.

Çeviri:**Araştırma Görevlisi Hüsniye Dinç****İÜ Bakırköy Sağlık Yüksekokulu**

IVF/ ICSI tedavisi gören erkeklerde beslenme alışkanlıkları ve sperm kalitesi arasındaki ilişki

Vujkovic M, de Vries JH, Dohle GR, Bonsel GJ, Lindemans J, Macklon NS, van der Spek PJ, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM
Human Reproduction, Vol.24, No.6 pp. 1304–1312, 2009

Geçtiğimiz on yıl içinde sanayileşmiş ülkelerde insan doğurganlık oranları önemli ölçüde azaldı. Tartışmasız olarak sigara ve alkol kullanımı gibi risk faktörlerinin ve ayrıca beslenme bozukluğunun semeni etkilediği bilinmektedir. Beslenme davranışındaki global değişiklikler, düşük sebze ve meyve alımı ve doymuş yağdan zengin besinlerin yüksek alımı ile karakterize sağlıksız diyet, kadın ve erkeklerdeki üreme yaş aralığı içinde arttı. Erkeklerde, sperm kalitesi konusunda araştırmalar, şimdiye kadar beslenme çalışmaları yerine çinko ve B- vitamini folat rolü odaklı kalmıştır. İnsan diyeti birçok biyolojik yollar üzerinde uyumlu hareket eden çok çeşitli besinler içerir. Bu çalışmada amaç; in vitro fertilizasyon (IVF) veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tedavisi gören subfertil çiftlerin erkeklerinde, beslenme alışkanlıklarını tanımlamak ve tespit etmek, kan ve seminal plazmadaki homosistein yolunun biyomarker konsantrasyonları ile ilişki kurmak, yaş ve risk faktörleri, vücut kitle indeksi (BMI), sigara, ek vitamin kullanımı ve varikozel varlığını kontrol için tanımlanmış olan semen kalitesi ile beslenme alışkanlığının ilişkisini göstermektir.

Hollanda Rotterdam'da 3. derece yönlendirme kliniğinde, 161 subfertil çiftin erkeklerinde, in vitro fertilizasyon tedavisinde besin alımı değerlendirildi ve beslenme alışkanlıkları belirlemek için temel bileşen faktör analizi gerçekleştirildi. Total homosistein, folat, B12 ve B6 vitamini kan ve seminal plazmada ölçüldü. Sperm kalitesi; sperm hacmi, konsantrasyon, hareketlilik, morfoloji ve DNA parçalanma indeksi ile incelendi. Beslenme alışkanlıkları, biyomarker ve sperm parametreleri arasındaki ilişkiler için düzeltilmiş yaş, vücut kitle indeksi (BMI), sigara, vitamin alımı ve varikozel göre Lineer regresyon modelleri analiz edildi.

Çalışmada, 1. Faktör; toplam varyansın %11.7'sini oluşturan ilgili örneğe kontrol sonrası meyve, sebze, balık ve diğer deniz ürünleri, tüm tahıl ve baklagillerin yüksek

alımını, mayonez ve diğer yağlı sosların, et ürünlerinin, rafine edilmiş tahılların, şeker ve şekerlemelerin az alımını içeren 'Sağlık Bilinçli' diyet etiketi verildi. İkinci faktör; diyet tüketiminin total varyansının %9,5'ni açıkladı ve patates, et ürünleri, tüm tahıllar, margarin, mayonez ve diğer yağlı sosların yüksek alımı, alkollü ve alkolsüz içeceklerin, kahvaltılık gevreğin, meyvenin, çorbanın, şeker ve şekerlemelerin az alımı ile karakterize 'Geleneksel Hollanda' diyeti temsil edildi. Ne 'Sağlık Bilinçli' diyet grubu ne de 'Geleneksel Hollanda' diyet grubu genel özellikleri veya endokrin parametrelerde farklılıklar gösterdi. İlk önemli korelasyonlar, 'Sağlık Bilinçli' diyet ve serum ve RBC folat, tHcy, B6 ve B12 vitamini arasında vardı fakat kafa karıştıran korelasyonların düzenlenmesinden sonra geriye sadece tHcy ($B=-0.07$, $P=0.02$) ve B6 vitamini ($B=0.22$, $P=0.01$) kaldı. 'Geleneksel Hollanda' diyeti ile RBC folat arasında olumlu korelasyon olduğu saptandı ($B=0.06$, $P(\text{adjusted})=0.04$) fakat seminal plazmada önemli ilişkiler biyomarkerlar ile gözlenmedi. Çalışmada, 'Sağlık Bilinçli' diyet kullanımının sperm DNA hasarı ile ters ilişkisi olduğu anlaşıldı. Bu etkinin, fazla meyve ($B=-0.13$, $(-0.25;-0.02)$) ve sebze ($B=-0.25$, $(-0.49;-0.01)$) alımı ile açıklandığı görüldü. 'Geleneksel Hollanda' diyeti sperm konsantrasyonunda artış gösterdi. Yüksek patates ($B=0.82$, $(0.24;1.4)$) diyeti ve düşük alkolsüz meşrubat diyeti ($B=-0.29(-0.49;-0.41)$) bu sonucu açıklar gibi görünmektedir.

Bu çalışma, IVF / ICSI sürecindeki erkeklerde, beslenmenin sperm kalitesine etkilerini göstermektedir. 'Sağlık Bilinçli' diyet tüketen erkeklerde daha az sperm DNA zararlanması gözlemlenir. 'Geleneksel Hollanda' diyet modeline bağlı kalan erkeklerde, daha yüksek sperm konsantrasyonu vardır. Bu bulgular, her iki diyet alışkanlıklarının sperm kalitesi üzerinde yararlı etkileri olabileceğini önermektedir. Bulgularda ortaya konulan önemli epidemiyolojik bilgi; sağlıksız beslenme ve sanayileşmiş ülkelerde,

sperm kalitesinin azalması arasındaki varsayılan ilişkiye belirli bir açıklama ve ampirik kanıt sağlamaktadır. ‘Sağlık Bilinçli’ diyet alışkanlığı ile kan ve seminal plazmadaki tHcy arasındaki ters fakat kandaki B6 vitamini ile olumlu ilişki şaşırtıcıydı. Bu beslenme alışkanlığının tHcy konsantrasyonunun akışının ayarlanması ile sperm DNA hasarlanmasının engellenmesini gösterebilir. İkinci tespit diyet modeli olan ‘Geleneksel Hollanda’ diyeti; et ürünleri, patates ve tüm tahılların yüksek alımından oluşur. Bu beslenme kalıbının kandaki folat düzeyi ile olumlu korelasyonu vardır ve sperm konsantrasyonları ile önemli bir pozitif ilişki göstermektedir. Geçerli çalışma tasarımlarıyla ilgili bazı endişeler mevcuttur. Tanımlanan diyet alışkanlıkları; yaşam tarzı faktörleri, diğer ayarlanmış eşdeğişken yaş, enerji tüketimi, BMI, sigara içimi ve vitamin kullanımı nedeniyle karıştığı için olasılıklar dışlanamadı. Bu çalışmada ‘Sağlık bilinçli’ ve ‘Geleneksel Hollanda’ beslenme modeli ile bu faktör-

ler çok az gösterildi ya da hiç gösterilmedi. Diyet değerlendirmelerinde tüm metodlarda hata eğilimi vardır. Besin alımı bir FFQ ile incelenmeli ve bireysel olarak bütünlüğü ve doğruluğu kontrol edilmelidir. Bu Hollanda örneği ile gelen bulgular ve karşılaştırılabilir Avrupa subfertil örnekleri, başka topluluklar için özellikle diyet alışkanlığı benzemeyen veya yiyecekler farklı üretildikleri için geçerli olmayabilir. Hala sonuçları olan beslenme alışkanlıkları, batılılaşmış olan dünyanın önemli bir bölümü için geçerlidir. Sonuç olarak; ‘Sağlık bilinçli’ ve ‘Geleneksel Hollanda’ diyet modeli sperm kalitesi ile ilişkili gibi görünmektedir. Bu ilişkilerin sebeplerini ve üreme üzerindeki etkileri göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Dr. Bilbaşar Yıldız, Prof. Dr. Necmettin Çıkılı
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnfertil hastalarda halka yapmış sperm: Karakteristikler, ilgili faktörler ve olası biyolojik etkisi

Yeung CH1, Tuttelmann F1,2, Bergmann M3, Nordhoff V1, Vorona E1, Cooper TG1
Human Reproduction, 2009, Vol.24, No.6 pp. 1288–1295

İnfertil veya normal erkeklerde spermin kuyruğunda bir yerde kendi üzerine halkalanması veya katlanması nadir görülen bir durum olmamasına rağmen birçok semen analizi bunu ayrı bir özellik olarak içermemektedir. Halka yapmış spermier Dünya sağlık örgütü 1999 kılavuzunda orta kısım veya kuyruk anomalisi olarak değerlendirilmiştir, ancak Fransız spermiyogram sistemi morfolojik bir bozukluk olarak görmektedir. Halkalanmış spermier 2070 hastalık bir değerlendirmede ejakulatta %5.8-7.0 oranında görülmüştür. İnfertil erkeklerde gerçekleştirilen 3 yıllık bir çalışmada ise 252 hamilelik sağlayabilmiş hastada 142 gerçekleştirilememiş hastaya göre daha az (%9.3 ve %11.0, sırasıyla) oranda halka yapmış sperm izlenmiştir. Androloji kliniğine infertilite için ilk kez başvuran, en az $0.2 \times 10^6/\text{ml}$ spermi mevcut ve full rutin spermiyogram analizi, biyokimyasal seminal belirteçler ve serum hormon değerlendirilmesi yapılmış olan ard arda 439 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ejakulat mastürbasyonla, 30 dk'lık likefaksiyon süresiyle elde edilmiş ve WHO 1999 kılavuzuna göre sperm analizi gerçekleştirilmiştir. Luteinizan hormon, folikül stimulan hormon ve prolaktin fluoroimmunoassay yöntemlerle değerlendirilmiştir.

Rutin morfolojik değerlendirme sonrası sperm kuyruk incelemesi (i) düz kuyruk, (ii) kuyruk baş etrafına halkalanmış ve (iii) kuyruk kendi etrafına veya başka bir kısma halkalanmış olarak 3 gruba ayrılarak yapılmıştır.

On µl semen ozmolaritesi likefaksiyon sonrası buhar basıncı ozmometresi ile ölçülmüştür.

Hipoozmotik şişme [Hipo-Osmotic Swolling (HOS)] testi ve halka yapmış spermierin demembrasyonu

30 dk likefaksiyon sonrası, 10 µl semen 90 µl HOS test çözeltisi ile karıştırılmış ve 37°de 25 dk inkübasyona alınmış. Demembrasyon için, 5 µl %20 Triton X-100 (TX) 15 µl örnekler ile karıştırılmış ve sperm kuyrukları 5

dk inkübasyon sonrası incelenmiştir.

Halka yapmış spermin genel özellikleri

439 hastanın biri hariç hepsi halkalanmış sperme sahip, baş etrafında halkalanma (HIC) ise hastaların %91'inde bulunmuş. Bazı halkalanmış spermier hareketli ve SWUP örneklerinde saptanmış. 145 ejakulatın ozmolariteleri ($SD 322 \pm 21$) ile % halkalanma ve HIC arasında korelasyon saptanmamıştır. Hastaların büyük çoğunluğunun 30-40 yaş aralığında olmasına rağmen ejakulatıdaki halkalanma %si ile yaş istatistiksel olarak ciddi anlam göstermiştir. Serum hormon değerleri ile halkalanma arasında korelasyon saptanmamış. Progresif motilite ve halkalanma arasında ciddi negatif korelasyon, baş defektleri ile halkalanma arasında ise ciddi pozitif korelasyon saptanmıştır. HIC ile baş defektleri arasında pozitif korelasyon saptanmış, IgG + ve – hastalarda ise % halkalanma ile korelasyon saptanmamıştır.

439 hastanın normal serum hormon parametrelerine ve spermiograma sahip 88'i ile 351 anormal hasta arasında % halkalanma açısından korelasyon farkı izlenmemiştir. Semen glukozidazı ile halkalanma ilişkisi iki grupta da izlenmesine rağmen, yaş ile korelasyon sadece anormal hastalarda izlenmiştir.

Halkalanmış spermin varikosel ve sigara kullanımı ile ilişkilendirilmesi

Kırküş varikoselli hasta 384 varikoseli olmayan hastaya göre daha yüksek oranda halkalanma göstermiştir ($p=0.027$). Diğer taraftan 63 üriner yol enfeksiyonlu hastada 359 non-enfekte hastaya göre fark izlenmemiştir. Sigara kullanmayanlar, günde 20 sigaradan fazla kullananlara göre anlamlı olarak daha az halkalanma göstermiştir.

Demembrasyonun doğal ve hipo-ozmotik şişirilmiş spermin halkalanmasına etkisi

En az %15 halkalanmaya sahip 24 hastanın ve kontrol olarak %10'dan daha az halkalanması mevcut sağlıklı donörün spermlerine TX uygulanmış. Kontrol grubunda TX doğal spermelerde halkalanmayı etkilememiş ancak hipo-ozmotik şişirilmiş spermelerde %75 TX ile halkalanmanın düzelmesi izlenmiştir.

Daha önce infertil hastalardan sonuçta fertil saptanarlarda halkalanma oranının (%9), infertil kalanların oranına (%11) göre daha az olduğu, ve iki oranın da fertil erkeklerin oranına (%7) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hasta popülasyonu da bu çalışmada benzer sperm halkalanma ortalaması göstermiştir.

Mevcut çalışma göstermiştir ki sperm halkalanması hücre şişmesi sonucunda gerçekleşmektedir. Sperm halkalanması sperm sayısından ve hormonal durumdan bağımsızdır ancak bazı sperm kalite parametreleri ve vari-

kosel veya başka bilinmeyen suboptimal epididim ortamı gibi durumlarla ilişkilidir. Bu gibi istenmeyen durumlar sperm fertilizasyon kapasitesini tehlikeye atabilir.

439 hastanın dahil edildiği çalışmada halkalanma hem normal hem infertil bireylerde saptanmıştır. Halkalanmada yaşın artması ve sperm kalitesinin azalması ile birlikte anlamlı artış izlenmiştir. Halkalanma elektron mikroskopisinde intramembranöz olarak izlenmiş ve HOS ve TX testleri de bu doğrultuda sonuç vermiştir. Ancak epididimal düzeyde oluşan bir halkalanmada ejakulasyon öncesi oksidasyon gerçekleştiği için oluşan bu halkalar demembrasyon ile düzelme göstermemiştir. Halkalanma toplam sperm sayısından ve hormonal durumdan bağımsızdır ancak suboptimal epididimal ortam ile ilişki göstermiştir.

Çeviri:

Dr. Ergün Gürer, Prof. Dr. Bülent Semerci
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

İnsan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sekrete eden nöroblastlarda dihidrotestosteron ve leptin regule GnRH salınım ve sekresyonu

Morelli A, Fibbi B, Marini M, Silvestrini E, De Vita G, Chavalmane AK, Vignozzi L, Filippi S, Forti G, Vannelli GB, Maggi M
J Sex Med 2009; (6): 397-407.

İnsanlarda pubertenin normal gelişimi pek çok faktör tarafından düzenlenir. Çevresel ve endojen faktörlerden (genetik ve nöroendokrin) kaynaklanan sinyaller senkronize olarak aktif bir üreme ve cinsel aktivite sağlar. Bu kompleks bir biyolojik yol ile olur ve normal reproduktif fonksiyonlar için gerekli olan anahtar, gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımıdır.

Erkeklerdeki gecikmiş puberte çoğunlukla 14 yaşında puberte belirtilerinde yetersizlik olarak kendini gösterir. Pek çok sebebi olan gecikmiş puberte, geri dönüşlü ve geri dönüşsüz olarak sınıflandırılabilir. Yapısal gecikmiş pubertenin tanısı, 18 yaşından önce seksüel maturasyonun oluşmaması ile konur. İlk belirtisi hipogonadotropik hipogonadizmdir (HH). Bu durumda dışarıdan GnRH veya gonadotropinler verilerek puberte ve fertilité temin edilebilir.

Geri dönüşümlü gecikmiş pubertede verilen testosteron tedavisine devam edilmemesi ve küçük bir yüzdeyle de erişkinlerde konjenital HH veya gen mutasyonlarında gecikmiş puberte oluşur. Reprodüktif fonksiyonların spontan olarak düzelmesinde, androjen desteğinin önemli bir rolü olduğu iddia edilmiştir.

Bu çalışmada, insan GnRH sekrete eden nöroblastlarda (FNC-B4) androjenlerin ve leptinin GnRH üretim ve salınımadaki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Yöntem olarak mRNA ekspresyonu için kantitatif real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR), GnRH ölçümü radyoimmunassay ile, GnRH protein ekspresyonu immunohistokimyasal çalışmalarla ve FNC-B4 migrasyonu multiwell Boyden chamber tekniği ile araştırılmıştır. Aromatize edilemeyen androjen dihidrotestosteronun etkileri ve FNC-B4 içindeki leptin, 24 ve 48. saatlerde ölçülmüştür.

Artan DHT konsantrasyonlarına maruz kalmak, 24 saat sonra FNC-B4 içindeki GnRH mRNA'yı önemli ölçüde stimüle etmiştir. Bu etkinin uzamış maruziyette (48 saat)

hala devam ettiği gözlenmiştir. Benzer etki leptin belirteçli GnRH mRNA tedavisinde 24 saat sonrasında görülmüş ancak 48 saat sonrasında görülmemiştir. İlginç olan, leptin reseptörleri için mRNA, leptin tarafından 48 saat sonra belirgin derecede azalırken, bu zaman diliminde DHT tarafından stimüle olmuştur.

Leptin ve DHT'nin 48 saat boyunca koinkübasyonu, GnRH ve leptin reseptör mRNA'sının stimülatör etkisini devam ettirmiştir. DHT'nin, leptin reseptöründeki down regülasyonu engelleyerek leptini stabilize edebileceği öne sürülmüştür. Benzer sonuçlar, GnRH protein salınım analizinde de elde edilmiştir. Buna ek olarak, DHT ve leptinin birlikte yükselmesiyle kültür ortamında GnRH salınımı olmuştur.

Araştırmacılar DHT veya leptin tedavisinin FNC-B4 bazal migrasyonunu önemli ölçüde arttırdığını saptamışlardır. GnRH'nin FNC-B4 migrasyonunu stimüle ettiğini de dikkate alarak belirttikleri bu etkinin DHT ve leptinin indüklediği GnRH salınımı tarafından sağlandığını düşünmüşlerdir. Buna bağlı olarak GnRH antagonisti cetorelixinin, DHT ve leptinin indüklediği migrasyonu inhibe ettiğini vurgulamışlardır.

Yazarlar, varsayımlarını destekleyen iki gözlem bildirmişlerdir; Birincisi, DHT tedavisi sadece GnRH salınımını değil sekresyonunu da arttırmıştır. İkincisi ise selektif GnRH antagonisti olan cetorelix, DHT ile veya GnRH ile olan migrasyonu inhibe etmiştir. DHT'nin kısmen indüklediği FNC-B4 migrasyonu indirekt olarak GnRH üreten hücrelerce olmaktadır. Elde edilen sonuçlara göre, GnRH sekresyonu ve migrasyonun indüksiyonu FNC-B4 hücrelerinde farklılaşma öncesi bir yol ile olmaktadır.

Son yıllarda gecikmiş puberte ve idyopatik HH hastalarında hormon tedavisinin kesilmesine rağmen spontan regresyonlar olabileceğini gösterilmiştir. Bu durumun mekanizması hala bilinmemektedir. Muhtemelen bazı prekürsörlerin farklı yolları uyarması neden olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada androjenlerin (yeterli hormonal durumunda), leptin (yeterli enerji durumunda) ile sinerjisinin, üreme ve cinsel sağlık için gereken düzenleyici mekanizmada GnRH'nın nöronal aktivitesi üzerinde olumlu bir etkisi olabileceği vurgulanmıştır.

Bu çalışmada araştırmacılar DHT ve leptinin GnRH salı-

nımı üzerindeki etkilerini deneysel ortamda başarılı bir şekilde göstermişlerdir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Ali Beytur

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Prof. Dr. Bülent Semerci



Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

31 Temmuz 1956 tarihinde İzmir’de doğmuştur. Orta ve Lise öğrenimini 1968-74 yılları arasında İzmir Özel Türk Lisesinde tamamlayarak 1974 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başlamıştır. 1980 yılında Tıp Fakültesinden mezun olduktan sonra askerlik görevini İstanbul 1. Zırhlı Tugay Karargahında tamamlamıştır. Askerlik hizmetini bitirdikten sonra 1982 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başlamıştır. Asistanlık eğitimini “Oligo ve Azospermi Olgularında Testiküler Biyopsi – Hormonal Düzeyler ve Spermiogram Bulguları Arasındaki İlişkiler” isimli tezi ile Eylül 1986 tarihinde tamamlamıştır. 1987-89 yılları arasında Fatsa Devlet Hastanesi’nde zorunlu hizmet nedeniyle üroloji uzmanı olarak çalışmıştır. 1989-91 yılları arasında İzmir Atatürk Sağlık Sitesi Üroloji Kliniği’nde çalışmıştır. 1991 yılından itibaren Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı’nda çalışmaya başlamış olup, 1994 yılında Yardımcı

Doçent ünvanı ile öğretim üyesi kadrosuna atanmıştır. Ekim 1996 tarihinde yapılan Doçentlik sınavında başarılı olan Dr. Bülent Semerci, 2002 yılında aynı klinikte Profesör kadrosuna atanmıştır. 2003 yılında 1.5 ay süre ile Edinburgh Western General Hospital Üroloji Departmanında ve 2007 yılında 1.5 ay süre ile Cleveland Clinic’de Dr. Drogo Montague’nin yanında çalışmıştır. Dr. Bülent Semerci’nin ulusal ve uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makalelerine ilave olarak ulusal ve uluslararası kongrelerde sunulan bildirileri mevcuttur. Ayrıca derlemeleri, ulusal ve uluslararası kitap katkısı ve kitap çevirileri mevcuttur. Türk Üroloji Derneği Yönetim Kurulu üyesi olup 2. başkanıdır. Türk Androloji Derneği, Endoüroloji Derneği, Ege Üroloji Derneği, Avrupa Üroloji Derneği ve Avrupa Cinsel Sağlık Derneği üyesi olan Dr. Bülent Semerci evli ve bir çocuk sahibi olup halen Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı’nda görev yapmaktadır.

Kronik yorgunluk sendromlu kadınlarda yorgunluğun şiddetiyle ilişkili olarak seksüel disfonksiyon

Blazquez A, Ruiz E, Vazquez A, de Sevilla TF, Garcia-Quintana A, Garcia-Quintana J, Alegre J
J Sex Marital Ther, 34:3, 240-7, 2008

Kronik yorgunluk sendromu (CFS); adale ve eklem ağrıları, nörokognitif bozukluk ve uyku değişiklikleri gibi bir grup semptomun eşlik ettiği, yorgunlukla karakterize bir tablodur. Yetişkinlerdeki sıklığı %0.23 - 0.42 arasında olup 20 - 40 yaşta ve kadında 1.3 kat daha fazladır. CFS'li hastaların prognozu kötüdür. Davranış tedavileri ve düzenli fiziksel egzersizler gibi tedaviler uygulanmakla birlikte henüz etkin bir tedavisi yoktur. CFS'ye eşlik eden bazı patolojiler tanımlanmıştır. Hakkında sınırlı veri bulunmakla birlikte CFS'ye eşlik eden patolojilerden biri de seksüel disfonksiyondur. Bu çalışmada seksüel disfonksiyonun tipi ve şiddeti ile yorgunluğun şiddeti arasında bir ilişkinin olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmada Holmes ve/veya Fukuda kriterlerine göre en az 3 yıl önce CFS tanısı konmuş 27 hasta progressif olarak izlendi. Onbeş sağlıklı kadın kontrol grubu olarak alındı. Bütün katılımcılar seksüel olarak aktif, 20-45 yaş aralığında heteroseksüel bireylerdi. DSM-IV'e göre depresyon tanısı alanlar, cinsel istismar öyküsü olanlar, antipsikotik, hormonal yada antihipertansif ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Seksüel fonksiyonlar Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS) sorgulama formu ile ölçüldü. Ayrıca 5 klinik soru ile (i. cinsellik sizin için ne kadar önemli?; ii. masturbasyon yapar mısınız?; iii. elinizde olsa cinsel yaşamınızı değiştirir misiniz?; iv. cinsel fantazileriniz var mı?; v. partnerinizle cinsel ilişkiden sonra kendinizi nasıl hissediyorsunuz?) de katılımcıların cinsel

yaşamları sorgulandı. CFS'nin şiddeti Fatigue Impact Scale (FIS) ile değerlendirildi.

GRISS ve FIS skorları her iki grup arasında anlamlı şekilde farklıydı. CFS'li kadınlarda yorgunluk ve seksüel disfonksiyonun şiddeti arasındaki ilişki incelendiğinde cinsel doyum ($r: -0.471$, $P < .005$), seksten kaçınma ($r: 0.632$, $P < .001$) ve şehvet ($r: -0.445$, $P = .008$) alanlarında anlamlı korelasyon bulundu. Klinik sorular ile değerlendirmede, masturbasyon ile ilgili sorgulama hariç, hasta ve kontroller arasında anlamlı farklılık belirlendi. Kontrollerin hastalardan genç olması ve hasta sayısının azlığı çalışmanın önemli eksiklikleri olarak öne çıktı.

Sonuç olarak, CFS'li bir kadın özellikle seksten kaçınma tarzında bir seksüel disfonksiyon ile gelebilir. Bu hastaların büyük bir kısmının seksüel yaşamlarında olumsuz deneyimleri söz konusudur. Bu çalışmada, GRISS sorgulama formu ve ek klinik sorular ile bu hastalıktan yakınan bireylerde yorgunluğun şiddeti ile cinsel tatmin, seksten kaçınma, şehvet ve negatif seksüel deneyim alanlarında anlamlı bir ilişki belirlendi. Bu alanda yapılacak ileri araştırmalar, CFS'li hastaların eşleri ile olan ilişkileri ve yaşam kalitelerini iyileştirecek tedavilerin planlanmasına katkı sağlayacaktır.

Çeviri:

Prof. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Kadınlarda dializ süresince ve transplantasyon sonrası görülen cinsel fonksiyon bozukluğu

Filocamo MT, Zanazzi M, Li Marzi V, Lombardi G, Del Popolo G, Mancini G, Salvadori M, Nicita G
J Sex Med 2009;6:3125-31

Seksüel fonksiyon bozuklukları kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan kadınlarda sık karşılaşılan bir durumdur. Uzun dönem dializ tedavisi gören premenopozal kadınların çoğunda orgazm yetersizliği ve libido kaybının yanı sıra özellikle de amenore olmak üzere, anormal menstrüel sikluslar gözlenir. Hiperprolaktinemi ve hipotalamo-hipofizer aks anormallikleri ile ilişkili düşük östrojen seviyeleri vajinal kuruluk, silinme, frajilite artışı, vulvovajinal epitelyumda incelleme, koitus esnasında ağrı ve sonrasında yanma nedenidir. Artmış PRL düzeylerinin galaktoreye sebep olduğu bilinir. Bunun yanında libido azalması da hiperprolaktinemili kadınlarda başlıca semptomlardan biri olarak rapor edilir. Bu semptomlar seksüel aktivitede azalmaya ve depresyona önemli ölçüde katkı sağlamaktadır.

Bu çalışmanın amacı premenopozal bir grup kadını, dializ sırasında ve başarılı renal transplantasyondan bir yıl sonra karşılaştırarak, böbrek transplantasyonundan sonra hormonal durumun yanında seksüel fonksiyonların düzelip düzelmediğini araştırmaktır.

Çalışma Ocak 2005 ve Aralık 2008 tarihleri arasında yürütüldü ve SDBY'si olan 58 kadın kaydedildi ve daha sonra böbrek transplantasyonu yapıldı. Dahil edilme kriterleri, 6 aydan daha uzun süredir hemodiyalize giren, ardından tam bir fonksiyonel böbrek transplantasyonu geçiren ve en az 6 ay boyunca düzenli olarak kortikosteroid immunsupresyonu alan SDBY'si olan 18-45 yaş arası kadınlardı. Histerektomili ve/veya ooforektomi, aşırı aktif mesane veya kronik pelvik ağrı öyküsü, prolaktinoma veya dializ öncesi hipofiz adenomu öyküsü olanlar ve major psikiyatrik bozukluğu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalara detaylı bir genel ve ürojenekolojik muayene, serum hormon profili çalışması yapıldı ve detaylı bir seksüel anamnez alındı. Kadın seksüel fonksiyon indeksi (Female Sexual Function Index = FSFI) ve Beck depresyon envanter (Beck Depression Inventory = BDI) formları dolduruldu. Kullanılan temel ölçümler hemodiyali-

liz boyunca ve başarılı bir böbrek transplantasyonu sonrasındaki FSFI sonuçları, serum hormon profili tayini (PRL, FSH, LH, 17-beta östradiol, progesteron, testosteron) ve menstrual durumlarıydı.

Transplantasyon yapılmış 58 hastadan 19'u akut rejeksiyon atağı, yetersiz böbrek işlevi ve vasküler rejeksiyona bağlı allograft nefrektomisi gibi nedenlerden dolayı çalışmaya dışı bırakıldı. Protokole uyan toplam 39 (ortalama yaş 36 ± 5.9) hastanın istikrarlı heteroseksüel ilişkileri vardı. Ortalama dializ süresi 18 (12-36) ay ve ortalama transplantasyon sonrası süre 16 (13-46) aydı.

Transplantasyon öncesi 39 hastanın 15'inin amenoresi, 12'sinin oligomenoresi, 2'sinin polimenoresi ve 10'unda da normal menstruasyonu vardı. Transplantasyonu takiben 21 hasta normal menstruasyona ve 18 hasta ise menstrual düzensizliğe sahip olup (6 amenoreik, 9 oligomenoreik ve 3 polimenoreik) istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Buna göre hastaların %74'ünün dializ sırasında menstrüel bozuklukları varken transplantasyon sonrasında bu oran %45 idi. 39 hastanın 16'sı (%41) dializ sırasında aktif bir seks hayatı olduğunu belirtirken transplantasyon yapılmış 39 hastanın 34'ü (%88) aktif bir seks hayatı olduğunu beyan etti. Transplantasyon öncesi aktif bir seks hayatı olan 16 hastanın 10'unda ve transplantasyon sonrası aktif bir seks hayatı olan 34 hastanın 11'inde seksüel disfonksiyon belirlendi. Gruplar arası fark anlamlı idi. Transplantasyon öncesi ve sonrasında aktif seks hayatı olan sadece 16 hastanın pre ve post transplantasyon FSFI sonuçlarına ulaşıldı. FSFI toplam skorunda ve bütün domain skorlarında (arzu, cinsel uyarı, kayganlık, orgazm, tatmin, ağrı) iyileşme gözlemlendi. İlave hastaların hormon profillerinde de transplantasyon sonrasında anlamlı bir iyileşme olduğu gözlemlendi. Hormon profili, menstrual durum ve FSFI toplam skorlarında anlamlı istatistiksel bir korelasyon vardı.

Sonuç olarak başarılı bir böbrek transplantasyonu sonrasında serum hormon profilinin normalizasyonuna bağlı

olarak premenopozal kadınların çoğunluğunda menstrual siklus eski haline gelmekte ve başarılı bir böbrek transplantasyonu KBY'si olan kadınların seksüel hayatlarını iyileştirmektedir.

Çeviri:

Dr. Ali Akkoç, Prof. Dr. Ahmet Metin

**Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji AD**

Menstrüel siklusta klitorisin vasküler değişikliklerinin değerlendirilmesinde üç boyutlu ultrasonografinin rolü: Prospektif pilot çalışma

Battaglia C, Nappi RE, Sisti G, Persico N, Busacchi P, Venturoli S
J Sex Med 2009; 6:2715-2721

Klitoral anatomiye bilmek klitoral fonksiyonların fizyolojisini ve patolojisini anlamak açısından çok önemlidir. Magnetik rezonans ve ultrasonografi (US) klitoral ve vajinal yapıların değerlendirilmesinde kullanılan non invaziv yöntemlerdir. Yakın bir zaman önce yayınlanan bir çalışmada konvensiyonel 2 boyutlu (2D) renkli doppler yaklaşımını kullanarak seksüel olarak uyarılmamış kadınlarda menstrüel siklus sırasında klitoral fonksiyonlarda oluşan değişiklikleri gösterilmiştir. Ancak 2D US ile incelenen dokularda kan akımını tek plan doppler ile değerlendirmek subjektif sonuçlar vermektedir. VOCAL (virtual organ bilgisayar yardımcı analiz) görüntüleme programını kullanarak yapılan histogram analizli üç boyutlu (3D) US, doppler sinyal miktarı üzerinden toplam kan akım hacminin hesaplanmasına olanak sağlar. Bu makalenin amacı menstrüel siklusun erken folliküler ve periovulatuvar fazlarında klitoral kan akımının hemodinamiklerini prospektif olarak değerlendirmektir.

Ocak 2009- Şubat 2009 tarihleri arasında 14 erişkin kadın çalışmaya alınmıştır. Bütün hastalar düzenli menstrüel siklusa (25-35 gün arası) sahiptirler. Düzenli siklus varlığı yapılan US ve midluteal progesteron seviyeleri ile doğrulanmıştır. Çalışmaya gebelik testi negatif olanlar, BMI 19-25 arası olanlar alınmıştır. Oral kontraseptif kullananların ilaçları çalışmaya alınmadan en az 3 ay önce kesirilmiş ayrıca tüm katılımcıların herhangi bir ürolojik ve proktolojik hastalık varlığı perineal cerrahi veya travma, nörolojik, psikiyatrik, kardiyovasküler ve endokrin açıdan bozukluk durumu sorgulanmış ve herhangi bir sorunu olanlar çalışmaya alınmamışlardır.

Hastalar erken folliküler (3.-5. gün) ve periovulatuvar fazda (12.-14. gün);

1- İki boyutlu US ile klitoral yapıların ve folliküler boyutları ve doppler ile klitoral arterler değerlendirilmiştir.

2- Üç boyutlu US ile klitoral cismin volüm hesaplanması ve 3D doppler ile klitoral vaskülarizasyon ve kan akımları analiz edilmiştir.

Ayrıca aynı gün açlık kan örnekleri alınmış ve östradiol seviyeleri ölçülmüştür.

Klitoral cismin ortalama VOCAL volümü folliküler fazda (0.79 ± 0.19 mL) periovulatuvar fazdan (0.98 ± 0.22 mL; $P < 0.001$) daha düşüktür. Klitoral pulsatif indeks folliküler fazdan (1.75 ± 0.18) periovulatuvar faza (1.26 ± 0.21 ; $P = 0.002$) geçişlerde azalma göstermiştir. Üç boyutlu doppler histogram analizi folliküler ve periovulatuvar fazlar arasında kan akımı ve vaskülarizasyon indeksleri arasında anlamlı değişiklikler tespit edilmiştir (vaskülarizasyon indeksleri [VI]= 2.239 ± 1.201 'ye karşın 3.302 ± 1.305 , $P = 0.001$; akım indeksi= 27.290 ± 2.454 'ye karşın 33.620 ± 1.712 , $P < 0.001$; vaskülarizasyon akım indeksi= 0.578 ± 0.573 'ye karşın 1.091 ± 0.461 ; $P = 0.001$). Klitoral cisim VOCAL volüm ölçümleri ($r = 0.512$; $P = 0.033$) östradiol seviyeleri arasındaki ilişki pozitif korele iken dorsal klitoral arter pulsatif indeks ($r = -0.497$; $P = 0.048$) ve vaskülarizasyon indeksleri ($r = 0.622$; $P = 0.011$) arasında negatif korelasyon vardır.

Çalışmalar sırasında elde edilen verilerden klitoral fonksiyonların değerlendirilmesinde 3D US, 2D'ye göre daha az zaman aldığını ve daha sağlıklı bilgi verdiğini söyleyebiliriz. Östrojenlerin kadın cinsel fonksiyonlarının regülasyonundaki rolü ile ilgili çalışmalar sıklıkla rapor edilir. Östrojenlerin vazoprotektif etkisi ve vasküler düz kaslarda regülasyonu bilinmektedir ve klitoral damar yapısının östrojene hassas olduğu gösterilmiştir. Bu da maksimal cinsel uyarının periovulatuvar fazda olduğunu akla getirmektedir. Bu çalışmada klitoral uyarı sonrası dinamik çalışma yapılmamış olması çalışmayı sınırlayan bir durum olmasına rağmen östrojenler normal menstrüel siklus sırasında klitoral anatomi ve vasküler yapılar üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu etkiler 2D ve 3D US ile kolayca ve hassas bir şekilde gösterilebilir. Bu uygulamaların kadınların cinsel fonksiyonlarını değerlendirilmesinde kullanımı ile ilgili geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Uzm. Dr. Mehmet Gülüm

Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Gebelik süresince cinsel yaşam

Pauleta JR, Pereira NM, Graça LM
J Sex Med 2010;7:136-42

Kadın yaşamının çok özel bir dönemi olan gebelik sürecinde meydana gelen fiziksel, hormonal ve psikolojik değişiklikler, sosyal ve kültürel etkiler ile de birleşerek kadın ve partnerinin cinsel yaşamını değişik şekillerde etkiler. Birçok çalışmada kadınların cinsel ilişki sıklığı, cinsel istek ve cinsel tatmin alanları başta olmak üzere cinsel fonksiyonlarda olumsuz etkilenmeler yaşadıkları rapor edilmiştir.

suna %76'sının, cinsel istekte azalma oldu mu? sorusuna %75'inin, cinsel çekiciliğiniz azaldı mı? sorusuna ise %57'sinin hayır dediği belirlendi. Cinsel ilişki sıklığı hangi trimestirde daha fazlaydı? sorusuna kadınların %45'i ilk, %35'i ikinci, %10'u ise üçüncü trimestir cevabını verdiler.

İlk iki trimestir arasında istatistiksel fark yok iken her iki trimestir ile üçüncü trimestir arasında anlamlı fark belirlendi.

Gebelik süresince kadınların %98'inin vajinal ilişkiyi

Tablo 1: Gebelik öncesine kıyasla gebelik süresince cinsel fonksiyonlardaki değişim (yüzde olarak) aşağıdaki tabloda özetlendi.

	arttı	azaldı	değişmedi	cevap yok
ilk trimestirde cinsel aktivite	17.5	28.7	46.8	6.9
ikinci trimestirde cinsel aktivite	19.7	21.3	50.5	8.5
üçüncü trimestirde cinsel aktivite	10.1	55.3	26.1	8.5
cinsel tatmin	14.9	27.7	48.4	9.0
cinsel istek	22.3	32.5	38.8	6.4

Bu çalışmaya bir klinikte yeni doğum yapmış, yaşları 17-40 arasında olan 188 gönüllü kadın alındı. Kadınların yaş, doğum sayısı, evlilik durumu, etnik durum ve din gibi demografik özellikleri ile gebelik öncesi ve gebelik sırasındaki cinsel yaşamları bir sorgulama formu ile değerlendirildi. Kadınların gebelikteki psikolojik değişiklikleri sorgulandığında; cinsel ilişki korkusu yaşadınız mı? soru-

Tablo 2: Gebelik süresince cinsel ilişki sıklığı (yüzde olarak) aşağıdaki tabloda özetlendi.

ayda 1'den az	15.9
ayda 2-3 kez	19.2
haftada 1 kez	32.4
haftada 2-3 kez	25.8
haftada 4-7 kez	6.6

tercih ettikleri, %24'ünün de masturbasyon yaptığı belirlendi.

Bu çalışmada gebelik öncesi dönem ile karşılaştırıldığında gebelik sırasında (üçüncü trimestirde cinsel aktivitede azalma belirlenmesine rağmen) cinsel tatminde değişiklik belirlenmemiştir. Gebelik süresince gelişmesi beklenen değişiklikler hakkında kadının bilgilendirilmesi ile gebelik sonuna kadar güvenli ve tatminkar bir cinsel ilişkinin sürdürülebileceği kanısına varılmıştır.

Çeviri:

Prof. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Chlormadinone acetate içeren oral kontraseptif ile tedavi edilen hiperandrojenik kadınlarda yaşam kalitesi

Caruso S, Rugolo S, Agnello C, Romano M, Cianci A
J Sex Med 2009;6:3376-3384

Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif yaştaki kadınlarda sık görülen (%4-25) endokrinolojik bir bozukluk olup kronik anovulasyonla birlikte olan infertilite ve hiperandrojenizm ile karakterizedir. PKOS'lu tüm hastalarda menstrüel siklus bozukluğu, akne, hirsutizm, obezite ve hiperinsülinemi gibi metabolik bozukluklar gözlenmez. Bu hastalarda bazı psikolojik bozukluklar (depresyon, sosyal fobi, yeme bozuklukları) aktive olabilmekte ve yaşam kaliteleri (QoL) ciddi derecede bozulabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda PKOS'lu hastalarda kadınlıktan erkekliğe şeklindeki transeksüelite prevalansının overyan kaynaklı androjen seviyelerinin artmasına bağlı olarak yüksek olduğu söylenmektedir. Ancak güncel çalışmalarda arada herhangi bir korelasyon olmadığı bildirilmektedir. Seksüel davranış bozuklukları, istek azlığı, cinsel yaşamdan memnuniyetsizlik gibi durumlar sık görülmektedir. Antiandrojen, klomifen sitrat, oral kontraseptif, gonadotropin, insülin sensitizan ajanlar ve yaşam stili değişiklikleri gibi kompleks tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Bu çalışmada prospektif olarak hiperandrojenik kadınlarda 30 mg ethinylestradiol ve 2 mg chlormadinone acetate (EE/CMA) içeren oral kontraseptif tedavinin seksüel davranışlar üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışmaya Nisan 2007 ile Mart 2008 tarihleri arasında 18-32 yaşlarındaki hirsutizm şikâyeti olan ve ultrasonografi ile PKOS teşhisi konan 94 gönüllü bayan hasta alınmış, hastaların hirsutizm durumları Ferriman-Gallwey (F-G) skorlaması ile değerlendirilmiştir. Folikül stimülan hormon (FSH), Luteinizan hormon (LH), estradiol, total ve serbest testosteron, DHEAS, SHBG ve serbest androjen indeksi (FAI) seviyeleri başlangıçta ve 9 siklus boyunca ölçüldü. Yaşam kalitesi değerlendirmesi için VAS, SF-36 ve SPEQ başlangıçta ve EE/CMA kullanımının 3,6 ve 9. siklusların-

da dolduruldu. Gebelik istemi, damlama şeklinde kanama ve kanama şikâyetleri ile çalışmadan ayrılan hastalar sonucunda 9. siklus EE/CMA tedavisini 56 hasta tamamladı.

Dokuz sikluluk EE/CMA tedavisi F-G skorlama sistemine göre değerlendirilen hirsutizm şikâyetini azaltmaktadır. Hirsutizm ve akne semptomlarındaki düzelme tedavinin süresine bağlı olup, total testosteron ve serbest androjen indeksindeki azalma, SHBG değerindeki artma ile ilişkilidir. EE/CMA tedavisi fiziksel fonksiyonları, genel sağlık durumunu, canlılığı ve sosyal fonksiyonları pozitif etkileyerek öz güven artışına neden olmaktadır. Bu çalışmadaki en ilginç sonuç, tedavi esnasında hiperandrojenik kadınların cinsel davranışlarında ortaya çıkan değişikliklerdir. Altı ve 9. siklulardan sonra yapılan değerlendirmelerde cinsel haz ve ilişkiye bağlı orgazm sıklığında artma, cinsel ilişkide duyulan ağrı sıklığında azalma tespit edilmiştir. Bu durum, androjen seviyesindeki azalmaya değil pozitif psikolojik feed backlere bağlı olabilir.

Mastürbasyon sıklığında azalma ve cinsel ilişki sıklığında artma tespit edilmiştir. Vücut kılınmasında ve aknele- rinde azalma olduğu için hastaların sosyal ilişkileri düzel- mektedir. Ayrıca tedavi öncesi özgüven durumları ile kar- şılaştırma yapıldığında hastalar kendilerini daha seksi bul- makta ve partnerleri de onları daha seksi bulmaktadır.

Sonuç olarak EE/CMA içeren haplar antiandrojenik özellikleri olduğu için hiperandrojenizmin vücut güzelli- ğini (hirsutizm, akne...) bozan etkilerini azaltmakta ve bu kadınlardaki seksüel ve sosyal özgüveni düzeltmektedir.

Çeviri:

Dr. Osman Ergün, Doç. Dr. Abdullah Armağan
Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji AD

Üroloji pratiğinde kadın cinsel işlev bozukluğunun yeri: Hollanda anket çalışması sonuçları

Bekker M, Beck J, Putter H, van Driel M, Pelger R, Lycklama A Nijeholt A, Elzevier H
J Sex Med. 2009 Nov;6(11):2979-87

Kadın cinsel işlev bozuklukları (FSD) yaygın görülmesine karşın genellikle hafife alınan problemlerdir. FSD terimi azalmış istek veya ilgi, orgazm yaşam zorlukları, uyarılma bozuklukları ve disparoni gibi çok çeşitli seksüel bozuklukları içermektedir. Literatürde FSD prevalansı değerlendirilmede çok çeşitli enstrümanlar kullanıldığı için geniş bir varyasyon göstermektedir. Ürojenekoloji polikliniğine başvuran cinsel olarak aktif kadınlardaki FSD prevalansı %48 ile %64 arasındadır. Ürojenekoloji polikliniğine yardım almak için başvuran kadınların bu durumdan şiddetli muzdarip olanlar olduğu unutulmamalıdır. FSD problemi yaşayan 70 kadından 7'sinin klinik yardım almak için ürojenekoloji polikliniğine başvurduğu bilinmektedir.

Amerika Ürojenekoloji Derneğine (AUGS) ve İngiltere Ürojenekoloji Derneğine bağlı üyeler arasında yapılmış olan güncel bir anket çalışmasında katılımcıların çok az bir kısmının hastalarına FSD sorgulaması yaptıklarını ortaya koymuştur. Bu anket çalışmasının amacı Hollandalı ürologların günlük pratiklerinde FSD'yi nasıl değerlendirdiklerini ortaya koymaktır.

Ağustos 2007'de Hollanda üroloji derneği üyesi olan 405 ürolog ve asistana 17 soruluk anket çalışması e-mail yolu ile gönderildi. Katılımcıların uzmanlık alanı, akademik durumu, cinsiyeti ve yaşı gibi demografik verileri kaydedildi. Anket çalışmasının amacı katılımcılara bir mektup ile bildirildi. Katılımcıların isimlerini belirtmesi istenmedi.

Ankete katılım oranı %45,9 idi. Bu oran AUGS üyelerinin anket katılım oranı ile eş olmakla birlikte İngiliz katılımcıların anket oranından (%67) düşüktü. Katılımcıların %18,2'si zaman yetersizliğinden dolayı FSD sorgulama-

sı yapmıyor. Hastalarını rahatsız etmek veya kızdırmak istemedikleri için FSD sorgulaması yapmadıklarını ifade eden bir grup da vardı. Kadın cinsel işlevinin asistanlık ve uzmanlık sonrası eğitimde mecburi olması gerektiğini çünkü FSD sorgulaması konusundaki bilgilerinin yeterli olmadığını bildirdiler. Son 5 yılda kadın cinselliği üroloji asistan eğitiminde bir başlık haline gelmiştir. FSD prevalansının %30'un altında olduğunu düşünenlerin günlük rutinlerinde sıklıkla FSD sorgulaması yapmayan grupta oldukları tespit edildi. FSD prevalansı hakkında bilgisi olmayan bir doktorun günlük rutininde sorgulama yapması beklenemez.

Bu anket çalışması bize FSD konusunda farkındalığın yetersiz olduğunu gösterdi. Uzmanlık öncesi ve sonrası eğitimde bu konuya eğilinmesine ihtiyaç vardır. Prevalans, FSD konusunda güncel bilgiler ve ürolojik cerrahiler sonucu oluşabilecek FSD ile tedavileri konusunda eğitim yapılması gerekmektedir. Klinisyenler hastalarının bu alandaki ihtiyaçlarının farkında olmalıdırlar. Ürologlar zaman kullanımı stratejileri konusunda eğitilmelidirler çünkü katılımcıların birçoğu bu konu ile ilgilenmemelerinin nedeni zaman yetersizliği olarak bildirmiştir. Ayrıca ürologlara eğitimlerinde FSD konusunda hastaları ile nasıl efektif bir diyalog kurabilecekleri öğretilmelidir. Son olarak FSD değerlendirmesinde kendilerine yardımcı olacak olan valide sorgulama formları konusunda bilgilendirilmelidirler.

Çeviri:

Dr. Osman Ergün, Doç. Dr. Abdullah Armağan
Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Alman kadın tıp öğrencilerinde seksüel disfonksiyon prevalansı ve kontrasepsiyonun etkisi

Wallwiener CW et al.
J Sex Med 2010;7:2139-2148

Cinsellik tartışmasız olarak hayatın bir parçasıdır. Cinsel sorunların hem yaşam kalitesinde hem de duygudurum üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu artık geniş kabul görmektedir. Kadın cinsel disfonksiyonu (KCD) oldukça sık rastlanan bir durumdur. Tahminen kadınların %40'ında en az bir cinsel disfonksiyon görülmektedir. Almanya'da 2008'de KCD prevalansı %38 olarak bildirilmiş, ABD'de ise yetişkin kadınların %38-43'ünde KCD olduğu öngörülmektedir. Kontraseptiflerin cinsel fonksiyon üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Görece homojen, genç ve sağlıklı bir popülasyon olan tıp öğrencileri üzerinde cinsel disfonksiyonla ilgili araştırmalar oldukça kısıtlıdır. Münih, Tuebingen, Freiburg, Marburg, Heidelberg ve Resenburg Üniversiteleri'nden kadın tıp öğrencilerine elektronik posta aracılığıyla standart bir anket gönderilmiş ve katılımı kabul edenler çalışmaya dahil edilmiştir. Cinsel disfonksiyonun değerlendirilmesinde FSFI testi kullanılmış, KCD'nin 6 önemli ayağı (arzu, uyarılma, ıslanma, orgazm, tatmin ve ağrı) sorgulanmıştır. FSFI haricinde, 4 haftadır seksüel aktivite olup olmadığı, sigara kullanımı gibi sorular da ek olarak sorgulanmıştır.

Katılımcılardan 1086'sı değerlendirmeye alındı. Katılımcıların %97.3'ü son 4 haftada seksüel olarak aktifti. En sık kullanılan 3 kontrasepsiyon yöntemi oral kontraseptifler (OK), %69.5, kondom (%22.5) ve vajinal kontraseptif halkaydı (%7.3). Katılımcıların %81.1'inin düzenli bir ilişkisi vardı. Katılımcıların 342'si (%32.4) total FSFI skoruna göre KCD açısından yüksek risk taşımaktaydı. Katılımcıların %5.8'i seksüel arzu, %1'i uyarılma, %1.2'si ıslanma, %8.7'si orgazm, %2.6'ı tatmin ve %1.1'i de ağrı açısından yüksek risk altındaydı. Toplam 1046 katılımcı kullandıkları kontrasepsiyon yöntemine göre uyarılma ve arzu açısından karşılaştırıldı. Multifaktöriyel analizlerde kontrasepsiyon yönteminin ve sigara içiminin total FSFI skoru üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu görüldü. Sigara içenlerde daha yüksek FSFI skoru sap-

tandı ($p<0,005$). Düzenli bir ilişkisi olan kadınların daha yüksek seksüel arzu skoru ve daha düşük orgazm skoruna sahip olduğu görüldü. Sigara içenlerde total FSFI skoru ve ağrı skoru daha yüksekti. Daha önce gebelik öyküsü olan ve 25 yaşından büyük kadınlarda ağrı skoru daha düşüktü. Kuvvetli stress öyküsü olan kadınlarda arzu skoru daha düşüktü. İlişki süresi uzadıkça kadınlardaki seksüel arzu skorunun azaldığı görüldü. Düzenli ilişkisi olan kadınların diğer kadınlara göre oral kontrasepsiyonu daha fazla tercih ettiği saptandı. Yine sigara içmeyenlerin, çocuk istemeyenlerin ve daha önce gebe kalmamış olanların daha fazla oral kontrasepsiyonu tercih ettiği görüldü. Çalışmamızın sonuçlarına göre kontrasepsiyon yöntemleri de seksüel disfonksiyon üzerinde etkilidir. Kontrasepsiyon kullanmayan ya da non hormonal kontrasepsiyon kullanan kadınlar OK kullananlara göre daha yüksek total FSFI, arzu, ve uyarılma skorlarına sahipti. Sonuçlarımız HK kullanan kadınların uyarı ve arzu skorlarının daha düşük olduğunu göstermektedir. Oral kontraseptiflerin bu etkisi SHBG'nin hepatik sentezini artırarak dolaşan androjenleri azaltmasına ve overlerden androjen sentezini direkt olarak inhibe etmesine bağlanabilir. Sonuç olarak seksüel arzuyu uyarıcı ve genital kan akımını düzenleyen serbest testosteron azalmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma kadın tıp öğrencileri üzerinde seksüel disfonksiyonu araştıran şimdiye kadar yapılmış en büyük araştırmadır. Kontrasepsiyon, özellikle hormonal kontrasepsiyon kullanan kadınlarda anlamlı olarak düşük seksüel fonksiyon skorları saptanmıştır. Stres, ilişkisi niteliği, sigara ve gebelik de seksüel fonksiyonla ilişkili bulunan diğer faktörlerdir. FSD nedenlerinin tam olarak ortaya konabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Dr. Nursen Atasoy, Yrd. Doç. Dr. Esat Korgali
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD