ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861

Eylül 2011

Sayı 46

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. Ramazan Aşçı

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

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

Eylül 2011

Yayın Türü: Yerel Süreli

Sayı 46

3 Ayda Bir Yayınlanır

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 — Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul
Uzm. Dr. Memduh AYDIN — Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Prof. Dr. Ramazan AŞÇI — Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun
Doç. Dr. Ali ATAN — Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği, Ankara
Uzm. Dr. Önder CANGÜVEN — Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, İstanbul
Doç. Dr. Murat ÇAKAN — SB Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara
Prof. Dr. Melih ÇULHA — Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmit
Doç. Dr. Serkan DEVECİ — Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Van
Prof. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU — Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kayseri
Doç. Dr. Fikret ERDEMİR — Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat
Prof. Dr. Haluk EROL — Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı Başkanı, Aydın
Prof. Dr. Ahmet Adil ESEN — Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir
Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ — Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Manisa
Doç. Dr. Muammer KENDİRCİ — İstanbul Cerrahi Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul
Prof. Dr. Hakan KILIÇARSLAN — Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa
Prof. Dr. Ahmet METİN — A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara
Prof. Dr. Yaşar ÖZGÖK — Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji AD, Ankara
Doç. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ — Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat
Prof. Dr. Levent PEŞKİRCİOĞLU — Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara
Doç. Dr. Ahmet SOYLU — Malatya Park Hospital, Üroloji Kliniği, Malatya
Doç. Dr. Altuğ TUNCEL — Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 3. Üroloji Kliniği, Ankara
Prof. Dr. Tahir TURAN — Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli
Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA — Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı, Antalya
Prof. Dr. M. Önder YAMAN — Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

Uzm. Kimyager Gülşen AKTAN — İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Laboratuvarı, İstanbul
Prof. Dr. Barış ALTAY — Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir
Doç. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN — Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Adana
Prof. Dr. Erkut ATTAR — İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul
Prof. Dr. Kaan AYDOS — Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD ve Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Ankara
Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN — Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin
Doç. Dr. Sadık GÖRÜR — Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Hatay
Doç. Dr. Engin KANDIRALI — A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bolu
Doç. Dr. Ayhan KARABULUT — Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, Ankara
Doç. Dr. A. Kenan KARADEMİR — Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul
Prof. Dr. İrfan ORHAN — Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ
Prof. Dr. İsa ÖZBEY — Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum
Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR — Zeynep Kamil Kadın - Çocuk Hastalıkları Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul
Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR — Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara
Doç. Dr. Lütfi TUNÇ — Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara
Prof. Dr. Nihan Erginel-UNALTUNA — İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul
Prof. Dr. Talat YURDAKUL — Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Konya

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Prof. Dr. Bülent ALICI	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji AD, İstanbul
Doç. Dr. Abdullah ARMAĞAN	Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji AD, İstanbul
Doç. Dr. Sezgin GÜVEL	Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Adana
Yrd. Doç. Dr. Esat KORGALI	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Sivas
Prof. Dr. Ercan YENİ	Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Şanlıurfa

Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Prof. Dr. Hediye ARSLAN	Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
Yrd. Doç. Dr. Dilek AYGİN	Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya
Prof. Dr. Sevim BUZLU	İstanbul Üniversitesi Florance Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
Yrd. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN	İstanbul Üniversitesi Florance Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu,İstanbul
Prof. Dr. Nezihe KIZILKAYA BEJİ	İstanbul Üniversitesi Florance Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
Prof. Dr. Nuran KÖMÜRCÜ	Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
Yrd. Dr. Leyla KÜÇÜK	İstanbul Üniversitesi Florance Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
Yrd. Doç. Dr. Şeyda ÖZCAN	İstanbul Üniversitesi Florance Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
Prof. Dr. Rukiye PINAR BÖLÜKTAŞ	Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik ve Sağlık Hizmetleri, İstanbul
Öğr. Gör. Dr. Hicran YILDIZ	Uludağ Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Bursa

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

Uzm. Dr. İlham AHMEDOV	Bakixanov.23 Azerbaycan Tiib Universiteteti Baku-370022, Azerbaycan
Uzm. Dr. Firdovsi MEMMEDOV	Azerbaycan Merkezi Klinik Hastanesi Üroloji Kliniği, Azerbaycan
Uzm. Dr. Zarifcan MURODOV	Taşkent Diploma Sonrası Eğitim Enstitüsü - Taşkent Üroloji Merkezi, Özbekistan
Uzm. Dr. Shavkat SHAVAKHABOV	State Specialized Center Of Urulogy (Uzbekistan) Chief Of Andrology Department, Özbekistan
Uzm. Dr. Erol UÇANER	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
Yıltem Reklam ve Basım Hiz. Ltd. Şti.
Mahmutbey Mh. Deve Kaldırım Cd. Gelincik Sk.,
Güven İş Merkezi No: 6/2 Bağcılar - İstanbul
Tel : (0212) 445 02 45 pbx
Faks : (0212) 446 80 82

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

1. Androloji Bülteni, Türk Androloji Derneği'nin resmi yayın organı olup, üç ayda bir yayınlanır.

2. Bültenin amacı, erkek ve kadın cinsel sağlığı, erkek infertiltesinde sürekli bilgi akışını sağlamaktır. Bültende kongre ve konferans bildiri özetleri, literatür özetleri ve derlemeler yayınlanır. Derlemeler 4 sayfayı, literatür özetleri 1 sayfayı aşmayacak şekilde hazırlanmalıdır.

3. Yayın için yazı gönderen yazarlar, yazıların çeviri içeriğinden sorumludurlar.

4. Bültene gönderilen yazılar, anlam ve yazım kuralları yönünden incelenecektir. Yayın kurulu yazılarda düzenlemeler yapabilecektir.

5. Bültene gönderilecek güncel makale özetlerinin akıcı bir çeviri ile Türk Dil Kurumu Türkçe sözlüğü ve yazım kurallarına uygun olarak yazılması gereklidir. Yazılarda bilimsel içeriği bozmayacak şekilde kısaltmalar ve düzeltmeler yapma hakkı yayın kuruluna aittir.

6. Yazıda kullanılan tablolar numaralandırılmalı, başlık içermeli, tablo altında gerekli açıklama yapılmalı, yazı içindeki yerleri belirtilmelidir.

7. Sadece standart kısaltmalar kullanılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır. Kısaltma standart bir ölçüm birimine ait değilse, metinde ilk kullanıldığı yerin önünde kısaltmanın ait olduğu tam terim bulunmalıdır.

8. Derlemelerde kaynaklar, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır ve NLM nin 'Index Medicus'ta kullandığı format esas alınarak hazırlanmış aşağıdaki örnek stiller kullanılmalıdır.

   1. Dergiler: 1) Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harfle) (nokta); 3) Derginin adı veya Index Medicusa'a göre kısaltılmış şekli; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı 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) kaçıncı 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 Oxfort, 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 özetleyenin adı - soyadı, çalıştığı kurum belirtilmelidir. Orjinal 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.

S U N U Ş

Değerli Meslektaşlarım,

Yaz ve dinlenme sürecini tamamladığımız şu günlerde dergimizin 46. sayısı ile karşınızdayız. Eylül ayı ile birlikte yeniden yoğun tempoda çalışıp üreteceğiz. Sevgili arkadaşım Prof. Dr. Önder Yaman'ın Türk Üroloji Derneği Yönetim Kurulu'na seçilerek başkanlıktan ayrılmasından sonra Türk Androloji Derneği Yönetim Kurulu başkanı olarak derginin içeriği ve kapsamının sürekli tıp eğitimi ve mesleki gelişimimize katkı sağlayacağını umuyorum.

Türk Androloji Derneği ile Türk Üroloji Derneği Doğu Anadolu Şubesi'nin ortaklaşa düzenlediği 'Güncel Androloji Kursu'nu Van'da 17 Eylül 2011 tarihinde bölgede çalışan meslektaşlarımızın yoğun katılımı ile gerçekleştirdik. Emeği geçen tüm meslektaşlarımıza teşekkür ediyoruz.

Derginin zamanında hazırlanması için yoğun ve titiz çalışmalarından dolayı tüm yayın ekibimiz ve genel yayın yönetmenimize teşekkür ederim. Bir sonraki sayı için katkılarınızı bekler, saygılar sunarım.

Prof. Dr. Ramazan Aşcı

İÇİNDEKİLER

Bölüm Editörleri ..... *II*

Yazım Kuralları ..... *IV*

Sunuş ..... *V*

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

D e r l e m e
Ağrılı ejakülasyon
Doç. Dr. Fikret Erdemir, Dr. Fatih Fırat *173*

Alt üriner sistem semptomları, seksüel disfonksiyon ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri: Farklı sorunlara ortak çözüm
Uzm. Dr. Metin Öztürk, Dr. Orhan Koca *178*

Prostat gelişimi: Embriyoloji, morfolojik gelişim, hormonal etkileşimler ve prostat patolojilerine olan etkileri
Dr. Mehmet İlker Gökce, Prof. Dr. Tarkan Soygür *181*

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve infertilite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi
Doç. Dr. Fikret Erdemir *184*

Erektil disfonksiyon tedavisinde uzun etkili ve seçici yeni bir fosfodiesteraz-5 inhibitörü: Udenafil
Op. Dr. Mustafa Kadıhasanoğlu, Doç. Dr. Muammer Kendirci *189*

G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i
Selektif alfa 1A-bloker verilmesi sonucu gelişen ejakülatuar disfonkiyona rağmen orgazm korunmaktadır
Çeviri: Doç. Dr. Murat Çakan *195*

Plazma kitotiriozidaz aktivitesi ve erektil disfonksiyon
Çeviri: Doç. Dr. Fikret Erdemir, Yrd. Doç. Dr. Esat Korğalı *196*

Sağlıklı erkeklerde fosfodiesteraz tip5 inhibitörü sildenafil ve tadalafil ile bir yüksek selektif α1A-adrenoreseptör antagonisti olan sildosinin farmakodinamik etkileşiminin yokluğu
Çeviri: Doç. Dr. Murat Çakan *198*

Sıçan modelinde prostatektomi sonrası erektil disfonksiyonda intrakavernozal kemik iliği hücre enjeksiyonunun etkileri ve apoptozis
Çeviri: Uzm. Dr. Ali Akkoç *199*

İntrakavernoz enjeksiyon tedavisi kullanan erkeklerin tatmin profilleri
Çeviri: Dr. Furkan Dursun, Doç. Dr. Cüneyt Adayener *200*

Sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası erektil fonksiyonun geri kazanımı ve penil rehabilitasyonda gecelik intraüretral alprostadil ve sildenafil sitratın karşılaştırılması
Çeviri: Dr. Serdar Kalemci, Prof. Dr. Barış Altay *201*

Diyabetik erektil disfonksiyonlu ratlarda erektil disfonksiyonun düzelmesinde ve bozulmuş VEGF sisteminin modifiye edilmesinde kronik sildenafil kullanılımı
Çeviri: Prof. Dr. Bilal Gümüş *202*

Yüksek akımlı priapizm tedavisi için androjen blokajı
Çeviri: Uzm. Dr. Ali Akkoç *203*

B i l d i r i Ö z e t i
Kavernozal sinir anatomisi ve radikal pelvik cerrahiler sonrası penil rehabilitasyon
Özetleyen: Yrd. Doç. Dr. Ersagun Karagüzel *205*

Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri: ne yeni ve önemli?
Özetleyen: Doç. Dr. Altuğ Tuncel *207*

BPH ve erektil disfonksiyon patofizyolojisinde yeni ufuklar
Özetleyen: Yrd. Doç. Dr. Ahmet Hakan Haliloğlu *209*

BPH de güncel medikal tedavi
Özetleyen: Yrd. Doç. Dr. Ahmet Hakan Haliloğlu *210*

ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

D e r l e m e
İnfertilite ve genetik
Yrd. Doç. Dr. Halil Çiftçi 211

Ellerimi kefenin dışında bırakın!..
Prof. Dr. Kaan Aydos 215

G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i
Bir hasta popülasyonunda oksidatif stres, DNA hasarı ve sperm canlılığı arasındaki ilişkinin analizi: Diagnostik kriterin geliştirilmesi
Çeviri: Dr. Fuat Kızılay, Prof. Dr. Barış Altay 221

Obez fertil ve infertil erkeklerdeki hormonal profil ve semen parametreleri
Çeviri: Emb. Elif Yılmaz 223

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI 224

KONGRE TAKVİMİ 225

İnsan fetal testis dokusunun ksenograftlanması: Fetal testis gelişimi ve germ hücre farklılaşması çalışmalarına yeni bir yaklaşım
Çeviri: Emb. Pelin Kutlu 226

Büyük vakuollü insan spermlerinde akrozomal ve nükleer anormalliklerin değerlendirilmesi
Çeviri: Dr. Ergün Gürer, Prof. Dr. Barış Altay 227

İnfertilite teşhisi alan erkeklerde ebeveyn olma konusunda uzun dönem sağlıklı ve iyi olma hali, hayattan keyif alma ve duygulanım: Cinsiyetler arası klişelere itirazlar ve yaklaşım üzerine etkileri
Çeviri: Uzm. Dr. Volkan İzol, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan 229

Yaşlanmanın insan spermindeki apoptoz belirteçlerinin ekspresyonu üzerine olan etkisi
Çeviri: Prof. Dr. İsa Özbey 230

İnsan spermatozasının elektrolit içermeyen ortamda dondurmadan kısa süreli saklanması sperm kromatin bütünlüğünü kriyoprezervasyondan daha iyi korumaktadır
Çeviri: Doç. Dr. Yiğit Uyanıkgil 231

BİR PORTRE
Prof. Dr. Hakan Kılıçarslan 232

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

D e r l e m e
İdrar kaçıran bayan hastaların cinselliğe yaklaşımı
Dr. Ramazan Topraktaş, Yrd. Doç. Dr. Abdülkadir Tepeler, Doç. Dr. Abdullah Armağan 233

G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i
20 mcg etinil östradiol içeren oral doğum kontrol hapları alan kadınlarda klitoral ve vulvar vestibüler his: Pilot çalışma
Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Ömer Yılmaz, Doç. Dr. Cüneyt Adayener 238

Stres üriner inkontinans için uygulanan miduretral sling işlemi sonrası cinsel fonksiyonda değişiklikler: Uzun dönem takip
Çeviri: Dr. Mehmet Remzi Erdem, Doç. Dr. Abdullah Armağan 240

Tansiyonsuz obturator vajinal teyp prosedürünün stres üriner inkontinansı olan kadınlardaki seksüel fonksiyon üzerine etkileri
Çeviri: Dr. Emre Can Polat, Doç. Dr. Abdullah Armağan 241

Vajinal doğumdan sonra oluşan vajinal gevşekliğin radyofrekans tedavisi: Cerrahi dışı yöntemle vajinal sıkılaştırma
Çeviri: Prof. Dr. Ercan Yeni 242

Gebelikte ve doğum sonrasında kadın cinsel fonksiyonları
Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Gülüm 243

Ağrılı ejakülasyon

Doç. Dr. Fikret Erdemir, Dr. Fatih Fırat
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı

Cinsel işlev bozuklukları kişilerin ve partnerlerinin sosyal yaşamlarını etkileyen önemli bir sorun olup yaşla da ilişkili olmak üzere erkeklerin %30 ile %67'sinde görülebilmektedir (1). Erkeklerde cinsel işlev bozuklukları erektil disfonksiyon (ED), libido kaybı ya da ejakülasyon bozuklukları şeklinde olabilmektedir. Ülkemizde, Türk Androloji Derneği tarafından yapılan, erektil disfonksiyon (ED) prevalansı ve bağlantılarını araştıran toplum tabanlı bir çalışmada ED'nin prevalansı %69.2 olarak bulunmuş olup bunun %33.2'si hafif, %27.5'i orta derecede ve %8.5'i de şiddetli ED olarak bildirilmiştir (2). Uluslararası epidemiyolojik verilere bakıldığında ise Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması bulgularına (MMAS) göre 40-70 yaş arası erkeklerde hafif ED %17, orta derecede ED %25 ve şiddetli ED'de %10 olarak bulunmuştur (3). Yukarıda belirtilen ED görülme sıklığı oranlarına karşın literatürde ejakülatuvar fonksiyon bozukluklarının %30-40'a kadar çıkan prevalans oranları ile erkek cinsel işlev bozuklukları içinde en sık görülen tip olduğu ve tüm yaş grupları için önemli bir bozukluk olarak karşılandığı bildirilmektedir (4). Bilindiği üzere ejakülasyon seminal sıvının posterior üretraya sempatik sistem aracılığı ile emisyonu ve bunu takiben somatik uyarı ile ejakülatın eksternal üretral meadan dışarı atılmasını içeren iki evreden oluşmaktadır. Bu refleks ark glans peniste bulunan Krause-Finger cisimciğinin uyarılması ile başlamakta ve ejakülasyon ile son bulmaktadır. Duysal uyarı, penisin dorsal siniri aracılığı ile hipogastrik pleksusa oradanda sakral 4. sinir düzeyinde omuriliğe ulaştırılır. Spinal kord boyunca ilerleyen uyarılar, görsel, işitsel ve kokusal uyarılar ile birlikte hipotalamustaki paraventriküler nükleus ve ön beyindeki medial preoptik alanda koordine edilerek cinsel davranış paternlerini oluşturur. Hayvan çalışmalarında dopaminin ejakülasyonu uyardığı, serotoninin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) ise inhibe ettiği ortaya konulmuştur. Bunun yanı sıra 5-HT reseptörlerinin birçok alt tipi saptanmış, özellikle 5-HT1a ve 5-HT1c reseptör grupları arasındaki dengenin ejakülasyon üzerinde önemli etkileri olduğu görülmüştür. Emisyondan sorumlu refleksin efferent kolu, torakal sempatik sinirlerden (T10-L2) köken alır ve hipogastrik sinirler aracılığı ile pelvik pleksusa ulaşır. Buradan pudendal sinir aracılığı ile uzanan lifler, epididim, vaz deferens, seminal vezikül ve prostatta ardışık kasılmalara ve mesane boynunun kapanmasına neden olmaktadır. Ardından pudendal sinirin spinal korddan köken alan somatik lifleri (S2-S4) aracılığı ile bulbospongiöz ve bulbokavernöz kaslarda ritmik kontraksiyonlar olur ve ejakülat distal üretradan dışarı atılır (5-8). Literatürde ejakülatuvar fonksiyon bozuklukları anejakü-

Tablo 1: Ağrılı Ejakülasyonun Etiyolojisi

İnflamasyon	Malignite	Benign hastalıklar	İlaçlar	Psikolojik	Cerrahi
Üretrit	Mesane tümörü	İnguinal herni	Trisiklik antidepresanlar	Psikozlar	Radikal prostatektomi
Prostatit	Batın içi tümörler	Veziküla seminalis taşı	SSRI	Depresyon	TURP
Epididimit	Prostat kanseri	Benign prostat hiperplazisi	MAO inhibitörleri	Anksiyete	TUIP
Orşit	Üretral tümör	Üretral darlık	Brakiterapi	Panik bozukluklar	Açık prostatektomi
Abdominal apse		Üretral taş Kistler	Radyoterapi		Penil protez

MAO: Monoaminoksidaz, SSRI: Selektif seratonin geri alım inhibitörü,
TUR-P: Transüretral protat rezeksiyonu, TUIP: Transüretral protat insizyonu

lasyon, gecikmiş ejakülasyon, retrograd ejakülasyon, prematür ejakülasyon, ejakülatuvar kanal tıkanıklıkları ve ejakülatuvar anhedonya olarak tanımlanmakta olup bu sınıflamadan da anlaşılacağı üzere ağrılı ejakülasyondan izole bir bozukluk olarak bahsedilmemektedir (9). Bu bozukluklar içerisinde en sık görüleni prematür ejakülasyon iken ağrılı ejakülasyon ile ilgili çalışmaların nispeten daha sınırlı olduğu anlaşılmaktadır. Ağrılı ejakülasyon etiyolojisinde yer alan diabetes mellitus (DM), nöropati, üriner sistem travması, ürogenital enfeksiyonlar ve geçirilmiş cerrahi girişimler ile ilaçlar gibi bir takım organik ve fonksiyonel faktörlerin ejakülatuvar mekanizmayı bozarak ağrılı ejakülasyona neden olabileceği bildirilmektedir (10-12) (Tablo 1).

Literatürde, yapılan incelemelerde altta yatan sebebe bağlı olarak ağrılı ejakülasyon oranının %1 ile %58 arasında değiştiği bildirilmektedir (13-16). Hollanda'dan Blanker ve arkadaşlarının çalışmasında 1688 olgu içinde ağrılı ejakülasyon oranı %1 olarak bildirilirken (17) Rosen ve arkadaşlarının 50 yaş ve üzeri erkeklerde yapmış oldukları araştırmada ağrılı ejakülasyon oranı %6.7 olarak bildirilmektedir (3). Lutz ve arkadaşları ise bu bozukluğun oranının yaşa bağlı olmak üzere %1.4 ile %1.8 arasında değiştiğini ve en büyük oranın 50-59 yaş aralığında olduğunu bildirmektedirler (18). MSAM-7 çalışmasında ise 12815 erkeğin incelenmesi sonrası alt üriner sistem yakınmalarının şiddeti ile de ilişkili olmak üzere %46 oranında ejakülatuvar fonksiyon bozukluğu saptandığı bildirilmekte olup bu çalışmanın ayrıntılı incelenmesinde yaşları 50 üzerinde olan olguların %6.7'sinde ağrılı ejakülasyon olduğu belirtilmektedir (3). Alt üriner sistem yakınmalarının (AÜSS) yukarıda görüldüğü gibi ağrılı ejakülasyonla ilişkili olabileceği farklı çalışmalarda da bildirilmiştir (19,20). Bununla ilişkili olarak Fitzpatrick ve Rosen AÜSS olan 2242 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında %25.9 oranında ağrılı ejakülasyon olduğunu ve bu durumun AÜSS'larının şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmektedirler. Buna göre aynı çalışmada Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)<8 olanlarda %15.4, 8-19 arasında olanlarda %25.8 ve 20'nin üzerinde olanlarda da %34.2 oranında ağrılı ejakülasyon oranları bildirilmektedir (21). Alt üriner sistemde prostata yönelik cerrahi girişimler sonrasında da ağrılı ejakülasyon olabileceği bildirilmektedir. Barnas ve arkadaşlarının çalışmasında klinik olarak lokalize prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi operasyonu geçiren olguların %14'ünün ağrılı ejakülasyon tarifledikleri bildirilmektedir (22). Bir başka çalışmada da BPH nedeniyle opere edilen olgularda ağrılı ejakülasyon oranı %23 olarak belirtilmektedir (23). Bundan başka bazı prostat hastalıklarında ağrılı ejakülasyon oranlarının daha yüksek olabileceği belirtilmiş olup bununla ilişkili olarak kronik prostatitli erkeklerde %58, BPH'lılarda %17 oranında ağrılı ejakülasyon saptandığı ve bu oranların kontrol grubunda %4 olduğu Litwin tarafından bildirilmektedir (24). Yine Shoskes ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında tüm prostatitlerin %95'ini oluşturan kronik pelvik ağrı sendromunda (KPAS) %24 oranında sürekli ağrılı ejakülasyon ve %50 oranında da aralıklı ağrılı ejakülasyon olduğunu belirtirken olguların %26'sının ise hiç ağrılı ejakülasyon tariflemediğini aktarmaktadırlar (25). Kriager'in çalışmasında ise kronik bakteriyel prostatitli olguların %57'sinde ağrılı ejakülasyon olduğu belirtilmektedir (26). Ağrılı ejakülasyon her olguda sorun olarak algılanmamaktadır. Kanada'da ALF-ONE, tek doz 10 mg alfuzosinin uzun dönemde etkinliği ve güvenilirliğini saptamayı amaçlayan uluslararası bir çalışmada BPH'a bağlı alt üriner sistem yakınmaları olan olguların %18.6'sında ağrılı ejakülasyon tespit edilmiş olup ilginç olarak olguların %12'sinin bu durumu bir rahatsızlık olarak görmedikleri belirtilmiştir (27). Bu çalışmada ağrılı ejakülasyonu olan olguların daha genç, alt üriner sistem yakınmaları şiddetli ve ED oranları yüksek olan bir profil çizdiği anlaşılmaktadır. Benzer şekilde Nickel ve arkadaşlarının 4857 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında ağrılı ejakülasyon oranı %20.5 olarak bildirilmiş olup bu çalışmada ağrılı ejakülasyon yakınması olan bireylerin %10.8'sinde bu durumun rahatsızlık verici bir bozukluk olmadığı ifade edilmektedir (28). Gerçekte ise ağrılı ejakülasyon prevalansının ortaya konulandan daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Ağrılı ejakülasyonda ağrının lokalizasyonu farklı olabilmektedir. Ilie tarafından ağrılı ejakülasyon ile ilgili olarak 2007 yılında yayınlanan geniş bir derlemede çalışmaların incelenmesi sonrası ağrılı ejakülasyonun penil ya da perineal ağrı, orgazm esnasında veya sonrasında suprapubik rahatsızlık, karında, üretral meada, testiste ya da rektumda tipik olmayan farklı bir ağrı şeklinde olabileceği belirtilmiştir (10). Bununla ilgili olarak bir çalışmada ejakülasyon sırasında olan ağrının ağırlıklı olarak peniste (%63-72) ikinci sıklıkta ise rektum, testis ve abdomende olduğu bildirilmektedir (29). Bu arada her hastada ejakülasyon

sırasında ağrı olmasının ağrılı ejakülasyon ifadesi ile ters düşebileceği de bildirilmektedir. Buna göre örneğin klinik olarak lokalize prostat kanseri nedeniyle yapılan radikal prostatektomi operasyonu ya da BPH nedeniyle yapılan açık prostatektomi ve transüretral prostatektomi operasyonları yapılanlarda antegrad ejakülasyon çoğunlukla (%60-90) olmayacağı için postorgazmik ağrı ifadesinin kullanılmasının daha doğru bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir. Ağrı tipik olarak genellikle ejakülasyondan hemen sonra saniyeler içinde başlamakta, şiddetli ağrı periyodu ortalama 1-5 dakika arasında değişmekte olup bu periyodu takiben sıklıkla 2 ile 24 saat içinde şiddeti azalarak sona ermektedir (22). Bununla birlikte ağrının günlerce sürebildiği de belirtilmiştir (30). Ağrı, çok az rahatsızlık hissinden, kişinin işlevselliğini bozacak kadar çok çeşitli derecelerde olabilir. Bu bozukluk bütün kronik benign ve malign hastalıklar ile diğer cinsel işlev bozukluklarında olduğu gibi bireyin yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürüp, çaresizlik, endişe ve güven kaybına yol açarak cinsel ilişkiye girme isteğini azaltabilmektedir. Bununla bağlantılı olarak yapılan klinik çalışmalarda da ağrılı ejakülasyonun, erkeklerin %88'inde kaygı verici ve ciddi bir sorun olarak düşünüldüğü ortaya konulmuştur (10,27).

Ağrılı ejakülasyonun mekanizmasının açıklanmasında araştırmacılar tarafından pek çok teori ileri sürülmüştür. Buna göre klinik olarak lokalize prostat kanseri tanısı ile yapılan radikal prostatektomi operasyonu sonrası normalde orgazm sırasında kapanan mesane boynunun bu olgularda vezikoüretral bölgedeki spazmlarda yer değiştirdiği ya da pelvik taban kaslarında distoni olabileceği ve bunun da ağrılı ejakülasyona yol açabileceğini bildirmektedir (29). Bir alfa bloker olan tamsulosin kullanılması ile disorgazminin düzelmesinden dolayı kas spazmının ağrılı ejakülasyon patogenezinde yer alabileceği düşünülmektedir. Bu arada Shoskes ve arkadaşlarının KPAS nedeniyle değerlendirdikleri olgularda elde ettikleri bulgulara göre ağrılı ejakülasyon sorunu olan hastaların profili çıkarılmış ve daha çok genç, mental kapasitesi nispeten daha düşük, yaşam kaliteleri iyi olmayan, tek yaşayan ve düşük geliri olan bireylerden oluştuğu dolayısı ile bu olgu grubunda ağrının şiddetinin farklı algılanabileceği bildirilmiştir (25). Ruhsal sorunlara bağlı olarak verilen antidepresan tedavi içinde özellikle serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) grubu ilaçların cinsel işlev bozukluklarına neden olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Ancak bu ilaçların daha çok ED ile retrograd ejakülasyon gibi bozukluklara neden oldukları ve oldukça düşük oranlarda da ağrılı ejakülasyona yol açabilecekleri bildirilmiştir (31,32). Semenin posterior üretraya atılmasının alfa 1 adrenoseptörler ile olduğu bilinmektedir. Literatürde Demyttrenaere ve Huygens isimli araştırmacılar tarafından bildirildiği üzere ağrılı ejakülasyon için iki teori ortaya atılmıştır. Buna göre alfa 1 adrenerjik sistemin raboksetin, imipramin, fluoksetin ve venlafaksin gibi SSRI grubu ilaçlar ile bloke edilmesi düz kasların koordinasyon bozukluğuna yol açmakta ve sözkonusu bu durumda semenin taşınmasını bozarak ağrılı ejakülasyona neden olabilmektedir. İkinci teori ise özellikle nöradrenalin yolunun bloke edilmesinin ağrılı ejakülasyona neden olduğunu ve bu şekilde de özellikle klomipramin ve imipramin gibi ajanların neden daha çok ağrılı ejakülasyona neden olduğunu açıklamaktadır (33). Kronik pelvik ağrı sendromu olan hastalarda yapılan incelemeler bu olgularda pudendal nöropatilerinin olabileceğini göstermiştir. Buna bağlı olarak bu hastalarda ağrılı ejakülasyonun sebebinin testiste, peniste ya da perinede de pudendal nöropatiden kaynaklanabileceği belirtilmektedir (30).

Ağrılı ejakülasyonun değerlendirilmesinde ilk basamak ayrıntılı öykünün alınmasıdır. Hastanın alınan ayrıntılı öyküsünde DM, spesifik olmayan nöropati, travma, ürogenital enfeksiyon ve geçirilmiş cerrahi girişimler ile herhangi bir ilaç tedavisi alıp almadığı sorgulanmalıdır. Hastaların idrar akım karakteristikleri, ejakülasyon öyküsü (noktürnal emisyon, ejakülat verebilme koşulları, konjenital ya da kazanılmış rahatsızlıklar) ve buna ilave olarak özellikle psikoseksüel yaşamı (eğitim, duygusal ilişki korkuları, geçirilmiş psikolojik tedaviler) üzerinde hassasiyetle durulmalıdır. Fizik muayene, genital ve rektal bölgeler ile prostatın durumu, bulbokavernöz refleks ve anal sifinkter tonusu üzerinde odaklanmalıdır. Nadiren de olsa ayırıcı tanıda altta yatan hastalıklar için sistoskopi, transrektal ultrasonografi (TRUS), abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, idrar akım hızı tayini ile sıra dışı nörojenik kökeni belirlemek için özel nörofizyolojik testler gibi radyolojik ve ürodinamik değerlendirmelere gerek duyulmaktadır. Prostatik enfeksiyonları kanıtlamak için prostatik skeresyonlar ve tam idrar tetkiki incelenmelidir.

Ağrılı ejakülasyonun tedavisinde birkaç yaklaşım bulunmaktadır. Buna göre etiyolojide altta yatan patoloji

biliniyor ise primer hastalığa yönelik girişim yapılmalıdır. Bununla ilişkili olarak ejakülatuvar kanalların transüretral yolla rezeksiyonu ya da idrar yolu enfeksiyonunun antibiyotik ile tedavisi ya da üretral darlığın düzeltilmesi önerilebilir. Eğer etiyolojide psikojenik nedenler bulunuyorsa davranışsal yöntemler ve psikoseksüel danışmanlık düşünülebilir. Nedeni belli olmayan ağrılı ejakülasyonu olan hastalarda antidepresanlar ya da alfa blokerler kullanılabilir. Birçok klinisyen ağrılı ejakülasyonda alfa blokerleri %13-78 arasında değişen başarı oranları ile tedavide ilk sırada göz önünde bulundurmaktadırlar (33-35). Bir çalışmada raboksetin türü antidepresan tedavi alan olgularda oluşan ağrılı ejakülasyonun 0.4 mg tamsulosin günlük kullanılması ile tamamen gerilediği ve ortadan kaldırıldığı bildirilmiştir (33). Bir başka çalışmada ise Barnas ve arkadaşları radikal prostatektomi, radyasyon tedavisi ve benzeri nedenlere bağlı olarak ağrılı ejakülasyonu olan olgulara tamsulosin 0.4 mg verilmesiyle %77'sinde semptomlarda düzelme olduğunu %12'sinde ise tamamen semptomların kaybolduğunu bildirmektedirler (22). AÜSS'larının 10 mg alfuzosinle tedavi edildiği bir çalışmada 6 aylık sürenin sonunda ağrılı ejakülasyon oranlarının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (28). Tamsulosinin etkin olduğu, KPAS'lı hastalarda yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (36). Oral topiramat (Topomax®, Ortho-McNeil Pharmaceutical), antiepileptik bir ilaçtır ve ultrasonografi eşliğinde pudendal sinir içine perinöral enjeksiyonu ile ağrılı ejakülasyonun başarı ile tedavi edildiği bildirilmiştir (37). Bensingor ve arkadaşları ağrılı ejakülasyon tedavisi için bilgisayarlı tomografi eşliğinde bupivakaini 2 haftada üçer kez enjekte ederek perinöral pudendal sinir blokajı yapmışlardır. Bu çalışmada sakrospinoz ve saktotuberal ligamentler ile Alkok kanalına yapılan injeksiyonlarla ağrıların giderildiği belirtilmektedir (38).

Sonuç olarak hernekadar erkek cinsel işlev bozuklukları içerisinde ejakülatuvar fonksiyon bozuklukları ilk sırada yer alsa da bu bozukluklar ile ilgili çalışmalar daha çok prematür ejakülasyon üzerine yoğunlaşmış olup izole ağrılı ejakülasyon bozukluğunun nispeten daha ikinci planda kaldığı ve yeterince üzerinde durulmadığı düşünüldüğünden başta alt üriner sistem yakınmaları olan hastalar olmak üzere üretral ya da prostat cerrahisi geçiren hastalarda bu durumun göz önünde bulundurularak hastaların değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Kaynaklar:

1. *Kadıoğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö. Erkek ve kadın cinsel sağlığı. 2004;57-73.*
2. *Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, Hattat H, (Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Gruop). Prevelance and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A population-based study. Eur Urol. 2002;41:298-304.*
3. *Rosen R, Altwein J, Boyle P. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol. 2003; 44: 637-49.*
4. *Patel K, Hellstrom WJ. Central regulation of ejaculation and the therapeutic role of serotonergic agents in premature ejaculation. Curr Opin Investig Drugs. 2009;10:681-90.*
5. *Pehek EA, Thompson JT, Hull EM. The effects of intracranial administration of the dopamine agonist apomorphine on penile reflexes and seminal emission in the rat. Brain Res. 1989;500:325-32.*
6. *Lorrain DS, Matuszewich L, Friedman RD, Hull EM. Extracellular serotonin in the lateral hypothalmic area is increased during the postejaculatory interval and impairs copulation in male rats. J Neurosci. 1997;17: 9361-6.*
7. *Ahlenius S, Larsson K. Evidence for an involvement of 5-HT1B receptors in the inhibition of male rat ejaculatory behaviour produced by 5-HTP. Psychopharmacology. 1998;137:374-82.*
8. *Waldinger MD. Lifelong premature ejaculation: from authority-based evidence-based medicine. BJU Int. 2004;3:201-7.*
9. *Gurkan L, Oommen M, Hellstrom WJ. Premature ejaculation: current and future treatments. Asian J Androl. 2008;10:102-9.*
10. *Ilie CP, Mischianu DL, Pemberton RJ. Painful ejaculation. BJU Int. 2007;99:1335-9.*
11. *Reichel G. Autonomic symptoms in diabetic polyneuropathies. Fortschr Neurol Psychiatr. 1987;55:107-29.*
12. *Lee SW, Liong ML, Yuen KH, Leong WS, Cheah PY, Khan NA. Adverse impact of sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology. 2008; 71:79-84.*
13. *Schultheiss D. Urogenital infections and male sexuality: effects on ejaculation and erection. Andrologia. 2008;40:125-9.*
14. *Forger NG. The organizational hypothesis and final common pathways: Sexual differentiation of the spinal cord and peripheral nervous system. Horm Behav 2009; 55:605-10.*
15. *Bettocchi C, Verze P, Palumbo F, Arcaniolo D, Mirone V. Ejaculatory disorders: pathophysiology and management.Nat Clin Pract Urol. 2008;5:93-103.*
16. *Ilie CP, Mischianu DL, Pemberton RJ. Painful ejaculation. BJU Int. 2007;99:1335-9.*
17. *Blanker MH, Bosch JL, Growneveld FP. Erectile and ejaculatory dysfunction in a community-based sample of men 50–78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity. Urology. 2001;57:763-8.*
18. *Lutz MC, Roberts RO, Jacobson DJ, McGree ME, Lieber MM, Jacobsen SJ. Cross-sectional associations of urogenital pain and sexual function in a community based cohort of older men: Olmsted county, Minnesota. J Urol. 2005;174:624-8.*
19. *Lowe FC.Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: sexual function. BJU Int. 2005;95:12-8.*
20. *Li MK, Garcia LA, Rosen R. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction in Asia: a survey of ageing men from five Asian countries. BJU Int. 2005;96:1339-54.*
21. *Fitzpatrick JM, Rosen RC. All components of ejaculation are impaired in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign hyperplasia. Eur Urol. 2006;5:157.*
22. *Barnas J, Parker M, Guhring P, Mulhall JP. The utility of tamsulosin in the management of orgasm-associated pain: a pilot analysis. Eur Urol. 2005;47:361-5.*
23. *Goriunov VG, Davidov MI. Sexual readaptation after the surgical treatment of benign prostatic hyperplasia]. Urol Nefrol. 1997;5:20-4.*
24. *Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol. 1999;162:369-75.*

25. Shoskes DA, Landis JR, Wang Y. Impact of post- ejaculatory pain in men with category III chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome. J Urol. 2004;172:542-7.
26. Krieger JN, Egan KJ, Ross SO, Jacobs R, Berger RE. Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of "chronic prostatitis. Urology. 1996;48:715-22.
27. Nickel JC, Elhilali M, Vallancien G; ALF-ONE Study Group. Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH. BJU Int. 2005;95:571-4.
28. Nickel JC, Elhilali M, Emberton M, Vallancien G. The beneficial effect of alfuzosin 10 mg once daily in 'real-life' practice on lower urinary tract symptoms (LUTS), quality of life and sexual dysfunction in men with LUTS and painful ejaculation. BJU Int. 2006;97:1242-6.
29. Barnas JL, Pierpaoli S, Ladd P. The prevalence and nature of orgasmic dysfunction after radical prostatectomy. BJU Int. 2004;94:603-5.
30. Antolak SJ, Hough DM, Maus TP. Chronic pelvic pain syndrome (pudendal neuralgia or category IIIB chronic prostatitis). Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. 2002.
31. Balon R, Yeragani VK, Pohl R, Ramesh C. Sexual dysfunction during antidepressant treatment. J Clin Psychiatry. 1993;54:209-12.
32. Rosen, RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. J Clin Psychopharmacol. 1999;19:6785.
33. Demyttenaere K, Huygens R. Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. Eur Neuropsychopharmacol. 2002; 12: 337-41.
34. Michael A. Venlafaxine-induced painful ejaculation. Br J Psychiatry. 2000;177:282-3.
35. Kulik FA, Wilbur R. Case report of painful ejaculation as a side effect of amoxapine. Am J Psychiatry. 1982;139:234-5.
36. Nickel JC, Narayan P, McKay J, Doyle C.Treatment of chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. J Urol. 2004;171:1594-7.
37. Perez J, Arguis MJ, Moreno LA, Sinche M. Management of ejaculation pain with topiramate: a case report. Clin J Pain. 2004;20:368-9.
38. Bensignor MF, Labat J, Robert R. Diagnostic and therapeutic nerve blocks for patients with perineal non-malignant pain. 8th World Congress on Pain. 1996:56.

Alt üriner sistem semptomları, seksüel disfonksiyon ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri: Farklı sorunlara ortak çözüm

Uzm. Dr. Metin Öztürk, Dr. Orhan Koca
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Benign prostat hiperplazisi (BPH), transizyonel zondaki epitel ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize histolojik bir tanıdır (1). Hem büyüme etkisi ile statik, hem de düz kas hücrelerinin tonusunun artması nedeni ile dinamik obstruksiyon yapabilir. Bunlara ilave olarak detrusor aşırı aktivitesinin de alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) katkıda bulunduğuna inanılmaktadır (2).

Histolojik olarak BPH görülme sıklığı yaşla birlikte artarak, 8. dekatta %90'a ulaşmaktadır (3). Benzer şekilde erektil disfonksiyon (ED) görülme sıklığı da yaşla birlikte artmaktadır. Feldman ve ark 40-70 yaş arasındaki erkeklerin %52'sinin ED yakınması olduğunu ve bu yakınmanın yaşla birlikte arttığını göstermişlerdir (4).

Uzun yıllar boyunca bu durumun, yaşlanmanın doğal bir sonucu olduğu düşünülürken, epidemiyolojik çalışmalar aralarındaki bağlantıyı ortaya çıkarmıştır. Bu konuda şimdiye dek yapılmış en geniş çalışmada 7 ülkede 34000'in üzerinde kişiye sorgulama formu gönderilmiş ve değerlendirmeye uygun bulunan 12815 cevabın incelenmesi sonucunda, her yaş grubunda, ED sıklığının, diyabet, hipertansiyon gibi risk faktörlerinden bağımsız biçimde, AÜSS şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığı ortaya konmuştur (5). Macfarlane ve ark.'nın Fransa da, Morales ve ark.'nın İspanya'da yaptıkları çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (6,7). Ancak yaşlanmanın ED ve AÜSS gelişiminde ne oranda katkıda bulunduğu sorusu halen net olarak yanıtlanamamıştır (8).

ED ve AÜSS'nın birbirleri için bağımsız risk faktörü olduğu konusunda güçlü kanıtların ortaya çıkması, her iki duruma neden olabilecek ortak mekanizmaları araştıran çalışmalar için temel oluşturmuş ve yapılan çalışmalarda AÜSS-ED gelişmesine neden olabilecek birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bu çalışmaların bir kısmı düz kas kontraktilitesinin majör düzenleyicisi olan nitrik oksit (NO)-siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolu ile ilgilidir. L-argininden nitrik oksit sentetaz (NOS) tarafından sentezlenen NO, guanil siklaz enziminin aktivasyonu ile cGMP oluşumunu sağlar. Meydana gelen cGMP artışı, düz kas hücresinde relaksasyona neden olur (8). Bu yol, penil ereksiyon oluşumunda rol alan temel mekanizmalardan biridir. Yaşlanma, diyabet, sigara, hipertansiyon gibi endotelial ve nöronal fonksiyonu azaltan bozukluklar erektil disfonksiyon ile sonuçlanabilir (9,10).

Laboratuar çalışmalarında NO, NOS, PDE1, PDE2, PDE4, PDE5, PDE7, PDE8, PDE9 ve PDE10'un prostat dokusunda bulunduğu (11,12) ve fosfodiesteraz inhibitörlerinin izole prostat dokusunda relaksasyona neden olduğu gösterilmiştir (13). Ayrıca, NOS miktarının hiperplastik prostat dokusunda azaldığı da tespit edilmiştir (14). Bu azalma nedeniyle prostatik düz kas gevşemesinde azalma ve buna bağlı olarak işeme güçlüğü ortaya çıkabilir. Bunlara ilave olarak, cGMP artışının prostat hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği de öne sürülmüştür (15). cGMP'nin hücre proliferasyonunu inhibe etme konusunda siklik adenozin monofosfat (cAMP) kadar etkili olmadığı bildirildiyse de, cAMP üzerinden etki eden ilaçlar geliştirilene kadar, PDE5 inhibitörlerinin BPH'ya bağlı AÜSS olan hastalarda düz kas relaksasyonu dışında, bu mekanizma üzerinden ortaya çıkan etkisinden de yararlanılabilir (16). Bunlara ek olarak Tinel ve ark. mesane ve üretrada PDE5 mRNA ekspresyonunu (17), Filippi ve ark ise, PDE5 inhibitörlerinin mesane düz kas kontraktilitesi üzerindeki etkisini ve AÜSS olan hastalarda potansiyel tedavi edici etkisini göstermişlerdir (18).

Bazı çalışmalarda BPHya bağlı AÜSS nın, bozulmuş glikoz toleransı, insülin rezistansı, obezite, dislipidemi ve hipertansiyonla karakterize metabolik sendromun bir parçası olduğu öne sürülmüştür (19). Bahsedilen faktörler aynı zamanda ED gelişimi için de risk oluşturmaktadır (20).

Artmış sempatik aktivite BPH'ya bağlı AÜSSnin ortaya çıkmasında suçlanan faktörlerden biridir ve ED gelişmesinde de rolü olduğu düşünülmektedir. Bu hipoteze göre, $\alpha 1$ adrenerjik reseptörlerin uyarılması prostat, mesane

boynu ve korpus kavernozumdaki düz kasların kasılmasına dolayısıyla da, hem AÜSS'na hem de ED'a neden olmaktadır (12). Ayrıca BPH'da normal prostat dokusuna göre angiotensin II konverting enzim aktivitesi oldukça yüksek bulunmuştur (8). Renin-angiotensin yolunun prostattaki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, angiotensin II'nin PDE5A mRNA ekspresyonunu ve PDE5 protein aktivitesini artırdığı öne sürülmüştür (21).

Diğer teorilerden birisi de Rho-kinaz yoludur. Bilindiği gibi düz kas kontraksiyonunda hücre içi kalsiyum seviyesinin artması önemli rol oynamaktadır. Rho-kinaz hücre içi kalsiyum seviyesini artırmadan, kontraktil proteinlerin sensitivitesini artırarak, hücre kasılmasına neden olur (22). Rho-kinazın spesifik inhibitörü olan Y-27632'nin hem fare hem de insan prostat düz kas hücrelerinde proliferasyonu azalttığı ve fare prostat düz kas doku striplerinde noradrenerjik kontraksiyonu azalttığı gösterilmiştir (23). Benzer şekilde RhoA/Rho-kinaz yolunun erektil fonksiyonda da önemli yer tuttuğu gösterilmiştir (24).

Pelvik iskeminin hem detrusor hem de korpus kavernozumda fibrozis ve düz kas atrofisine yol açtığı bildirilmiştir (25,26). Kronik iskemi prostatta ise fibrozis, glanduler atrofi ve artmış düz kas kontraktilitesine yol açmıştır (27).

Bütün bu öne sürülen mekanizmalar son derece mantıklı gözükmektedir. Bununla birlikte bu mekanizmaların ne derece etkili olduğu, başka mekanizmaların da işe karışıp karışmadığı henüz netlik kazanmamıştır ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Ancak şu ana kadar yapılan çalışmaların gerçekten ortak mekanizmaların rol aldığı konusunda güçlü kanıtlar sunduğu söylenebilir. Bu sonuç, hayat kalitesini ciddi anlamda bozan iki durumun tek ilaçla düzeltilmesi ihtimalini ortaya çıkarmıştır ki, bu hem hekimler hem de hastalar için çok cazip bir seçenektir.

Tüm dünyada BPH'ya bağlı AÜSS olan hastalarda yaygın olarak kullanılan alfa blokerlerin, erektil disfonksiyona sebep olmadıkları gibi; bazı çalışmalarda, erektil fonksiyon üzerinde olumlu etki yaptıkları gösterilmiştir (28). Alfa blokerlerin, bu etkiyi korpus kavernozum ve kavernozal arterlerdeki $\alpha 1$ reseptörleri bloke edip, düz kas kontraksiyonlarını azaltarak gerçekleştirdikleri öne sürülmektedir (29). Leungwattanakij ve ark. alfuzosin kulanan hastalarda başlangıçta %35.3 olan orta derecede ve şiddetli ED oranının, 6. ayda %21.8'e düştüğünü bildirmişlerdir (28).

Sildenafil ED tedavisinde kullanılan, etkin ve güvenilir bir PDE5 inhibitörüdür (30). PDE5 inhibisyonu cGMP artışına neden olur, bu da düz kas relaksasyonu üzerinden penil ereksiyonu sağlar (30). Laboratuar çalışmalarının sonuçları PDE5 inhibitörlerinin BPH'ya bağlı AÜSS olan hastalarda yararlı olabileceğini düşündürmektedir (11-15). McVary ve ark. sildenafil kullanımı ile IPSS skorunda plaseboya göre anlamlı düzelme meydana geldiğini gözlemlemişlerdir (31). Stief ve ark. vardenafil tedavisini plasebo ile kıyaslamışlar ve vardenafil grubunun IIEF skorlarında meydana gelen iyileşmenin yanısıra, QoL, irritatif ve obstrüktif IPSS subskorlarında da, anlamlı derecede düzelme gözlendiği bildirmişlerdir (32). İlginç olarak alfa blokerlerle yapılan tedavilerde klinik düzelmeye maksimum idrar akım hızındaki artış eşlik ederken, PDE5 inhibitörleriyle yapılan çalışmalarda klinik iyileşme gözlenmesine rağmen, genellikle maksimal idrar akım hızında artış tespit edilmemiştir (32,33).

PDE5 inhibitörlerinin, AÜSS üzerinde alfa blokerlerden farklı bir mekanizma üzerinden etkili olduğu ortaya konduktan sonra AÜSS tedavisinde alfabloker – PDE5 inhibitörleri kombinasyonun etkinliğinin değerlendirilmesi ilgi çeken konulardan birisi olmuştur. Ancak bu konudaki çalışmaların sonuçları halen net bir cevap ortaya koymaktan uzaktır. Kaplan ve arkadaşları alfa bloker-PDE5 kombinasyonunun, alfa bloker tedavisine göre anlamlı olarak daha iyi olduğunu bildirirlerken (34), Tuncel ve ark. kombinasyon tedavisinin sadece alfa bloker kullanan gruptan daha iyi olmadığını bildirmişlerdir (35).

Özet olarak, yapılan çalışmalar, yaşlanan erkeklerde bir veya birkaç ortak mekanizmanın bir yandan AÜSS'na neden olurken, bir yandan da seksüel fonksiyonlarda azalmaya yol açtığını düşündürmektedir. Yaşlanan erkeklerin hayat kalitesini ciddi ölçüde azaltan bu iki durumun tek bir ilaçla çözülebilmesi için yapılan çalışmalar umut verici öncü sonuçlar ışığında devam etmektedir.

Kaynaklar:

1. *Lee C, Kozlowski JM, Grayhack JT. Intrinsic and extrinsic factors controlling benign prostatic growth. Prostate 1997; 31: 131-8.*
2. *Reynard JM. Does anticholinergic medication have a role for men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia either alone or in combination with other agents? Curr Opin Urol 2004; 14: 13-6.*
3. *McVary KT. BPH: epidemiology and comorbidities. Am J Manag Care. 2006; 12(Suppl): S122-8.*
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; 151: 54-61.*

5. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol 2003; 44: 637-49.
6. Macfarlane GJ, Botto H, Sagnier PP, Teillac P, Richard F, Boyle P. The relationship between sexual life and urinary condition in the French community. J Clin Epidemiol 1996; 49: 1171-6.
7. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. J Urol 2001; 166: 569-74.
8. Roumeguère T, Zouaoui Boudjeltia K, Hauzeur C, Schulman C, Vanhaeverbeek M, Wespes E. Is there a rationale for the chronic use of phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia? BJU Int 2009; 104: 511-7.
9. McVary KT, McKenna KE. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: epidemiological, clinical, and basic science evidence. Curr Urol Rep 2004; 5: 251-7.
10. Andersson KE. Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction. J Urol 2003; 170: 6-13.
11. Uckert S, Küthe A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. J Urol 2001; 166: 2484-90.
12. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. BJU Int 2006; 97(Suppl 2): 23-8.
13. Kedia GT, Uckert S, Kedia M, Kuczyk MA. Effects of phosphodiesterase inhibitors on contraction induced by endothelin-1 of isolated human prostatic tissue. Urology 2009; 73: 1397-401.
14. Bloch W, Klotz T, Loch C, Schmidt G, Engelmann U, Addicks K. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. Prostate 1997; 33: 1-8.
15. Uckert S, Hedlund P, Andersson KE, Truss MC, Jonas U, Stief CG. Update on phosphodiesterase (PDE) isoenzymes as pharmacologic targets in urology: present and future. Eur Urol 2006; 50: 1194-207.
16. Rybalkin SD, Yan C, Bornfeldt KE, Beavo JA. Cyclic GMP phosphodiesterases and regulation of smooth muscle function. Circ Res 2003; 93: 280-91.
17. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hütter J, Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. BJU Int 2006; 98: 1259-63.
18. Filippi S, Morelli A, Sandner P, Fibbi B, Mancina R, Marini M, et al. Characterization and functional role of androgen-dependent PDE5 activity in the bladder. Endocrinology 2007; 148: 1019-29.
19. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2010; 375: 181-3.
20. Montorsi F, Adaikan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J Sex Med 2010; 7: 3572-88.
21. Kim D, Aizawa T, Wei H, Pi X, Rybalkin SD, Berk BC, Yan C. Angiotensin II increases phosphodiesterase 5A expression in vascular smooth muscle cells: a mechanism by which angiotensin II antagonizes cGMP signaling. J Mol Cell Cardiol 2005; 38: 175-84.
22. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction through the RhoA/Rho-kinase pathway in smooth muscle. J Muscle Res Cell Motil 2004; 25: 613-5.
23. Rees RW, Foxwell NA, Ralph DJ, Kell PD, Moncada S, Cellek S. Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells. J Urol 2003; 170: 2517-22.
24. Xia C, Jiang R. [Effects of RhoA/Rho-kinase in the regulation of penile erection]. Zhonghua Nan Ke Xue 2007; 13: 546-9.
25. Azadzoi KM, Tarcan T, Siroky MB, Krane RJ. Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and non-compliance in the rabbit. J Urol 1999; 161: 1626-35.
26. El-Sakka AI, Yassin AA. Amelioration of penile fibrosis: myth or reality. J Androl 2010; 31: 324-35.
27. Kozlowski R, Kershen RT, Siroky MB, Krane RJ, Azadzoi KM. Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits. J Urol 2001; 165: 1019-26.
28. Leungwattanakij S, Watanachote D, Noppakulsatit P, Petchpaibuol T, Choeypunt N, Tongbai T et al. Sexuality and management of benign prostatic hyperplasia with alfuzosin: SAMBA Thailand. J Sex Med 2010; 7: 3115-26.
29. Carson CC. Combination of phosphodiesterase-5 inhibitors and alpha-blockers in patients with benign prostatic hyperplasia: treatments of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction, or both? BJU Int 2006; 97 (Suppl 2): 39-43.
30. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. J Sex Med 2006; 3: 662-7.
31. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. J Urol 2007; 177: 1071-7.
32. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2008; 53: 1236-44.
33. Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Montelongo RM, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. BJU Int 2010; 105: 502-7.
34. Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Eur Urol 2007; 51: 1717-23.
35. Tuncel A, Nalcacioglu V, Ener K, Aslan Y, Aydin O, Atan A. Sildenafil citrate and tamsulosin combination is not superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. World J Urol 2010; 28: 17-22.

Prostat gelişimi: Embriyoloji, morfolojik gelişim, hormonal etkileşimler ve prostat patolojilerine olan etkileri

Dr. Mehmet İlker Gökce, Prof. Dr. Tarkan Soygür
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Prostat bezinde proliferasyonun en yoğun olduğu dönem fetal evredir. Morfogenez, hormonal etkilerin incelenmesi ve epidermal-mezenkimal etkileşimin incelenmesi için en uygun dönemdir. Fetal prostat gelişim basamaklarının aydınlatılması benign ve malign prostat büyümesinin patofizyolojisi hakkında bilgi vermektedir.

Prostat embriyolojisi

Prostat endodermal ürogenital sinüs (ÜGS)'ten gelişmektedir. Gebeliğin 28. gününde kloakanın ürorektal septum gelişimi ile ayrılması başlamaktadır (1). Rektum ve ÜGS ayrımı 44. günde oluşmatadır. Mezonefrik kanalın proksimalinde ÜGS vezikoüretral kanalın içine doğru büyür. Mezonefrik kanalın distalindeki ÜGS ise definitif ÜGS'yi oluşturur. Mesaneye bitişik olan ÜGS kısmı prostatik üretra ve membranöz üretrayı oluşturur (2).

Prostat gelişmi ve büyümesi fetal testislerden salgılanan testosterona bağımlıdır. Fetal testislerden testosteron saalınımı 8. haftada başlamaktadır (3). Wolf kanalı yapıları direk testosteron kontrolü altında olmaktadır. Ancak ÜGS nin gelişiminde dihidrotestosteron (DHT) olması gerekmektedir. DHT prostatın büyümesi için kesin olarak gereklidir (3-6). Onuncu haftanın sonunda mesanenin hemen altında endodermal ÜGS'den ürogenital mezenkime solid eptelyal büyümeler görülür ve bu yapılar ilerleyen dönemde prostattaki duktal yapıları oluşturur (7). Prostatik duktuslar, hızlı bir şekilde büyür ve kanalize olur. Onüçüncü haftanın sonunda testosteron üretiminin de maksimuma ulaşması ile birlikte 70 adet primer duktus yapısı oluşur ve buradaki hücrelerde salgı yapmak üzere sitodiferansiasyon oluşur (7).

Fetal prsotat içinde utrikulus da oluşmaktadır. Utrikulus oluşumunda 2 farklı teori vardır. İlk teori müller kanallarının alt uçlarının birleşmesi ile oluşan yapının bir artığı olduğunu savunmaktadır. İkinci teori ise daha sonra ortaya atılmıştır ve ÜGS'nin dorsal duvarını örten ürotelyumdan oluştuğunu savunmaktadır (8). ÜGS'den utrikulus oluşumu dişi fetustaki vajina gelişimine başladığı için utrikulusa 'sinüs vajina' da denilmektedir. Dişi fetüslerde testosteron uygulamasının vajen alt kısımlarının gelişmini inhibe ettiği bilinmektedir. Ciddi hipospadiası olan çocukların bazılarında görülen büyümüş utrikulus ÜGS'nin bu kısmının yetersiz virilizasyonundan kaynaklanmaktadır (9).

Prostat morfolojisi

Fetal prostat anatomisi ilk olarak 1912'de Lowsley tarafından incelenmiştir. Duktal sistemin dallanmasına göre 5 lob belirlenmiştir. Bu loblar posterior, lateral (2 adet), anterior ve orta olarak adlandırılmıştır (7). Posterior lobun duktal yapıları prostatik üretranın tabanından başlayıp, posteriora doğru gelişir. İki lateral lobun epitelyal tomurcukları verumontanmun lateraline doğru dallanır. Anterior lobun duktusları verumontanumun anterioruna doğru dallanır.

Başka bir araştırmacı tarafından prostat gelişimi ve salgı aktivitesi incelenmiştir. Gebeliğin 20. Haftasından postnatal 1. aya kadar olan dönemde keskin bir şekilde ayrılmış lobül yapısı saptanmamıştır (10). Bunun yerine 2 farklı zon tarif edilmiştir. İlk zon daha içte kalan submukozal iç zondur (İZ). Bu zon fibromüsküler bağ dokusundan oluşmaktadır ve değişik gelişim basamaklarında duktal yapılar içermektedir. Diğer zon ise periferal zondur (PZ) ve daha az konsantre fibromüsküler bağ dokusu ve duktal yapılar ve asinuslar içermektedir (10).

Günümüzde erişkin prostat morfolojisinin santral, transizyonel ve periferal zonlardan oluştuğu gösterilmiştir. Bu yapılanma prostat hastalıklarının belirli zonlardan gelişmesi nedeniyle önemlidir. Prostat kanserinin özellikle periferal zondan geliştiği, gösterilmiştir. Bununla birlikte

BPH özellikle tranzisyonel zondan kaynaklanmaktadır.

BPH sırasında loblarda görülen hipertrofi ve bu sırada duktal yapıların gelişimi diğer organlardaki gelişimden farklıdır (11). Yaşlanma sırasında prostatta oluşan yeni yapılar fetal prostattakinden oldukça farklıdır. BPH nodüllerinde dukta yapılar birbirlerine doğru olurken, fetal prostta birbirlerine paralel ya da birbirlerinden uzağa doğru olmaktadır.

Prostat gelişminde hormanların etkisi

Prostat gelişimi androjen bağımlıdır ve DHT hücre içi aktif androjendir (3,12). 5 alfa redüktaz eksikliği otozomal resesif bir hastalıktır ve erkek psödohermafroditizmi, kör sonlanan vajinal açıklık, penoskrotal hipospaiyas, normal testis, epididim ve seminal veziküller ile karakterizedir (13). Ejakülatuar kanallar kör sonlanan vajinaya açılmaktadır ve prostat küçük ya da tespit edilemeyecek düzeydedir.

İnsan prostatının yapısının daha iyi anlaşılabilmesi için kemirgenler üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır. Kemirgen prostat dokusu ile insan prostat dokusu arasında bir homoloji gösterilememiş olsa da özellikle DHT üzerinden çalışmalar yapılmıştır. 5 alfa redüktaz inhibitörü kullanılarak yapılan çalışmalarda prostat diferansiasyonunun tamamen bozulmadığı gösteilmiştir ve bu durum gelişim sırasında DHT etkisi açısından değişik eşik noktaları olduğunu göstermiştir (5). Sonraki dönemlerde yapılan çalışmalarda bir anti-androjen olan flutamid uygulaması yapıldığında dış genital gelişiminin durduğu ancak prostat gelişiminin devam ettiği gösterilmiştir. Ancak steroid yapıda bir anti androjen olan sipreteron asetat uygulandığında prostat ve dış genital yapılarının gelişiminin engellendiği gösterilmiştir. Ayrıca düşük dozda DHT verilmesi ile dişi fetüslerde prostat gelişiminin sağlandığı da gösterilmiştir. Bu bugular ışığında DHT'nin prostat geliişmi çin son derece önemli olduğu ve prostat gelişminin son derece düşük androjen ya da DHT seviyeleri ile sağlanabilieceği gösterilmiştir (5).

Postnatal dönemde kastrasyon uygulanması sonrasında sıçan prostatlarında büyümenin devam ettği gözlenmiştir. Bu sonuç prostat büyümesinin bu dönemde androjenlerden bağımsız olarak da devam ettğini ve diğer büyüme faktörlerinin de prostat duktal yapılarının gelişiminde roü olduğunu göstermektedir (6,14,15). Yapılan bir çalışmada da DHT eksikliği olan sıçanlarda normal iç ve dış erkek genital organ gelişiminin olduğu, bu sıçanların fertil olduğu ancak prostat ve seminal vezikül gelişiminin normal kontrol gruuna göre daha geride kaldığı gösterilmiştir (16).

Yapılan immünhistokimya çalışmalarında özellikle gebeliğin 7-22. haftalarında prostat dokusu incelendiğinde androjen reseptörleri ve 5 alfa redüktaz açısından pozitif boyandıkları görülmüştür. Gebeliğin 7. haftasında androjen reseptörleri ve 5 alfa redüktaz ekspresyonunun periferal stromada mevcut olduğu gösterilmiştir. Ancak bu süreçte androjen reseptörlerinin ÜGS'nin lümen epitelinde mevcut olduğu gösterilmiştir. Gebeliğin 9. haftasına gelindiğinde androjen reseptör ekspresyonu ÜGS stromasında ve suprabazal hücrelerinde son derece yüksektir ancak bazal hücrelerdeki ekspresyon yalnızca ejakulatuar kanalların altındaki seviyelerde mevcuttur. Gebeliğin 11-13. haftalarına gelindiğinde androjen reseptör ekspresyonu stromada artış gösterir. Epiteldeki androjen reseptörleri apikal bölgeye doğru gidildikçe artış göstermektedir. Androjen reseptörleri hem duktuslarda hem de asinuslarda yoğun olarak görülmektedir. Ancak ÜGS'nin bazal hücre tabakasında ve ejakulatuar kanalların üzerindeki ksımlarda tüm tabakalarda nadiren bulunmaktadır. 5 alfa redüktaz ekspresyonu ventral periüretral stroma ve posteriorda periferal bölgeler hariç stromanın tamamında görülmektedir. Epiteldeki 5 alfa redüktaz ekspresyonu da bazal bölgeden apekse doğru artış göstermektedir. Ancak posterior lobdaki duktal epitelde 5 alfa redüktaz ekspresyonu yoktur. Lateral loblarda yalnızca distal duktus ve asinuslarda ekspresyon görülektedir. Gebeliğin 22. haftasına gelindiğinde androjen reseptör ekspresyonu epitelde ve stromanın posterior ve posterolateral kısımlarında maksimumdur. Bu ksımlarda 5 alfa redüktaz ekspresyonu ise neredeyse tespit edilemeyecek düzeydedir (17).

Sonuç olarak yapılan çalışmalar sonrası özellikle DHT'nin hormonal sinyal amplifikasyonunda görevli olduğu anlaşılmıştır. Epitelyal androjen reseptör ekspresyonu ve 5 alfa redüktaz ekspresyonunun bu detaylı dağılımı prostat patolojilerine olan endokrin etkilerin belirlenmesi ve patofizyolojinin aydınlartılması için oldukça önemlidir.

Kaynaklar:

1. *Stephens FD. Congenital Malformations of the Urinary Tract. New York: Praeger, 1993.*
2. *Hamilton WJ, Mossman HW. The urogenital system. In: Human Embryology: Prenatal Development of Form and Function, 4th edn. New York: Macmillan, 1976: 201.*
3. *Siiteri PK, Wilson JD. Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. J Clin Endocrinol Metab 1974; 38:113-25.*
4. *Cunha GR. Epithelio–mesenchymal interactions in primordial gland structures which become responsive to androgenic stimulation. Anat Rec 1972; 172:179-95.*
5. *Imperato-McGinley J, Binienda Z, Arthur A et al. The development of a male pseudohermaphroditic rat using an inhibitor of the enzyme 5alfa-reductase. Endocrinology 1985; 116:807-12.*
6. *Raghow S, Shapiro E, Steiner MS. Immunohistochemical localization of transforming growth factor-alpha and transforming growth factor-beta during early human fetal prostate development. J Urol 1999; 162:509-13.*
7. *Lowsley OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. Am J Anat 1912; 13:299-346.*
8. *Shapiro E, Huang H, McFadden DE et al. The prostatic utricle is not a Mullerian duct remnant: immunohistochemical evidence for a distinct urogenital sinus origin. J Urol 2004; 172 (pt 2): 1753-6; discussion 1756.*
9. *Shapiro E, Huang H, Wu XR. Uroplakin and androgen receptor expression in the human fetal genital tract: insights into the development of the vagina. J Urol 2000; 164:1048-51.*
10. *Xia T, Blackburn WR, Gardner WA Jr. Fetal prostate growth and development. Pediatr Pathol 1990; 10:527-37.*
11. *McNeal JE. The prostate gland: morphology and pathobiology. Monogr Urol 1988; 9:3.*
12. *Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS et al. The endocrinology and developmental biology of the prostate. Endocr Rev 1987; 8(3):388-62.*
13. *Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautieer T, Peterson RE. Steroid 5alfa-reductase deficiency in man: an inherited form of pseudohermaphroditism. Science 1974; 186:1213-15.*
14. *Donjacour AA, Cunha GR. The effect of androgen deprivation on branching morphogenesis in the Mouse prostate. Dev Biol 1988; 128:1-14.*
15. *Price D. Normal development of the prostate and seminal vesicles of the rat with a study of experimental postnatal modifications. Am J Anat 1936; 60:79.*
16. *Mahendroo MS, Cala KM, Hess DL, Russell DW. Unexpected virilization in male mice lacking steroid 5 alfa-reductase enzymes. Endocrinology 2001; 142(11):4652-62.*
17. *Shapiro E, Huang H, Masch RJ et al. Regional expression of the androgen receptor and 5alfa-reductase type 2 in the human fetal prostate. J Urol 2006; 175: 464.*

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve infertilite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

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

Bir erkeğin normal bir kadın partner varlığında korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen bir yılın sonunda çocuk sahibi olamaması ya da konsepsiyon meydana gelmemesi olarak adlandırılan infertilitenin insanlık tarihine ait yazılı kaynakların elde edildiği milattan önceki 4000'li yıllardan günümüze kadar her toplum ve kültür için son derece önemli bir olgu olduğu bilinmektedir. İnfertilite gerçekten de etkilenen kişi ile partnerinde ciddi sosyal çekilmeler, psikolojik sorunlar ve travmaya neden olabilmektedir. Bu kadar önemli olan infertilitenin çiftler arasında görülme oranı %10-15 arasında değişmektedir (1). Bununla ilişkili olarak 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 6.5 milyon çiftin çocuk sahibi olamama yakınması ile infertilite kliniklerine başvurduğunu belirtmek bu durumun ne kadar sık görüldüğünü vurgulaması açısından oldukça önemlidir (2). Çiftler arasında görülme sıklığı bu kadar yüksek olan infertilite etiyolojisi incelendiğinde çiftlerin %40-50'sinde sorunun izole kadın faktörüne, %30'unda izole erkek faktörüne ve geriye kalan %20'sinde ise hem kadın hem erkek faktörüne bağlı olduğu görülmektedir. Buna göre infertilite etiyolojisinde erkek faktörünün doğrudan ya da dolaylı olarak %50 civarında yer aldığı anlaşılmaktadır. Erkek infertilitesine ait etiyolojik faktörler incelendiğinde Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları'na göre %75 oranında bulunan idiyopatik nedenleri saymazsak bilinen faktörler içinde sıklıkla varikosel, seksüel faktörler, konjenital anomaliler, ürogenital enfeksiyonlar, endokrinolojik bozukluklar ve immünolojik faktörlerin yer aldığı ve bu sayılan listeye ilave olarak "diğer nedenler" başlığı altında %1-3'lük bir alt grubun girdiği anlaşılmakta olup bu %1-3 oranında görülen "diğer nedenlerin" çoğu zaman geri planda kaldığı görülmektedir. Diğer nedenler başlığı altında obezite, radyasyon, iklim ve çevresel faktörler ile mesleklere ilave olarak ilaç kullanım öyküsünü sayabiliriz (3,4). Buna göre yaklaşık 100 yıldır kullanılan antibiyotikler başta olmak üzere nitroz oksit, anabolik steroidler, spironolakton, allopurinol, simetidin, DES, kalsiyum kanal blokerleri, kemoterapötik ajanlar ve psikiyatride kullanılan antidepresan ve antipsikotik ajanların gerek kendimiz ve gerekse de çevremizdeki yakınlarımız tarafından değişik endikasyonlara bağlı olmak üzere kısa ya da uzun dönemli olmak üzere yoğun olarak kullanıldığı görülmektedir. Yukarıda sayılan ilaçlar içerisinde psikiyatri pratiğinde kullanılan ajanlar monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri, noradrenalin seçici geri alım inhibitörleri, noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri, noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresanlar ve benzodiazepinler olarak sıralanmakta olup bu ajanlar içerisinde en sık SSRI grubu ilaçların kullanıldığı anlaşılmaktadır (5). SSRI grubu ilaçlar fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, paroksetin, sitalopram ve essitalopram olarak bilinmektedir ki bunlar içerisinde yer alan sertralin, paroksetin ve fluoksetinin üroloji pratiğinde özellikle erken ejakülasyon tedavisinde yoğun olarak kullanıldığı oldukça iyi bilinmektedir (6,7). SSRI grubu ilaçlar sinaptik aralıkta bulunan serotoninin miktarını serotonin geri alım pompasını inhibe ederek arttırmaktadırlar. Yapılan araştırmalarda serotonin miktarındaki azalmanın depresyon, anksiyete, panik, fobi, obsesif kompulsif bozukluk ve aşırı yemek yeme gibi psikolojik rahatsızlıklarla ilişkisi gösterildiği için serotonin seviyesinin arttırılması oldukça önem taşımaktadır. Buna göre serotonin seviyesindeki yükselmenin yukarıda sayılan sözkonusu klinik durumları düzelterek tedavide olumlu sonuçlara neden olduğu gösterilmiştir (8). SSRI grubu ilaçlar gerçekten de çok sık kullanılmaktadırlar ve bununla ilişkili olarak örneğin 2000 yılında yıllık 20.5 milyon olan psikiyatri hastaları içinde yazılan yeni ilaçların %65'inin SSRI grubu ilaçlardan oluştuğu bildirilmektedir (9). Bu grup ilaçlar içinde yaklaşık 6 milyon erkeğin SSRI'ları kullandığı belirtilmektedir (9). SSRI grubu ilaçlar oldukça sık kullanılmaktadırlar ki

bu durum toplumların %6-18'inde görülen ruhsal bozukluk sıklığı ile doğru orantılıdır. Bununla ilişkili olarak literatür incelendiğinde depresyonun %6-20, anksiyetinin %10-20.4 ve sosyal fobinin %13.3 oranlarında bulunduğu belirtilmektedir (10,11). Ruhsal bozukluk yakınmaları sık görülmektedirler ve hastaneye başvuran olgular içerisinde tanı alanlar arasında her 5 olgudan birinin psikiyatrik rahatsızlık tanısı aldığı belirtilmektedir. Tanısı konulan psikiyatrik bozuklukların ise %80'ini depresyon ve anksiyete oluşturmaktadır ki her iki hastalık grubunda da SSRI grubu ilaçlar ilk tercih edilen ajanları oluşturmaktadırlar. Her iki hastalıkta, sıklıkla 15-50 yaş olarak bilinen seksüel olarak aktif ya da fertil dönemde daha sık ortaya çıkmaktadır. İşte bu dönemde kullanılan SSRI grubu ilaçların pek çok ilaç grubunda görülen yan etkiler gibi cinsel işlev bozukluğu, gastrointestinal bozukluk, huzursuzluk, uykusuzluk, baş ağrısı, anoreksi, kilo kaybı, bulantı, diyare ve çarpıntıya ilave olarak son 10 yılda olmak üzere hem kadın hem de erkek infertilitesi ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. SSRI grubu ilaç kullanımının infertilite ile olan ilişkisini ortaya koyabilmek için SSRI'ların artmasına neden olduğu serotoninin üriner sistem ile olan ilişkisine bakmak gerekmektedir. Serotonin reseptörlerinin vaz deferenste bulunduğu ve kontraksiyondan sorumlu olduğu belirtilmektedir (12). Buna ilave olarak testiste saptanan serotonin reseptörlerinin testis kan akımı regülasyonunda yer aldığı gösterilmiştir (13). Serotoninin testis kan akımı regülasyonununu özellikle mast hücreleri üzerinden düzenlediği belirtilmektedir. Epididim serotonin reseptörlerinin varlığının gösterildiği bir diğer lokalizasyon olup epididimde gerek epitel ve nöroendokrinal hücrelerde gerekse de mast hücrelerinde serotonin reseptörleri saptandığı belirtilmektedir (14). Burada serotonin reseptörleri olarak bilinen 5HT2A ve 5HT3'ün sperm matürasyonunu sağladığı belirtilmektedir. Ayrıca triptofandan serotonine dönüşümü gerçekleştiren triptofan hidroksilazın epididimdeki epitel ve nöroendokrin hücrelerde saptanması olasılıkla bu bölgeden lokal olarak serotoninin sentez edildiğini de desteklemektedir. Bundan başka serotoninin sperm olgunlaşmasına ilave olarak lokal ısıyı düzenlediği, besin dağıtımını sağladığı, vazomotor ve epitelyal fonksiyonları sağladığı belirtilmektedir.

Bilindiği üzere testis histolojik olarak incelendiğinde içinde seminifer tübülüsler ve interstisyel hücrelerinin olduğu iki temel alanın olduğu görülmektedir. Bu yapılar içerisinde seminifer tübülüsler testisin %80-85'ini oluşturmaktadırlar. Seminifer tübülüsler içerisinde ise spermatogenezin gerçekleştiği sertoli hücreleri yer almaktadır (15). Yapılan incelemelerde sertoli hücreleri üzerinde de serotonin reseptörlerinin olduğu ve muhtemelen spermatogenezde rol aldıkları düşünülmüştür (16). Yine interstisyel alanda bulunan Leydig hücrelerinden LH etkisi ile testosteron sentez edildiği ve sentezlenen bu testosteronun seminifer tübülüs içine alınarak spermatogenezde kullanıldığı bilinmektedir (17). Serotonin reseptörlerinin özellikle de 5HT2'nin LH hücrelerinde bulunduğu ortaya konulmuştur ve yapılan çalışmalara göre serotoninin LH'ın Leydig hücrelere bağlanmasında ya da Leydig hücrelerinden testosteron sentezinde yer alabileceği bildirilmiştir. Yukarıdaki bilgilere göre şimdiye kadar serotonin reseptörlerinin vaz deferens, testis, sertoli ve Leydig hücreleri ile epididimde olduğu belirtilmiş oldu. Spermatozoa ve serotonin reseptörleri ilişkisi de araştırılmıştır. Buna göre tavşanlarda yapılan bir çalışmada serotonin reseptörlerinin sperm baş ve kuyruğunda olduğu gösterilmiştir (18). Ayrıca bir başka çalışmada sperm kuyruğunda saptanan 5HT2A ve 5HT3'ün spermatozoanın aktivitesinde görev alabileceği speküle edilmiştir (19). Pek çok çalışmanın sonucuna göre şu rahatlıkla söylenebilir ki serotonin azlığı da fazlalığı da sperm parametrelerinde bozukluğa neden olmaktadır (20-22). Bu deneysel çalışmalardan elde edilen kanıtlar eşliğinde klinik çalışmalar incelenecek olursa erkek infertilitesi ve SSRI kullanımı ilişkisine ait ilk bilgilerin yaklaşık 45 yıl öncesine kadar uzandığı anlaşılmaktadır. Buna göre ilk olarak 1966 yılında Simpson isimli araştırmacı şizofreni nedeni ile trimipramin olarak bilinen trisiklik antidepresan kullandığı bir olguda tesadüfen spermatogenez bozukluğu olduğunu saptamıştır (23). Sonraki yıllarda arka arkaya yapılan çalışmalarda bu durum doğrulanmıştır (24,25). Bununla ilişkili olmak üzere klomipramin verilen 9 olgunun herhangi bir tedavi verilmeyen 11 olgu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada kontrol grubunda bütün semen parametreleri normal olarak saptanırken klomipramin olan gruptaki olguların üçte ikisinde semen analizinin anormal olduğu bildirilmektedir (26). Yukarıdaki çalışmaların çoğu 1980'li yıların ortalarına yani bir başka ifade ile SSRI'ların ilk olarak klinik kullanıma girdiği tarihten önce trisiklik antidepresan ilaçlarla yapılan çalışmalar olup bu tarihten itibaren aynı mantıktan hareket ederek SSRI grubu ilaçlarında semen parametrelerinde anormalliklere neden olarak inferetiliteye

neden olabileceği düşünülmüştür. Erkeklerde serotoninin spermatogenezde yer alabileceği ve bununla ilişkili olarak serotonin azlığı ya da fazlalığının sperm bozukluğuna yol açabileceği düşünülmüştür. Genel olarak hiperserotonineminin azoospermiden oligoospermiye kadar giden tabloya neden olabileceği belirtilmektedir. Örneğin Gonzales ve arkadaşlarının yaşları 20 ile 40 yıl arasında değişen 70 infertil olguyu inceledikleri çalışmalarında serum serotonin seviyesindeki artma ile sperm sayı ve motilitesindeki bozulmanın ilişkili olduğu bildirilmektedir (20). Tersinden bakıldığında ise varikosel, azoospermi ve oligoospermisi olan olguların incelendiği çalışmalarda bu olgulardaki serum serotonin seviyelerinin arttığı bildirilmektedir (27,28). Örneğin varikosel oluşturulan ratlarda kan serotonin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Yine bazı çalışmalarda azoospermi ve oligoospermisi olan olguların sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırılması sonrası ilk grupta idrar serotonin düzeylerinin arttığının bildirildiği görülmektedir (29). Dahası bazı çalışmalarda infertil erkek olgulardaki idrar serotonin miktarının kontrol gruplarından daha yüksek olduğu gösterilmiştir (30). Tanrikut ve arkadaşlarının oldukça önemli veriler içeren araştırmalarında primer infertilite yakınması ile gelen iki hastanın ayrıntılı incelenmesi sonucu her iki olguda da SSRI kullanımı öyküsü olduğu tespit edilmiş olup her iki olguda da SSRI'ların kesilmesini takiben 1. ve 2. aylardan itibaren yapılan semen incelemelerinde semen parametrelerinin tamamen normale döndüğü belirtilmiştir (31). Buna göre sözkonusu zaman aralığında semen parametrelerinin normale dönmesi olasılıkla SSRI'ların sperm yapımından ziyade emisyon ve ejakülasyon bozukluğuna bağlı olarak sperm transportundaki bozulma neticesinde kaynaklanan değişikliklere neden olduğunu göstermektedir (31). Çünkü spermatogenezde meydana gelebilecek bir patolojinin olasılıkla daha geç dönemlerde düzelme ile kendini göstereceği bildirilmektedir. Gerçektende yapılan çok sayıda çalışmada SSRI'ların emisyon ve ejakülasyon bozukluklarına neden olduğu açıkça gösterilmiştir (32,33). Tanrikut ve arkadaşları tarafından yapılan yukarıdaki çalışmada araştırmacılar olgulardan birinde %78 oranında DNA fragmantasyonu olduğunu ve bu durumun SSRI kullanımı ile ilişkili olabileceğini belirtmektedirler (31). Tanrikut ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında ise ortalama yaşları 33.9±11.1 yıl olan toplam 35 sağlıklı erkek olguya 5 hafta boyunca paroksetin verilmiş olup çalışma sonunda ilaç alımı öncesi ve sonrası semen parametrelerinde anlamlı değişim saptanmasa da ilaç alımı öncesi %13.8 olan DNA fragmantasyon oranının ilaç alımı sonrası %30.3'e çıktığı saptanmıştır. Buna göre bu araştırmacılar AP-2 olarak bilinen proteinin DNA'ya bağlanmasını SSRI'ların engelleyerek DNA üzerindeki kodlamaların yanlış okunmasına neden olduklarını belirtmektedirler (34). Ayrıca serotonin bakır varlığında DNA çift sarmalının oluşumunu sağladığından serotonin miktarındaki değişimin bu mekanizmayı bozarak DNA yapısında değişikliklere neden olabileceği belirtilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise depresyon tedavisi alan ve fertil oldukları bilinen 74 erkek olgu sağlıklı erişkin ve ilaç tedavisi almayan 44 olgu ile karşılaştırılmışlardır. Bu çalışmada sperm sayısı grup 1 ve grup 2'de sırası ile 61.2±11.4 milyon ve 186.2±31.4 milyon olarak saptanırken sperm motilitesi aynı gruplar için sırası ile %48.2±4.6 ve %66.2±4.4 olarak tespit edilmiş olup bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmektedir (35). Aynı çalışmada normal sperm morfolojisinin de ilaç kullanan grupta anlamlı olarak daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca ilaç kullanım süresi ile semen parametrelerindeki bozulmanın da doğru orantılı olarak arttığı gözlenmiştir. Geniş olgu sayısına sahip klinik araştırmalara gelince infertilite nedeni ile incelenen 530 erkek olgunun değerlendirildiği bir çalışmada infertilite üzerine etki eden yaş, sigara, vücut kitle indeksi ve SSRI gibi faktörler içinde SSRI kullanımının tek başına motilite bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36). Deneysel çalışmalar incelendiğinde Kumar ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada fluoksetin, setralin, fluvoksamin ve sitalopramın semen parametrelerini bozduğu ve spermidsidal etki gösterdiği belirtilmiştir (37). Bu çalışmada SSRI grubu ilaçların sperm membranında bulunan sülfidril gruplarına bağlandığı, fosfolipidleri etkileyerek sperm ATP sentezini bozduğu ileri sürülmüştür. Bir diğer deneysel çalışmada ise ratlara 60 gün boyunca oral olarak fluoksetin verilmiş olup çalışmanın sonunda testis, epididim ve prostat volümlerinin küçüldüğü, sperm sayı ve hareketlerinin azalmasına ilave olarak serum testosteron ve FSH seviyelerinin de anlamlı olarak azaldığı belirtilmiştir (38). Aynı çalışmada fluoksetin verilen ratların dişiler ile çiftleştirilmeleri sonrası kontrol grubuna göre gebelik oranlarının azaldığı da gösterilmiştir. Bu çalışmada hormon değerlerinin azalmasını açıklayacak birkaç mekanizma bulunmaktadır. Buna göre beyinde GnRH salgılayan nöronların olduğu ve bu yapıların serotoninerjik sistemle

ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (39,40). Buradan hareketle serotoninin GnRH salgılanmasını değiştirerek LH salgılanmasını bozduğu belirtilmektedir. Ayrıca serotoninin LH'ın Leydig hücrelerine bağlanmasını engellediği de belirtilmektedir. Bununla ilgili olarak intraventriküler olarak verilen 5HT'nin spermatogenez ve LH seviyelerini değiştirmesi yukarıdaki duruma kanıt olarak sunulmaktadır (41). Yukarıda daha önce bahsedilen Tanrikut ve arkadaşlarının 35 sağlıklı gönüllü erkek olguya 5 hafta boyunca paroksetin verip inceledikleri çalışmalarında da serum testosteron ve östradiol seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (31). Ancak Tanrikut ve arkadaşlarının çalışmalarında FSH, LH ve prolaktin seviyelerinin normal olduğunu da belirtmek gerekmektedir. Bununla paralel olarak iki ayrı çalışmada SSRI'ların serum hormon düzeylerini değiştirmediği bildirilmiştir (42,43). SSRI'ların serotonini arttırarak prolaktini arttırdığı ve artan prolaktinin GnRH'ı baskılayarak FSH ve LH'ı suprese ettikleri ileri sürülmektedir. Yine serotoninin dopamini inhibe ederek prolaktini arttırabileceği de bildirilmiştir (44). Son olarak çok uzun zaman önce yapılmış olsa da serotonin ve serotonin agonisti 5-metoksitriptaminin sperm akrozom reaksiyonunu bozduğu ve buna bağlı olarak infertiliteye neden olabileceğini de belirtmek gerekmektedir (45).

Sonuç olarak klinik ve deneysel çalışmalardan elde edilen verilere göre vaz deferens, epididim, testis, sertoli ve Leydig hücreleri ile sperm üzerinde serotonin reseptörlerinin gösterilmesine ilave olarak santral sinir sisteminde serotoninerjik yapıların GnRH salgılayan nöronlarla ilişki içinde olması SSRI'ların büyük bir olasılıkla semen parametrelerini bozup infertiliteye neden olabileceği görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte SSRI ve serotoninin sperm üzerine tam olarak hangi mekanizma ile etki ettiğinin ortaya konulabilmesi için deneysel çalışmalar ile çok daha geniş olgu sayısını içerek prospektif randomize çalışmaların yapılmasına gerek bulunduğu söylenebilir.

Kaynaklar:

1. *Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. Fertil Steril. 54:978, 1990*
2. *Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Jungwirth A, Weidner W; EAU Working Group on Male Infertility. EAU guidelines on male infertility. Eur Urol. 48:703-11, 2005*
3. *Cabler S, Agarwal A, Flint M, du Plessis SS. Obesity: modern man's fertility nemesis. Asian J Androl. 2010;12:480-9.*
4. *Dohle GR. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. Int J Urol. 2010;17:327-31.*
5. *Sheehan DV, Mao CG. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder. Psychopharmacol Bull. 2003;37:64-75.*
6. *Hellstrom WJ. Update on treatments for premature ejaculation. Int J Clin Pract. 2011;65:16-26.*
7. *Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. Drugs. 2007;67:547-68.*
8. *Carrasco JL, Sandner C. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. Int J Clin Pract. 2005;59:1428-34.*
9. *Pirraglia PA, Stafford RS, Singer DE. Trends in Prescribing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Other Newer Antidepressant Agents in Adult Primary Care. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2003;5:153-157.*
10. *Lorains FK, Cowlishaw S, Thomas SA. Prevalence of comorbid disorders in problem and pathological gambling: systematic review and meta-analysis of population surveys. Addiction. 2011;106:490-8.*
11. *Coyne JC, Fechner-Bates S, Schwenk TL. Prevalence, nature, and comorbidity of depressive disorders in primary care. Gen Hosp Psychiatry. 1994;16:267–276.*
12. *Hay DWP, Wadsworth RM. The contractile effects of 5-hydroxytryptamine on the rat isolated vas deferens. Br J Pharmacol. 1982;77:605–613.*
13. *Collin O, Damber JE, Bergh A. 5-Hydroxytryptamine-a local regulator of testicular blood flow and vasomotion in rats. J Reprod Fertil. 1996;106:17-22.*
14. *Jiménez-Trejo F, Tapia-Rodríguez M, Queiroz DB, Padilla P, Avellar MC, Manzano PR, Manjarrez-Gutiérrez G, Gutiérrez-Ospina G. Serotonin concentration, synthesis, cell origin, and targets in the rat caput epididymis during sexual maturation and variations associated with adult mating status: morphological and biochemical studies. J Androl. 2007;28:136-49.*
15. *Kandıralı E. Leydig hücresi ve fonksiyonları. Erkek reprodüktif sistem hastalıkları ve tedavisi. Editörler: Kadıoğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendirci M. İstanbul. 2004;75-81.*
16. *Syed V, Gomez E, Hecht NB. Messenger ribonucleic acids encoding a serotonin receptor and a novel gene are induced in sertoli cells by a secreted factor (s) from male rat meiotic germ cells. Endocrinol. 1999;140:5754-60.*
17. *Tinajero JC, Fabbri A, Ciocca DR & Dufau ML. Serotonin secretion rat Leydig cells. Endocrinology. 1993;133:3026–3029.*
18. *Levin RM, Shofer J, and Greenberg SH. A quantitative method for determining the effects of drugs on spermatozoal motility. Fertil Steril. 1980;33:631-635.*
19. *Young RJ, Laing JC. Biogenic amine binding sites in rabbit spermatozoa. Biochem Int. 1990;21:781-7.*
20. *Gonzales GF, Garcı´a-Hjarles M, Velasquez G. Hyperprolactinaemia and hyperserotoninaemia: their relationship to seminal quality. Andrologia. 1992;24:95-100.*
21. *Parisi E, De Prisco P, Capasso A, del Prete M. Serotonin and sperm motility. Cell Biol Int Reprod. 1984;8:95.*
22. *Aragón MA, Ayala ME, Marín M, Avilés A, Damián-Matsumura P, Domínguez R. Serotoninergic system blockage in the prepubertal rat inhibits spermatogenesis development. Reproduction. 2005;129:717-27.*
23. *Simpson GM, Blair JH, Iqbal J: A preliminary study of trimiprimine in chronic schizophrenia. Curr Ther Res. 1966;8:225–231.*
24. *Kurland AA, Pinto A, Destounis N. Effects of trimiprimine (Surmontil) on spermatogenesis and mood in normal volunteers. Curr Ther Res Clin Exp. 1970;12:186–191.*
25. *Stein DM, Schnieden H. Effect of antidepressant drugs on the in-vitro egg-penetrating ability of golden hamster epididymal spermatozoa. J Reprod Fertil. 1983;68:227-33.*
26. *Maier U and Koinig G. Andrological findings in young patients under long-term antidepressive therapy with clomipramine. Psychopharmacology. 1994;116: 357–359.*
27. *Caldamone AA, Al-Juburi A, Cockett AT. The varicocele: elevated serotonin and infertility. J Urol. 1980;123:683-5.*
28. *Gonzales GF, Garcia-Hjarles MA. Blood/seminal serotonin levels in infertile men with varicocele. Arch Androl. 1990;24:193-9.*

29. Gonzales GF, Garcia-Hjarles M, Velasquez G. Hyperprolactinaemia and hyperserotoninaemia: their relationship to seminal quality. Andrologia. 1992;24:95-100.
30. Ortiz Á, Espino J, Bejarano I, Lozano GM, Monllor F, García JF, Pariente JA, Rodríguez AB. The correlation between urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and sperm quality in infertile men and rotating shift workers. Reprod Biol Endocrinol. 2010;8;8:138.
31. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. Adverse effect of paroxetine on sperm. Fertil Steril. 2010;94:1021-6.
32. Rowland D, McMahon CG, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, Ahn TY. Disorders of orgasm and ejaculation in men. J Sex Med. 2010;7:1668-86.
33. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. J Urol. 2002;168:2486-9.
34. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. Adverse effect of paroxetine on sperm. Fertil Steril. 2010;94:1021-6.
35. Safarinejad MR. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. J Urol. 2008;180:2124-8.
36. Relwani R, Berger D, Santoro N, Hickmon C, Nihsen M, Zapantis A, Werner M, Polotsky AJ, Jindal S. Semen parameters are unrelated to BMI but vary with SSRI use and prior urological surgery. Reprod Sci. 2011;18:391-7.
37. Kumar VS, Sharma VL, Tiwari P, Singh D, Maikhuri JP, Gupta G, Singh MM. The spermicidal and antitrichomonas activities of SSRI antidepressants. Bioorg Med Chem Lett. 2006;16:2509-12.
38. Bataineh HN, Daradka T. Effects of long-term use of fluoxetine on fertility parameters in adult male rats. Neuro Endocrinol Lett. 2007;28:321-5.
39. Frungieri MB, Zitta K, Pignataro OP, Gonzalez-Calvar SI, Calandra RS. Interactions between testicular serotoninergic, catecholaminergic, and corticotropin-releasing hormone systems modulating cAMP and testosterone production in the golden hamster. Neuroendocrinology. 2002;76:35-46.
40. Pinilla L, Ranchal A, Aguilar R & Aguilar E. Role of the serotonergic system in the control of gonadotropin secretion in prepubertal male rats. European Journal of Endocrinology. 1994;130;617-624.
41. Das TK, Mazumder R, Biswas NM. Effect of intraventricular injection of 5,6-dihydroxytryptamine on spermatogenesis and plasma testosterone levels in the rat. J Endocrinol. 1985;106:395-400.
42. Papakostas YG, Markianos M, Zervas IM, Theodoropoulou M, Vaidakis N, Daras M. Administration of citalopram before ECT: seizure duration and hormone responses. J ECT. 2000;16:356-60.
43. Bell S, Shipman M, Bystritsky A, Haifley T. Fluoxetine treatment and testosterone levels. Ann Clin Psychiatry. 2006;18:19-22.
44. Hanyu S, Iwanaga T, Kano K, Fujita T. Distribution of serotonin immunoreactive paraneurons in the lower urinary tract of dogs. Am J Anat. 1987;180:349-356.
45. Meizel S, Turner KO. Serotonin or its agonist 5-methoxytryptamine can stimulate hamster sperm acrosome reactions in a more direct manner than catecholamines. J Exp Zool. 1983;226:171-4.

Erektil disfonksiyon tedavisinde uzun etkili ve seçici yeni bir fosfodiesteraz-5 inhibitörü: Udenafil

Op. Dr. Mustafa Kadıhasanoğlu[1], Doç. Dr. Muammer Kendirci[2]
[1]İdil Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, [2]İstanbul Cerrahi Hastanesi Üroloji Kliniği

Giriş

Erektil disfonksiyon (ED), en az 6 ay süreyle seksüel ilişki için yeterli penis ereksiyonunu sağlama ve/veya sürdürmede yetersizlik olarak kabul edilmektedir (1). Erkeklerdeki en sık cinsel fonksiyon bozukluğu olan ED'ye ait uluslararası epidemiyolojik verilere göre 40-70 yaş arası erkeklerin %17'sinde hafif, %25'inde orta derecede ve %10'unda tam ED bulunduğu gösterilmiştir (2). Ülkemizde Türk Androloji Derneği tarafından yapılmış ED prevelansını araştıran toplum esaslı bir çalışmada erkeklerin %69,2'sinde ereksiyon bozukluğu bulunmuş, bunun %33,2'sinin hafif, %27,5'inin orta, %8,5'inin de tam derecede olduğu bildirilmiştir (3). Günümüzde dünya çapında yaklaşık 152 milyon erkeği etkilediği düşünülen ED'nin ileriye dönük olarak 2025 yılında 322 milyon erkekte bulunacağı tahmin edilmektedir (4).

Normal bir penil ereksiyon, korpus kavernozumdaki düz kasların yeterli derecedeki gevşemesi neticesinde meydana gelir. Bunu sağlayan kontraktil ve relaksan faktörlerin kaynağı ise korpus kavernozumdaki vasküler endoteliyumdur. Ereksiyon oluşumunu başlatan seksüel uyarıyla kavernoz ve helisin arterler dilate olur. Sonrasında ereksiyonun başlatılmasını ve sürdürülmesini sağlayan vasküler/trabeküler düz kas gevşemesi, nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir yolağında nörojenik nitrik oksit sentaz (nNOS) ve endoteliyumda endoteliyal NOS (eNOS) tarafından üretilen lipofilik nitrik oksitin (NO), kavernoz düz kas hücresi içine girerek aktif ikincil haberci siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezine aracılık etmesi neticesi miktarı artan cGMP'nin düz kas hücresinde değişik mekanizmalarla kalsiyum düzeyini azaltmasıyla meydana gelir.

Oral yoldan kullanılan seçici fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörleri (sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, mirodenafil, lodenafil, avanafil) kavernoz düz kas hücresindeki cGMP düzeyini arttırarak ereksiyona katkıda bulunurlar. PDE-5 inhibitörleri, daha çok "gerektikçe" (on-demand) kullanılmakta olup kısa ve uzun dönem klinik çalışmalarda bu ilaçların etkinlik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir (5-7). Günümüzde sildenafil, vardenafil ve tadalafil Türkiye piyasasında bulunurken udenafil de yakın gelecekte kullanıma girecektir. Bu kısa derlemenin amacı, PDE-5 inhibitörlerinden udenafilin etkinliğini ve güvenilirliğini güncel bilgiler eşliğinde değerlendirmektir.

Genel Bilgiler

Udenafil, Dong-A Pharmaceutical Co Ltd. tarafından ED için üretilmiş seçici, ağızdan alınan PDE-5 inhibitörü olup aynı zamanda cGMP hidrolizini de sağlamaktadır (8). Günümüze kadar yapılmış çalışmalarda sildenafile göre daha etkin PDE-5 inhibisyonu ve daha az -retinada bulunan- PDE-6 ve -kalpte bulunan- PDE-3 seçiciliği gösterilmiştir (8). Ayrıca, udenafilin yarı ömrü, karaciğerde daha yavaş metabolize olduğundan sildenafilden daha uzundur (9). Udenafil, maksimum plazma konsntrasyonuna yaklaşık 1 saatte ulaşıp etkisini kısa sürede göstermeye başlayan ve 24 saatin üzerinde etkinlik gösteren bir PDE-5 inhibitörüdür (8).

Anestezi verilmiş ve verilmemiş sıçan kullanılarak yapılan çalışmalarda udenafilin doza bağlı olarak cGMP miktarını arttırması sonucu düz kaslarda daha fazla gevşeme sağlamasıyla penil ereksiyonu arttırdığı gösterilmiştir. Oral yoldan verilen udenafilin sıçanlarda penil ereksiyon sıklığını arttırdığı tespit edilmiş ve faz-I çalışmalarda güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğu gözlenmiştir (8). Udenafil, bir pirazoloprimidinon derivatifi (8) iken tadalafil ß-karbolin derivatifi olup, primidin çekirdeklerinden oluşmuştur (10,11).

Diyabetik ED tedavisinde udenafilin ne kadar etkin olabileceğini gösteren bir çalışmada streptozosinle diyabetik hale getirilmiş sıçanlara 16 hafta boyunca ağızdan 5 ve 20

mg/kg dozunda verilerek kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır (12). Kavernoz içi basıncın (ICP) ortalama arteryal basınca (MAP) oranı, tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş, elektrostimulasyon testinde düşük doz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmazken yüksek doz grubundaki fark anlamlı olarak görülmüştür. Ayrıca udenafilin nNOS mRNA ile eNOS ve nNOS protein ekspresyonunu anlamlı derecede arttırdığı saptanmıştır.

Udenafilin, insanlarda yapılan metabolizma çalışmalarında, CYP3A4 tarafından DA-8164'e metabolize edildiği ve CYP450'nin zayıf bir baskılayıcısı olduğu gösterilmiştir (13,14). Sıçan plazma ve idrarında değişik pH solüsyonlarında rölatif olarak değişmeden durabildiği gösterilmiş ve tavşan plazmasıyla kan hücreleri arasında hızla dengeye ulaştığı saptanmıştır (15).

Udenafilin farmokinetik özelliklerinin araştırıldığı Shim ve ark. sıçanlarda yaptığı çalışmada intravenöz ve ağızdan uygulamaların yarı ömür ile ortalama toplam vücuttan temizlenme zamanları (Cl) değerlendirilmiştir. İntravenöz uygulamadan sonra Cl, doza bağımlı değilken ağızdan uygulamada gastrik, hepatik ve intestinal ilk geçiş etkisine bağlı olarak doza bağımlı olmadığı görülmüştür. Her ne kadar insanlarda yapılmış çalışmalardan elde edilen biyoyararlanım verileri olmasa da, sıçanlarda ağızdan 30 mg/kg dozunda verildiğinde mutlak biyoyararlanımının %38,5 olduğu görülmüş ve aynı miktarda intravenöz uygulamasında yarılanma zamanı 149 dakika olarak saptanmıştır (16). Yüzde 95 oranında proetinlere bağlanan udenafilin vücuttaki dağılımı incelendiğinde ise, ağızdan alındığında akciğer, karaciğer ve böbrekte doku/plazma oranları daha yüksekken intravenöz uygulamada akciğer ve böbrek oranları daha yüksek bulunmuştur (16). Plazma yoğunluğu zaman oranı incelendiğinde birinci saatte tepe yaptığı ve doz arttıkça plazma yoğunluğunun da arttığı saptanmıştır. Ancak, yarı ömür ve Tmax değerleri doz artsa bile aynı kalmaktadır. Udenafil, 30 mg/kg dozunda verildiğinde altıncı saatte plazmada tespit edilmemiş olmasına rağmen sodyum nitroprussitle başlatılmış ereksiyonları bu sürede bile arttırdığının görülmesi erektil potansiyelinin sistemik yarı ömründen daha uzun olduğunu göstermiştir (17).

Diyetteki proteinin udenafil metabolizması üzerine etkisini araştıran çalışmada diyetlerinde protein olmayan sıçanlarda hem intravenöz yolla hem de ağızdan verilen udenafilin metaboliti olan DA-8164'ün daha az miktarda saptandığı gösterilmiştir (18).

Nitrogliserinin ağızdan alınan ve intravenöz uygulanan udenafil metabolizması üzerine etkisi sıçanlarda yapılan bir çalışmada araştırılmıştır. Aynı anda intravenöz yolla uygulandıklarında nitrogliserinin udenafilin metabolizmasının baskılanmasına neden olarak toplam vücuttan ve böbrekten temizlenme miktarlarının azaldığı görülmüş, fakat ağızdan alındığında böyle bir değişim gözlenmemiştir (19). Vardenafilin terazosinle alındığında tansiyon düşürücü etkisini arttırdığından yola çıkan Oh ve ark. udenafille terazosin arasındaki farmakokinetik ve farmakodinamik ilişkileri araştırmışlarıdır (20). Spargue-Dawley cinsi sıçanlarda yapılan çalışmada juguler venlerine 30 mg/kg udenafil ve 5 mg/kg terazosin enjekte edilen veya oral yoldan verilen hayvanlarda terazosin plazmada daha uzun süre metabolize olmadan kalırken bunun sonucunda kan basıncını düşürücü etkisinin daha çok devam ettiği gösterilmiştir. Metforminle yapılan bir başka çalışmada aynı anda intravenöz olarak verilen udenafil metaboliti ile metfrominin birbirlerinin metabolizmasını kompetitif olarak baskıladıkları saptanmıştır (21). Susuz kalmanın udenafil metabolizması üzerine etkisi değerlendirildiğinde intravenöz uygulanmasından sonra temizlenmesi anlamlı derecede azalmıştır (22).

İnsanlarda yapılan farmokinetik profil çalışmalarında hem tek doz hem de çoğul dozlarda verilen udenafilin hızla emildiği ve ortanca Tmax'ının 1-1,5 saat olduğu görülmüştür (23). Aynı zamanda ortalama eleme yarılanma zamanının tek doz alımında 11 ile 15 saat arasında çoğul dozda ise 11 ile 12 saat arasında olduğu saptanmıştır (23). Udenafilin metaboliti olan DA-8164, plazmada hemen görülmeye başlar ve udenafile yaklaşık bir yarılanma süresinde 12 saatte vücuttan atılır (23). Böbrekten atılımı az olan ilacın tek dozunun yaklaşık %5-10'unun çoklu dozlarda ise %7-12'sinin değişmeden atıldığı; bununla birlikte çoğul dozlarda bile vücutta birikiminin olmadığı tespit edilmiştir (24).

Yiyeceklerin udenafil metabolizması üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmada 3 gruba ayrılan 15 gönüllü erkeğe ağızdan 200 mg udenafil kullandırılmıştır (25). Açlık durumunda alınan udenafilin plazma konsantrasyonu maksimuma 1,5 saatte ulaşırken 48 saatten sonra plazmada tespit edilememiştir. Çok yağlı yemekten sonra plazma konsantrasyonunun maksimum olması 2,6 saatte

olurken az yağlı yemekten sonra bu süre 2,1 saat olarak saptanmıştır. Sonuç olarak udenafil kullanımında beslenmeye göre ayarlama yapmak gerekmemektedir.

Yapılan hayvan çalışmalarında udenafilin insanlarda kullanımında ciddi bir yan etki tespit edilmemiştir. Udenafil için aşırı doz olarak tanımlanan 80 mg/kg ve üzerinde kullanıldığında kromodakriohemori, pitozis, lokomotor aktivitede azalma, artmış lökosit sayısı, kilo alamama, karaciğer, akciğer ve dalak boyutlarında artış, kolanjiofibrozis, karaciğer ve akciğerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dalakta ekstrahematopoezis toksik etkileri görülmüştür (26). Görmeyle ilgili yan etkilerinin değerlendirilmesinde elektroretinogram ve renal histoloji kullanılarak yapılan bir çalışmada udenafilin retinal hasar oluşturmada düşük risk potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (27). Üreme fonksiyonlarını ve organlarını ne derecede etkilediği incelendiğinde, 280 mg/kg dozunda verildiğinde prostat ağırlığında, korpora lutea implantasyonunda ve fertilitede azalma olduğu saptanmıştır (28).

Klinik Öncesi Çalışmalar

Udenafilin klinik öncesinde geliştirilmesinde birçok eşlik eden hastalık modelli hayvansal çalışmalar yapılarak etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması yapılmıştır. İn vitro yapılan bir çalışmada fenilefrinle uyarılan prekontrakte tavşan korpus kavernozum düz kas şeritlerinde kümülatif olarak eklenmiş sodyum nitroprussit ve udenafille sağlanan gevşeme miktarı hesaplanmış ve gevşemenin doza bağımlı olduğu tespit edilerek udenafilin sodyum nitroprussidin etkinliğini de arttırdığı gösterilmiştir (9).

Diyabetik sıçanlarda udenafilin ne kadar etkin olabileceğini inceleyen bir başka çalışmada streptozosinle diyabet oluşturulmuş hayvanlara ağızdan verilen udenafilin doza bağlı olarak intrakvernozal basıncı arttırdığı ve detümesans süresini de anlamlı derecede uzattığı saptanmıştır (29). Udenafil, erektil fonksiyonlar üzerine etkisi açısından değerlendirildiği sıçanların kullanıldığı bir çalışmada doza bağlı olarak kavernöz düz kas ve endotelyal hücre miktarını ve maksimal intrakavernozal basıncı arttırırken; intrakorporal fibrozis ve TGFß1 immunreaktivitesinde azalmaya neden olmuştur (30).

Akut spinal kord hasarlı tavşanlarda yapılan bir başka araştırmada udenafilin doza bağımlı olarak penil ereksiyonları arttırdığı gösterilmiştir (31). Selektif serotonin geri alım baskılayıcılarının (SSRI) neden olduğu ED'deki etkinliğini incelemek için yapılan bir araştırmada, ağızdan SSRI verilmiş sıçanlarda intravenöz yolla udenafil verildiğinde intrakavernozal basıncın anlamlı derecede arttığı saptanmıştır (32). Hiperkolesterolemide ve diyete bağlı obezitede gelişen ED'li sıçanlara ağız yoluyla 5 ay boyunca udenafil verildiğinde kavernöz sinir uyarılmasıyla sağlanan erektil fonksiyonu düzeltmektedir (33).

Klinik Çalışmalar

Yüzden fazla hastanın dahil edildiği faz-I çalışmada udenafilin verilmesinden sonraki 8-12. saatte %55 oranında başarı elde edilmiştir (34). Çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli ve paralel gruplu faz-II çalışmada 12 hafta boyunca 100-200 mg udenafil verilen 319 hastada %91 oranında vajinal penetrasyon başarısı görülmüş ve 200 mg udenafil alan hastaların %86'sı da tedaviden memnun kalmıştır (35). Faz-III çalışmasında ise 6 ay boyunca 13 farklı merkezde 200 mg udenafil kullanan 217 hastanın %48'i 12 hafta sonra normal erektil fonksiyonlarına dönmüş ve %89'u da tedaviden memnun kalmıştır (34).

Faz-I çalışmalarda udenafilin tek veya tekrarlanabilir dozlarda güvenilir ve iyi tolere edilebilir bir ilaç olduğu görülmüş ve en sık yan etki olarak da baş ağrısı tespit edilmiştir (24). Faz-II çalışmalarda da ciddi bir yan etkisi görülmemiş; en sık olarak hafif-orta derecede yüzde kızarma ve baş ağrısı yan etki olarak rapor edilmiştir (34).

Udenafilin etkiniliği, güvenilirliği ve farmakokinetik özelliklerini araştırmak için yapılan randomize, çift kör, plasebo kotrollü ve paralel gruplu çalışmada hastalar iki gruba ayrılmıştır. Tek dozda 25, 50, 100, 200 ve 300 mg udenafil ile plasebo; çoklu dozda da -7 gün boyunca alacakları- 100 ve 200 mg udenafil ile plasebo gruplarında yan etkiler ile kan ve idrar örneklerinde udenafil konsatrasyonu açısından değerlendirilmiştir (36). Tek doz grubunda en sık görülen yan etkiler, baş ağrısı ve yüzde kızarma olup doz artışıyla daha çok görülmüştür. Çoklu doz grubunda ise, tek doz grubundan farklı olarak ateş basması ve renk diskriminasyon anomalisi gibi yan etkiler de görülmüştür. Udenafil, tepe plazma konsantrasyonuna 0,8-1,3 saatte ulaşırken alınan miktara bağlı olarak tek doz grubunda son yarılanma süresi 7,3 ile 12,1 saat arasındadır. Çoklu doz kullanımında denge durumuna 5 günde ulaşan ilacın son yarılanma zamanının da 7. günde 1.

güne kıyasla artış gösterdiği saptanmıştır.

Değişik etiyolojilerde ve şiddette ED'si olan 104 erkeğin dâhil edildiği bir çalışmada 100 mg udenafil ve plasebo gruplarına ayrılan hastalar, 4 hafta boyunca ilaç alımından 12 saat sonra cinsel ilişkiye girmişledir (37). Sexual Encounter Profile (SEP) soru 2 ve 3 ile değerlendirilen hastalar, soru 2'de herhangi bir fark göstermezken soru 3'te plasebo grubu %28,3, udenafil grubu %54,7'lik bir oran göstermiştir. En sık görülen yan etkiler %1,9 ile yüzde kızarma ve %3,8 ile de mide rahatsızlığı olarak bildirilmiştir.

ED'deki etkinliğini ölçmek için Kore'de Paick ve ark. tarafından yapılan plasebo kontrollü, çift-kör, çok merkezli ve randomize çalışmada 100 ve 200 mg udenafil alan hastalar değerlendirilmiştir (38). Oniki hafta boyunca tedavi alan hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında plasebo grubunda erektil fonksiyonlarda anlamlı bir artış görülmezken udenafil alan hastalarda doza bağlı şekilde ciddi bir düzelme görülmüştür. IIEF skorlarında ortalama artış 100 mg ve 200 mg udenafil kullanan hastalarda sırası ile 7,52 ve 9,93 olarak tespit edilmiş, tedavi sonrası ortalama IIEF skorları sırasıyla 22,2 ve 24,2 olarak saptanmış olup, her iki doz arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Udenafil, iyi tolere edilmiş ve hafif-orta derecede olmak üzere yüzde kızarma, nazal konjesyon, gözde kızarma ve baş ağrısına neden olarak ED tedavisinde güvenilir ve etkin bir alternatif olabileceğini göstermiştir.

Zhao ve ark. tarafından yapılan güncel bir çalışmada, günde 25, 50 ve 75 mg udenafil kullanan 237 hasta IIEF, SEP ve Genel Değerlendirme Ölçeği (GDÖ) ile değerlendirilmiş ve 50 ile 75 mg alanlarda IIEF, SEP soru 2 ve 3 ile GDÖ'de anlamlı artışlar saptanmıştır (39). Çalışma boyunca görülen en sık yan etki ise yüzde kızarmadır.

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) veya benign prostat hipertrofisi (BPH) ve ED'si olan hastalarda udenafilin klinik etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirildiği prospektif fakat karşılaştırılmalı olmayan çalışmada Chung ve ark., en az 12 ay alfa bloker tedavi alan 82 hastada en az haftada bir defa udenafil kullanımı sonrası dördüncü ve sekizinci haftalarda ED'yi değerlendirmişlerdir (40). Başlangıçta IIEF-EF skoru 11,9 iken dördüncü haftada 17,3 ve sekizinci haftada da 19,3'e yükselerek anlamlı düzelme olduğunu saptamışlardır. Ancak, plasebo grubunun olmaması, udenafilin düzenli bir biçimde alınmamış olması, sadece subjektif değerlendirme aracı olan Uluslararası Prostat Semptom Skoru'nun kullanılması ve alfa bloker tedavinin daha önce belirtilen limitasyonlarına rağmen aynı tedaviye devam etmeleri çalışmamın sınırlamalarını oluşturmuştur.

Diyabetik hastalarda yapılan çift kör, paralel gruplu, plasebo kontrollü, çok merkezli ve randomize güncel bir çalışmada Moon ve ark., IIEF-EF skorlarında başlangıca göre udenafil 100 mg grubunda 7,1, udenafil 200 mg grubunda 8,21 puanlık bir fark saptamışlarken plasebo grubunda 1,2 puan gibi istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış bildirmişlerdir (41). HbA1C seviyelerinin değişmesinin de IIEF-EF skorlarına herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. SEP soru 2 oranı, udenafil 100 mg alanlarda %76,88, 200 mg alanlarda %86,67 ve plasebo alanlarda %48,99 olarak hesaplanmış ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. SEP soru 3'te ise 100 mg gurubunda %53,13, 200 mg'da %63 ve plaseboda ise %22,6'lık istatistiksel anlamlı oranlar tespit edilmiştir. Bu çalışmada en sık görülen yan etkiler, hafif derecede yüzde kızarma ve baş ağrısıdır. Udenafil, DM'nin neden olduğu ED'de etkin bir tedavi sağlamıştır.

Antihipertansif tedavi alanlarda udenafilin ne tür etkilere sahip olduğunun değerlendirildiği randomize, çift kör, paralel gruplu ve plasebo kontrollü bir çalışmada 165 ED'li hasta plasebo, 100 mg ve 200 mg udenafil kullananlar olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve 12 haftalık tedavi sonrasında sorgulanmışlardır (42). IIEF-EF skorları udenafil 100 mg grubunda 22,9±6,2, 200 mg grubunda 24,3±6,5 ve plasebo grubunda 18±7,4 olarak tespit edilmiş ve bu skorların udenafil grupları arasında fark etmediği, fakat plasebo grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Udenafil antihipertansif tedavi alan hastalarda tolere edilebilen, etkin ve kan basıncı üzerine anlamlı klinik etkileri olmadan kullanılabilecek bir alternatiftir.

Udenafilin kavrama, somatizasyon ve ereksiyonda ne tür değişikliklere neden olduğunu inceleyen bir çalışmada, ED'li 27 hastaya 2 ay boyunca 3'er gün arayla ağızdan verilen 100 mg udenafil tedavisinin sonuçları değerlendirilmiş ve udenafilin erektil fonksiyonda anlamlı iyileşme yanı sıra, kavrama ve somatizasyonda da düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir (43).

Udenafilin BPH'lı hastaların prostat dokusunda ve plazmasında dağılımının ve etkisinin tadalafil ile karşılaştırılmalı olarak inceleyen Zhao ve ark. 30 hastayı PDE-5

inhibitörleri verilmeden transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) yapılan, TURP'den bir saat önce 200 mg udenafil verilen ve 20 mg tadalafil verilen 3 gruba ayırarak prostat dokusunda ve plazmada PDE-5 inhibitörü, cAMP ve cGMP yoğunluklarını incelemişlerdir (44). Udenafil ve tadalafilin plazmada ve prostat dokusunda cAMP ve cGMP miktarlarını arttırdığı, udenafilin prostat dokusu/plazma oranın da tadalafile göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak PDE-5 inhibitörleri BPH nedenli AÜSS ve ED tedavisinde kullanılabilmektedir.

Deneysel Çalışmalar

Radikal prostatektomi sırasında meydana gelen kavernozal sinir hasarının neden olduğu ED'nin tedavisinde udenafilin etkinliği deneysel bir çalışmada değerlendirilmiştir (45). Kavernozal sinir hasarı oluşturulan Sprague Dawley cinsi sıçanlar, kontrol, intravenöz yoldan 5 ve 20 mg/kg udenafil tedavisi verilenler olmak üzere 3 farklı gruba ayrılarak erektil fonksiyon, NOS gen ekspresyonu, kavernozal düz kas/kollajen oranı ve apoptozis incelenmiş ve udenafilin erektil fonksiyonu doza ve zamana bağlı biçimde koruduğu, eNOS ile nNOS gen ekspresyonunu arttırdığı, düz kas/kollajen oranını düzelttiği ve apoptozisi de baskıladığı görülmüştür.

Mesane ve prostatik üretrada udenafilin yol açtığı değişiklikleri araştıran Lee ve ark. 22 adet Yeni Zelanda tavşanının mesane ve üretrasından hazırlanan kas şeritleriyle yaptıkları organ banyosu çalışmalarında, udenafilin karbakolle sağlanan kasılmaları yaklaşık %38 ve fenilefrinle sağlanan kasılmaları da %44 oranında azalttığı gösterilmiştir (46). Ayrıca, üretral perfüzyon ve mesane basıncında azalma gözlense de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Mesane kasılmalarının, kasılma arası süresi ise anlamlı derecede uzamıştır. Bu çalışmayla, udenafilin mesane ve prostatik üretra üzerine gevşetici etkisi gösterilmiştir.

Sonuç

ED tedavisinde yeni bir PDE-5 inhibitörü alternatifi olarak geliştirilen udenafilin yapılan preklinik ve klinik çalışmalarda, etkin, iyi tolere edilebilir ve diğer PDE-5 inhibitörlerine göre daha az yan etki profiline sahip bir seçenek olarak durmaktadır. Etkisi süresi açısından sildenafil/vardenafil ile tadalafil arasında bir yerde konumlandırılabilir. Halen kullanılan PDE-5 inhibitörlerinde olduğu gibi ED dışı alanlarda da kullanımı söz konusu olabilecektir. Kafa-kafaya klinik etkinlik çalışmaları henüz yetersiz olduğu için, etkinlik açısından diğer PDE-5 inhibitörlerine üstünlüğü olup-olmadığı bilinmemektedir. Ayrıca, ülkemiz açısından henüz nasıl ücretlendirileceği bilinmediği için, maliyet analizi açısından da bir avantaj sağlayıp-sağlamayacağı bilinmemektedir. Farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin gıdalarla etkilenmemesi, genel özellikler açısından tadafille benzerlik göstermektedir. Ancak, yeni bir PDE-5 inhibitörünün ülkemizde kullanılır hale gelmesi, hem hastalar hem de ürologlar açısından avantaj sağlayabilecektir. Sonuç olarak udenafil; görece uzun etki süresi sağlaması, ED'li hastalarda güvenle ve etkin bir şekilde kullanılabilmesi, düşük yan etki profili ve etkinliğinin gıdalarla alınmasıyla anlamlı şekilde değişmemesi nedeniyle PDE-5 inhibitörü kullanacak ED'li hastalarda uygun bir tedavi alternatifi olarak durmaktadır.

Kaynaklar:

1. *NIH consensus conference: impotance. NIH consensus development panel on impotence. JAMA, 1993; 270(1): 83-90.*
2. *Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotance and its medical and psychological correlates: result of the Massachusets Male Aging Study. J Urol, 1994; 151: 54-61.*
3. *Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, Hattat H, (Turkish Erectile Dysfunction Prevelance Study Group). Prevelance and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population based study. Eur Urol, 2002; 41(3): 298-304.*
4. *Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU Int, 1999; 84: 50-56.*
5. *Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med, 1998; 14; 338(20):1397-1404.*
6. *Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, Padma-Nathan H; Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. Urology, 2003; 61(4 Suppl 1): 8-14.*
7. *Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, Anglin G, Whitaker S. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. J Urol, 2002; 168(4 Pt 1): 1332-1336.*
8. *Salem AE, Kendirci M, and Hellstrom WJG. Udenafil, a long-acting PDE5 inhibitor for erectile dysfunction. Curr Opin Investig Drugs, 2006; 7(7): 661-669.*
9. *Oh TY, Kang KK, Ahn BO, Yoo M, Kim WB. Erectogenic effect of the selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, DA-8159. Arch Pharm Res, 2000; 23(5): 471-476.*

10. Terrett NK, Bell AS, Brown D, Ellis P. Sildefanil (Viagra), a potent and selective inhibitor of type 5 CGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction. Bioorg Med Chem Lett, 1996; 6(15): 1819-1824.
11. Haning H, Niewohner U, Schenke T, Es-Sayed M, Schmidt G, Lampe T, Bischoff E. Imidazo[5,1-f]triazin-4(3H)-ones, a new class of potent PDE 5 inhibitors. Bioorg Med Chem Lett, 2002; 12(6): 865-868.
12. Ahn GJ, Chung HK, Lee CH, Kang KK, Ahn BO. Increased expression of the nitric oxide synthase gene and protein in corpus cavernosum by repeated dosing of udenafil in a rat model of chemical diabetogenesis. Asian J Androl, 2009;11(4): 435-42.
13. Ji HY, Lee HW, Kim HH, Kim DS, Yoo M, Kim WB, Lee HS. Role of human cytochrome P450 3A4 in the metabolism of DA-8159, a new erectogenic. Xenobiotica, 2004; 34(11-12): 973-982.
14. Ji HY, Choi SJ, Yoo M, Kim WB, Lee HSMetabolism of a new erectogenic DA-8159 in human liver microsomes and characterization of cytochrome P450. Drug Metab Rev, 2002; 34(Suppl 1): 68.
15. Shim HJ, Lee EJ, Kim SH, Kim SH, Yoo M, Kwon JW, Kim WB, Lee HS, Lee MG. Pharmacokinetics, stability, and blood partition of DA-8159, a new phosphodiesterase V inhibitor. Res Commun Mol Pathol Pharmacol, 2000; 108(3-4): 275-86.
16. Shim HJ, Kim YC, Park KJ, Kim DS, Kwon JW, Kim WB, Lee MG. Pharmacokinetics of DA-8159, a new erectogenic, after intravenous and oral administration to rats: hepatic and intestinal first-pass effects. J Pharm Sci, 2003; 92(11): 2185-95.
17. Kang KK, Ahn GJ, Shim HJ, Kwon JW. DA-8159 has erectile potentials much longer than the plasma half-life in a conscious rabbit model. Life Sci, 2004; 75(9): 1075-83.
18. Shim HJ, Kim YC, Lee JH, Ahn BO, Kwon JW, Kim WB, Lee I, Lee MG. Pharmacokinetics of intravenous and oral DA-8159, a new erectogenic, in rats with protein-calorie malnutrition. J Pharm Pharmacol, 2004; 56(12): 1543-50.
19. Lee SJ, Bae SK, Kwon JW, You M, Lee DC, Lee MG. Pharmacokinetic interaction between 5-[2-propyloxy-5-(1-methyl-2-pyrollidinylethylamidosulfonyl) phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo (4,3-d) pyrimidine-7-one (DA-8159) and nitroglycerin in rats. J Pharm Pharmacol, 2005; 57(11): 1397-405.
20. Oh EY, Bae SK, Kwon JW, You M, Lee DC, Lee MG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of inhibition of terazosin metabolism via CYP3A1 and/or 3A2 by DA-8159, an erectogenic, in rats. Br J Pharmacol, 2007; 151(1): 24-34.
21. Choi YH, Chung SJ, Lee MG. Pharmacokinetic interaction between DA-8159, a new erectogenic, and metformin in rats: competitive inhibition of metabolism via hepatic CYP3A1/2. Br J Pharmacol, 2008; 153(7): 1568-1578.
22. Kim JY, Kim YC, Lee MG, Kwon JW, Yoo M. Effects of water deprivation on the pharmacokinetics of DA-8159, a new erectogenic, in rats. J Pharm Pharm Sci, 2006; 9(1): 10-21.
23. Amakye D, Ward J, Bryson S, Han K. DA-8159 – Phase I studies to investigate the safety and pharmacokinetics in healthy male Caucasian subjects. Clin Pharmacol Ther, 2004; 75(2): 86.
24. Harin P-N, Jae SB, Ahn BO, Kang KK, Bahng MY, Won Bae K. Phase I, double-blind, placebo-controlled study in healthy male subjects to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of DA-8159. Abs Am Urol Assoc, 2004; 884.
25. Kim TE, Kim BH, Kim JR, Lim KS, Hong JH, Kim KP, Kim HS, Shin SG, Jang IJ, Yu KS. Effect of food on the pharmacokinetics of the oral phosphodiesterase 5 inhibitor udenafil for the treatment of erectile dysfunction. Br J Clin Pharmacol, 2009; 68(1): 43-46.
26. Shim HJ, Kim YC, Jang JM, Park KJ, Kim DH, Kang KK, Ahn BO, Kwon JW, Kim WB, Lee MG. Subacute toxicities and toxicokinetics of DA-8159, a new phosphodiesterase type V inhibitor, after single and 4-week repeated oral administration in rats. Biopharm Drug Dispos, 2003; 24(9): 409-418.
27. Cho HK, Kang KK, Ahn GJ, Shim HJ, Kim WB. Effect of DA-8159, a selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, on electroretinogram and retinal histology in rabbits. J Korean Med Sci, 2004; 19(4): 586-590.
28. Chung MK, Kim JC, Kim WB, Kang KK, Han SS. Fertility study of the new pyrazolopyrimidinone derivative DA-8159 for erectile dysfunction in rats. Arzneimittelforschung, 2004; 54(3):179-186.
29. Yu JY, Kang KK, Yoo M, Kwon JW. Penile erectile responses to electric stimulation are enhanced by a new phosphodiesterase type-5 inhibitor. Int J Urol, 2005; 12(3): 299-304.
30. Ahn GJ, Sohn YS, Kang KK, Ahn BO, Kwon JW, Kang SK, Lee BC, Hwang WS. The effect of PDE5 inhibition on the erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. Int J Impot Res, 2005; 17(2): 134-141.
31. Kang KK, Ahn GJ, Ahn BO, Yoo M, Kim WB. DA-8159, a new PDE5 lihibitor, induces penile erection in conscious and acute spinal cord injured rabbits. Eur Urol, 2003; 43(6): 689-695.
32. Ahn GJ, Kang KK, Kim DS, Ahn BO, Kim WB, Kang SK, Lee BC, Hwang WS. DA-8159 reverses selective serotonin reuptake inhibitor-induced erectile dysfunction in rats. Urology, 2005; 65(1): 202-207.
33. Kang KK, Yu JY, Yoo M, Kwon JW. The effect of DA-8159, a novel PDE5 inhibitor, on erectile function in the rat model of hypercholesterolemic erectile dysfunction. Int J Impot Res, 2005; 17(5): 409-416.
34. Dong-A Pharmaceutical Co Ltd. Zydena, a new erectile dysfunction (ED) drug, receives marketing approval in Korea. Press Release, 2005.
35. Dong-A Pharmaceutical Co Ltd. Dong-A's DA-8159 improves erectile function. Press Release, 2004.
36. Kim BH, Lim HS, Chung JY, Kim JR, Lim KS, Sohn DR, Cho JY, Yu KS, Shin SG, Paick JS, Jang IJ. Safety, tolerability and pharmacokinetics of udenafil, a novel PDE-5 inhibitor, in healthy young Korean subjects. Br J Clin Pharmacol, 2008; 65(6): 848-854.
37. Park HJ, Park JK, Park K, Min K, Park NC. Efficacy of udenafil for the treatment of erectile dysfunction up to 12 hours after dosing: a randomized placebo-controlled trial. J Sex Med, 2010; 7(6): 2209-2216.
38. Paick JS, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Lee SW, Ahn TY, Choi HK, Suh JK, Kim SC. The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction. J Sex Med, 2008; 5(4): 946-953.
39. Zhao C, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Park NC, Lee SW, Paick JS, Ahn TY, Min KS, Park K, Park JK. Efficacy and safety of once-daily dosing of udenafil in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Urol, 2011; 60(2): 380-387.
40. Chung BH, Lee JY, Lee SH, Yoo SJ, Lee SW, Oh CY. Safety and efficacy of the simultaneous administration of udenafil and an alpha-blocker in men with erectile dysfunction concomitant with BPH/LUTS. Int J Impot Res, 2009; 21(2):122-128.
41. Moon DG, Yang DY, Lee CH, Ahn TY, Min KS, Park K, Park JK, Kim JJ. A Therapeutic Confirmatory Study to Assess the Safety and Efficacy of Zydena(®) (Udenafil) for the Treatment of Erectile Dysfunction in Male Patients with Diabetes Mellitus. J Sex Med, 2011; 8(7): 2048-2061.
42. Paick JS, Kim SW, Park YK, Hyun JS, Park NC, Lee SW, Park K, Moon KH, Chung WS. The efficacy and safety of udenafil [Zydena] for the treatment of erectile dysfunction in hypertensive men taking concomitant antihypertensive agents. J Sex Med, 2009; 6(11): 3166-3176.
43. Shim YS, Pae CU, Kim SW, Kim HW, Kim JC, Koh JS. Effects of repeated dosing with Udenafil (Zydena) on cognition, somatization and erection in patients with erectile dysfunction: a pilot study. Int J Impot Res, 2011; 23(3): 109-114.
44. Zhao C, Kim SH, Lee SW, Jeon JH, Kang KK, Choi SB, Park JK. Activity of phosphodiesterase type 5 inhibitors in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. BJU Int, 2011; 107(12): 1943-1947.
45. Lee CH, Kim HS, Goo MJ, Kang KK, Ahn BO, Kim SH, Yang DY. Chronic administration of udenafil, a selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, promotes erectile function recovery in an animal model of bilateral cavernous nerve crush injury. J Sex Med, 2011; 8(5): 1330-1340.
46. Lee JG, Moon du G, Kang SH, Cho DY, Park HS, Bae JH. Relaxation effect of phosphodiesterase-5 inhibitor on the animal bladder and prostatic urethra: in vitro and in vivo study. Urol Int, 2010; 84(2): 231-235.

Selektif alfa 1A-bloker verilmesi sonucu gelişen ejakülatuar disfonkiyona rağmen orgazm korunmaktadır

Kobayashi K, Masumori N, Hisasue S, Furuya R, Tsukamoto T
IJIR (2009)21,306-310

İyi huylu prostat büyümesine bağlı alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan α1 reseptör blokerleri ejakülatuar disfonksiyon (EjD) yapabilmektedir. Yüksek selektif α1A- blokerleri yüksek oranda EjD yapabilmektedir. Ancak bu ilaçlara bağlı olarak gelişen EjD sırasındaki orgazm ve duygulanım ile ilgili yeterli veri yoktur. Yeni ve yüksek selektif bir α1A-blokeri olan Sildosin 2006 yılında Japonya'da üretildi ve 2008'de FDA tarafından onaylandı. Tamsulosin ile karşılaştırıldığında α1B reseptörüne göre α1A reseptörüne olan selektifliği 38 kat daha fazladır. Daha önce sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada sildosinin seminal emisyonun komplet yokluğuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da sildosinin sağlıklı gönüllülerde EjD sırasındaki orgazm ve duyulanım üzerine olan etkisi incelendi.

Bu çift-kör, plasebo-kontrollü, randomize ve çapraz çalışma 15 sağlıklı erkek ürolog üzerinde yapıldı. idi. Ortalama yaş 32 yıl idi. Tedavi öncesi ejakülatuar profil 72 saatlik apsinens sonrası elde edilen ejakulat ile değerlendirildi. Daha sonra 3 gün boyunca günde 2 kez 4 mg sildosin veya plasebo verildi. Tedavinin 3. gününde ejakülasyon sonrası idrarda ejakülasyon hacmi ve sperm sayısına bakıldı. Aynı işlemler tedavinin 6. ve 9. gününde de yapıldı. Takiben bir "wash out" dönemi sonrası plasebo ve sildosin tedavileri birbiriyle değiştirildi ve 3, 6 ve 9. günlerde aynı değerlendirmeler tekrar yapıldı. Her kontrolde orgazm ve duygulanımı da içeren ejakülasyon durumuna ait sorgulama yapıldı. Bu çalışma sırasında gönüllüler cinsel ilişkide bulunmadılar.

Sildosin alan gönüllülerin hepsinde de antegrad ejakülasyon yok idi. Bu hastaların hiçbirinde idrarda da ejakülat saptanmadı. Yani problem retrograd ejakülasyon değil anejakülasyon idi. Tedavi bitiminden 3 gün sonra gönüllülerin tümünde ejakülasyon normale döndü. Sildosin alan gönüllüler ejakülasyon sırasında memnuniyetsizlik yaratan bir rahatsızlık hissi tanımladı. Tüm katılımcılar orgazm olduklarını söylese de %80'inde EjD ile beraber çok büyük bir problem oluşturmayan bazı alışık olmadıkları duygulanımlar tarifledi. Ancak hemen tüm katılımcılar anejakülasyonu büyük bir problem olarak tarif etti.

Ejakülasyon sırasında oluşan orgazm pudental sinir aracılığı ile oluşan bir serebral hadisedir. Bu sensorial input posterior üretradaki basınç artışı, verumontanumdan kaynaklanan sensoriyal stimulus, üretral bulbus ve aksesuar seksüel organların kontraksiyonları ile oluşur. Orgazm emisyon ve ejakülasyon olayları ile pekişir. Ancak "coitus reservatus" olarak adlandırılan ejakülasyonsuz orgazm prepubertal çocuklarda ve radikal prostatektomi sonrası da görülebilmektedir. Bu çalışmada sildosin alan gönüllüler orgazm ile ilgili hafif, ejakülasyon yokluğu nedeniyle ise ciddi şikayetleri olduğunu belirttiler. O halde bu çalışmaya göre mastürbasyonda orgazm hissinden ziyade ejakülat volümünün doyumu etkileyen ana faktör olduğu speküle edilebilir ve emisyon ve üretradan semen geçişi orgazm için gerekli değildir.

Çeviri:
Doç. Dr. Murat Çakan
SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, 2. Üroloji Kliniği

Plazma kitotiriozidaz aktivitesi ve erektil disfonksiyon

Safarinejad MR, Safarinejad S.
J Sex Med. 2010 Feb 2. [Epub ahead of print]

Aterosklerozun, kavernozal trabekülün endoteliyal fonksiyonuyla kavernozal arter endoteliyumunda değişiklik yaparak erektil disfonksiyon (ED) için bir risk faktörü oluşturduğu ortaya konulmuştur. Vasküler endoteliyumun penil ereksiyonda önemli bir rolü bulunmaktadır. Endoteliyal disfonksiyon aterosklerozun ilk basamağı olarak kabul edilmektedir. Bu durum nitrik oksit (NO) gibi vazodilatatör ajanların salınımının azalması ve sonrasında kavernozal relaksasyonun bozulmasını içermektedir. Erektil disfonksiyon nörojenik, psikojenik, endokrinolojik olarak sınıflansa da bu durum temel olarak vasküler bir patolojidir. Vasküler ED'nin en önemli sebeplerinden biri kavernozal arterlerin ateroskleroza bağlı oklüzyonudur.

Çalışmalarda ED'nin varlığı ve şiddetiyle ilgili olarak çok sayıda belirteçin tanımlandığı ancak hiçbirinin rutin olarak kullanılmadığı bilinmektedir. Kitotiriozidaz (ChT) insan kitinaz ailesi üyesi olup kromozom 1q31-q32 üzerinde lokalize 50-kDa ağırlığında bir proteindir. Serum ChT aktivitesinin aterosklerozlu hastalarda serumda anlamlı olarak arttığı ve artan serum ChT aktivitesinin aterosklerotik lezyonun şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buradan hareketle araştırmacılar, serum ChT konsantrasyonlarının ED tanı ve prognozunda belirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürmekte ve bu durumun ED için önleyici ya da tedavi edici stratejilerde yeni bir yol açabileceğini belirtmektedirler.

Şubat 2007 ve Ekim 2008 tarihleri arasında ortalama yaşları 54.0±12.8 yıl ve ortalama ED süresi 4.2±1.7 yıl olan toplam 186 erkek olgu prospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmaya ayrıca yaşları uygun olan ve ED'si olmayan 120 erkek olgu kontrol grubu olarak alınmıştır. Erektil fonksiyon değerlendirmesinde 5 sorudan oluşan SHIM formu kullanılmıştır. Buna göre skorun 21'in üzerinde olması ED olmadığını, 17-21 arası değerler orta derecede ED'yi, 7 ve altı değerler ise şiddetli ED'yi göstermektedir. Ayrıntılı öykü ve fizik muayene sonrası karotis arter intima-media tabakası kalınlığı ölçülmüştür. Plazma ChT aktivitesine ilave olarak toplam kolesterol, LDL, HDL, TG, LH, FSH, prolaktin, total testosteron, östradiol ve TSH seviyeleri ölçülmüştür. Bundan başka vasküler ED'yi ortaya koymak için bütün hastalara penil Doppler ultrasonografi yapılmıştır. Hastaların hiçbirinin sigara içimi, alkol kullanımı ya da bilinen serebrovasküler, kardiyovasküler ve nörojenik hastalığı ya da endokrinopatisinin olmadığı belirtilmektedir.

Hastaların ortalama yaşları grup 1 ve 2'de sırasıyla 55±12.2 yıl ve 53.2±13.6 yıl olarak saptanmıştır (p=0.09). İki grup arasında tüm hormon profili açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Toplam kolesterol ve TG değerleri iki grup için sırasıyla 156.6±31.2 mg/dl, 110.6±22.4 ile 159.1±32.4 mg/dl ve 111.4±20.4 olarak bulunurken bu oranların istatistiksel olarak farklı olmadığı anlaşılmıştır. Bu çalışmada ED hastalarındaki ChT aktivitesi 116±18 nmol/mL/h olarak saptanırken bu oranın kontrol grubunda saptanan 51±12 nmol/mL/h değerine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca, plazma ChT aktivitesinin ED şiddetiyle de korele olduğu gösterilmiştir. Buna göre; hafif, hafif-orta, orta ve şiddetli derecede ED'si olanlarda plazma ChT aktivitesi sırasıyla 67±10 nmol/mL/h, 79±14 nmol/mL/h, 102±16 nmol/mL/h ve 158±18 nmol/mL/h olarak saptanmıştır. Ayrıca, plazma ChT aktivitelerinin şiddetli arteriyel yetersizliği olanlarda olmayanlara göre anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. ED'li olgular ED sürelerine göre 6-12 ay, 13–24 ay, 25-36 ay ve >36 ay olacak şekilde dört gruba ayrılmış, bu gruplardaki plazma ChT aktiviteleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı bulunmuştur.

Bu çalışmada ED'si olanlarda karotis intima-media tabakası kalınlaşması ED´si olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca, karotis intima-media tabakasının kalınlığıyla özellikle plazma ChT seviyesi 50 nmol/mL/h

üzerinde olanlar arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine, ED'nin başlama yaşıyla plazma ChT aktiviteleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Serum lipid seviyesindeki yükseklikle plazma ChT arasında ilişki olmadığı sunulan bu çalışmada ortaya konulmuştur.

Bu çalışmada çoklu değişkenli analizlerde, plazma ChT seviyesinin yaş, vücut kitle indeksi ve serum TG seviyelerinden bağımsız olarak ED için ilişkili olduğu ilk kez gösterilmiş olup, yüksek plazma ChT seviyesi olanlarda enzim replasman tedavisinin ED'li hastalarda normal erektil fonksiyonları restore edip etmemesinin yapılan çalışmalarla ortaya konulmasının gerekliliği belirtilmektedir.

Çeviri:
Doç. Dr. Fikret Erdemir, Yrd. Doç. Dr. Esat Korğalı
Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sağlıklı erkeklerde fosfodiesteraz tip5 inhibitörü sildenafil ve tadalafil ile bir yüksek selektif α1A-adrenoreseptör antagonisti olan sildosinin farmakodinamik etkileşiminin yokluğu

MacDiarmid SA, Hill LA, Volin W, Hoel G
Urology, 75(3),520-25, 2010

Benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde ilk seçenek olan α-blokerlerin bazıları, normotansif kişilerde, muhtemelen vasküler düz kaslarda bulunan 1b alt tip blokajı nedeniyle, ortostatik hipotansiyona (OH) neden olurlar. Erektil disfonksiyon tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5i) de hafif vazodilatatör etkileri nedeniyle arteriyel kan basıncında azalmaya neden olurlar. Dolayısıyla bu iki gruptaki ilaçların kombine kullanımı ortostatik hipotansiyon riskini arttırabilir. ABD'de BPH tedavisi için onaylanan sildosinin α1b reseptörüne oranla α1a'ya yüksek selektifliği vardır. Daha önce yapılan 2 geniş, randomize, faz 3 çalışmaya göre BPH tedavisi için sildosin kullanımı ile plaseboya benzer oranlarda OH meydana gelmektedir.

Bu tek merkezli, açık-uçlu, randomize ve plasebo kontrollü çapraz çalışmaya yaşları 45-78 arasında olan 22 sağlıklı erkek alındı. Deneklere 21 gün boyunca 8 mg sildosin verildi. Çalışmanın 7. 14. ve 21. günlerinde tek doz 100 mg sildenafil, 20 mg tadalafil veya plasebo randomize olarak verildi. Bu tek doz ilaç veriminin öncesinde ve sonrasındaki 1-12 saatler arasında ortostatik test yapıldı. Bu testte hastalar önce 5 dakika supin pozisyonda kaldıktan sonra 1-3 dakika oturur pozisyona geçtiler. Her iki pozisyonda da sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) ve kalp hızı (KH) ölçüldü. Pozitif ortostatik test; pozisyon değişimi sonrası sistolik kan basıncında 30 mm Hg'dan fazla, diastolik kan basıncında 20 mm Hg'dan fazla düşüş, kalp hızında 20/dk'dan fazla artış veya ortostatik semptom varlığı (baş dönmesi, kulak çınlaması, bulanık görme gibi) olarak kabul edildi.

Tamamı beyaz olan erkeklerin yaş ortalaması 59.5 yıl idi. Plasebo ile karşılaştırıldığında sildenafil veya tadalafil alan erkeklerin kan basıncında küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı düşüklük oldu. Ancak SKP, DKP veya KH'da ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadı ($p>0.05$). Doz sonrası pozitif ortostatik test sayısı benzerdi (sildenafil'de 57, tadalafil'de 59 ve plaseboda 53). Oturur pozisyonda PDE5i eklenmesine bakılmaksızın SKB ve DKB değerleri 107 ve 69 mmHg'ın altına inmedi ve KH 85/dk'yı geçmedi. İlaç alımı sonrası 1 dakika içindeki ortostatik değişim SKP için -2.3 (-6.8 - 2.2) mm Hg, DKP için -2.2 (-5.6 - 1.2) mm Hg, ve KH için 1.7 (-1.5 - 4.9) idi. Bu değerler ile 3 dakikalık ortostatik değerler birbirine benzerdi. Bir dakika içinde saptanan pozitif ortostatik test sayıları sildenafi, tadalafil ve plasebo grubunda benzer iken 3 dakika içindeki ortostatik test sayıları ilk 2 ilaçta plasebodan biraz fazla idi. Bu sayı 65 yaş üstündekilerde daha azdı. Yedi hastada toplam 28 yan etki görüldü. Bu hastaların 5'i 65 yaştan küçüktü. Bu 28 yan etkiden 24'ü verilen tedaviye bağlandı. Bu yan etkilerin 23'ü hafif ve biri orta (sildosine bağlı baş ağrısı) idi. Herhangi bir ciddi yan etki gözlenmedi. Sildosin ile PDE5i veya plasebo kullanımı ile ilgili 15 yan etkiden 14'ünün tedaviye bağlı olduğu düşünüldü.

Bu faz 1 çalışmada sağlıklı erkeklerde sildosine maksimum terapötik dozda sildenafil veya tadalafil eklenmesinin, plaseboya göre, ortostatik kan basıncı ve KH'da klinik olarak önemli bir etkisi olmadığı saptandı. Sildenafil ve tadalafil oturur pozisyonda ve ayakta iken kan basıncını plaseboya göre biraz daha fazla düşürür iken, istatistiksel ve kliniksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Ancak geniş sayıda hasta içeren çalışmalar yapılmadıkça, bu tedaviyi özellikle semptomatik hipotansif hastalara vermeden önce dikkat etmek gereklidir.

Çeviri:
Doç. Dr. Murat Çakan
SB. Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH. 2. Üroloji Kliniği

Sıçan modelinde prostatektomi sonrası erektil disfonksiyonda intrakavernozal kemik iliği hücre enjeksiyonunun etkileri ve apoptozis

Fall PA, Izikki M, Tu L, Swieb S, Giuliano F, Bernabe J, Souktani R, Abbou C, Adnot S, Eddahibi S, Yiou R
Eur Urol 2009; 56: 716-726

Radikal prostatektomi (RP) organa sınırlı prostat kanseri (PK) için referans tedavidir ancak cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen çoğu zaman erektil disfonksiyona (ED) neden olmaktadır. Prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon (PSED) genellikle, erektil dokuya otonomik inputun çoğunu sağlayan prostatın posterolateralindeki kavernöz sinirlerdeki hasarla oluşur. PSED'li hastalar fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerine (PDE5i) zayıf yanıt verirler. İntrakavernozal enjeksiyonlar da kullanılabilir, ancak bunun da başarı oranı düşüktür. Penil protez implantasyonu ise tedavide son seçenektir.

Bu çalışmada, bilateral kavernozal sinir ablasyonlu (BKSA) rat modellerinde PSED'nin patofizyolojisini araştırmak; ED'ye lokal kemik iliği mononükleer hücre (Bone Marrow Mononuclear Cell: BMMNC) enjeksiyonunun etkilerini incelemek ve BKSA'nın neden olduğu kavernozal hücre anormalliklerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmada, her grup 10 rat olacak şekilde dört grup oluşturuldu. İki gruba BKSA uygulandı, diğer iki grup Sham operasyon grubu olarak kabul edildi. Bir BKSA ve bir sham-operasyon grubu ameliyattan 3 hafta sonra, kalan gruplar ise 5 hafta sonra değerlendirildi. Elektriksel pelvik gangliyon uyarısına verilen erektil yanıtlar incelendi. Kavernozal dokuda apoptoza uğrayan hücre tiplerini belirlemek; Western Blot ve RTQ-PCR kullanılarak endoteliyal nitrik oksit sentetazın (eNOS) ve nöronal nitrik oksit sentetazın (nNOS) gen expresyonu ve proteindeki değişiklikleri ortaya çıkarmak için ratların penisleri alındı. Enjekte edilecek kemik iliği, aynı genetik geçmişe sahip Fisher ratlardan femur kemiği flush edilerek elde edildi.

Çalışmada BKSA'nın erektil yanıtlar üzerindeki etkileri, nitrik oksit sentaz ekspresyonu, kavernözal sinir ablasyonundan sonra apoptotik hücrelerin lokalizasyonu ve kemik iliği mononükleer hücre enjeksiyonunun etkileri incelendi.

Sham operasyon grubu ratlarda, elektriksel uyarım karotid arter ortalama basıncını (KAOB) değiştirmeden intrakavernozal basıncı (İKB) artırdı. BKSA'dan 3 hafta ve 5 hafta sonra pelvik gangliyon uyarımındaki İKB'de hiç artış olmadı.

Sham-operasyon grubu hayvanlarla karşılaştırıldığında eNOS ve nNOS'un expresyonları BKSA'dan 3 hafta sonra önemli bir şekilde düşmüştür. Ancak, BKSA'dan 5 hafta sonra hem mRNA hem de eNOS'un protein seviyeleri Sham-operasyon grubundakine benzerdir; nNOS, mRNA ve protein, sinir rejenerasyonu düşündürecek şekilde fazla salınmıştır. İnceleme sonucunda penil sinir ve damarlarda nNOS seviyelerindeki artış gösterilmiştir.

BKSA'dan 5 hafta sonra, TUNEL boyama ile kavernozal organlar boyunca olan yaygın apoptozis gösterilmiştir. Apoptotik indeks kontrol ve BKSA grubunda sırasıyla %18.7±1.6 ve %71.5±1.9'dur. ($p < 0.001$). Kesitlere bitişik olan CD31, α-aktin ve vimentin için yapılan inceleme, TUNEL boyamanın konnektif doku mezenkimal hücrelerinde hakim boyama olduğunu göstermiştir. Ayrıca, düz kas hücreleri ve kavernozal arterlerin endotel hücreleri de apoptotiktir.

Kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında BMMNC'lerin intrakavernozal enjeksiyonu erektil fonksiyonu ve biyolojik parametreleri geliştirmiştir. Yine kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 5. haftada İKB önemli ölçüde artmıştır. Kontrollere göre 3. haftada hem eNOS hem de nNOS seviyeleri önemli ölçüde artmıştır. eNOS ve nNOS ekspresyon seviyeleri 5. haftada kontrol grubu ratlarınınkiyle benzerdir.

Ayrıca kontrol grubuna göre, apoptotik hücre sayısında önemli bir azalma gözlenmiş olup BKSA +salin ve BKSA+BMMNC gruplarında apoptotik indeks sırasıyla %73.5±1.4 ve %27.8±2'dir ($p<0.001$).

Şu ana kadar kavernozal sinir hasarının neden olduğu dokusal değişiklikleri gideren bir tedavi bulunmamaktadır. PSED'li hastalarda kavernozal düz kas hücrelerinin sayısını artırmak için günlük sildenafil tedavisi önerilmiştir. Tekrarlanan intrakavernozal enjeksiyonlar, RP'yi izleyen spontan ereksiyonların iyileşmesini hızlandırabilir. Ancak, trofik bir etki oluşturmak için seçilen bu farmakolojik tedaviler uzun süreli bir uygulama gerektirir. Ağrılı olabilen bu tekrarlanan intrakavernozal enjeksiyonlara uyum rutin klinik uygulamada yetersiz kalmaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları, BMMNC enjeksiyonunun PSED için hastalığı modifiye eden, uzun etkili bir tedavi olacağını öne sürer. Sınırlılığı ise BMMNC'yi terapotik ajan olarak kullanmadan önce tümör durumunu (özellikle de kemik metastazı riskini) dikkate almak gerekliliğidir.

Çeviri:
Uzm. Dr. Ali Akkoç
Diyarbakır Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

İntrakavernoz enjeksiyon tedavisi kullanan erkeklerin tatmin profilleri

Hsiao W, Bennett N, Guhring P, Narus J, and Mulhall JP.
J Sex Med 2011;8:512–517.

İntrakavernoz enjeksiyon tedavisi (ICI), kullanılmaya başlandığı 1982 yılından itibaren, erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde yerleşmiş ikinci basamak tedavi yöntemidir. Fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin (PDE5i) kontrendike olduğu, yan etkilerinin belirgin olduğu veya başarısız olduğu hastalarda ICI ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Yüksek tatmin oranlarına rağmen, tedaviyi bırakma oranlarının yüksekliği nedeniyle kullanımı sınırlı kalmıştır. Bu çalışmada, oral PDE5i çağında enjeksiyon tedavisi kullanan hastalarda tatmin olma oranları ve artmış tatminle ilgili başka faktörlerin varlığını araştırmak amaçlanmıştır.

Araştırmacılar, son 6 aydır ICI kullanan hastaları çalışmaya dahil etmişlerdir. Tüm hastalar PDE5i kullanmış ancak sonuç alamamışlardır. IIEF-EF <22 ve sürekli tam olarak cinsel birleşme sağlayamadığını ifade eden hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Çalışmada trimix kullanılmış ve radikal pelvik cerrahi geçirenler çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların klinik kayıtları gözden geçirilmiş ve demografik veriler, komorbidite ve ED için önceki tedavileri değerlendirilmiştir.

Hastalar ilk ve takip eden görüşmelerde IIEF ve Ereksiyon Sertlik Skalası (EHS) ile değerlendirilmiş, çalışmanın sonlanma noktaları, IIEF'in tatminle ilgili iki kısmında bazal skorlarda değişiklik olması, kullanılan enjeksiyon tedavisi çeşidi ve tatmin olmanın öngörücüleri olarak belirlenmiştir. Tatmin olmak kombine olarak IIEF'in tatminle ilgili kısmında ≥5 puan artış olması olarak tanımlanmıştır.

Çalışmayı tamamlayan 122 hastanın ortalama yaşı 68±32 ve ortalama ED süresi 3,6±4,2 yıldır. Ortalama takip süresi 25±12 ay (6-106 ay) olup hastaların %65'i takipler esnasında enjeksiyonlara devam etmişlerdir. Enjeksiyon ajanı olarak olguların %85'inde trimix, %10'unda bimix, %2'sinde papaverin ve %3'ünde prostaglandin (PGE1) kullanılmıştır. SD skorları değerlendirildiğinde; ilişkiye girmeyle ilgili skorlar 4,1±1,8'den 7,2±2,0'ye çıkmıştır (p<0,05). Sonuçta; IIEF'in tatminle ilgili iki kısmında (maksimum skor 25), 8,9±1,8'den 19,5±2,4'e yükselme olduğu görülmüştür. Başlangıçta ortalama EHS skoru 1,9±0,4 iken, bu değer tedavi altında ortalama 3,2±0,6 değerine yükselmiştir (p<0,01). Tedavi sırasında katılımcıların %86'sında EHS 3 puan veya üzerinde bulunmuştur.

Çok değişkenli analizlerde, tatmin olmanın öngörücüleri; ileri yaş (OR=2,1), genç partner yaşı (OR=2,5), klinik olarak belirgin artmış erektil fonksiyon alan skoru (OR=3,1) ve tamamen rijit ereksiyon elde edilmesi (EHS 4) (OR=6,8) olarak belirlenmiştir. ICI kullanımına bağlı tatmin; kullanım sıklığı ve düzeniyle de ilişkili bulunmuştur. Testosteron (T) seviyeleriyle ilgili yapılan değerlendirmede, ICI kullanan hastalarda T seviyeleri <200 ng/dl olanlarda tatmin olma skorlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

ICI, etkin ve güvenli bir erektojenik tedavi yöntemidir. Avantajları; yüksek etkinlik, kullanım esnasında cevap hızı ve ereksiyon süresi olarak söylenebilir. Bunlara rağmen, 2-5 yıl içerisinde %30-80 tedaviyi bırakma oranları bildirilmiştir. Mevcut çalışmada, PDE5i'den cevap alınamayan hastalarda ICI tedavisiyle tatmin olma skorları değerlendirilmiş ve hastaların yaklaşık 1/3'ünün tedaviyi bıraktıkları tespit edilmiştir. Bırakma nedenleri ise; iğne fobisi, parterinin enjeksiyon tedavisine isteksizliği, iğne acısı, yetersiz ereksiyon elde edilmesi, başka bir ED tedavi şekli seçmesi veya cinsel partner yokluğu olarak belirlenmiştir.

ICI yapan hastalarda tatminin değerlendirildiği bu çalışmada, tedaviyi bırakma oranları yüksek olsa da, enjeksiyona devam eden hastalarda, IIEF'le yapılan değerlendirme sonucunda, yüksek seviyelerde tatmin skorları elde edilmiştir. Çok değişkenli analizlerde; ileri yaş, genç partner yaşı, tamamen rijit bir ereksiyon olması yüksek tatmin oranlarının öngörücüleridir. ICI, PDE5i çağında bile sağlam bir ikinci basamak tedavi olmayı sürdürmektedir.

Çeviri:
Dr. Furkan Dursun, Doç. Dr. Cüneyt Adayener
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği

Sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası erektil fonksiyonun geri kazanımı ve penil rehabilitasyonda gecelik intraüretral alprostadil ve sildenafil sitratın karşılaştırılması

McCullough AR, Hellstrom WG, Wang R, Lepor H, Wagner KR, Engel JD
The Journal of Urology Vol. 183,2010;2451-2456

Radikal prostatektomi (RP), prostat kanseri primer tedavisinde sık kullanılan bir yöntemdir. Prostat kanseri insidansı sabit olmasına rağmen prostat kanserinden ölüm oranı azalmaktadır. Böylece erkekler RP'nin sonuçları ile uzunca bir süre yaşayabilir duruma gelmişlerdir. RP'nin en sık görülen iki komplikasyonu üriner inkontinans ve erektil disfonksiyondur (ED). Çoğu erkek 6 ay gibi bir sürede üriner kontinansı geri kazanırken, erektil disfonksiyon genelde hayat boyu kalıcı olarak kalmaktadır. PDE-5 inhibitörleri ve transüretral ya da intrakavernosal alprostadil ile erken penil rehabilitasyonun, ED tedavisinde pozitif sonuçlar verdiği yapılan çalışmalarda izlenmiştir. Bu çalışmada ise bilateral sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası spontan ve erektojen yardımlı ereksiyonun geri kazanılması ve kazanılmasındaki süreyi kısaltmaları açısından sildenafil sitrat (SC) ve intaüretral alprostadil (IUA) karşılaştırılmıştır.

Yetmiş yaşından genç, seksüel olarak aktif, düzenli bir ilişkisi olan ve daha önceden normal erektil fonksiyona sahip olup sinir koruyucu radikal prostatektomi geçirmiş erkekler çalışmaya alınmış. Gleason skoru 7'nin, PSA değeri 20ng/ml'nin üzerinde olanlar ve postoperatif radyoterapi veya androjen ablasyon tedavisi alanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Ameliyat sonrası 1. ayda her üç hastadan ikisine 125 µg IUA, birine 50 mg SC tedavisi verilmiş. Birinci ayın sonundaki kontrolde IUA dozu daha iyi penil oksijenizasyon için 125 µg'dan 250 µg'a çıkarılmış. Tolere edebilen hastalarda çalışma sonuna kadar bu dozda devam edilmiş. Birinci aydan 11. aya kadar olan kontrollerde Uluslararası Ereksiyon Fonksiyonu İndeksi (IIEF skoru), penis boyu, yan etkiler, ilaç uyumu bilgileri ve "çalışma sırasında aldığınız tedavi ereksiyon derecenizi arttırdı mı?'' sorusuna verilen cevaplar kayıt edilmiştir.

Tedavi için 139'u IUA, 73'ü SC alan 212 erkek ile çalışmaya başlanılmış. Bunlardan 97 IUA alan ve 50 SC alan hasta çalışmayı tamamlamıştır. IUA grubunda ortalama yaş 56.8 iken SC grubunda 55.6 olarak hesaplanmış. Çalışmayı bırakma oranları SC alanlarda %19 iken IUA alanlarda bu oran %30 olarak hesaplanmıştır. IUA alanlarda en çok bırakma, dozun 250 µg'a yükseltildiği 1. ve 3. aylar arasında ağrı nedeni ile olmuş. Üçüncü aydan sonra bırakma oranı her iki grupta aynı oranda izlenmiş, 1. ve 9. aylar arasında ilaç kullanımına uyumda anlamlı fark izlenmezken, 11. ay sonunda bu oran her iki grupta %94 olarak izlenmiştir. Çalışma sonunda ilaç kullanımına uyum SC alan grupta %98 iken IUA alanlarda %79 olarak hesaplanmıştır. Cinsel ilişkiye girme girişiminde bulunma oranı ve sayısı arasında her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. IIEF skorlarının 1.ay sonundan çalışma sonuna kadar IUA grubunda 9.9'dan 15.2'ye yükseldiği, SC grubunda 10.4'den 17.6'ya yükseldiği bulunmuştur. Çalışma sonunda IIEF skorları arasında iki grup arasında anlamlı fark yoktur. Hastalara sorulan "Bu çalışma sırasında aldığınız tedavi ereksiyonuzu düzeltti mi?'' sorusuna olumlu yanıt alma oranı sadece ilk 6 aylık süre içinde IUA grubunda daha yüksektir. Başarılı ilişki oranı IUA grubunda 3. ayda %18, 6. ayda ise %41 daha fazla izlenmiş ancak bu oran anlamlı bulunmamıştır. Gergin penis boyunun çalışma sonunda her iki tedavi kolunda da azaldığı izlenmiştir. Yan etki profili açısından en sık IUA grubunda penil ağrı ve yanma izlenirken, SC grubunda ise baş ağrısı ve flushing izlenmiştir.

Bu çalışma bilateral sinir koruyucu RP sonrası penil fonksiyonlarda iyileşmede alprostadil ve PDE-5 inhibitörlerinin rolünü karşılaştırmalı olarak gösteren ilk çalışma olması bakımından önemlidir. RP sonrası subterapötik dozlarda IUA kullanımının hastalarda iyi tolere edildiği gösterilmekle beraber cerrahi sonrası ilk yılda yapılan çalışmada her iki ilacın da etkilerinin karşılaştırılabilir olduğu görülmektedir.

Çeviri:
Dr. Serdar Kalemci, Prof. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Diyabetik erektil disfonksiyonlu ratlarda erektil disfonksiyonun düzelmesinde ve bozulmuş VEGF sisteminin modifiye edilmesinde kronik sildenafil kullanılımı

Lui G., Sun X., Dai Y., Zheng F., Wang D., Huang Y., et al
J Sex. Med.2010;7:3868-3878.

Yaşlanan nüfusla birlikte Diabetes Mellitus insidansında artış söz konusudur. Bu aynı zamanda erektil disfonksiyon prevalansının artışına da yol açmaktadır. Diyabetik erkek hastalarda tahmin edilen erektil disfonksiyonun prevalansı %20-75 arasındadır. Diyabetik erektil difonksiyondaki major patoloji endoteliyal disfonksiyondur. Diğer mekanizmalar ise santral sinir sistemindeki ve periferik sinir aktivitesindeki değişikliklerdir. Vasküler endoteliyal growth faktördeki (VEGF) azalma, apopitozisle ilişkili erektil doku harabiyetine ve azalmış endoteliyal nitrik oksit sentetaz üretimine yol açmaktadır. Hiperglisemi düşük dansiteli lipoproteinin oksidasyonuyla düz kas disfonksiyonuna ve artmış serbest oksijen radikalleri türlerine sebeb olmaktadır.

Sildenafil genel erektil disfonksiyonda %74-89 oranında, fakat diyabetli hastalarda %56 etkiye sahiptir. Sildenafilin günlük veya kronik alımının diyabetik erektil disfonksiyonu iyileştirip iyileştirmediği yönündeki etkileri tartışmalıdır. Bu çalışmada diyabetik rat modelinde kronik sildenafil kullanımının VEGF sistem restorasyonundaki etkileri araştırılmıştır.

Çalışmada 80 adet streptozotocin ile diyabetik hale getirilmiş rat kullanılmıştır. Diyabetik erektil disfonksiyonlu ratlar 3 gruba onarlı olarak ayrılmışlardır. Grup 1: Diyabetik kontrol, Grup 2: 5mg/kg sildenafil, Grup 3: 10 mg/kg sildenafil tedavisi gören gruplardır. Grup 4: Diyabetik olmayan kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Sildenafil tedavisi oral olarak hergün on hafta boyunca verilmiştir.

Diyabetik erektil disfonksiyonlu ratlarda intrakavernozal basınç ölçümleri, histolojik ve immunhistokimyasal analiz ile VEGF, VEGFRI, eNOS, nNOS bakılması, Western Blotting ile VEGF, VEGFRI, eNOS tayinleri yapılmıştır.

İntrakavernozal basınç ölçümleri, elektrostimülasyon ile gerçekleştirilmiş ve sildenafil 5 ve 10mg/kg ile tedavi edilen ratlarda diabetik kontrollara göre yüksek bulunmuştur.

İmmunhistokimyasal sonuçlarda; VEGF ve VEGFRI, eNOS'un yüksek pozitif değerlerde olduğu tedavi gören rat örneklerinde görülmüştür. Western Blot sonuçları; VEGF ve VEGFRI in dansitometrik değerleri sildenafil ile tedavi edilen gruplarda diyabetik kontrol grubuna göre yüksektir.

Yazarlar sildenafilin bozulmuş olan VEGF sistemini, peniste uzun süre kullanılması sonucunda düzelttiğini göstermişlerdir. Sildenafilin 5 ve 10 mg/kg dozda kullanılması istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Kronik sildenafil kullanımı diyabetik erektil disfonksiyonda VEGF, eNOS sinyal sistemini düzelterek endoteliyal fonksiyonları iyileştirebilmektedir. Bu çalışma literatürde bu konuyla yapılmış olan ilk çalışmadır.

Çeviri:
Prof. Dr. Bilal Gümüş
Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Yüksek akımlı priapizm tedavisi için androjen blokajı

Mwamukonda KB, Chi T, Shindel AW, Lue TF
J Sex Med 2010;7:2532-2537

Yüksek akımlı priapizm (YAP) nadir gözlenmekle birlikte konjenital arteriyel malformasyonlar, iyatrojenik yaralanmalar ve sıklıkla perineal travmaya bağlı kavernozal arteriyel laserasyon sonucu gerçekleşir. YAP yaralanmadan hemen sonra görülebileceği gibi yaralanmadan 72 saat sonrasına kadar görülebilir.

YAP hastalarında sertleşmenin tam olmadığı, ağrısız ve cinsel arzularla ilgili olmayan persistan ereksiyonlar gözlenmektedir. YAP'de kavernozal kan değerleri normal arteriyel kandakine benzemektedir (pH yaklaşık 7.4, PO2>90 mmHg ve pCO2<40 mmHg). Renkli dublex ultrasonografi normal veya yüksek kavernozal arter tepe akım hızını tespit etmek ve arteriokavernoz fistülün yerini belirlemek için kullanılabilir. Pudendal arteriografi tanısal amaçla gerekli değildir fakat tedavinin bir parçası olarak anjiyoembolizasyon ile birlikte kullanılabilir. Kendiliğinden gerilemeyen olgularda standart tedavi selektif arteriyel embolizasyondur. Bu tedavi ile %78'lik başarı oranına rağmen ilk girişimden sonrakilerde %66'lık başarısızlık oranları bildirilmiştir. Ayrıca bu tedavi sonrasında, otolog kan pıhtısı gibi farklı embolizasyon malzemelerine rağmen erektil disfonksiyon (ED) sık gözlenen bir komplikasyon olup, olguların %39'unda rapor edilmiştir.

Aralıklı yineleyen iskemik priapizm (İP) tedavisinde androjen blokajı (AB) başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Yapılmış çalışmalarda serum testosteron ve uyarana bağlı ereksiyonlar arasındaki ilişki araştırılmış ve hipogonadal erkekte uyku esnasındaki ereksiyonlar (UE), ya bozulmuş ya da hiç gözlenmemiştir. Ayrıca hipogonadal erkeklerde, androjen desteğinin nokturnal penil ereksiyonları arttırdığı görülmüştür. UE'ın REM uykusu sırasında kavernöz sinirlerden NO salınımı ile başladığı düşünülür. Androjen deprivasyonu NOS'un aktivitesini düşürür ve buna bağlı olarak da ereksiyon için gerekli olan korpus kavernozumdaki NO aracılı düz kas gevşemesini azaltır.

Bu çalışmada AB'nın gece ereksiyonlarını azaltması veya engellemesiyle intrakavernozal basınçtaki azalma ve arteriyokavernozal fistülün spontan kapanması hipotezine dayanarak, YAP tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır.

Çalışmaya 5 yıldan uzun zamandır tedavi gören, yaşları 23 ile 60 arasında değişen (ortalama 37.4) 7 hasta dahil edilmiştir. Cerrahi tedavi alan veya embolizasyon uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Hastalar hikaye, fizik muayene ve renkli duplex ultrasonografi ile teyid edilmiştir. Hastalara tek veya kombine androjen bloke edici ajanlar verilmiş AB tedavisinin riskleri ve yararları her hasta ile ayrı ayrı tartışılmıştır. Tüm hastalara ilk olarak aylık 7.5mg löprolid intramusküler olarak uygulanmış ayrıca iki hastaya tedavinin ilk 30 günü günlük 50mg oral bikalutamid verilmiştir. İki hasta ekonomik nedenlerle löprolid tedavisini reddetmiş ve bu nedenle bu hastalardan birine oral bikalutamid, diğerine de gece olacak şekilde 400mg ketokonazol uygulanmıştır. Hastalar takiplerinde kalıcı penil sertlik, ve hipogodanizm semptom ve belirtileri hakkında sorgulanmışlardır. Fistül hattındaki değişiklikleri izlemek için kontrol renkli duplex ultrasonografi ile yapılmıştır. Kalıcı penil detümesans rapor eden hastalarda tedavi sonlandırılmıştır. Çalışmada ilk olarak, AB sonrası YAP tedavisinin klinik sonuçları, ikincil olarak da tedavinin ED ve hipogonadizm semptomlarını içeren yan etkileri ve tolerabilite değerlendirilmiştir.

Hastalığın başlangıcından kliniğe başvurmak için geçen zaman 2-15 ay olup (ortalama 8 ay) hastalardan üçü perineal travma sonrası, diğer dördü İP için şant prosedürleri ile tedavi edilen ve kalıcı yüksek akımlı priapizm gelişen hastalardır. Ortalama takip süresi 2 yıl (4-64 ay), tedavi süresi 2-6 ay arasında değişmektedir. Hastalardan biri, bir hafta sonra sıcak basması nedeniyle ketokonazola devam etmemiş ve yeniden değerlendirme için kliniğe geri dönmemiştir.

16 aylık telefon takibi sonunda, rutin faaliyetler sırasında rahatsız etmeyen kalıcı kısmi ereksiyonların olduğunu

belirtmiştir. Başka bir hasta, bir ay içinde tam iyileşme rapor ettiği için tek doz löprolid tedavisi almış, ancak 2 hafta içinde priapizm nüks etmiş ve sonraki iki ay için gece ketokonazol tedavisine başlanmıştır. Tedavisi tamamlanmış altı hastanın tamamı, hiç nüks olmaksızın tamamen iyileşme rapor etmişlerdir. Travmatik yaralanması olan üç hastadan birinde, semptomların iyileşmesine rağmen renkli duplex ultrasonografide büyük ölçüde küçülmüş, düzensiz perineal kan akımı içeren rezidü alan gözlenmiştir. Dört şant operasyonu geçiren hastada renkli duplex ultrasonografi yüksek sistolik tepe akımını göstermiştir. Bütün hastalar, libido kaybı ve yorgunluktan şikayet etmişler ayrıca, bütün hastalar AB esnasında, tatmin edici bir cinsel ilişki için gerekli olan ereksiyonu sağlama yeterliliği noktasında "bazen" cevabı ile erektil fonksiyonun azaldığını rapor etmişlerdir. Bir hasta tedavi sırasında gece ereksiyonları olduğunu ancak bunların daha az sıklıkla ve azalmış rijiditeyle birlikte olduğu şeklinde bildirmiştir. Hastaların hiçbirinde YAP için ek tedavi gerekmemiştir. Altmış yaşında bir hastanın AB öncesi ED'si mevcut olup, AB sonrasında oral sildenafil tedavisine cevap başlangıçtaki düzeydedir. Son takiplerde başka hiçbir hasta ED veya kalıcı hipogonadal semptomlar bildirmemiştir.

Sonuç olarak AB tedavisi, kabul edilebilir yan etkileri ve tedavi sonlandırıldığında başlangıçtaki potense geri dönülebilirliği ile YAP tedavisi için başarılı bir seçenektir

Çeviri:
Uzm. Dr. Ali Akkoç
Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Kavernozal sinir anatomisi ve radikal pelvik cerrahiler sonrası penil rehabilitasyon

Prof. Dr. Gerald Brock
Western Ontarion Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Kliniği, Kanada
9. Ulusal Androloji Kongresinde sunulan bildiri özetidir.

Pelvik pleksustan kaynaklanan proksimal nörovasküler plağın distal parçası prostatın nörovasküler demetini oluşturmaktadır. Prostatın nörovasküler demeti her iki tarafta posterolateralde seyreder ve levator fascia, prostatik fascia ve Denonvillier's fascia arasında kalan nörovasküler üçgende bulunur.

Radikal pelvik cerrahiler sonrası penil rehabilitasyonda fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri kullanılmaktadır. PDE-5 inhibitörlerinin avantajları; iyi tolere edilebilmesi, kolay kullanımı, noktürnal ereksiyonları düzeltmesi, kavernöz sinir hasarı sonrası endoteli ve penis düz kasını koruması, ereksiyon olmadığında kavernozal oksijenizasyonu uyarması, ICSI yöntemine katkıda bulunması, miyokardiyal infarkt insidansını azaltması ve pulmoner arter oksijenizasyonunu arttırmasıdır. PDE-5 inhibitörlerinin dezavantajları ise yüksek maliyeti, ilgili yapılan çalışmaların çoğunun hayvan modelleri olması ve fonksiyonel bir sinire ihtiyaç duymasıdır.

Rabbani ve arkadaşları 2004 AUA'de sundukları çalışmalarında, cerrahi sonrasında potensin düzelme periyodunun 4 yıla kadar uzadığını bildirmişlerdir. Yine Nelson C.J ve arkadaşları bir çalışmalarında daha önce PDE-5 inhibitörü kullanmamış radikal prostatektomi (RP) geçiren hastalardan, yüzde kaçının postoperatif 24.ayda bazal erektil fonksiyonlarına kavuştuğunu araştırmışlardır. Penil rehabilitasyon programı uygulanmamış bu hasta grubundan düzenli olmasa da PDE-5 inhibitörü kullanmış olanların %43'ünün, PD5 inhibitörü hiç kullanmamış olanlardan ise ancak %22'sinin bazal erektil fonksiyonlarına kavuştukları tespit edilmiştir.

Erektil fonksiyonlara bakıldığında endotelin, kavernöz sinirin ve düz kasın korunması hep birlikte önemli bir üçgeni oluşturmaktadır. Potensin tam olarak korunabilmesi için bu üçgenin her köşesinin korunması gereklidir. Sadece biri korunursa cerrahi sonrası erektil disfonksiyon (ED) gelişmesi muhtemeldir. Her üç faktöre yönelik ayrı ayrı ilaçlar kullanılarak yapılacak bir koruma şekli yerine, PDE-5 inhibitörlerinin tek ilaç olarak kullanılması bu üç faktörün de korunmasında etkili olacaktır.

RP sonrası gelişen ED'nin patofizyolojisi incelendiğinde; kavernöz sinir hasarı sonucu salınan sitokinler ve reaktif oksijen radikallerinin etkisiyle nöropraksi meydana geldiği görülmektedir. Nöropraksiye sekonder olarak erotik ve noktürnal ereksiyonlar kaybolmaktadır. Aksesuar pudental arterlere verilen hasarın eklenmesi ile birlikte kavernözal hipoksi meydana gelmektedir. Korpus kavernozumlarda (KK) kollajen birikimi, düz kas apopitozisi, fibrozis meydana gelmekte ve tüm bunların sonucunda kavernozal venooklüziv disfonksiyon gelişmektedir.

Hayvan çalışmalarında geçici veya uzamış kavernöz sinir hasarı sonucunda ilk olarak kavernozal oksijenizasyon ve ereksiyon kaybolmaktadır. Penil düz kaslar uzun süre hipoksik ortama maruz kaldıklarında TGF-β1 (Transformik growth faktör-beta 1) ve ET-1 (Endothelin-1) gibi hipoksiye bağlı profibrotik maddelerin aşırı ekpresyonu ve PGE1 (Prostaglandin E1) inhibisyonu görülmektedir. Sinir hasarı olan hayvanların KK'larında yapılan immünohistokimyasal incelemede TGF-β1, HIF-1a (Hypoxia-inducible factor-1a) ve tip-III kollajen seviyelerinde belirgin artış tespit edilmektedir. Yine uzamış hipoksi sonucu apopitozis, kollajen akümülasyonu, düz kas kaybı, düz kas/kollajen oranında azalma ve fibrozis meydana gelmektedir. PDE-5 inhibitörlerinin hayvan deneylerinde endotelde ve kavernöz düs kasında apopitozisi azalttığı ve zamana bağlı olarak kavernöz sinir mimarisinde düzelme sağladığı gösterilmiştir.

İnsanlarda, RP sonrası ED gelişimini engellemek ve penil rehabilitasyon amacıyla günlük PDE-5 inhibitörlerinin kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bilateral sinir koruyucu RP sonrası penil rehabilitasyona başlama zamanının erektil fonksiyonların düzelmesini etkilediği ve rehabilitasyona geç başlanmasının daha kötü erektil fonksiyonlara sebep olduğu tespit

edilmiştir.

Bizim uyguladığımız penil rehabilitasyon programında hastanın onayı alınarak kateter çekilir çekilmez PDE-5 inhibitörlerine başlanılmaktadır. Hastalara haftada bir cinsel ilişki önerilmektedir. Sürekli olarak düşük doz PDE-5 inhibitörü kullanımı ve ilişki öncesi normal dozda PDE-5 inhibitörü kullanımı sağlanmaktadır. PDE-5 inhibitörlerine rağmen 3-6 ay içinde ereksiyon olmuyorsa, intrakavernozal enjeksiyona başlanılmaktadır ve hastalar cinsel ilişki için cesaretlendirilmektedir. Böylece penil düz kas kaybında azalmanın ve penis boyutlarındaki kısalmanın önüne geçilmesi amaçlanmaktadır.

Özetleyen:
Yrd. Doç. Dr. Ersagun Karagüzel
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri: ne yeni ve önemli?

Prof. Dr. Gerald Brock
Western Ontarion Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Kliniği, Kanada
9. Ulusal Androloji Kongresinde sunulan bildiri özetidir

Dünya genelinde erektil disfonksiyonun (ED) medikal tedavisinde kullanılan fosfodiestraz tip 5 enzim inhibitörleri (PDE5i) kısa ve uzun yarı ömürlü olarak iki gruba ayrılmaktadır. Kısa yarılanma ömürlü olanlar sildenafil ve vardenafil, uzun yarılanma ömürlü olanı ise tadalafildir. Sildenafil ve vardenafil, ihtiyaç halinde (on- demand) kullanılır. Tadalafil ise hem ihtiyaç halinde hem de günlük olarak kullanılabilir.

Günümüzde ED'nin medikal tedavisi için üzerinde çalışılan/kullanıma sunulan yeni PDE5 enzim inhibitörleri arasında; zaprinast, udenafil, asetildenafil, sülfoaildenafil, aildenafil, mirodenafil, icariin ve avanafil sayılabilir.

Diyabetes mellitus nedeni ile ya da sinir korumasız radikal prostatektomiye bağlı ED gelişen hastaların bir çoğunda yüksek doz PDE5 enzim inhibitörü kullanılsa dahi, bu tedaviye yanıt alınamamaktadır. Penisin vasküler düz kas hücrelerindeki guanilat siklaz (GS) enzimi; guanozin trifosfattan siklik guanozin monofosfat (cGMP) oluşumunu sağlar. PDE5 enzim inhibitörleri, cGMP yıkımını önleyerek penil ereksiyonun devamını sağlar. Sağlam endotelyumdan salgılanan entotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS) penis ereksiyonunun sağlanması ve devamında çok önemli bir mediyatördür. Endotel hasarına bağlı gelişen eNOS yokluğunda, nitrik oksit sentetaz (NOS) aktivitesi ve buna bağlı olarak cGMP seviyesi düşer. Bu durum, ED'ye yol açar. İşte PDE5 enzim inhibitörlerinin kronik kullanımındaki esas hedef yukarıda belirtilen nedenlere bağlı gelişen endotelyum hasarını tamir etmektir. Literatürde, radikal prostatektomi sonrasında ED gelişen hastalarda PDE5 enzim inhibitörleri ile birlikte GS uyarıcılarının kullanımının, tek başına PDE5 enzim inhibitörü kullanımına göre erektil fonksiyonları anlamlı derecede düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca, kronik PDE5 enzim inhibitörü kullanımının endotelyal ve düz kas hücrelerinde artışa neden olduğu, eNOS düzeylerinde artış sağlayarak intrakavernoz basınç artışını sağladığı gösterilmiştir.

Sildenafil sitrat, ED'ye eşlik eden tüm komorbidite durumlarında (diyabetes mellitus, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, radikal prostatektomi, depresyon, periferik damar hastalığı) plaseboya göre erektil fonksiyonda anlamlı derecede düzelme sağlamaktadır. Çalışmaların sonuçları, ciddi komorbiditeye sahip ED'si olan hastalarda PDE5 enzim inhibitörlerinin endotelyal fonksiyon bozukluğunu gidererek erektil fonksiyonun iyileşmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Günümüzde PDE5 enzim inhibitörlerinin günlük kullanımı önerilen bazı ürolojik ve ürolojik olmayan durumlar bulunmaktadır. Bella ve arkadaşlarının 2007 yılında yayımlanan derlemesinde, PDE5 enzim inhibitörlerinin günlük kullanımının, kardiyovasküler ve endotelyal fonksiyonların korunmasına yardım ettiği, pulmoner hipertansiyonu engellediği, ED'yi düzelttiği ve benign prostat hiperplazisi (BPH)'ne bağlı olarak gelişen alt üriner sistem semptomları (AÜSS) üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Gelecekte bu durumlarda PDE5 enzim inhibitörlerinin günlük kullanımı rutin üroloji pratiğine girebilir. PDE5 enzim inhibitörlerinin günlük kullanımı için düşünülen alanlardan bir tanesi de Peyronie Hastalığı'nda görülen izole penil septal skar tedavisidir. Bir çalışmada, PDE5 enzim inhibitörlerinden tadalafilin altı ay süre ile günlük kullanıldığı zaman, oksidatif strese bağlı gelişen inflamasyonu azaltarak izole septal skar oluşumunu anlamlı derecede azalttığı ve buna bağlı olarak erektil fonksiyonları düzelttiği klinik ve radyolojik olarak gösterilmiştir.

PDE5 enzim inhibitörlerinin kardiyak fonksiyonları düzeltici etkisi bugün için önemli olan başka bir konudur. Yapılan çalışmalarda; kalp yetmezliği olan, iskemik koroner kalp hastalığı saptanan, sigara kullanan ve diyabetes mellitus tedavisi gören hastaların kronik PDE5 enzim inhibitörü kullanımı ile koroner ve brakiyal arter kan akım hızlarında ve kardiyak rezervlerinde anlamlı artışlar saptanmıştır. Her zaman hatırlamamız gereken bir gerçek, ED'nin

kardiyovasküler hastalığın erken habercisi olabileceğidir. BPH'ya bağlı AÜSS'de PDE5 enzim inhibitörlerinin günlük kullanımı ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Bir çalışmada, 12 hafta süreyle komorbid ED'si olan ve olmayan hastalarda günlük olarak kullanılan değişik dozlardaki tadalafil'in AÜSS üzerine etkisi plasebodan farklı bulunmamıştır. Başka bir çalışmada ise, değişik dozlarda kullanılan tadalafil'in idrar akım parametreleri üzerine anlamlı etki yapmadığı, ancak klinik olarak hastanın semptomlarının gerilemesine yardımcı olduğu bildirilmiştir. Bu konunun açıklığa kavuşması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

PDE5 enzim inhibitörlerinin günlük kullanıma girebileceği düşünülen alanlardan bir tanesi de radikal prostatektomi sonrasında gelişen inkontinansın tedavisidir. Gacci ve arkadaşları, iki taraflı sinir koruyucu radikal prostatektomi yapılan hastalarda günlük vardenafil kullanımının plaseboya göre operasyon sonrasında gelişen inkontinansın şiddetini azalttığını göstermişlerdir. Bu konunun üzerinde önemle durulmakta ve çalışmalar devam etmektedir. PDE5 enzim inhibitörlerinin günlük kullanımının vasküler iskemiye bağlı gelişen nekrozun iyileşmesine ve fibrozise neden olan bazı hastalıklarda (skleroderma gibi) fibrozisin gerilemesine yardımcı olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır.

Sonuç

Gelecekte PDE5 enzim inhibitörlerinin günlük olarak kullanılabileceği düşünülen durumlar şunlardır:

- Endoteliyal disfonksiyon
- Penis deformitesi
- Alt üriner sistem semptomları
- Radikal prostatektomi sonrası gelişen inkontinans
- Yüksek irtifa hastalığı
- Hipertansiyon
- Skleroderma

Özetleyen:
Doç. Dr. Altuğ Tuncel
SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği

BPH ve erektil disfonksiyon patofizyolojisinde yeni ufuklar

K.McVary
Feinberg School of Medicine Nortwestern University Chicago- Illinois
9. Ulusal Androloji Kongresinde sunulan bildiri özetidir

Histopatolojik olarak Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) görülme oranı yaşla birlikte hızlı bir artış gösterir. Elli-60 yaş aralığında %20-30'larda olan prevalans 80-90 yaş aralığına gelindiğinde %70-100 oranlarını bulur. Diğer taraftan erektil disfonksiyonun (ED) risk faktörlerinden birininde ileri yaş olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. BPH, ED ve Alt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS) arasındaki ilişkinin bu kadar kuvvetli olmasını açıklayan bazı teoriler vardır. Bunlar:

-Nitrik Oksit Sentaz (NOS) / NO teorisi

-AÜSS ve otonomik hiperaktivite (metabolik sendrom)

-Alternatif yol: ET-1/ Rho kinaz

-Pelvik ateroskleroz

NOS ekspresyonu yaşla birlikte belirgin azalır. NOS yoğunluğundaki azalma prostatın transizyonel zonunda diğer bölgelere göre daha belirgindir. Prostat fosfodiesteraz (PDE) izoenzimlerinin en yoğun olduğu bölgelerdendir. PDE 5 ve PDE 4 yoğun olarak transizyonel zonda bulunur.

PDE 5'in prostat dokusundaki yoğunluğu ve azalan NO nedeni ile AÜSS da PDE inhibitörleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, Sildenafil sitrat'ın plaseboya göre anlamlı olarak işeme bozukluğu semptomlarını düzeltmesi sürpriz değildir. Benzer etkilerin Tadalafil'de de gerçekleştiği saptanmıştır. Tadalafil ile plasebonun AÜSS ve uluslararası prostat semptom skorunu (IPSS) düşürmek üzerine etki farkı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Vardenafil ile yapılan çalışmalar ise maksimal detrüsör basıncını düşürdüğü, maksimal sistometrik kapasiteyi ve detrüssör aşırı aktivite volümünü arttırdığını göstermiştir. Sildenafil ile yapılan akım çalışmalarında tepe akım değerinin anlamlı arttığı, işeme volümünün ise değişmediği gösterilmiştir.

NO/NOS hipotezi her zaman geçerli olmayabilir. Hasarlı organ, mesane kompliansı, santral etkiler, mesane/prostat perfüzyon değişiklikleri bunu etkileyen faktörlerdendir. Otonomik hiperaktivite nedeni ile artan AÜSS ve ED da primer nedene yönelik tedavi daha önemlidir (Hiperinsülinemi, obesite, fiziksel inaktivite).

Prostat, mesane ve penis düzenleyici ve fonksiyonel yolları paylaşırlar. AÜSS risk faktörleri ED'dan bağımsızdır. İn vivo çalışmalar NO-cGMP'nin mesane, prostat ve üretrada gevşeme yaptığını gösterir. PDE 5 bu dokularda bol miktarda bulunduğundan PDE 5-i' nin AÜSS tedavisinde kullanımı yeni bir yaklaşım olarak karşımıza çıkabilir.

Özetleyen:
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Hakan Haliloğlu
Ufuk Üniversitesi, Üroloji AD

BPH de güncel medikal tedavi

K.McVary
Feinberg School of Medicine Nortwestern University Chicago- Illinois
9. Ulusal Androloji Kongresinde sunulan bildiri özetidir

AÜSS'nın ciddiyetini ve ilerleyiciliğini belirleyen bazı faktörler vardır. Mesane, mesane boynu, prostat, üretra, santral sinir sistemi ve yaşam biçimi bunların en önemlileridir. BPH açısından risk faktörlerine bakarsak; yaşlanma, pozitif aile öyküsü, obezite ve kalp hastalığı bu riski arttırırken, yüksek fiziksel aktivite ve alkol, riski azaltır. Sigara ile seksüel aktivitenin BPH riskine etkileri belirsizdir.

Yaşam şekli başlığı altında yükselmiş HbA1c, Diyabetes Mellitus (DM) ve hipertansiyon, AÜSS ile kuvvetle ilişkilidir. BPH/AÜSS'nın değiştirilebilir risklerinin patofizyolojik mekanizmalarına bakıldığında düşük dereceli inflamasyon, bazal hormonal değerleri, sempatik hiperaktivite, hiperinsülineminin direkt etkileri ve glikozüriye bağlı osmotik diürez öne çıkar. BPH üzerinde inflamasyonun etkilerini göstermek için yapılan çalışmalarda C Reaktif Protein (CRP) seviyesi ile AÜSS karşılaştırılmış ve artan CRP ile AÜSS kötü yönde etkilendiği bulunmuştur. Otonomik hiperaktivite ile birlikte AÜSS arttığı gösterilmiştir. Diyet üzerine yapılan çalışmalarda Lycopen, beta Karoten, total Karotenoid ve vitamin A alımının %40-50'ye varan oranlarda AÜSS'nı azalttığı sonucu ortaya konmuştur.

Uyku bozuklukları ve BPH/AÜSS arasında ilişki açısından yapılan çalışmalarda uyku problemi olan hastalarda AÜSS daha fazla görüldüğü anlaşılmıştır. BPH nedeni ile noktürisi olan hastalarda da uyku bozukluğu olur ve negatif kısır döngü AÜSS'nı daha da arttırır.

Bu yüzden BPH/AÜSS tedavisinde alışılmış medikal tedavilerin yanında bahsedilen bu düzeltilebilir risk faktörlerinin de üzerine gidilmesi tedavi başarısını arttıracaktır.

Özetleyen:
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Hakan Haliloğlu
Ufuk Üniversitesi, Üroloji AD

İnfertilite ve genetik

Yrd. Doç. Dr. Halil Çiftçi
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnfertilite, çiftlerin düzenli korunmasız cinsel ilişkilerine rağmen bir yıl süresince gebeliğin gerçekleşmemesi olarak tanımlanmaktadır. Toplumdaki çiftlerin yaklaşık %15-20'sini etkileyen bu önemli sağlık sorununda, erkek infertilitesi %50 oranında rol almaktadır. Yapılan çalışmalar erkek infertilitesi sonradan ortaya çıkabildiği gibi önemli bir kısmının genetik nedenlere bağlı olduğu rapor edilmektedir (1) (Tablo 1). Spermatogenezin belirli kromozomlarda yer alan gen veya gen grupları tarafından yönetildiği, bu bölgelerdeki kusurların sperm oluşumu, maturasyonu veya farklılaşması gibi aşamalarda sorunlara yol açabildiği bilinmektedir. Özellikle azoospermik ve şiddetli oligoospermik hastaların, infertilite etiyolojilerinde ortalama %15 oranında bu tür genetik kusurların önemli yer tuttuğu bildirilmektedir (2). Hamileliğin doğal olarak başarılamayacağı çiftlerde günümüzde gelişen intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) gibi teknikler ile sperm faktörüne dayanan infertilitenin üstesinden gelinmektedir. Fakat ICSI'den önce, etiyolojik nedenin ortaya çıkarılması, testiste spermin olma olasılığının değerlendirilmesi, bir sonraki nesle geçebilecek genetik problemlerin aile ile paylaşılması için mutlaka karyotip analizi ve Y kromozom mikrodelesyonu testleri yapılmalıdır (3).

Tablo 1: Erkek İnfertilite Nedenleri

Varikosel	%35
İdyopatik	%25
Genetik	%15
Enfeksiyon	%10
Endokrin	%<5
İmmunolojik	%<5
Kanal obstrüksiyonları	%<5
Carmustina	0.5

Erkek infertilitesi genetik nedenleri arasında:

1. **Kromozomal bozukluklar (%5,8)**
   a. Seks (Genom, Sayısal) kromozom bozuklukları (%4,2)
   b. Otozomal (Yapısal) Kromozom Bozuklukları (%1,5)
2. **Gen bozuklukları (%10–15)**
   a. X kromozomu üzerinde olanlar
      i. Kalman Sendromu
      ii. Androjen Duyarsızlık Sendromu
   b. Y kromozomu üzerinde olanlar (%8,2)
      i. Y kromozom mikrodelesyonları
3. **Tek gen defektine bağlı gelişen ve sperm fonksiyonlarını direkt etkileyen genetik sendromlar**
   a. Konjenital Vaz Deferens Agenezisine Neden Olan Kistik Fibrozis Gen mutasyonları (%2)
   b. Primer Silier Diskinezi
      i. Kartagener Sendromu
      ii. Usher sendromu
   c. Myotonik distrofi ve Noonnan sendromu
   d. Genetik Endokrinopatiler
      i. GnRH'ın Üretim Veya Sekresyon Bozuklukları
         1. Kalman Sendromu
         2. Prader Willi Sendromu
      ii. LH ve FSH Fonksiyon Bozuklukları
      iii. Androjen Sentez ve Fonksyon Bozuklukları
   e. Orak Hücre Anemisi sayılabilir.

1. Kromozomal bozukluklar:

Normal insan somatik hücreleri 22 çift Otozom ve 1 çift Seks kromozom olmak üzere total 46 kromozomlu diploid hücrelerdir. Erkekler X ve Y olmak üzere 2 farklı seks kromozomuna sahiptir. Bilindiği gibi kromozom anomalileri sayısal ve yapısal anomaliler olmak üzere ikiye ayrılır (3,4). Yapısal kromozom anomalileri, delesyon, inversi-

yon, duplikasyon ve translokasyondur (5). Sayısal kromozomal anomaliler ise en sık görülen klinefelter sendromu, XYY erkek ve Miks Gonadal Disgenezi olarak sınıflandırılır. İnfertil bireylerde seks kromozomu anomalileri otozomal kromozom anomalilerinden daha sık görülmektedir (6). Kromozom anomalileri normal popülasyonla (%0,5) kıyaslandığı zaman, tüm infertil erkek hastalarda yaklaşık %5,1 oranında gözlemlenirken, bu oran azoospermik erkek hastalarda %13,7 ve oligozoospermik erkek hastalarda %4,6 civarında saptanmıştır. Yapısal kromozom bozukluğu olan translokasyonlar, infertil erkeklerde normal popülasyona göre 8,5 kat, inversiyonlar ise 8 kat daha fazla görülmektedir (5,6).

Sayısal kromozomal anomalilerden Klinefelter sendromu, en sık görülen kromozomal bozukluk olup 1/500 canlı erkek doğumu sıklığında görülmektedir (7). Klasik karyotipi (%90) 47XXY, geri kalan ise mozaik karyotip 46XY/47XXY dir. Bu sendrom infertil erkek vakalar da sık rastlanmakta olup azoospermik vakalarda %14, şiddetli oligozoospermiklerde ise %5 oranında bulunmaktadır. Bu oranlar normal populasyona göre 30 kat daha fazladır (3,8). Fenotip olarak, uzun boy, düşük zeka kapasitesi, obezite, diyabetes mellitus, lösemi sıklığında artış, testiküler atrofinin eşlik ettiği primer testiküler yetmezlik, yüksek plazma gonadotropin konsantrasyonlarının görüldüğü en sık hipogonadizm formu ve infertilite nedenidir (9).

ICSI'den sonraki hamileliklerde kromozom anomalileri yüksek görülür. Bu nedenle ICSI işleminden önce hastalarda sayısal veya yapısal bir kromozomal anomalisi saptandığında, genetik danışma ve preimplantasyon genetik teşhis önerilmelidir (10).

2. Gen Bozuklukları (%10–15)

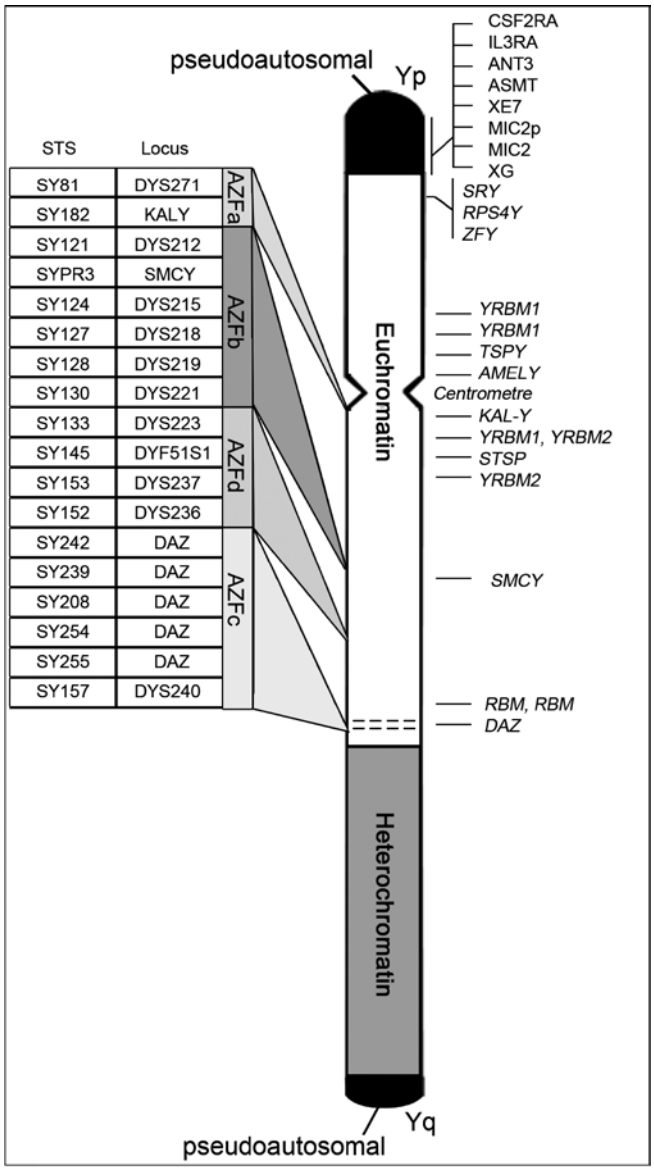
a. X kromozomu üzerinde olanlar

i. Kalman Sendromu: Erkek infertilitesinde en sık rastlanan X e bağlı kalıtım gösteren bir bozukluktur. X kromozomunun uzun kolunda lokalize olan Ka1 (Xp22.3) genindeki bir mutasyon, hipotalamustan GnRH sekresyonunda bozulmaya neden olup klinik yansıması hipogonadotropik hipogonadizm, anozmi ve erkek infertilitesidir. Bu bireylerde FSH, LH çok düşük veya saptanamayacak seviyede olup, testesteron sviyeleride düşüktür. Fenotip olarak uzun boylu konjenital sağırlığa, kraniyum ve yüz asimetrisine, yarık damak, serebellar disfonksiyon, kriptorşidizm ve renal anomalilere de sahip olabilirler. Kallman sendromlu pek çok hasta fertilizasyon için hormon replasman tedavisi (hCG ve FSH) sonucu fertilite başarılabilir (11).

ii. **Androjen Duyarsızlık Sendromu:** Androjen reseptör (AR) geni, X kromozomunda lokalize olup, mutasyonu end organların androjene duyarsızlığına neden olur. Seçilmemiş infertil erkek topluluğunda %2 oranında gözlenir. Androjenlere cevapsızlık komplet (testiküler feminizasyon) veya parsiyel olabilir. Komplet androjen duyarsızlığında, intraabdominal testisi olan fenotipik olarak dişi bireylere neden olur, ancak karyotipi 46XY dir. Parsiyel duyarsızlıkta internal ductal gelişimi ile birlikte eksternal genitalianın değişken androjenizasyonuna bağlı geniş bir yelpazede fenotipe sebep olurlar. Ambigius genitalia, mikropenis ve hipospadias sık görülen özelliklerdir. Gonadlarda %10-22 oranında gonadoblastoma gelişme riski nedeniyle puberte döneminde gonadektomi önerilmektedir (12).

b. Y Kromozomu üzerinde olanlar

i. Y kromozom mikrodelesyonları: Yapılan çalışmalarda Y kromozomunun uzun kolunun spermatogenez için gerekli olduğu ortaya konulmuş olup bu bölge azoospermik faktör bölgesi (AZF) olarak tanımlanmıştır. Y kromozom mikrodelesyonları spermatogenetik yetmezliğin en sık görülen sebeplerinden biridir. Non-obstrüktif azospermide %10-15, şiddetli oligozoospermide %7-10 oranında görülmektedir (12). Y kromozomunun uzun kolunda AZFa, AZFb, AZFc, AZFd bölgelerinde spermatogenez ile ilgili genler yer almaktadır (Şekil 1). AZFc bölgesi mikrodelesyonları, tüm delesyonların %79'unu oluşturmakta; AZFb %9, AZFbc %6, AZFa ve AZFabc bölgesi delesyonları %3 oranında görülmektedir. AZFa bölgesinde delesyonlar genellikle sertoli cell-only sendromuna, AZFb ve AZFb+c bölgelerinin tamamında delesyon olması, sperma-



Şekil 1: Y kromozomunun uzun kolunda AZFa, AZFb, AZFc, AZFd bölgeler

togenetik duraklama ile karakterize olmakta ve bu hastalarda TESE ile sperm eldesi mümkün olmamaktadır. AZFc delesyonları en sık görüleni olup testiste azoospermi veya şiddetli oligozoospermi yaparlar (13). Genel olarak olguların %60-70'inde ejakulat veya testiste spermatozoa vardır (14). Bu delesyonları taşıyan kişiler genellikle fizik muayenede normal olup, bazı vakalarda küçük testis ve/veya kriptorşidizm görülebilmektedir. Semen analizinde azoospermi ve hafif / ılımlı / şiddetli oligozoospermi saptanabilmektedir. Bu hastalara ICSI veya TESE/ICSI planlanan azoospermi veya oligozoospermili hastalarda Y kromozom mikrodelesyon taraması önerilmektedir. Çünkü AZFa veya AZFb bölgesinde komple delesyon ya da AZFb+c bölgesi delesyonuna sahip vakalarda TESE uygulaması tavsiye edilmemektedir (15).

3. Tek gen defektine bağlı gelişen ve sperm fonksiyonlarını direkt etkileyen genetik sendromlar

a. Konjenital vaz deferens agenezisine neden olan kistik fibrozis gen mutasyonları: Kistik fibrozis, kistik fibrozis transmembran düzenleyici (CFTR) genindeki mutas-yonlara bağlı, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalık olup, 1/1500 canlı doğumda görülür (5). CFTR geni iyon kanalı olarak fonksiyon gören bir membran proteinini kodlamakta ve ejekülatör kanal, seminal vezikül, vaz deferens ve epididimin distal 2/3'ünün oluşumunu etkilemektedir. Bu nedenle CFTR genindeki mutasyonlar konjenital unilateral ve konjenital bilateral vaz deferens agenezisi ile sonuçlanmaktadır (16). Azoospermik olguların %1,4'ünü oluşturan konjenital vaz deferens agenezili hastaların %85'inde CFTR gen mutasyonu tanımlanmıştır (17). CFTR geninde meydana gelen ve infertil erkeklerde %19,6 oranında bulunan 5T mutasyonları fonksiyonel olmayan CFTR protein sentezine neden olmaktadır. 5T ve diğer CFTR mutasyonları sperm taşıyan kanalların (vaz deferens) mukusla tıkanmasında ya da tam olarak gelişmemesinde rol oynamaktadır (18). Bu hastalarda sadece ejakulatın hacimce normalden az, asidik pH'da, fruktoz'dan yoksun ve azoospermik olarak tanımlanması ile ortaya çıkmaktadır. CFTR gen mutasyonu için heterozigot anne adayı varlığında, çocukta CFTR gen mutasyonu olabileceği göz önünde bulundurularak üremeye yardımcı teknikler kullanılmadan önce mutasyon analizi önerilir (19).

b. Primer Silier Diskinezi: Silialı hücrelerin aksonemlerine ait bazı defektleri içeren bir çok sendrom tanımlanmıştır. Kartagener ve Usher sendromları bu konudaki en iyi örneklerdendir (20).

   i. Kartagener sendromu: otozomal resesif bir bozukluk olup, fenotipik olarak kronik sinüzit, situs inversus, retinitis pigmentoza ve sağırlık olarak özetlenebilir. Tipik olarak sperm motilitesi etkilenmekle beraber, normal motilite, ultrast-

ruktür ve fertilizasyon kapasitesi olan spermatozoa' da bildirilmiştir. Genelde infertilite spermin immobilitesine bağlı oluşmaktadır. Fertilite ICSI ile sağlanabilir (20).

ii. Usher sendromu: Retinal fotoreseptörler ve odyovestibüler organlardaki silier defekte bağlı olarak retinitis pigmentosa ve sağırlık ile birlikte görülür. İnfertilite Sperm motilitesindeki bozukluk sonucu ortaya çıkmaktadır (21).

c. Myotonik distrofi ve Noonnan sendromu: İkiside otozomal dominant olarak kalıtımlıdır. Myotonik distrofi adult dönemde başlayan müsküler distrofi ve atrofisinin en sık nedeni olarak bilinen, katarakt ve endokrinopatilerle beraber seyreden bir hastalıktır. Hastalık 19. kromozom üzerinde serin - treonin kinaz proteinini kodlayan bir gendeki CTG trinükleotid tekrarı ile oluşur. Olguların %30'unda erkek infertilitesi, seminifer tübül hasarı, sperm kapasitasyonunda defekt ve akrozom kaybına bağlı gelişir. %80'inde testiküler atrofi mevcuttur (22). Noonnan sendromu: fasial dismorfizim, kısa boy, kardiyak problemler gözlenir. İnfertilite kriptooşidizm ve yüksek FSH'a bağlı oluşmaktadır (23).

Sonuç olarak, erkek infertilitesini etkileyen diğer faktörlerin yanı sıra genetik faktörler %15'lik bir oranı oluşturmaktadır. Muhtemelen ICSI ile elde edilen gebelikler sonucunda çocuklardaki fertilite problemi daha yüksek oranında olacaktır. Bu sorunun cevabı ICSI bebeklerin uzun dönemli takipleri ile ortaya çıkacak bir sonuçtur. İnsanlardaki genetik bozukluklar, spermatogeneziste bozulma, sperm fonksiyonunda bozulma ya da sperm transportunda bozulmaya neden olarak infertiliteye yol açmaktadır. Erkek infertilitesinde büyük oranda idiyopatik olarak adlandırılması, spertmatogenez ve sperm fonksiyonlarının temel mekanizmalarının halen tam anlaşılmaması ve halen etyolojide bilinmeyen birçok karanlık noktanın var olduğunun göstergesidir. Erkek infertilitesinde genetik nedenlerin ortaya konulması, tedavi yaklaşımları ve çiftin doğacak çocuklarına taşınma risklerini ortaya koymayı sağlayacaktır.

Kaynaklar:

1. *Poongathai J Gopenath T S, Mononayaki S. Genetics of human male infertility. singapore Med J. 2009; 50: 336-347.*
2. *Kadıoğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Usta MF, Kendirci M. Erkek reprodüktif sistem hastalıkları ve tedavisi. 2004; 232-237.*
3. *M. Simoni, E. Bakker, C. Krausz. EAA/EMQN best practice gui¬delines for molecular diagnosis of y chromosomal microdeletions State of the art. Int J Androl. 2004; 27:240-2499*
4. *Düzcan F, Atmaca M, Özcan ÇG, Bağcı H. Cytogenetic studies in patients with reproductive failure. Acto Obstet Gynecol Scand.2003; 82: 53-56.*
5. *Van Asche E, Boundella M, Tournaye H. Cytogenetics of infertile men. Hum Reprod. 1996; 11: 1-24.*
6. *Foresto. C, Ferlin A, Gianaroli I, Dallapiccola B.Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertil couple. Eur J Hum Genet. 2002; 10: 303-312.*
7. *Rao MM, Rao DM. Cytogenetic studies in primary infertility. Fertil steril.1997; 28: 209-210.*
8. *Foresta C, Garolla A,Bartoloni L,et al. Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection. J.Clin Endoc Metab. 2005; 90: 152-156.*
9. *Therman ESM. Human Chromosomes:In structure, Behavior and Effects (eds):New York, Springer Verlag. 1993*
10. *Poulakis V, Witzsch U, Diehly W, de Vries R, Becht E, Trotnow S. Birth of two infants With normal karyotype after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from two men with nonmosaic klinefelter's syndrome. Ferti Steril. 2001; 76: 1060-1062.*
11. *Patrizio P, Broomfield D, The genetic basis of male inferttility.Glover TD,Barrett CLR, eds. Male fertility and infertility.1st ed. cambridge: University pres, 1999; 162-179.*
12. *Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Pakla D,Foresta C. Male infertility; rol of genetic background. RBM online. 2007; 14: 734-745.*
13. *Affara NA, Mitchell MJ. The role of human and mause y chromosome genes in male infertility. J Endocrinol Invest. 2000; 23: 630-645.*
14. *Aslan P, Özçelik N. Erkek infetilitesinde genetik değlendirme: S.D.Ü. Tıp. Fak. Derg. 2007; 14: 48-51.*
15. *Aydos S. Erkek infertilitesi ve Genetik. Türkiye Klinikleri J Urology Special Topics. 2008; 1: 34-40.*
16. *Lyon A, Bilton D. Fertility issues in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2002; 3: 236-40.*
17. *Carlo F, Alberto F, Iuca G, Bruno D, Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile co¬uples, European Journal of Human Genetics. 2002; 10: 303-312.*
18. *Mc callum T, Milunsky J, Munariz R, Carson R, Sadeghi- Nejad H, Oates R. Unilateral renal agenesis associated with congenital bilateral absence of the vas deferens: phenotypic findings and genetic considerations. Hum Reprod. 2001; 16; 282-286.*
19. *Quinzii C, Castellani C. The cystic fibrosis transmembrane regulatör gene and male infertility. J Endocrinol invest. 2000; 23: 684-690.*
20. *Rutland J, de long RU. Random ciliary orientation. A cause of respiratory tract disease. N Engl J Med. 1990; 323: 1681-87.*
21. *Özdiler E, Aydos K. Klinik Androloji. Ankara 2000;71-101.*
22. *Harley HG, Rundle SA, MacMillan LC, Mayring J, Broook JD, Crow S. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. Am J Hum Genet. 1993; 52: 1164-1174.*
23. *Elsawi MM, Pryor Jp, Klufio G, Barnes J, Patton MA. Genital tract function in men with Noonan syndrome. J Med Genet. 1994; 31: 468-472.*

Ellerimi kefenin dışında bırakın!..

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi

Büyük İskender adıyla bilinen Alexander III'ün ölmeden önce son isteği ellerinin kefenin dışında bırakılması olmuştur. Bu sözlerine vezirleri önceleri bir anlam veremez ve vasiyeti yorumlaması için MÖ 400'lerde Sinop'ta doğan ünlü düşünür Diyojen'e giderler. Vezirleri dinleyen

Diyojen: "İskender'in ne kadar büyük olduğunu bir kez daha anladım." der ve ilave eder: "… İskender şunu anlatmak istemiş; Dünyadan eli boş geldim, boş gidiyorum…"

Koca Pers imparatorluğunu yıkarak tarihteki en büyük komutanlar arasına girmiş olan bu Makedonya kralının inanılmaz bir serveti vardı. Ekonomik ve kültürel açıdan da, kurduğu imparatorlukla Cebelitarık'tan Hindistan'a uzanan ve ortak sayılabilecek bir uygarlığa dayalı yeni bir dünya yarattığı bile söylenebilir. Kısacası, Büyük İskender'in serveti de statüsü de çok büyüktü. Ama yine de ölürken ellerinin boş gittiğini düşünüyordu. Ölümünün üzerinden 2000 yıldan fazla zaman geçti. Oysa hepimiz hala para ve makam peşinde koşmaktayız. İyi de, madem eli boş gideceğiz niye maddi ve statü hırsımız devam ediyor. Hepsi boşuna mı? Boşuna mı insanlar modern köşkler ve son model arabalar almak için didiniyor, makyaj yapıyor, pırlanta takıyor? Bir gün geldiğimiz gibi terk edeceğimiz makam koltuklarına oturmak boşuna mı? Armani ya da Abercrombie elbiseler, Herrera, Aramis parfümler, Mont Blanck kalemlerin hiç mi getirisi yok? Como Villa Sarbellino'da tatil gereksiz mi? Hayır, değil. Hepsi de karşı konulmaz bir dürtüyle yapılmakta. Bu dürtünün ise tek bir nedeni var: Başarılı evlatlar yetiştirmek!..

Hepimiz bir sperm ile bir yumurtanın ölümsüz aşklarının ürünleriyiz. Her ikisi de tek hücreli canlılardır. Aslında tek hücreli yaşam günümüzden 3,5 milyar yıl önce prokaryotlarla başladı. Bunlar ilk canlılar olarak dünyamızda 1,5 milyar yıl yalnız başlarına yaşadı. Bizim de dahil olduğumuz ökaryotik, yani gerçek çekirdeğe sahip organizmalar ise bunlardan çok sonra gelişti. Dolayısıyla yeryüzünden tüm ökaryotlar silinse bile, prokaryotlar, bir zamanlar 1,5 milyar yıl boyunca yaptıkları gibi onlarsız yaşayabilirler. Oysa bunun tersi olsa, yani prokaryotlar olmasaydı, ökayotik yaşam tüm şekilleriyle kaybolurdu.

Prokaryotlar öyle güçlüdürler ki, on dördüncü yüzyılda Avrupa'da bunlardan bir bakterinin yol açtığı Kara Ölüm; hıyarcık vebası, insan nüfusunun neredeyse dörtte birini yeryüzünden silmişti (Campbell 2006). Prokaryotlar hakkında bu kadar yazmamızın nedeni, bugünkü maddi kaygılarımızın, bir şeyler elde etme hırsımızın da kaynağı olmalarıdır. Zamanla prokaryotlar çekirdeklerini zarla çevreleyip, sperm ve yumurtanın da ataları oldular. Bizler de sperm ve yumurtadan geliştiğimize göre, açgözlü egomuzun başlangıcını prokaryot bir hücrede aramak çok akılcı olurdu ve öyle de yaptık.

"Jean, tabakhanede çalışmaktadır. Şehre indiği günlerden birinde güzel bir genç kızın kokusunun büyüsüne kapılır ve onu takip eder. Bir süre sonra kıza ulaştığında kız korkar ve çığlık atar. Çevrenin onu duymasından endişelenen Jean da panik içinde onun ağzını elleriyle kapar. Ne var ki bu durum kızın boğularak ölmesine yol açar. Jean

burada kızın her yerini koklayarak güzelliğin ve ölümün kokusunu içine sindirir." Tom Tykwer'in yönettiği 2006 yapımı "Koku" filminden alınan bu sahne 18. yüzyıl Fransa'sında geçer. Filmin kahramanı Jean aslında bir efsanede adı geçen 13 ana kokunun son halkası olan "güzelliğin kokusu"nu aramaktadır; çünkü bu 13 kokunun birleşmesi mükemmeliyeti oluşturacaktı. Bizim için ilginç olan kısım, Jean'ın kokuya doğru yönelmesidir. Kız oğlanın sağ tarafından geçer. Oğlan da önce burnunu çepeçevre dolaştırarak, sonunda kokunun sağ tarafından geldiğini fark eder ve o yöne doğru ilerler. İlerlerken de sürekli olarak, kokunun yoğun olduğu tarafa doğru hareket yönünü değiştirir. İşte, Jean'ın hareket yönünü tayin etmesinde esas unsur, kokunun yoğunluğudur. Jean için bu koku, cezbedici karakterdedir. Çünkü böyle bir kokuyu ancak çok güzel biri yayabilir. Koku, güzelliğin bir işareti olmuştu. Kokudan çevreye yayılan moleküller, burun hücrelerindeki reseptörler tarafından algılanır ve beyine iletilir. Oğlanın sağ ve sol tarafındaki moleküllerin yoğunluk farkları, beyin hücrelerindeki moleküler mekanizmalarda değişik cevaplar oluşturarak, hareket sistemini yoğun tarafa doğru gitmesi için uyarır.

Aslında biz bu güzele yönelme davranışını milyarlarca yıl önce kazandık. O zamanlar dünyamıza ev sahipliği yapan prokaryot organizmalar, örneğin bakteriler, ne zaman cezbedici bir koku algılasa, derhal o tarafa doğru koşmaya başlardı. Bilirdi ki bu kokunun kaynağında enfes bir alg var. Çünkü buradaki alg bakteri için neyse, öldürdüğü kız Jean için, Angelina Jolie de bizim için O'dur. Belki bir E.coli için Angelina Jolie'nin kokusu bir şey ifade etmez ama yakınındaki bir maltoza ya da aspartata dayanamaz. Bu moleküller bakterinin membranındaki metil-alıcı kemotaksis proteinlerine (MCP'ler) bağlanarak, hücre içindeki sensör kinazları uyarır (Madigan 2010). Eğer bu sırada sensör kinazlara çok sayıda fosfor bağlanırsa, hücrenin kuyruğunu, yani flagellasını, saat yönünde döndürmeye başlar. Bu hareket ile bakteri ilerlemesini keserek, olduğu yerde taklalar atmaya başlar. Ama üzerindeki fosforları attığı zaman, kuyruk aksi yönde dönmeye başlayarak, bakterinin koşa koşa enfes besinlere gitmeye başladığı görülür. Fosforun az mı çok mu bağlanacağına karar veren ise, bakterinin membranındaki MCP'lerdir. Bunların metillenme miktarı, fosforilasyonu, dolayısıyla kokuya gidip gitmeyeceğine karar verdirir. Metillenmeyi ayarlayan ise CheR adında bir protein olup, hücrenin DNA'sı tarafından gelen emirler doğrultusunda yapılır. DNA ise bu emir kalıplarını, önceki deneyimlerinden kazanmıştır. Daha doğrusu atalarından miras aldıkları deneyimlerinden. Yani, maltoza gitmesini sağlayan genleri taşıyan ata E.coliler hayatta kalıp bu genlerini torunlarına aktarırken, nikele gidenler ortadan kalkarak soyları kurumuştu. Kısacası, maltoza gittiği zaman bakteri yaşamış, nikele doğru gittiğinde ise ölmüştü. Neticede günümüz canlıları arasında nikele gönül kaptıran tek bir E.coli göremezsiniz. Hepsi de maltoza programlanmış halde hayran hayran dolanıp dururlar. Hiç merak etmeyin, bu sürecin başlangıcından milyonlarca yıl geçmesine ve aklıyla, becerileriyle, kara kaşı, kara gözüyle Homo sülalesinin sahneye çıkmasına rağmen, değişen bir şey yok. E. coli için karşısındaki maltoz neyse, bizim için de raftaki çikolata odur. Nasıl maltoz, bakterinin membranındaki MCP'leri alev alev yakıyorsa, çikolatalar da beynimizdeki "ödül sistemi" olan nukleus akkümbens'i (NAcc) MRI altında ışıl ışıl parıldatır (Çakar 2011). MCP'lerin harekete geçirdiği kasılma-gevşeme mekanizmasıyla mikroorganizmanın maltoza koşması gibi, biz de NAcc'nin uyardığı kaslarımızla kolumuzu çikolata dolu rafa uzatırız. Biz de şimdi maltoza ve çikolataya cezbedici madde, nikele ve bozuk yumurtaya ise itici madde diyoruz. Aynen, erkekleri çeken Angelina Jolie'ye cezbedici, bir kirpiye itici dememiz gibi. Doğru ya, hangimizin atası, Marlyn Monroe dururken bir kirpiye aşık olmuştur ki, şimdi Angelina Jolie'yi beğenmeyelim?

Bakterinin hayali, maltozu alıp bölünerek sağlıklı biçimde çoğalmasını sağlamak, bizim hayalimiz ise Angelina Jolie'yi alıp, sağlıklı yavrular dünyaya getirmek. Ama herkes Angelina Jolie olamaz. İşte sırf bu nedenle Herrera parfüm üreticileri servet edindi. Çünkü Angelina Jolie'yi taklit etmek isteyenler, O'nun favorisi olan bu parfümü kullanıp, kestirme yoldan erkekleri cezbedebiliyordu!?. Benzer şekilde, Behlül'ün duvarındaki meşhur Eyfel kulesi resmi de, kendilerini Behlül havasına sokarak kadınları cezbetmek isteyen erkeklerin seçtiği kestirme yol oldu. Bunun için değil midir ki oto-show'larda arabaların üzerine manken oturturlar. Ya da Burberry marka çantaların taklitleri yok satmakta. Hepsi de, karşı cinse kendilerini cezbettirme hevesinden ortaya çıktı; ilk örneklerini prokaryotlarda gördüğümüz cezbedici olmanın avantajından faydalanmak. Oysa zavallı prokaryotlar için cezbedici maddeler, gerçekten üreme başarılarını artıran şeylerdi. Ama günümüzde geldiğimiz noktada bir Burberry mantonun içinden çıkanın üreme başarısı ne olacak, tahmin etmek bile mümkün değil! Sonuç açık; maskelerinin altında gizlenmiş erkek ve kadınlarda aylık üreme başarısı sadece %3!... Oysa hayvanlar arasında bu oran %90'larda seyreder, çünkü doğada aynanın karşısında makyaj yapan ya da dergilerden modayı takip eden tek bir kedi ya da güvercin göremezsiniz (deKruif 2003).

Pahalı hediyeler almamızın nedeni de aynı. Zamanında erkek böceklerin çiftleştikten sonra dişiye spermatophlax hediye etmesi!. Spermatophlax, bol proteinli enfes bir besindir, tıpkı çikolata gibi. Dişi bunu yemekle uğraşırken, erkeğin spermleri de içeride yayılmak için zaman bulur. Ama dişi hediyeyi beğenmezse, hemen bırakır ve erkeğin spermlerini de dışarı atar. Ya da bir başkasıyla çiftleşir. Sahte olduğunu anlayınca tek taş yüzüğü de aşığını da tersleyip, gelmesini beklediği spermleri kapıda bırakan sevgili gibi. Çünkü bu sahte tek taşın gönderdiği uyarı sinyalleri, hileyi fark eden beyin bölgesini harekete geçirir, yani insula'yı. Çünkü insula, NAcc'nin tam aksi karşı hisler üretir ve oğlanı kapıya koyar. Nasıl tek taş yüzük NAcc'yi heyecanlandırıp, Dopamin salgılatarak bizi şevke getiriyorsa, bunun sahte olduğunu anlayınca bu sefer insula harekete geçip, Dopaminin önünü keser.

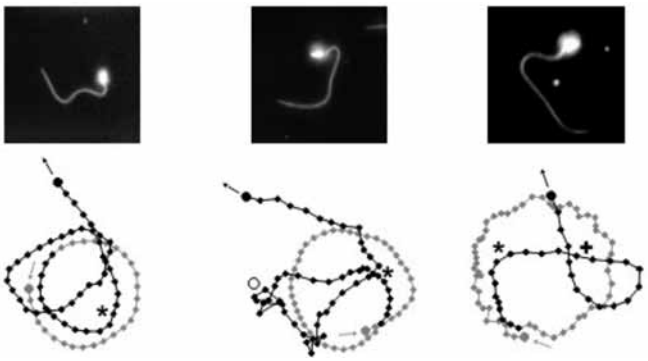
Jonah Lehrer (2009), günlük hayattaki en sıradan tercihlerimizin bile, beyin korteksindeki ciddi tartışmaların bir ürünü olduğunu ileri sürmekte. Bu fikre ise, Brian Knutson ve George Loewenstein'in (2007) son derece akılcı bir araştırmasından sonra varmıştır. Araştırıcılar bir grup üniversite öğrencisine yeteri miktarda para verip, bir marketten ürün seçmelerini ister. Önce ürünü gösterirler, arkasından da o ürünün fiyat etiketini. Tüm bunlar olurken de değişik beyin bölgelerinin faaliyetlerini kaydederler. Deneğe ürün ilk gösterildiğinde nukleus akumbensi, yani NAcc harekete geçiyordu. Ürüne duyulan arzu arttıkça, NAcc'nin aktivitesi de aşırı derecede artarak beyin Dopaminle dolmaktaydı. Ama sıra fiyat etiketine gelince, insula harekete geçmekteydi. İnsulamız bir bakıma bizi heyecanlandıran şeylerden sakınmamız yönünde iş görür. İnsulanın olumsuzluğu NAcc'nin yol açtığı olumlu hisleri aştığında, denek asla o ürünü almayı tercih etmiyordu. Fakat NAcc, insuladan daha aktif olduğunda ürüne direnmek de imkânsızlaşıyordu.

Haz ve acı arasındaki mücadele, beyindeki elektrokimyasal süreçlerle işler (Çakar 2011). Beynimizdeki 80-90 milyar nöron bilgi akışını dentritleriyle alıp, aksonlarıyla ilettikleri bir ileti sistemiyle düzenler. İki çeşit nöron vardır: 'uyarıcı' ya da 'kısıtlayıcı' etkide bulunanlar. Nöronlar arasındaki sinyaller, "geçiş" yerlerine uyarıcı nöronların etkisiyle anında ya da tam tersine kısıtlayıcı nöronların etkisiyle gecikerek ulaşır. Aralarında kurulan nihai denge ise, tek taş yüzüğe uzanma veya reddetme şeklinde gerçekleşir. Yani olay tamamen hücresel seviyede bir çekişmedir. "Yüzük" kavramının ya da "Sahte" kavramının uyardığı nöronların hangilerinin daha fazla çalıştığına göre sonuçlanır. Çalışma ise o nöronun DNA'sının ürettiği Dopamin miktarıyla ilişkilidir. Bu nöronlardan hangisi o bireye hayatta kalma avantajı vermişse, nesiller boyunca hayatta kalan da yine o nöron olmuştur. Eğer sahte yüzük ile haz duyan nöronlar tercih edilseydi, bu gün kimse gerçek de olsa pahalı bir pırlantaya yüz vermezdi. Neticede de sahte yüzük veren erkekler toplumda artacaktı. Ama sahte yüzük hediye eden erkekler, günün birinde sahte davranışlar da sergileyerek, eşini terk edebilir. Bu durumda çocuk da baba güveni ve bakımından mahrum kalacaktır. Hangi anne, çocuğunun bakımsız kalmasını ister? İşte bu nedenle, sahte değil de, gerçek yüzük hediye eden erkekler tercih edilir. Dolayısıyla da zamanla gerçek hediye veren erkekler daha sık evlenerek daha fazla çocuk dünyaya yayar. Bu çocuklar da doğal olarak, gerçek yüzük hediye etme eğilimindeki genleri taşıyacaklarından, oran her geçen nesil katlanarak artar. İşte, bu gün gerçek tek taş yüzük hediye etmek için uğraşıyorsak, bunun altında yatan

dürtü, evlat sevgisi ve sorumluluğu taşıyan erkeklerin aranmasına dayanır. Yani, dürüst davranışlar sergilememiz, hep çocuk iyiliği içindir, daha başarılı yavrular dünyaya getirmek için. Bu his, genlerimize kazınmıştır. Aksi davranışlar, toplum tarafından reddedilir.

Yukarıda, çevreden gelen sinyallerin sinir sisteminde yaptığı uyarılar neticesinde nasıl karar verdiğimizi gördük. Konu örneklerimiz makro düzeydeki canlı çok hücrelilerdi. İşin ilginç yanı, bedenlerdeki bu elektrokimyasal sürecin, temelde sperm-yumurta düzeyindeki olaylardan kaynaklandığıdır. Sperm ve yumurta birleşerek canlıyı ortaya çıkardığına göre, Angelina Jolie'ye karşı ilginin kaynağını da yine gametlerde aramak boşuna olmaz. Acaba gerçekten de, çevresel sinyallere karşı gametlerimiz benzer tepkileri vermekte mi? Bir başka deyişle, gametlerimiz de kendi Angelina Jolie'lerine karşı bir dürtü hissedebilirler mi? Bu konuyu Androloji Bülteni'nin önceki sayılarında işlemiştik (Aydos 2009). Şimdi kısa bir tekrar yapalım.

Gerçekten de spermlerimizde böyle bir fonksiyonun var olabileceği, geçmiş yıllarda akla bile gelmezdi. Ama ayağımızla üzerlerine basmamak için denizde sekerek yürüdüğümüz Deniz Kestaneleri bize bu konuda çok şey öğretti. Deniz Kestaneleri embriyo gelişimini araştıran çalışmalarda yaygın olarak kullanılan biyolojik organizmalardır. Onlarda da sperm, yüzerek yumurtaya yaklaşır. The Institute of Neurosciences and Biophysics'de (INB 2004) yapılan araştırmalar, denizkestanelerinde resact adı verilen kemotaktik özellikte bir proteinin varlığını ortaya koymuştur. Yumurtadan salgılanan bu protein, spermi kendine doğru gelmesi için uyarır. Araştırma konusu; bu cezp edişin nasıl gerçekleştiğidir. Araştırıcılar, sadece bir adet resact molekülünü, aynen tek taş pırlanta gibi düşünün, bir kafes içine yerleştirmiş ve bu kafesi de bir sperm kümesinin tam ortasına bırakmışlardır. Şimdi bu spermleri de hediye bekleyen sevgili yerine koyun. Bu sırada yapılan gözlemlerde, spermler kafesin etrafında serbestçe dolaşmaktaydılar. Tam spermlerin sakin sakin yollarına devam ettikleri esnada, yani kızın erkeğin çevresinde merakla dolaşması gibi, bir lazer ışını gönderilerek içinde resact bulunan kafes parçalanır. Aynen içinde yüzük bulunan paketin açıldığı an gibi, kafesin parçalanmasını takip eden birkaç saniye içerisinde tüm spermler, kafesten serbest kalan bu bir tek moleküle doğru adeta koşmaya başlar (Şekil 1). Hemen arkasından, spermlerin molekül etrafında yığıldıkları görülür. İlginç olanı, bu bir adet molekülün henüz biyokimyasal bir etki yapabilecek miktarda olmamasına rağmen, spermleri hareketlendirmiş olmasıdır. Eğer ne bir kimyasal ne de temasa bağlı bir etkileşim olmamışsa, nasıl oluyor da spermler bu molekülden haberdar olup, kuyruk hareketlerini artırıp, yönlerini de bu moleküle çevirip koşuşturmaya başladılar? İşte, araştırıcıların üzerinde durdukları konu buydu ve neticede molekülün atomik seviyede, bunu proton olarak tanımlamışlardır, bir etkileşimde bulunabileceği kanısına vardılar. Biraz açarsak, tek bir resact molekülü etrafa yaydığı "fotonları" ile spermleri uyarmış olabilirdi!.



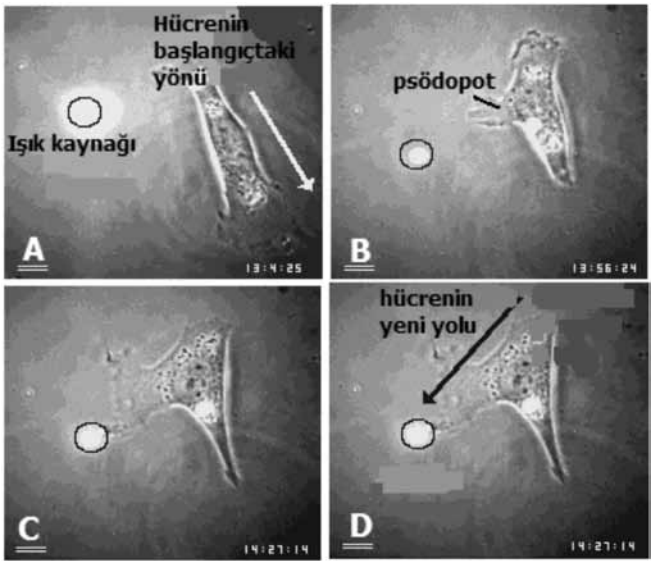
Şekil 1: Arbacia punctulata türü denizkestanesinin salgıladığı resact proteinini gören spermler, derhal normal hareketlerini terk edip, bu moleküle doğru yönelirler. Yukarıda 3 ayrı spermin hareket yolları verilmiştir. Açık renkli olan yol, resact'ı görmeden önce yaptıkları hareketi gösteriyor. Koyu renkli trase ise, molekülü görür görmez değiştirdikleri hareket yolu. Yollarını ne kadar süratle değiştirdiklerine ve uyarının kaynağına doğru hareket etmeye başladıklarına dikkat edin.

Fotonlar ile sperm uyarıldığı zaman, önce membranına bağlı olarak bulunan guanyl siklaz enzimi aktifleşir. Aktifleşen guanyl siklaz, cGMP'ı uyarır, bu da protein kinaz A ve G aracılığıyla ilgili kanallarındaki proteinlere fosforu bağlayarak, kanalları açar ve neticede hücre içine kalsiyum akışını sağlar. Bu kanallar voltaj bağımlı oldukları için, membranın içi ve dışı arasında polarizasyon artışı ile açılırlar. Yani, elektriksel bir uyarım söz konusudur. İçeri giren kalsiyum da derhal motor sistemlere bağlanarak, sperm kuyruğunun hareket etmesini gerçekleştirir.

Chicago Üniversitesi Moleküler Biyoloji Bölümü'nden Albrecht-Buehler, 1995 yılında, 22 ay süren çabaları neticesinde fare fibroblast hücrelerinin ışık karşısındaki hareketlerini incelediğinde, son derece şaşırtıcı sonuçlar elde etti. Buehler, yaklaşık 800 hücreden oluşan kümenin ortasına bir adet mikroskobik ışık kaynağı yerleştirdi. Kaynaktan, saniyede bir kez parlayacak biçimde, dalga boyu 800 ile 900 nm arasında kızılötesi ışınları çıkmaktaydı. Ortamın

ısısı ve biyokimyasal içeriği, hücreleri etkilemeyecek şekilde ayarlanmıştı. Tüm olayları videoya kaydetti. Bakın neler oldu:

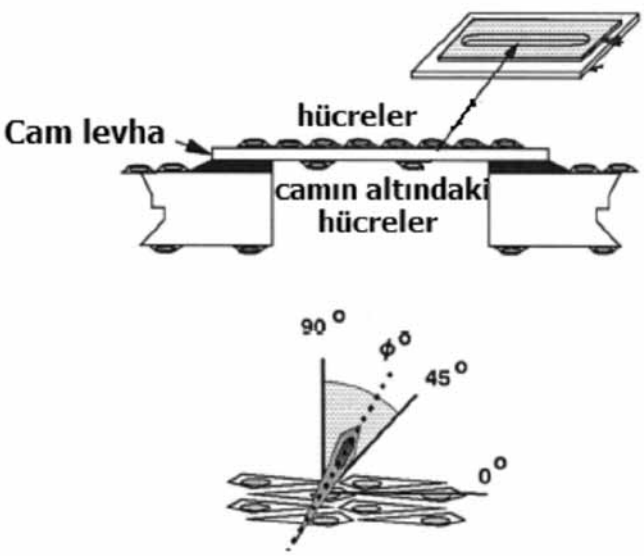
Işığın yanmasıyla birlikte hücrelerin davranışları da aniden değişmişti. Hücreler adeta ayaklanmış, yanlarından psödopotlar şeklinde kollar çıkarmaya başlamışlardı. Bu kolların yardımıyla da, büyük bir gayret içerisinde, normal istikametlerini bırakıp, ışığın geldiği yöne doğru ilerlemeye başladılar. O derece uyarılmışlardı ki, bazıları tam 180o yön bile değiştiriyorlardı (Şekil 2).



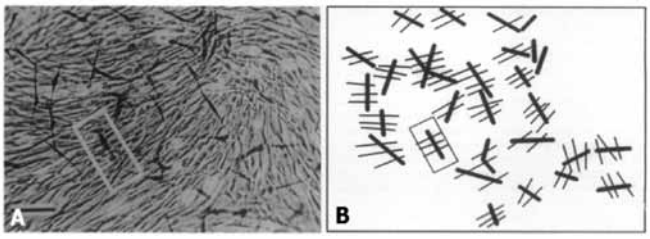
Şekil 2: A. Başlangıçta hücre, beyaz ok ile gösterilen yönde ilerlemekte. **B,C.** Işığın parlamasıyla birlikte aniden ışık yönünde yeni bir kol çıkarmakta. **D.** Hücre, bu kol yardımıyla ışığa doğru yönünü değiştirerek ilerlemeye başlar.

Normal mikroskobik gözlemlerde biz hücrelerin neden kendilerine göre bir yöne gittiklerini göremiyoruz. Bunun izahını yapmak için araştırıcılar, ışığın dalga boyunu değiştirdiler. O zaman görüldü ki, hücrelerin büyük kısmı, dalga boyu 800 ile 900 nm arasındayken ışığı fark ediyorlardı. Oysa bizim gözümüz, dalga boyu yaklaşık olarak 397 nm ile 723 nm sınırları arasında olan ışığı görür. Demek ki, diyor uzmanlar, hücreler bizim göremeyeceğimiz bir şiddetteki ışığı fark etmekteler. Daha da ilginci, bu çalışmada kullanılan kızılötesi ışınımın herhangi bir fotokimyasal etkide bulunamayacak kadar düşük enerjiye sahip olmasıydı. Bunun önemi, hücrelerin harekete geçmelerinin, moleküllerinin kimyasal bağlarında bir kırılma ya da bozulma olmaksızın gerçekleşmiş olduğudur. Yani olay, tamamen fotonun elektriksel etkisiyle gerçekleşiyordu, bir rezonanas söz konusu değildi. Aynen bitkilerde klorofilin ışığı soğurması gibi. Diğer yandan, eğer hücrelerin arasına metal bir levha konursa hücreler birbirini fark edememekte, ama cam konulduğunda fark edebilmektelerdi (Albrect-Buehler 1992). Aynen bizim pencereden baktığımızda bahçeyi gördüğümüz, ama çelik dolabın içindeki eşyaları görememememiz gibi. Demek ki hücreler arasındaki iletişim tamamen elektromanyetik bir olayla gerçekleşmekte. İçinde yaşadığımız evrenimizde elektromanyetik dalgaların kuvvet taşıyıcı parçacıkları foton olduğuna göre, bu iletişimi sağlayan ışık olmalı. Kısacası, hücre ışığı görmüştü!..

İyi de, bu çalışmada suni ışık kaynağı kullanılmış. Oysa hücreler in vivo şartlarda da kendi aralarında haberleşmekteler, yani birbirlerini görebilmekteler. Görme işlevi ışığın tanınmasıyla olduğuna göre, doğal ortamlarında hücreler



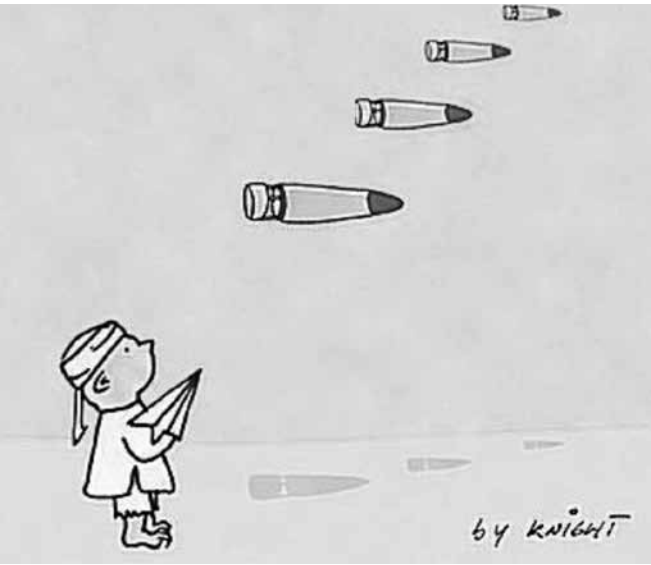
Şekil 3: Bir cam levhanın üzerine ve altına fibroblastlar yayılırsa, 7 saat sonra alt yüzeydeki hücreler, değişik açılarda kendilerini yönlendirirler. Deneyin sonucu Şekil 4'de verilmiştir.



Şekil 4: Koyu renkli çizgiler fibroblast hücrelerini göstermekte. A'da, cam levhanın alt yüzeyindeki canlı hücreler görülmekte. 7. saatin sonunda bu hücreler, camın üst yüzeyindeki (B) immotil hücrelerin doğrultuları ile aynı uzantıda, dönerek pozisyonlarını ayarlamışlar. Bunlardan bir tanesi çerçeve içine alınarak gösterilmiştir. Alt yüzeydeki bu hücre, üst yüzeydeki hücreyi görerek, doğrultusunu onunla aynı paralelliğe gelecek şekilde yönlendirmiş durumda. Burada hücreler arası biyofoton haberleşmesi söz konusu olabilir..

ışık mı yaymaktalar? Evet, gerçekten de, canlı her hücre, içindeki organellerinin metabolik faaliyetleri sonucu açığa çıkan kızılötesi ışığın dalga boyuna yakın bir ışıma yapar, yani foton yayar (Şekil 3, 4). Özellikle lizozimler, böyle elektromanyetik dalga yayan en bilindik hücre organelidir. Bunların dışında mitokondriler ve peroksizomlar da benzer ışımayı yaparlar (Albrect-Buehler 2005).

Demek ki, tek tek hücreler ve bu arada spermlerimiz de dış sinyalleri tanımakta ve buna uygun davranışlar sergilemekte. E. coli membranındaki MCP'ler ya da beynimizdeki NAcc, insula veya sperm membranındaki cGMP yolağı. Hepsi de aynı mekanizmayla dış sinyalleri alıp, işler ve harekete dönüştürür. Hepsi de yaşamsal öneme sahip objeleri "cazip" bulup, onlara yönelir. Yine hepsi de bu sayede hayatta kalır ve bu davranışları taşıyan genlerini yavrularına taşır. Tersten söylersek, yavrularına sağlıklı genetik miras bırakabilen hücreler hayatta kalıp, yaygınlaşırlar. Kısacası, tek hücreli prokaryottan sperme, spermden insana, her ne yapıyorlarsa şaşmaz biçimde genetik miraslarının başarısı için yapmaktalar. Yeter ki "canımız yavrularımız" değişen çevreyle daha uyum içinde kalsın ve daha rahat etsinler diye. Her şey, tek taş yüzük de, makam hırsı da, Burberry elbise de, Como'daki Villa Sarbellino da, hepsi onlar için, sevgili yavrularımız için. Bunu kendi irademizle değil, doğanın dayatmasıyla yapıyoruz. Hiç endişe etmeyelim, biz ne kadar çevreyi kirletsek, ilişkilerimizi ne kadar yozlaştırsak da, doğa daima çocuklarımızın yanında olacaktır. Keşke dünyamızı biz erişkinler değil de, çocuklarımız yönetse! Çünkü onlar henüz yozlaşmamış hislere sahip saf doğa ürünleridir. Yeter ki bunun farkında olalım, sadece farkında olalım, yeter...



Basılı Kaynaklar:

1. *Campbell N, Reece J. Biyoloji. Çeviri. Palme Yayıncılık, Ankara, 2006.*
2. *de Kruif A. [Fertility and sterility in domestic animals]. Verh K Acad Geneeskd Belg. 65: 189, 2003.*
3. *Gegenfurtner KR. Beyin ve Algılama. İnkılap. İstanbul, 2005.*
4. *Madigan MT, Martinko JM. Brock Mikroorganizmaların Biyolojisi. Çeviri (Çökmüş C, ed.) Palme Yayıncılık, Ankara, 2010.*
5. *Brian K. Neuron. 53; 147, 2007.*
6. *Lehrer J. Karar Anı. Boğaziçi Üniversitesi Yayınları. İstanbul, 2009.*
7. *Çakar T. Beyindeki Trafik ışıkları. Bilim ve Teknik. 525, 2011.*
8. *Aydos K. Spermin Gözü. Androloji Bülteni. 36; 2009.*
9. *Albrect-Buehler G. Changes of cell behavior by near-infrared signals. Cell Motil Cytoskeleton. 1995;32(4):299-304.*
10. *Albrect-Buehler G. Rudimentary form of cellular "vision". Proc Natl Acad Sci U S A. 1; 89 (17): 8288–8292, 1992.*
11. *Albrect-Buehler G. A long-range attraction between aggregating 3T3 cells mediated by near-infrared light scattering. PNAS, 102 (14), 1050-5, 2005.*
12. *Alliegro MC, Alliegro MA, Palazzo RE. Centrosome-associated RNA in surf clam oocytes PNAS 103: 9034, 2006.*

Elektronik Kaynaklar:

1. *www.tarihnotlari.com/*
2. *www.romandunyasi.com/*
3. *www.belgeselizleyelim.com/tag/buyuk-iskender-biyografi*
4. *www.kulturmafyasi.com/2011/06/20/marilyn-monroe-ve-bilinmeyen-hayati/*
5. *http://en.wikipedia.org/wiki/Spermatophore*
6. *http://en.wikipedia.org/wiki/Spermatophylax*
7. *www.bio.ilstu.edu/sakaluk/PDF%20reprints/Sakaluk%20and%20Eggert%20Evolution%201996.pdf*
8. *www.cartoonstock.com/directory/w/war_children.asp*

Bir hasta popülasyonunda oksidatif stres, DNA hasarı ve sperm canlılığı arasındaki ilişkinin analizi: Diagnostik kriterin geliştirilmesi

Aitken RJ, De Iuliis GN, Finnie JM, Hedges A, and McLachlan RI
Human Reproduction, Vol.25, No.10 pp. 2415–2426, 2010

İnsan spermatazoasındaki DNA hasarı, reprodüktif yeterlilik ve gelecek neslin iyilik ve sağlığını etkileyen birtakım klinik sonuçlarla ilgilidir. Bu hasarın etyolojisi, biyokimyasal doğası ve sağaltım stratejileri hala çözülmeyi beklemektedir. Sperm mitokondrisi tarafından üretilen ROS (Reaktif oksijen ürünleri), gametin limitli endojen antioksidan savunmasından fazla olduğu zaman oksidatif hasar kaçınılmazdır. ROS (Reaktif oksijen ürünleri) aynı zamanda hareket ve fertilizasyon kapasitesini de azaltır. Bu bağlantılar anlaşıldığından beri antioksidanların klinik pratikte kullanımları artmıştır. Üstelik birçok çalışma erkek infertilitesinde antioksidanların tedavi edici değeri olduğunu belirtmiştir. Hasta popülasyonunda DNA hasarının prevelans datasını ve bu kriteri diagnostik amaç için kullanmak için eşik değerleri belirlemeyi hedefledik.

Elli fertil hasta eş zamanlı DNA fragmantasyonu (modifiye edilmiş TUNEL deneyi), DNA baz addüksiyon oluşumu ve hücre canlılığı ile değerlendirilen en yeni metotlarla muayene edilmiş ve bir gönüllü grupla karşılaştırılmıştır. ROC grafik analizi, bu bilginin dağılım sıklığını incelemek ve anormal derecede yüksek DNA hasarı gösteren hastaların optimize edilmiş sınır değerlerini belirlemek için kullanılmıştır. Çeşitli kliniklerden 50 fertil hasta ve 36 gönüllü kontrol grubu randomize seçildi. Bu iki grubun konvansiyonel semen analizleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. Örneğin oligozoospermi, fertil grubun %17'sinde, gönüllü grubun %12'sinde varken, astenozoospermi fertil grupta (%20) gönüllü gruptan (%9) daha fazlaydı. Bir ek analiz olarak altı donörden oluşan bir grup Puresperm fraksiyonunu incelemek üzere kullanıldı. En az 48 saatlik cinsel perhiz sonrası örnekler mastürbasyon yöntemi ile toplandı ve laboratuvara bir saat içinde ulaştırıldı. Motilite 200 hücrede gözlenen flajella hareketi olarak tanımlandı. Canlılık için eozin dışlama testi kullanıldı. DNA fragmantasyonu ve canlılığı Mitchell ve ark.'ının tarif ettiği yeni metod ile değerlendirildi. Bu işlemler; spermlerin inkübasyonunu, yıkanmasını ve fikse edilmesini içeriyordu. DNA fragmantasyonu, yeşil floresan yayan hücrelerin yüzdesi; hücre canlılığı ise kırmızı floresan yayan hücrelerin yüzdesi kaydedilerek belirlendi. 80 HdG formasyonu veya TUNEL pozitifliğinin farklı hastalar için belirleyici kriter olmasıyla ilgili önemleri ROC eğrisi altındaki alan hesaplanarak saptandı.80 HdG oluşumunun ve DNA fragmantasyonunun birbiriyle sıkı ilişki içinde olduğu ve hücre ölümü ile çok yakın ilişkide oldukları belirlendi. Percoll santrifüjünün sperm kalitesini iyileştirdiği fakat beklenmedik biçimde canlı hücrelerde 80HdG formasyonunu ve sperm ayrışmasını Puresperm içeriğini nedeniyle artırdığı gözlendi. Tahmin edildiği gibi Percoll santrifüjü hareketli ve canlı hücrelerin yüzdesini iyileştirdi öteyandan anfraksiyone ve Percoll hazırlıklı örneklerde canlılık ve hareketlilik koreleydi. Fertil ve kontrol grupları için kaydedilen TUNEL sinyallerinin karşılaştırılması anfraksiyone ve Percoll hazırlıklı örnekler arasında önemli fark ortaya koydu.

Eğer 80 HdG veya TUNEL sonuçları terapötik müdahele için diagnostik kriter olarak kullanılacaksa iki temel soru cevaplanmalıdır: Ölçümler randomize ya da Percoll hazırlıklı örnekler üzerinde mi yapılmalıdır? Seçim için hangi eşik değerleri kullanılmalıdır? Bu bilgiden anlaşılmaktadır ki, fertil ve kontroller arasındaki en tanısal ayrım sadece canlı olanlar değil aynı zamanda 80 HdG formasyonu, DNA fragmantasyonu ve hücre ölümünü içeren bir süreçte tüm sperm popülasyonu kaydedilerek gerçekleştirilir.

Bu çalışmada üretilen data, spermatazoasında DNA fragmantasyonu olan hasta popülasyonunu belirleme ve bu durumun oksidatif stresle ilişkisini ortaya koymuştur. ICSI için sperm seçimi konvansiyonel olarak hareketli, normal morfolojili spermatazoanın tanımlanmasına odaklanmaktadır (Van Steirteghem ve ark. 1998; Nadalini ve ark. 2009). Eğer bu sonuçlar doğruysa ve oksidatif stres DNA hasarının merkezindeyse antioksidan tedavi bu problemin çözümünde mantıklı bir metod olacaktır. E vitaminin testi-

küler fonksiyon için esansiyel olduğunun gösterildiği 1930'lardan beri bu fikir önem kazanmıştır.

Spermatazoadaki DNA hasarı reprodüktif etkiyi ve sonraki nesillerde devam eden birçok klinik sonucu beraberinde getirmektedir. Bu hasarın etyolojisi ve çözümü hala netlik kazanmamakla beraber bu konuda yürütülmekte olan çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada yeni yöntemler kullanılarak DNA fragmantasyonu, 80 HdG oluşumu ve hücre canlılığı fertil ne kontrol olmak üzere iki grupta incelenmiş ve ROC eğri analizi kullanılarak dağılım aralıkları saptanmıştır. Sonuç olarak 80HdG formasyonu ve DNA fragmantasyonunun iki grupta da farklı olduğu ve hücre ölümü ile bağlantılı olduğu saptandı. Oksidatif DNA hasarının fizyopatolojisinin ve etyolojisinin daha iyi anlaşılması ve tedavisi için geliştirilecek yeni yöntemler bu patolojinin klinik yönetimi için umut vericidir.

Çeviri:
Dr. Fuat Kızılay, Prof. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Obez fertil ve infertil erkeklerdeki hormonal profil ve semen parametreleri

Hofny E.R.M., Ali M.E., Abdel-Hafez H.Z., Kamal E.E., Mohamed E.E., Abd El-Azeem H.G., Mostafa T.
Fertil Steril 2010;94:581–4

Obez fertil ve infertil oligozoospemik erkeklerdeki semen parametreleri gonadotropik seks hormonları ile kandaki leptin seviyelerindeki değişikliklerinin incelendiği prospektif çalışmada 42 obez fertil kontrol ve 80 obez vakanın (vücut kütle indeksi [BMI] >30), semen analizi, serum FSH, LH, T, E2, PRL ve leptin değerleri karşılaştırılmış.

Literatürde hastaların BMI, serum FSH, LH, E2, PRL ve leptin seviyelerinin obez fertil erkeklere göre önemli oranda arttığı görülmektedir. BMI seviyesindeki artışın anormal sperm morfolojisini artırdığı, serum LH ve leptin seviyelerinde de artış neden olduğu görülürken sperm konsantrasyonu, sperm motilitesi ve serum T değerlerinde düşüşe neden olduğu bildirilmektedir. Çalışmanın tartıştığı konular arasında özellikle; Serum leptin seviyeleri ile obezite ve erkek infertilitesi arasında ilişki bulunmaktadır.

Hızla artmakta olan obezite sorunu beraberinde fertilite problemini de getirmektedir. Obezite androjen ve seks hormon-binding globulin (SHBG) seviyelerinde eksikliğe neden olmaktadır. Yükselen E2 seviyesi ve düşük inhibin B obezitenin derecesi ile ilişkilidir. Obezitenin Leydig ve Sertoli hücrelerinin fonksiyonunu bozarak, sperm maturasyonu üzerinde etkili olan GnRH-LH / FSH seviyelerini etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu hormon profilinin endokrin disregülasyona neden olarak semen parametrelerinin değişime neden olabileceği bilinmektedir.

Leptin, enerji homeostasisi ve nöroendokrin fonksiyonda anahtar hormon rolü oynar. Beyaz yağ dokusundaki Ob geni tarafından üretilen Leptinin kandaki düzeyi ile alınan ve harcanan enerji düzeyleri arasında ilişki bulunmaktadır. İnsan spermatozoasının leptin sekresyonu yapması, spermatozoada ve seminal plazmada leptin reseptörlerinin bulunması, üremeye yardımcı biyolojide yeni bir araştırma konusu açmıştır.

Jensen ve ark. aşırı kilolu erkekler ile (24.4%'ünün total sperm sayısı <20 milyon/ mL), normal kilolu erkekleri, (21.7%'ünün total sperm sayısı <20 milyon/ mL) kıyasladılar. Aşırı kilolu erkeklerde azalan inhibin B, SHBG, T düzeyleri ile artan E2 düzeyleri karşılaştırıldı. Tena-Sempere ve ark. leptinin fertilitedeki etkisini intraselüler metabolizma ya da hipotalamik alandaki metabolik artıklar üzerinde açıklamaya çalışmıştır. Soyupek ve ark. ise leptinin etkisini gonadal fonksiyonda iki şekilde açıkladı; direkt olarak perifer dokudaki membran reseptörleri ile indirekt olarak merkezi nöroendokrin sistem ile olmaktadır.

Azoospermi, genital bölge enfeksiyonu, varikosel geçirmiş, kronik hastalığı olanların çalışma dışı bırakıldığı vakalarda semen analizleri 2 kere incelenmiş. World Health Organization (WHO) kriterlerine göre 4 günlük bir cinsel perhiz sonrasında.Serum LH, FSH, PRL düzeyleri ELISA metoduyla incelenip, serum total T ve E2 düzeyleri ile leptin düzeylerine bakılmış.

BMI ve serum leptin seviyeleri obez infertil erkeklerde önemli ölçüde yüksek çıkmaktadır. BMI ile anormal sperm morfolojisi, LH, serum leptin, arasında doğru bir orantı görülürken; BMI ile sperm konsantrasyonu, sperm motilitesi, serum T arasında ters bir orantı tespit edilmektedir. Hasta yaşı, serum FSH ve E2 düzeyleri arasında önemli olmayan bir ilişki de görülmektedir. Serum leptin düzeyi ile hasta yaşı, anormal sperm morfolojisi, BMI, serum FSH, LH, PRL düzeyleri arasında önemli bir pozitif birliktelik görülürken; serum leptin düzeyi ile sperm konsantrasyonu, sperm motilitesi, serum T arasında negatif bir ilişki görülmektedir. Serum E2 düzeyi ise önemli olmayan bir ilişki göstermektedir.

Sonuç olarak erkek obezitesinin semen parametrelerini leptin aracılığı ile etkilediği söylenebilir. Yapılacak başka çalışmalar ile bu ilişki daha iyi açıklanabilecektir.

Çeviri:
Emb. Elif Yılmaz
Ferticenter İstanbul Tüp Bebek Merkezi

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı", "Erkek İnfertiltesi" ve "Erkek Genital Sistemi Sorunları" ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 01.05.2011-31.08.2011 tarihleri arasında Pub-Med ve Ulakbim veri tabanı temel alınarak hazırlanmıştır. Bu listede yayını olmayan ve bu tarihten sonra uluslararası dergilerde yayını basılan araştırmacıların Türk Androloji Derneği sekreterliğine yayın künyelerini iletmeleri rica olunur.

1. Akcay AB, Inci M, Bilen P, Acele A, Sen N, Yalcin F. Assessment of the relationship between coronary artery ectasia and erectile function score. Int J Impot Res 2011 May;23(3):128-33.
2. Akin H, Onay H, Turker E, Ozkinay F. Primary male infertility in Izmir/Turkey: a cytogenetic and molecular study of 187 infertile Turkish patients. J Assist Reprod Genet 2011 May;28(5):419-23.
3. Aktas C, Kanter M, Erboga M, Ozturk S.Anti-apoptotic effects of curcumin on cadmium-induced apoptosis in rat testes. Toxicol Ind Health 2011 Jun 1. [Epub ahead of print]
4. Alarslan D, Sarandol A, Cengiz C, Develioglu OH. Androgens and sexual dysfunction in naturally and surgically menopausal women. J Obstet Gynaecol Res 2011 Aug;37(8):1027-34.
5. Aldemir M, Okulu E, Neşelioğlu S, Erel O, Ener K, Kayıgil O. Evaluation of serum oxidative and antioxidative status in patients with erectile dysfunction. Andrologia 2011 Jun 30. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01174.x. [Epub ahead of print]
6. Atis G, Dalkilinc A, Altuntas Y, Atis A, Gurbuz C, Ofluoglu Y, Cil E, Caskurlu T. Hyperthyroidism: a risk factor for female sexual dysfunction. J Sex Med 2011 Aug;8(8):2327-33.
7. Bal S, Bal K, Turan Y, Deniz G, Gürgan A, Berkit IK, Sendur OF. Sexual functions in ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 2011 Jul;31(7):889-94.
8. Berker B, Kahraman K, Taskin S, Sukur YE, Sonmezer M, Atabekoglu CS. Recombinant FSH versus clomiphene citrate for ovarian stimulation in couples with unexplained infertility and male subfertility undergoing intrauterine insemination: a randomized trial. Arch Gynecol Obstet 2011 Jul 20. [Epub ahead of print]
9. Bestepe E, Cabalar M, Kucukgoncu S, Calıkusu C, Ornek F, Yayla V, Erkoc S. Sexual dysfunction in women with migraine versus tension-type headaches: a comparative study. Int J Impot Res 2011 May;23(3):122-7.
10. Bucak MN, Başpınar N, Tuncer PB, Coyan K, Sarıözkan S, Akalın PP, Büyükleblebici S, Küçükgünay S. Effects of curcumin and dithioerythritol on frozen-thawed bovine semen. Andrologia 2011 Jul 6. doi: 10.1111/j.1439-0272.2010.01146.x. [Epub ahead of print]
11. Cantasdemir M, Gulsen F, Solak S, Numan F. Posttraumatic high-flow priapism in children treated with autologous blood clot embolization: long-term results and review of the literature. Pediatr Radiol 2011 May;41(5):627-32.
12. Ciftci H, Savas M, Gulum M, Yeni E, Verit A, Topal U. Evaluation of sexual function in men with orchialgia. Arch Sex Behav 2011 Jun;40(3):631-4.
13. Ciftci O, Beytur A, Cakir O, Gurbuz N, Vardi N. Comparison of Reproductive Toxicity Caused by Cisplatin and Novel Platinum-N-Heterocyclic Carbene Complex in Male Rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2011 May 31. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00737.x. [Epub ahead of print]
14. Erkekoglu P, Zeybek ND, Giray B, Asan E, Arnaud J, Hincal F. Reproductive toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in selenium-supplemented and selenium-deficient rats. Drug Chem Toxicol. 2011 Jun 30. [Epub ahead of print]
15. Evliyaoğlu Y, Yelsel K, Kobaner M, Alma E, Saygılı M. Efficacy and tolerability of tadalafil for treatment of erectile dysfunction in men taking serotonin reuptake inhibitors. Urology 2011 May;77(5):1137-41.
16. Gulum M, Yeni E, Kocyigit A, Taskin A, Savas M, Ciftci H, Altunkol A. Sperm DNA damage and seminal oxidative status after shock-wave lithotripsy for distal ureteral stones. Fertil Steril 2011 Aug 25. [Epub ahead of print]
17. Hiz O, Ediz L, Gülcü E, Tekeoglu I. Effects of Behçet's disease on sexual function and psychological status of male patients. J Sex Med 2011 May;8(5):1426-33.
18. Ismailogullari S, Korkmaz C, Peker Y, Bayram F, Karaca Z, Aksu M. Impact of long-term gonadotropin replacement treatment on sleep in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J Sex Med 2011 Jul;8(7):2090-7.
19. Iyigun E, Ayhan H, Tastan S. Perceptions and experiences after radical prostatectomy in Turkish men: a descriptive qualitative study. Appl Nurs Res 2011 May;24(2):101-9.
20. Kayıgil O, Okulu E, Aldemir M, Onen E. Penile revascularization in vasculogenic erectile dysfunction (ED): long-term follow-up. BJU Int 2011 Jun 28. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10293.x. [Epub ahead of print]
21. Kilciler G, Sancaktutar AA, Avcı A, Kilciler M, Kaya E, Dayanc M. Chronic constipation: facilitator factor for development of varicocele. World J Gastroenterol 2011 Jun 7;17(21):2641-5.
22. Kozacioglu Z, Degirmenci T, Arslan M, Yuksel MB, Gunlusoy B, Minareci S. Long-Term Significance of the Number of Hours until Surgical Repair of Penile Fractures. Urol Int 2011;87(1):75-9.
23. Köse E, Sarsılmaz M, Taş U, Kavaklı A, Türk G, Ozlem Dabak D, Sapmaz H, Ogetürk M. Rose oil inhalation protects against formaldehyde-induced testicular damage in rats. Andrologia 2011 Jul 12. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01187.x. [Epub ahead of print]
24. Köse E, Sarsilmaz M, Meydan S, Sönmez M, Kuş I, Kavakli A. The effect of lavender oil on serum testosterone levels and epididymal sperm characteristics of formaldehyde treated male rats. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011 May;15(5):538-42.
25. Kurdoglu Z, Usul Soyoral Y, Tasdemir M, Kurdoglu M. Evaluation of the relationship between endogenous gonadotropins and female sexual function and psychological status in predialysis and hemodialysis patients. Gynecol Endocrinol 2011 Aug 9. [Epub ahead of print]
26. Ozbek O, Pişkin M, Koç O, Kadiyoran C, Ozbek S, Odev K. Radiologic findings of a traumatic urethral diverticulum with stones in an infertile male patient. Diagn Interv Radiol 2011 Jun;17(2):158-9.
27. Ozdemir E, Keleştemur N, Kaplan M. Trichomonas vaginalis as a rare cause of male factor infertility at a hospital in East Anatolia. Andrologia 2011 Aug;43(4):283-5.
28. Ozturk U, Ozdemir E, Buyukkagnici U, Dede O, Sucak A, Celen S, Imamoglu MA. Effect of spermatic vein ligation on seminal total antioxidant capacity in terms of varicocele grading. Andrologia 2011 May 19. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01164.x. [Epub ahead of print]
29. Ozturk U, Ozdemir E, Dede O, Sagnak L, Goktug HN, Gurbuz OA, Cagatay M, İmamoglu MA. Assessment of anti-sperm antibodies in couples after testicular sperm extraction. Clin Invest Med 2011 Jun 1;34(3):E179-83.
30. Seyrek M, Irkilata HC, Vural IM, Yildirim I, Basal S, Yildiz O, Dayanc M. Testosterone relaxes human internal spermatic vein through potassium channel opening action. Urology 2011 Jul;78(1):233.e1-5.
31. Simsek A, Ozbek E, Ilbey YO, Cekmen M, Somay A, Tasci AI. Potential role of p38-mitogene-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B expression in testicular dysfunction associated with varicocele: an experimental study. Andrologia 2011 Jun 15. doi: 10.1111/j.1439-0272.2010.01145.x. [Epub ahead of print]
32. 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 2011 Jun;43(2):309-14.
33. Söylemez H, Kiliç S, Atar M, Penbegül N, Sancaktutar AA, Bozkurt Y. Effects of micronised purified flavonoid fraction on pain, semen analysis and scrotal color Doppler parameters in patients with painful varicocele; results of a randomized placebo-controlled study. Int Urol Nephrol 2011 Jul 30. [Epub ahead of print]
34. Sunay D, Sunay M, Aydoğmuş Y, Bağbancı S, Arslan H, Karabulut A, Emir L. Acupuncture versus paroxetine for the treatment of premature ejaculation: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Eur Urol 2011 May;59(5):765-71.
35. Tarhan F, Faydacı G, Gül AE, Kuyumcuoğlu U, Eryıldırım B. Oxytocin Immunoreactivity in the Corpus Cavernosum of Patients with Erectile Dysfunction. Urol Int 2011 Aug 11. [Epub ahead of print]
36. Teke T, Maden E, Korkmaz C, Metineren R, Uzun K. Unexplained acute respiratory distress syndrome after varicocele surgery; report of a case. Tuberk Toraks 2011 Jun;59(2):184-7.
37. Tuncer PB, Sarıözkan S, Bucak MN, Ulutaş PA, Akalın PP, Büyükleblebici S, Canturk F. Effect of glutamine and sugars after bull spermatozoa cryopreservation. Theriogenology 2011 May;75(8):1459-65.
38. Vicdan K, Akarsu C, Vicdan A, Sözen E, Buluç B, Biberoğlu K, Ozoğul C. Birth of a healthy boy using fresh testicular sperm in a patient with Klinefelter syndrome combined with Kartagener syndrome. Fertil Steril 2011 Sep;96(3):577-9.
39. Vural A, Agacdiken A, Celikyurt U, Culha M, Kahraman G, Kozdag G, Ural D. Effect of cardiac resynchronization therapy on libido and erectile dysfunction. Clin Cardiol 2011 Jul;34(7):437-41.
40. Yamaner F, Atmaca H, Bayraktaroglu T, Aydin M, Aydemir S. Gonadal function in male mountain bikers. J Strength Cond Res 2011 Aug;25(8):2311-5.
41. Yıldırım E, Erol K. The effects of testosterone on isolated sheep coronary artery. Anadolu Kardiyol Derg 2011 Jun;11(4):343-50.
42. Yilmaz MI, Sonmez A, Qureshi AR, Saglam M, Stenvinkel P, Yaman H, Eyileten T, Caglar K, Oguz Y, Taslipinar A, Vural A, Gok M, Unal HU, Yenicesu M, Carrero JJ. Endogenous testosterone, endothelial dysfunction, and cardiovascular events in men with nondialysis chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2011 Jul;6(7):1617-25.
43. Yilmaz O, Yilmaz S, Kisacik B, Aydogdu M, Bozkurt Y, Erdem H, Pay S, Saglam M, Dinc A. Varicocele and epididymitis in behcet disease. J Ultrasound Med 2011 Jul;30(7):909-13.

1-4 Eylül 2011, Pusan, Kore	6th Biennial Meeting of the Asia Pacific Society for the Study of Aging Male (APSSAM)	www.apssam2011.org/
2-4 Eylül 2011, St. Petersburg, Rusya	9th Meeting of the EAU Section of Andrological Urology (ESAU)	www.uroweb.org
7-8 Eylül 2011, St. Petersburg, Rusya	The management of infertility -training workshop for junior doctors, paramedical and embryologists	Prof. Adam Balen The Leeds Centre for Reproductive Medicine Professor of Reproductive Medicine and Surgery Leeds Teaching Hospitals, Seacroft Hospital Leeds LS14 6UH, United Kingdom Tel: +44 113 206 3114 Fax: +44 113 206 3120 E-mail: adam.balen@leedsth.nhs.uk
8-11 Eylül 2011, Buenos Aires, Arjantin	11th Congress of the Latin American Society for Sexual Medicine (SLAMS)	www.slams2011.org
9 Eylül 2011, Bükreş, Romanya	Basic genetics for ART practitioners	Prof. Dr. Denisa Protopopescu Clinica Genesys, Baneasa Business & Technology Park 505, Bucuresti - Ploiesti 42-44, 7000 Bucharest, Romania Tel +40 740028219 Fax +40 213610475 E-mail protopopescudm@yahoo.comi
14-17 Eylül 2011, Hamburg, Almanya	63rd Annual Meeting of the German Society of Urology (DGU)	www.dgu-kongress.de/index.php?id=571
15-17 Eylül 2011, İnnsbruck, Avusturya	9th World Congress on Urological Research - Joint meeting of the European Section of Urological Research (ESUR) and the American Society for Basic Urological Research (SBUR)	esur-sbur.uroweb.org
22-23 Eylül 2011, Sevilla, İspanya	The whole man	ESHRE Central Office Meerstraat 60, 1852 Grimbergen, Belgium Tel: +32 (0)2 269 09 69 Fax: +32 (0)2 269 56 00 E-mail: info@eshre.eu Website: www.eshre.eu
2-5 Ekim 2011, Viyana, Avusturya	8th World Congress on Men's Health 2011	www.ismh.org/en/mens-health-world-congress.
6-8 Ekim 2011, Tübingen, Almanya	1st Joint Meeting of the EAU Section of European Society of Female and Functional Urology (ESFFU) and the EAU Section of Genito-Urinary Surgeons (ESGURS)	www.esffu-esgurs.org
13-15 Ekim 2011, Abu-Dhabi, BAE	1st International ABU DHABI Prostate Conference - Management of Prostatitis, BPH and Prostate Cancer	www.skmc.ae/en-us/PressRoom/Events/Pages...
14-15 Ekim 2011, Üsküp, Makedonya	EAU 7th South Eastern European Meeting	www.seem.uroweb.org
15-19 Ekim 2011, Orlanda, ABD	67th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM)	www.asrm.org
16-20 Ekim 2011, Berlin, Almanya	31st Congress of the Societe' Internationale de Urologie (SIU)	www.siucongress.org
26-28 Ekim 2011, Vina del Mar, Şili	2nd Congress of the World Association of Medical Sexology (WAMS)	www.congresodesexologia.com
28-29 Ekim 2011, Timoşvar, Romanya	EAU 11th Central European Meeting	www.cem.uroweb.org
10-12 Kasım 2011, St. Petersburg, Rusya	9th Meeting of the EAU Section of Andrological Urology (ESAU)	umanskaya@abvexpo.ru
10-13 Kasım 2011, Las Vegas, ABD	Fall Meeting of the Sexual Medicine Society of North America (SMSNA)	www.smsna.org
17-20 Kasım 2011, Kaohsiung, Taiwan	13th Biennial Meeting of the Asia Pacific Society for Sexual Medicine (APSSM)	www.apssm2011.com
1-4 Aralık 2011, Milano, İtalya	14th Congress of European Society of Sexual Medicine	www.essm.org
4-8 Şubat 2012, Davos, İsviçre	European Urology Forum 2012	www.uroweb.org
19-22 Şubat 2012, Kudüs, İsrail	2012 ISSWSH Annual Meeting	www.isswh.org
24-28 Şubat 2012, Paris, Fransa	27th Annual EAU Congress	www.eauparis2012.org
21-24 Mart 2012, Tuscon, ABD	37th Annual Conference of the American Society of Andrology	www.andrologysociety.org
28-31 Mart 2012, Atina, Yunanistan	9th European Congress on Menopause and Andropause	www2.kenes.com/emas/pages/home.aspx
20-21 Nisan 2012, Bükreş, Romanya	7. Avrasya Androloji Zirvesi	www.androloji.org.tr
2-6 Mayıs 2012, Girne, KKTC	22. Ulusal Türk Üroloji Kongresi	www.uroturk.org.tr
17-19 Mayıs 2012, Stresa (Lago Maggiore), İtalya	18th Congresso SIEUN - Società Italiana di Ecografia Urologica Andrologica Nefrologica	www.theoffice.it/SIEUN2012
19-24 Mayıs 2012, Atlanta, ABD	Annual Meeting of the American Urological Association	www.auanet.org

İnsan fetal testis dokusunun ksenograftlanması: Fetal testis gelişimi ve germ hücre farklılaşması çalışmalarına yeni bir yaklaşım

Mitchell RT, Saunders PTK, Childs AJ, Cassidy-Kojima C, Anderson RA, Wallace WHB, Kelnar CJH, Sharpe RM.
Human Reproduction, 2010;25: 2405–2414.

Seksüel gelişim bozuklukları, normal gonadal gelişim bozuklukları veya subnormal androjen üretimi/etkisinden kaynaklanabilir. Böyle bozukluklar, erken ergenlik döneminde testiküler germ hücre tümörlerine (TGCT) predispozisyon oluşturabilir. TGCT, testiküler disgenez sendromunun (TDS) en ciddi sonucu olabilir. TDS ise inmemiş testis, hipospadias ve düşük sperm sayısından sorumludur. Tüm bu bozuklukların fetal testisin yetersiz gelişiminden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Normal ve yetersiz testis gelişimi hakkındaki çalışmalar, DSD ve TDS'li hastalarda yalnız retrospektif çalışmaların mümkün olması nedeniyle, kemirgenleri model alan çalışmalardır. Ancak insanlarla kemirgenler arasında, özellikle fetal germ hücre farklılaşmasını konu alan birçok önemli farklılık vardır. İmmatür testis dokusunun çeşitli türlerden çıplak fareye ksenograftlanması, graftlanan dokuda tam spermatogenez ile sonuçlanmıştır. Daha önceki insan testis ksenograftlarına ilişkin çalışmalar, postnatal doku graftlarında sınırlı yaşamsal aktivite göstermiştir. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, insan fetal testis ksenograftlanma tekniğinin, normal fetal testis gelişimini yineleyebilecek bir teknik olarak uygun olup olmadığının belirlenmesidir.

İnsan fetal testisleri (9 haftalık gestasyon, n=4 ve 14-18 haftalık gestasyon, n=6) erkek çıplak farelere, hCG tedavisi uygulanan ve uygulanmayan çalışmalarda 6 hafta süreyle ksenograftlanmış, ve immünohistokimya, üçlü immünofloresan ve testosteron deneyleriyle normal hücresel gelişim ve fonksiyonları değerlendirilmiştir. Ksenograftlardaki germ hücrelerinin farklılaşma ve proliferasyon durumu belirlenmiş ve yaş dengi olan kontrollerle karşılaştırılmıştır.

Ksenograftlar, normal morfoloji ile >%75 yaşam göstermiştir. İlk trimestrde ksenograftlarda seminiferöz kord oluşumu başlamıştır ve ilk ve ikinci trimestrlerde, hücre-spesifik protein markırları kullanılarak Sertoli, Leydig ve peritübüler myoid hücrelerin normal fonksiyonel gelişimi gösterilmiştir. Alıcılara hCG uygulandığında testosteron üretimi başlamıştır (P = 0.004 kontrole kıyasla). Germ hücre proliferasyonu ve gonositlerden (OCT4+) pre-spermatogonyaya (VASA+) farklılaşma gözlenmiş ve kantifikasyon da bunun eş yaşlı graft olmayan kontrollerle karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu göstermiştir.

Bu çalışma, insan fetal testis gelişiminin ksenograftlama yaklaşımıyla yinelenebileceğini ve tüm testis (graft) gelişimi ile hücresel proliferasyon/farklılaşmanın normal olarak ilerlediğini göstermiştir. Graft yaşam oranları mükemmeldir (%75) ve elde edilen graftların büyük çoğunluğu, normal görünümlü seminifer kordonlarla normal testis yapısına sahiptir.

İlk trimestr insan fetal tetis ksenograftlarının normal seminifer kordon oluşturabileceğinin gösterildiği bu çalışma, insan testisinde ex situ seminifer kordon oluşumunun da gösterildiği ilk çalışmadır ve seminifer kordon oluşumu zamanlaması, daha önceki çalışmalarda, normal intakt insan fetal testisi için belirtilenle uyumludur. Bu nedenle ilk trimestr fetal testis ksenograftlanması, normal insan fetal testis gelişimi mekanizmalarının araştırılmasında önemli bir çalışmadır. Ayrıca seminifer kordon disgenezini araştıran çalışmalar için de kullanışlıdır. Ancak, böyle çalışmalarda kullanmak üzere ksenograft modelinin geçerliliğinin sağlanması için önce ksenograftların yapısal, fonksiyonel ve hormonal perspektiften normal gelişimine devam ettiğinin doğrulanması çok önemli bir konudur. Bizim çalışmamızda tüm bu konular doğrulanmıştır. Steroidojenik fonksiyon, serum testosteron ve seminal vezikül ağırlık ölçümü ile yapılmış, ve ikinci trimestr ksenograftlarının testosteron üretebildikleri, bu üretimin hCG uygulaması ile artırılabildiği görülmüştür. Ksenograftlardaki germ hücreleri gonositlerden pre-spermatogoniaya farklılaşmış ve yaşça uyumlu normal testislerdekine benzer şekilde prolifere olmuştur. Bu sistem, bozulduğunda yaygın erkek üreme bozukluklarına yol açan, normal insan fetal testis gelişiminde yer alan hücresel mekanizmaların belirlenmesinde kullanılabilir: bu mekanizmalar in situ çalışmalar için başka türlü uygun değildir, in vitro çalışmalarda ise gerçeği yansıtmayabilir.

Çeviri:
Emb. Pelin Kutlu
Medicana Tüp Bebek Merkezi

Büyük vakuollü insan spermlerinde akrozomal ve nükleer anormalliklerin değerlendirilmesi

Perdrix A., Travers A., Chelli M.H., Escalier D., Do Rego J.L., Milazzo J.P., Mousset-Sime´on N., Mace B., Rives N.
Human Reproduction, Vol.26, No.1 pp. 47–58, 2011

Erkek fertilite durumunun değerlendirilmesinde semen analizi yeterli olmamaktadır. Gerçekten de infertil erkeklerin %15'inde normal spermiogram parametreleri izlenmektedir. Bartoov ve ark.'ları 2001 yılında motil spermatozoanın morfolojisini gerçek zamanlı olarak daha detaylı incelemeye izin veren (x6600 büyütmeye kadar) bir yöntem geliştirmişlerdir (MSOME-Motile Spermatozoa Organelle Morphology Examination). Saidi ve ark.'ları 2008'de vakuol alanlarına gore bir MSOME klasifikasyon sistemi geliştirmişlerdir: %6.4 normal spermlerde vakuol alanının üst limiti iken, %13 üzeri vakuolizasyon ise sadece ciddi sperm değişiklikleri bulunan erkeklerde izlenmiştir. Ancak büyük vakuollerin orijini ve önemi hala belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışma >%13 vakuol alanına sahip spermlerde akrozom morfolojisinin, kromatin kondensasyonunun, DNA fragmentasyonunun ve sperm anöploidisinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Çalışmada yaşları 27-51 arasında değişen primer infertilite nedeniyle Haziran 2009-Nisan 2009 arasında Rouen Üniversitesi Hastanesi Reprodüktif Biyoloji Laboratuarına (Fransa) başvurmuş 20 olgunun semen örnekleri değerlendirmeye alınmıştır.

Yirmibeş spermin rastgele fotoğraflaması sonrasında morfolojik değerlendirme Leica IM 1000 yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Ardından >%13 vakuolizasyon mevcut spermler mikropipet ile alınarak bir kısmı metanol ile fikse edilerek akrozomal değerlendirme, terminal deoksinükleotidil transferaz (TUNEL) testi ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi için hazırlanmışken, kalan ise gluteraldehit ile fikse edilerek anilin mavisi boyama yoluyla kromatin kondensasyonu açısından değerlendirme için hazırlanmıştır.

Olguların 7'sinde astenoteratospermi ve 13'ünde oligoastenoteratospermi izlenmiştir. MSOME bakısında, büyük vakuollü sperm yüzdeleri %4 ile 80 arasında değişmektedir. Vakuolizasyon ile anormal morfoloji arasında ilişki saptanmıştır (p=0.03). Elektron mikroskopi görüntülerinde vakuollerin sıklıkla nukleus yerleşimli olduğu izlenmiştir.

Semen örneğinden elde edilen 200 adet ve her olgu için ortalama 28 büyük vakuollü spermin akrozom morfolojisi açısından incelemesinde, vakuollü spermiogramlarda anormal akrozomal yapı anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.014). Akrozom yokluğu spermiogram örneklerinde %17.4 + 4.90 oranında izlenirken, büyük vakuollü spermlerde %23.2 + 3.56 oranında izlenmiştir.

TUNEL testi ile incelenen ortalama 502 (500-530) seçilmemiş sperm ve 28 (19-50) vakuollü spermde, DNA fragmentasyonu seçilmemiş spermlerde vakuollü olanlara oranla daha yüksek bulunmuştur (p<0.0001).

Kromatin kondansasyonu açısından yapılan anilin boyamalı örneklemede, büyük vakuollü spermlerde değişiklikler anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.0001).

Floresan in situ hibridizasyon testinde seçilmemiş spermlerde %99 ve vakuollü spermlerde %96.9 hibridizasyon izlenmiştir. Vakuollü spermlerde XY hiperhaploidi ve XX dizosmide izlenen artış anlamlı saptanmamıştır (p=0.11 ve p=0.07). YY ve 1818 dizosmide izlenen artışlar ise anlamlı saptanmıştır (p<0.0001 ve p=0.0043). Diploid sperm nukleusunda anlamlı artış saptanmıştır (p<0.0001). Özetlemek gerekirse, büyük vakuollü spermlerde kromozomal anormallikler açısından seçilmemiş spermlere göre anlamlı artış saptanmıştır (p<0.0001).

Normal vakuolizasyonun yeri, sayısı ve büyüklüğü MSOME parametrelerine göre iyi bilinmektedir. Teratospermi ile nükleer vakuolizasyon arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bartoov ve ark.'nın 2002'de gerçekleştirdiği çalışmada ilişki bulunmazken, Oliveira ve ark.'nın 2009'da gerçekleştirdiği çalışmada karşıt sonuçlar izlenmektedir. Bu çalışmada spermatozoa anormal formları ile büyük vakuolizasyon arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca

büyük vakuollü spermlerde daha fazla akrozomal defekt izlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Güncel 3 çalışmada DNA hasarlanması ile nükleer vakuolizasyon varlığı ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda çalışmada kromatin kondansasyonu açısından değişiklikler ve kromozom bozuklukları büyük vakuollü spermlerde daha yüksek bulunmuştur. Bu gözlemlerin onaylanması ve anormal kromatin organizasyonu ve sperm baş vakuolizasyonu arasındaki ilişkinin araştırılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çeviri:
Dr. Ergün Gürer, Prof. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnfertilite teşhisi alan erkeklerde ebeveyn olma konusunda uzun dönem sağlıklı ve iyi olma hali, hayattan keyif alma ve duygulanım: Cinsiyetler arası klişelere itirazlar ve yaklaşım üzerine etkileri

Fisher J.R.W., Baker G.H.W, Hammarberg K.
Fertility and Sterility 2010, 94(2): 574-80.

İnfertil çiftlerin %50'sinden erkek faktör sorumlu olmasına rağmen infertilitenin kişi üzerine kısa ve uzun dönem psikososyal etkileriyle ilgili çalışmalar çoğunlukla kadın popülasyonu ile yapılmıştır. Erkeklerle yapılan araştırmalarda ise genelde 2 hipotez üzerinde durulmuştur. Bunlardan birincisi maskülinizasyon, virilizasyon ve fertilite arası ilişki, diğeri ise erkeklerin kadınlardan daha az çocuk sahibi olma arzuları ve de sonuç olarak infertiliteden daha az etkilenmeleridir. Literatüre baktığımızda infertilitenin olumsuz psikososyal etkilerinin kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu görülmektedir. Bu çalışmanın amacı erkek bakış açısı ile babalık, ilişkideki samimiyetin kalitesi, kişisel özellikler, hayat kalitesi, infertilite tanı ve tedavisinden 5 yıl sonraki durumu tanımlamak ve de bu etkenleri şimdiki bakış açısıyla incelemektir.

Ocak 2001-Aralık 2002 tarihleri arasında üreme zorluğu nedeniyle başvuran çiftlerde erkek fertilitesi özel bir androlog tarafından değerlendirilmiş ve bu hastalar Ağustos 2006 da tekrar incelenmiştir. Hastalara çeşitli anketler doldurtularak bilgiler toplanmıştır. "The meaning of parenthood" (MOP) anketiyle ebeveyn olmanın önemi, fertilite ile maskülinizasyon ve feminite arası ilişki değerlendirilmiştir. "The Intimate Bonds Measure (IBM)" ile kişi ve partneri arasındaki ilişkinin kalitesi, "The Vulnerable Personality Style Questionnaire (VPSQ)" ile yaşam zorluklarına karşı kişinin verdiği cevap, "The Satisfaction with Life Scale (SWLS)" ile kişinin hayattan aldığı zevk, SF-36 ile fiziksel ve mental sağlığı değerlendirilmiştir. İnfertilite nedeniyle uygulanan tedavi yöntemi ve yapılan girişimlerin sayısı ile ilgili bilgiler hastane kayıtlarından alınmıştır.

Toplam 357 hastaya onam formu ve anketler içeren mektup gönderilmiş ancak 75 hastaya yer değişikliği nedeniyle ulaşılamamıştır. Ulaşılan 276 hastadan 95 tanesi (%34) cevap vermemiş, 69'unun (%25) yazmasında sorun varmış, 112 (%41) tanesi ise anketleri eksiksiz tamamlamıştır. Anketleri düzgün cevaplayanların %96'sında diğerlerinin ise %83'ünde yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kullanılmış ancak çocuk sahibi olma oranları arasında fark tespit edilmemiştir (%80).

Anket sonuçları değerlendirildiğinde, erkeklerin %84'ünde ebeveyn olma isteği eşininki kadar önemlidir. Bir bütün olarak incelendiğinde de katılımcıların %70'i çocuğun evlilik ve aile bağlarını güçlendirdiği, yaklaşık %50'si ise ebeveyn olamamanın annede daha fazla hayal kırıklığı oluşturduğu konusunda hemfikirdir.

IBM anketinde infertil kişi ve partneri arasındaki ilişkinin normal popülasyondan farklı olmadığı görülmüştür. Baba olanlar ve olmayanların fiziksel sağlık skorları benzerken baba olmayanların mental sağlık skorlarının anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. VPSQ'ya göre de kişilerin normale göre daha üzgün ve özgüvenlerinin azalmış olduğu tespit edilmiştir. Fertilite, azalmış maskülinizasyon ve stres arası ilişki ise tam olarak açıklanamamıştır.

Literatürde de erkek faktöre bağlı infertilitenin maskülinizasyonu azaltmadığı bildirilmiştir. Özellikle son 3 dekaddaki sosyokültürel değişiklikler sonucunda baba olma ile maskülinizasyondan emin olma düşüncesinden uzaklaşılmıştır.

İnfertilitenin erkekler üzerine uzun vadedeki etkilerini karşılaştırabileceğimiz çalışmalar bulunmamaktadır. Bununla birlikte tecrübeli kliniklerin gözlemlerine dayanarak infertil erkeklerin kendilerini daha az maskülin hissettikleri, ebeveyn olamamayı kader olarak gördüklerini söyleyebiliriz. Babalık duygusunun uzun vadede daha mutlu olma ile ilişkili olduğu, baba olamamanın ise en az anne olamama kadar üzüntü verdiği bildirilmiştir.

Sonuç olarak, infertil erkeklerin fertilite ve maskülinite-yi klişeleşmiş şekilde bir bütün olarak gördüğü, baba olamamanın daha az stres oluşturduğu ve de çocuksuzluğa daha hazır oldukları doğru görünmemektedir.

Çeviri:
Uzm. Dr. Volkan İzol, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Yaşlanmanın insan spermindeki apoptoz belirteçlerinin ekspresyonu üzerine olan etkisi

Colin A, Barroso G, Gómez-López N, Duran EH, Oehninger S.
Fertil Steril. 2010 Dec;94(7):2609-14. Epub 2010 Jun 12.

Yaşlanma ile birlikte kadın üreme fonksiyonlarının azaldığı çok iyi bilinmesine rağmen, erkeklerdeki durum biraz değişkenlik göstermektedir. Bugüne kadar yapılan bazı çalışmalarda yaşlanma ile birlikte spermlerde sayısal ve yapısal kromozomal anormalliklerin ortaya çıktığı, DNA metilasyonunda değişiklikler oluştuğu ve mutasyon sayısının arttığı gösterilmiş bulunmaktadır. Ayrıca epidemiyolojik çalışmalarda yaşlanmanın düşük oranlarını ve konjenital malformasyonlu bebek oranlarını artırdığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, fertilitesi kanıtlanmış sağlıklı erkeklerin ejakülatlarından elde edilen spermlerde apoptoz belirteçlerinin ekspresyonu hesaplanarak, yaşlanma ile birlikte ekspresyonlarının artıp artmadığı araştırılmıştır.

Çalışmaya yaşları 20-70 yıl arasında değişen ve daha önce fertiliteleri kanıtlanmış toplam 25 gönüllü erkek dahil edilmiştir. Gönüllüler 20-30 yaş, 31-40 yaş, 41-50 yaş, 51-60 yaş ve 61-70 yaş olmak üzere beş gruba ayrılmış ve her grupta toplam 5 gönüllü bulunmştur. Fertiliteyi etkileyebilecek kronik hastalığı olan ve ilaç kullanan gönüllüler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Gönüllülerden Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre mastürbasyonla semen elde edildikten sonra, semenin yarısı normal semen parametrelerini değerlendirmek için, diğer yarısı ise Annexin -V ve TUNEL analizleri için kullanılmıştır (Sperm apoptozunun erken belirteçi olarak "fosfatidilserin plazma membran translokasyonu", geç belirteçi olarak da "DNA fragmantasyonu" ölçülmüştür.). Hastaların yaş gruplarına göre normal semen parametreleri ve apoptoz belirteçleri Tablo'da gösterilmiştir.

Tablodan da anlaşılacağı gibi erkeklerde yaş arttıkça istatistiksel olarak anlamlı derecede Annexin-V bağlanma oranı da artmaktadır. DNA fragmantasyonuna bakıldığında, yaşlanma ile birlikte fragmantasyon oranının artma eğiliminde olduğu görülmekte, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmadığı anlaşılmaktadır. Sperm apoptozu için sınır yaşın 40 yaş ve yukarısı olduğu görülmektedir. Bu çalışmada ayrıca yaşlanmanın sperm konsantrasyonu için negatif, serum FSH ve SHBG düzeyleri için pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Tablo 1: Yaş gruplarına göre semen parametreleri

Parametre	20-30 yaş	31-40 yaş	41-50 yaş	51-60 yaş	61-70 yaş	P değeri
Sperm sayısı (Milyon/mL)	101±48	41.4±22	85.8±37	41.3±30	18.7±19	.05
A hareket (%)	14.8±11.6	8.2±4.5	10.8±7.2	4.5±3.3	1.7±2.0	.03
Morfoloji (%)	8.3±3.6	9.2±3.1	9.0±1.2	6.3±2.5	4.5±0.6	.08
Annexin-V (%)	10.6±16	8.9±4.6	30.3±14.4	28.4±18.7	34±25.07	.02
TUNEL (%)	17.3±0.12	21.0±19.2	26.9±20.7	26.5±14.3	26.7±19.5	NS

Sonuç olarak, bu çalışmada sağlıklı yaşlanan erkeklerde yaşla birlikte sperm apoptozunun erken belirteçlerinden olan "fosfatidilserin plazma membran translokasyonu"nun önemli derecede arttığı, apoptozun geç belirteçlerinden olan "DNA fragmantasyonu" nun ise, istatistiksel olarak olmasa da arttığı gösterilmiş bulunmaktadır. Çalışmaya katılan denek sayısının az olması, çalışmanın gücünü azaltmaktadır. Geniş gönüllü denek katılımı ile ileride yapılacak olan çalışmalarla yaşlanmanın erkek üreme sistemini ne derecede etkilediği daha açık bir şekilde ortaya konulabilecektir.

Çeviri:
Prof. Dr. İsa Özbey
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnsan spermatozasının elektrolit içermeyen ortamda dondurmadan kısa süreli saklanması sperm kromatin bütünlüğünü kriyoprezervasyondan daha iyi korumaktadır

Riel JM, Yamauchi Y, Huang TT, Grove J, Ward MA.
Biology of Reproduction 2011 May 18 E pub ahead

Daha önceki çalışmalar dondurma işlemi yapmadan insan spermatozoasını elde etmek için zengin bileşenli ortamda kısa süreli saklamaya dayanmaktaydı. Bu yöntem hareketlilikte hızlı düşüşe ve kromozom bozulmaları oranında artışa neden olmaktaydı. Bu çalışmada anlatılan yeni metotta spermler glikoz ve sığır serum albumininden oluşan elektrolit içermeyen ortamda (EFM) dondurulmadan saklanmaktadır. İnsan spermleri EFM'de, insan tubal sıvısı ortamında (HTFM) veya dondurularak saklamada hareketlilik, canlılık ve DNA bütünlüğü değişik zaman aralıklarında incelenmiştir. Dondurarak saklama ile sperm hareketliliği, canlılığı ve DNA fragmantasyonu uyarılması belirgin bir şekilde düşmektedir. EFM'de saklanan sperm sırasıyla 4 ve 7 haftaya kadar insan tubal sıvısı ortamında (sırasıyla <2 ve <4 hafta) saklanan spermden daha uzun bir süre hareketli ve canlı kalmaktadır. Komet analizi ile değerlendirmede DNA bütünlüğü de EFM'de HTFM'dekinden belirgin olarak daha iyi korunmuştur. EFM'de bir haftalık saklamada, dondurularak saklanmış sperme benzer hareketlilik ve canlılık saptanmıştır fakat DNA bütünlüğü belirgin derecede yüksektir ve taze sperme benzemektedir. EFM'de birkaç hafta depolama sonrasında sperm, oosit kromatinini yeniden modelleme ile aktive edebilmiştir ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonundan (ICSI) sonra normal zigotik kromozomlar oluşturmaktadır. Çalışma; insan spermatozoasının hareketlilik, canlılık ve kromatin bütünlüğünü koruyarak birkaç hafta dondurmadan EFM'de saklanabildiğini göstermektedir. EFM'de bu bir haftalık saklama dondurularak saklanandan daha iyi sperm DNA bütünlüğünün korunmasını sağlamaktadır. Dondurma yönteminden kaynaklı dejenerasyonu önlemeyi sağlayacak olan EFM'de sperm saklanması kliniklerde ve yardımlı üreme teknikleri alanında çalışanlar için yararlı bir seçenek olabilir.

Çeviri:
Doç. Dr. Yiğit Uyanıkgil
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD

Prof. Dr. Hakan Kılıçarslan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Hakan Kılıçarslan 1970'de Samsun'da doğdu. İlköğretimini Samsun'da tamamladı. 1987 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesine girdi. 1993 yılında Tıp Fakültesi diplomasını aldı. 1993-1994 yıllarında Samsun'da mecburi hizmet yaptı. 1995 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne üroloji asistanı oldu. 1999 yılında uzmanlık eğitimini tamamlayarak aynı yıl Öğretim görevlisi olarak Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda göreve başladı. 2004 yılında Üroloji Doçenti oldu. 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda göreve başladı. 2009 yılında Üroloji Profesörü ünvanını aldı.

Androloji ile ilgili bilimsel çalışmalarını erektil disfonksiyon temel araştırma üzerine yoğunlaştıran Kılıçarslan, ulusal ve uluslar arası dergilerde çok sayıda yayını bulunmaktadır. Temel araştırmalarıyla ilgili araştırma projeleriyle gerek yurt içi gerekse yurt dışında çeşitli dereceler elde etti.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 2007-2008 yıllarında 1 yıl süreyle Ameliyathane sorumluluğu görevini yaptı. 2008 yılından itibaren Türk Üroloji Derneği Yönetim Kurulu Üyeliği görevine devam etmektedir. Halen Türk Androloji Derneği çatısı altında günümüz ürolog ve androloglarının yetiştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

Evli ve 1 çocuk babası olan Prof. Dr. Hakan Kılıçarslan çalışma hayatını Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda sürdürmekte olup toplam atıfta bulunulan 34 yurtdışı ve 43 yurt içi yayını, 56 yurt dışı ve yurt içi tebliği, 4 Türkçe kitapta androloji ve ürolojinin diğer alanlarını konu alan kitap bölümleri bulunmaktadır.

İdrar kaçıran bayan hastaların cinselliğe yaklaşımı

Dr. Ramazan Topaktaş, Yrd. Doç. Dr. Abdülkadir Tepeler, Doç. Dr. Abdullah Armağan
Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Cinsel sağlık; kişinin emosyonel, somatik, entelektüel ve sosyal yönlerinin bir bütünüdür. Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre cinsel sağlık; cinsel fonksiyonla ilgili yalnızca hastalığın ya da sakatlığın olmaması değil, aynı zamanda cinsel fonksiyonlarda fiziksel, emosyonel, mental ve sosyal olarak iyi olma durumu olarak tanımlanmaktadır. Erkek seksüel disfonksiyonlarının araştırılması yaygın iken, kadın seksüel disfonksiyonuna ilgi nispeten daha azdır. Cinselliğin yaşam kalitesinin merkezi olduğunun anlaşılması araştırmacıları kadın cinselliği ile ilgili araştırma yapmaya yönlendirmiştir. Son yıllarda ortalama yaşam süresinin artması ve erektil disfonksiyon için etkin tedavilerin geliştirilmesi, orta ve ileri yaş populasyonunda cinsel problemlere olan ilgiyi oldukça artırmıştır. Kadın sağlığının önemli bir yönü olan cinsellik, sosyal, emosyonel, psikolojik, çevresel, hormonal ve biyolojik bileşenlerden oluşan bir siklus olarak kavramsallaştırılabilir. Bu siklusun bozulmasında, genel olarak hormonal/endokrinolojik, vaskulojenik, norojenik, psikojenik ve müsküler faktörler rol oynar. Üriner inkontinansın cinsel işlevi etkilediği kesin olarak gösterilmiştir fakat patofizyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir.

Stres üriner inkontinans (SUİ), unstabil üretra veya mesane kontraksiyonu olmaksızın fiziksel stres esnasında karın içi basıncının aniden artmasına bağlı olarak idrar kaçırma olarak tanımlanmaktadır. Cinsel ilişki esnasında idrar kaçırma SUİ'li hastalarda yaygın bir semptomdur (1,2). SUİ yaşam kalitesi ve seksüel fonksiyonlar açısından önemli etkiye sahiptir. Vajinal doğum, doğum sayısının fazla olması, obezite, gebelik, kabızlık, sigara, yaşlanma, menopoz, genitoüriner prolapsus ve kronik akciğer hastalığı SUİ için risk faktörleridir ve kadınların üçte birinde stres inkontinans ilk doğumdan 5 yıl sonra gerçekleşmektedir (3-5). SUİ olan kadınlarda kadın cinsel işlev bozukluğu (KCİB) görülme sıklığı %26 - %47 oranları arasında bildirilmektedir (6). Güncel başka çalışmalarda da SUİ'si olan kadınlarda KCİB'nu %50 den %68 kadar değişen oranlarda bildirilmektedir (7,8). Barber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SUİ'si olan kadınlarda cinsel ilişki esnasında idrar kaçırma oranları %11-60 olarak rapor edilmiştir (9). Başka çalışmalarda da stres üriner inkontinans veya prolapsus dört kadından birinde cinsel fonksiyon ve yaşam kalitesini anlamlı olarak etkilemektedir sonucu bildirilmiştir (10,11).

Bu derlemede idrar kaçıran kadınların cinselliğe yaklaşımını kontrollü çalışmaları ele alarak tartışmayı amaçladık.

Kadın cinsel işlev bozukluğu sıklığı ve sebepleri:

Kadın cinsel işlev bozukluğunun (KCİB) görülme sıklığı %50'den fazla olduğu tahmin edilmektedir. Bir çalışmada cinsel yakınmaları bulunan kadınların %42'si doktora başvururken, bu konuda yardım almayanların %54'ü aslında bunu istediklerini belirtmişlerdir (12). Amerika'da 18-59 yaş arası toplam 1749 kadında 2000 yılında yapılan araştırmada cinsel işlev bozukluğu %43 olarak bildirilmiştir (13). Kadın ve erkekte cinsel yanıt farklıdır. Master ve Johnson erkek ve kadın arasında cinsel yanıtta ortaya çıkan farklılıkları tanımlamıştır. Erkek cinsel yanıtı tek bir siklustan oluşurken kadın cinsel yanıtının üç farklı yanıt paterninden oluştuğu bildirilmiştir (14). Yine Kaplan ve Lief tarafından yürütülen çalışmaların sonucunda cinsel yanıt siklusunun; istek, uyarılma, orgazm ve çözülme olmak üzere dört fazdan oluştuğu ve cinsel isteğin tüm bu fizyolojik yanıtların başlatıcısı olduğu kabul edilmektedir (15-17). KCİB; cinsel istek bozuklukları (hipoaktif cinsel istek, tiksinti), uyarılma bozuklukları (subjektif cinsel uyarılma bozukluğu, genital uyarılma bozukluğu, kombine uyarılma bozukluğu, persistan uyarılma bozukluğu), orgazm bozuklukları, disparoni, vajinismus, cinsel aversiyon (tiksinti) bozuklukları, non-koital genital ağrı bozukluğu olarak da sınıflandırılmaktadır (18).

KCİB etyolojisi komplekstir ve biyolojik, patolojik ve toplumsal faktörleri içerir. Biyolojik faktörler genital dokula-

ra kan akımının azalması, yaralanma, santral ve periferik sinir sistemi hastalıkları olarak sıralanabilir. Patolojik faktörler duygusal içtenliğin olmaması, depresyon ve depresyonu tedavi etmek için kullanılan ilaçlar seksüel bozukluğa sebep olabilir (19-21). KCİB'na sebep olan diğer risk faktörleri diyabet, travmatik cinsel olay, pelvik inflamatuar hastalık ve hipertansiyondur (22-24). KCİB'nu araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar hormonal dengeler üzerine yoğunlaşmıştır. Östrojenin etkisi tartışmalıdır. Masters, menopozla birlikte cinsel fonsiyonun bozulduğunu belirterek, klitoris reaksiyon zamanındaki gecikme, vajinal lubrikasyon ve kanlanmadaki azalma ve orgazmik kontraksiyonların süresindeki azalmayı, östrojen seviyelerinin düşmesine bağlamıştır (25). Sistemik östrojen replasman tedavisi ile bu parametrelerde düzelme görülmesine karşın cinsel fonksiyondaki subjektif düzelmelerin bu sonuçlarla korele olmadığı gösterilmiştir (26). Androjen eksikliği, klinik olarak kendini iyi hissetmeme, açıklanamayan kalıcı yorgunluk, libido azalması ve cinsel memnuniyetsizlik gibi belirtilerle ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda androjen yetersizliği sendromu son zamanlarda tanımlanmıştır ve postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre daha sık görülmektedir. Yaşlanma ve menopoz cinsel aktiviteyi azaltan ancak önüne geçilemeyen iki biyolojik etkendir. Postmenopozal kadınlarda cinsel aktivitenin olmamasının veya azalmasının en önemli nedeni disparonidir. Bunun nedeni vajinal kayganlıkta azalma veya vajina epitelindeki atrofidir.

SUİ'si olan hastalarda KCİB nedenleri, cinsel ilişki sırasında idrar kaçırma korkusu, vulvovestibüler bölgede idrarın neden olduğu dermatitten dolayı disparoni, özsaygıda ve libidoda azalmadır. Kadınlarda idrar kaçırma cinsel aktiviteye ilgiyi azaltmaktadır. İdrar kaçıran kadın, sürekli ped kullanma, ıslak pedin değiştirilmesi, yatak koruyucusu kullanma ve koruyucu giyinme zorunluluğundan dolayı çekiciliğini kaybettiğini hissetmekte, idrar kokusunun eşi tarafından duyulacağı ile ilgili kaygı yaşamaktadır. Cinsel aktivite esnasında bir kez idrar kaçıran kadın partnerinden utanmakta, daha sonraki dönemlerde de bu sorunu tekrar yaşayabileceği endişesine kapılmaktadır (27,28). Kadınlar bu sorunu çözmek için cinsel ilişki öncesi idrara çıkmak, partnere sorunu hissettirmemek, cinselliği ertelemek, birleşmeyi erken bitirmek gibi önlemler almaktadırlar. SUİ'si olan kadınlarda yaştan, eğitim seviyesinden ve ırktan bağımsız olarak libidoda azalma, vajinal kuruluk ve disparoni görülebilmektedir (29). Walters ve arkadaşları 63 üriner idrar kaçırması olan ve 27 idrar kaçırması olmayan kadın üzerinde anket kullanarak seksüel disfonksiyonu değerlendirmişlerdir. Bütün inkontinan kadınlara tanısal ürodinami uygulanmış. İnkontinansı olan 63 kadının 35' inde ürodinamik SUİ ve 28' inde de detrusor aşırı aktivitesi (DAA) ya da mikst tip üriner inkontinans tanısı koymuşlardır. DAA ve SUİ' si olan kadınlarda kontrol grubuna göre daha fazla cinsel işlev bozukluğu tespit etmişlerdir (30). Yip ürodinamik olarak normal, ürodinamik olarak SUİ'sı ve ürodinamik olarak DAA olan üç grup kadının cinsel fonksiyonlarını değerlendirmiştir. SUİ'sı ve DAA olan grupta daha şiddetli idrar kaçırma semptomları olduğunu bildirmesine rağmen bu üç grubun yaşam kalitesi üzerine etkisi açısından bir farklılık saptamamıştır. SUİ' sı olan grupla DAA olan grubu karşılaştırdığında ise DAA olan kadınların daha az cinsel tatmin olduğunu bildirmiştir (11)

İdrar kaçırmanın yaşam kalitesi üzerine olan etkisini değerlendirmek ve ölçmek için birçok anket geliştirilmiştir (9). Bu anketler üriner semptomların şiddetini ve günlük yaşam üzerine etkilerini, kişisel ilişkileri değerlendirmektedir ve bazı anketlerde cinsel fonksiyon üzerine değerlendirme yapmaktadır.

Bazı anketler cinsel fonksiyonlarla ilişkili 2 soru içerirken bazıları daha fazla soru içermektedir. Örneğin The Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms (B-FLUTS) anketi cinsel fonksiyonlarla ilgili dört soru sorulmaktadır (31). Bunlar: 1) kuru vajinadan dolayı ağrı yada rahatsızlık hissi; 2) üriner semptomlar nedeniyle cinsel yaşamın bozulması; 3) cinsel ilişki esnasında ağrı; 4) cinsel ilişki esnasında idrar kaçırma. Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Function Questionnaire (PISQ) anketi üriner inkontinans ya da pelvik organ prolapsusu semptomları olan kadınları değerlendirmek için geliştirilmiştir. Bu anket özellikle cinsel sağlık, üriner inkontinans, fiziksel durum ve partner ilişkili durumları değerlendirmektedir ve bu anketin kısa formu PISQ-12'da mevcuttur (32). Günümüzde halen PISQ üriner inkontinansı olan kadınlarda sadece duruma özel cinsel fonksiyonları değerlendiren anket olma özelliğini korumaktadır.

Cinsel ilişkinin hangi evresinde idrar kaçırma gerçekleşiyor?

Cinsel aktivitenin hangi evresinde idrar kaçırma olduğunu araştıran birçok çalışma mevcuttur.

Hilton'un 400 kadında yaptığı çalışmasında, kadınların 79'unda cinsel eylem esnasında idrar kaçırma olduğu; %67' sinde penetrasyon evresinde (SUİ %70, DAA %4, Mikst %9), %33'ünde orgazm (SUİ %42, DAA %34, Mikst %5) evresinde idrar kaçırmanın yaşandığı görülmüştür (33). Clark ve Romm tarafından yapılan çalışmada da penetrasyon esnasında idrar kaçırmanın daha çok olduğu bildirilmiştir (34). Bunların aksine Nygaard cinsel aktivitenin orgazm fazında penetrasyon fazından daha fazla idrar kaçırma olduğunu bildirmiştir (35). Sınırlı bilgilere dayanılarak SUİ'si olan kadınlarda cinsel ilişki esnasında idrar kaçırma penetrasyon fazında, sıkışma inkontinansı olan kadınlarda ise orgazm fazında daha sıklıkla görülmektedir sonucuna varılabilir (33,34).

Tedavi

Tedavide öncelikle hasta ve partnerinin konuyla ilgili bilgilendirilmesi ve eğitimi, tedaviden hekimin beklentileri ortaya konulmalıdır. Bo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SUİ'sı olan kadınlarda pelvik taban egzersizlerinin (PTE) idrar kaçırmayı azalttığı, yaşam kalitesini arttırdığı cinsel yaşamı olumlu etkilediği gösterilmiştir. PTE cinsel ilişki esnasında idrar kaçıran bayanların yaklaşık %50' sinde iyileşme sağlamış hiçbir tedavi uygulanmayan kontrol gurubunda ise %10'dan daha az bir iyileşme görülmüştür (36). Zahariou ve arkadaşları Female Sexual Function Index (FSFI) kullanarak cinsel fonksiyonlarını değerlendirdiği kadın hastalara 12 ay boyunca PTE uygulamıştır. Yetmiş kadın 12 aylık programı tamamlayabilmiş ve FSFI'ın bütün paremetrelerinde istatiksel olarak anlamlı artış olmuştur (37). PTE çalışmalarda da vurgulandığı üzere stres inkontinansı ve cinsel işlev bozukluğu bir arada olan kadınlarda her iki durumada olumlu katkıda bulunan tek seçenektir ve birinci basamak tedavi olarak uygulanmalıdır. Stres inkontinansı ve cinsel işlev bozukluğu sıklıkla birarada bulunurken çoğu kadında stres inkontinansı cinsel işlev bozukluğunun asıl sebebi olmayabilir.

SUİ'nin medikal tedavisinde alfa adrenerjik reseptör agonistleri, trisiklik antidepresanlar kullanılabilmektedir (38). Östrojen preparatları çeşitli randomize çalışmalarda stres inkontinans tedavisinde sistemik ve lokal olarak kullanılmış fakat etkili olmağı görülmüştür (39). Ancak lokal östrojen tedavisi vulvovajinal atrofiye ve vajinal kuruluğa olumlu etkileri olduğu için postmenapozal kadınlarda cinsel bozukluğun düzelmesine katkıda bulunabilir. Antikolinerjik ilaçlar yaşam kalitesini iyileştirmekte fakat kadın seksüel fonksiyonu üzerindeki etkisiyle ilgili çok fazla bilgi bulunmamaktadır. DAA bulunan kadınlarda tolterodinin cinsel fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendiren iki çalışmada da tolterodin cinsel fonksiyonları önemli ölçüde iyileştirmektedir sonucu çıkmıştır (40,41). Başka bir çalışmada ise DAA ürodinami ile doğrulanmış orgazm esnasında idrar kaçırma şikayeti olan kadınlarda antimuskarinik tedavi hastaların %60'ında tedavi edici olmuştur (42).

Cerrahi sonrası cinsel işlev:

Konservatif tedavilere cevap vermeyen stres inkontinansı olan bayanlarda cerrahi tedavi önerilmektedir. Cerrahi çoğu vakada faydalı olmasına rağmen risksiz bir işlem değildir. Stres inkontinans nedeniyle cerrahi uygulanan hastaların %23 kadarında operasyon sonrası işeme bozuklukları ve %10 kadarında da detrüsör aşırı aktivitesi gelişmektedir (43). SUİ cerrahisinin kadın cinsel fonksiyonları üzerine etkisini değerlendiren eski bir çalışmada 55 cinsel aktif kadına SUİ ve/veya pelvik organ prolapsusu nedeniyle rekonstrüktif cerrahi uygulanmış. Takip edilen bu kadınların %24'ünün cinsel hayatında iyileşme olmuş %67'sinde değişiklik saptanmamış %9'unda ise daha da kötüleşme olduğu bildirilmiştir (44). SUİ nedeniyle yapılan cerrahi sonrası cinsel fonksiyonlar cerrahi öncesine göre daha iyi olabilir, değişmeyebilir veya kötüleşebilir. SUI cerrahisi sonrası idrar kaçağının kesilmesi cinsel fonksiyonların cerrahi öncesine göre olumlu etkilenmesinin bir nedeni olabilir. Fakat cerrahi sonrası cinsel fonksiyonların kötüleşmesini izah etmek kolay değildir. Bu olayın psikojenik ve organik ayrımını yapmak zordur ve disparoni, orgazm bozukluğu, vajina ön duvarı innervasyonunun bozulması, libido azalmasına bağlı olduğu savunulmaktadır (1,45). Özellikle bu bölgeyi ilgilendiren SUİ ve sistosel onarımına yönelik operasyonlar innervasyon ağını etkileyebilmektedir (46). Teyp yerleştirme şekli; klitorise ve anterior vajinal duvar kan akımına ve bu bölgenin nöronal fonksiyonuna; transobturatuar veya retropubik yolu izleyerek etki etmektedir. Tension free vaginal tape (TVT) yöntemini takiben cinsel fonksiyon ve işeme fonksiyonuyla ilgili az bilgi bulunmaktadır. TVT'den sonra cinsel fonksiyonlarda özellikle disparoni ya da ilişki esnasında kaçağı olan hastalar olmak üzere iyileşme umulmaktadır. Bununla beraber, TVT'nin cerrahi hasara

bağlı olarak cinsel aktiviteye zarar verebilmesi de mümkün olabilir (47). Minimal invaziv anti-inkontinans prosedürleri TVT 1995 yılında Transobturator tape (TOT) ise 2001 yılında tarif edilmiş ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüze kadar bu iki farklı sling tipinin kadın cinsel fonksiyonuna etkisi üzerinde çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Literatürde TVT prosedüründen sonra kadın seksüel fonksiyonları ile ilgili pek az sayıda çalışma bulunmaktadır Jha ve arkadaşlarının çalışmasında 11 bayana TOT ve 43 bayana TVT yapılmış ve preoperatif ve postoperatif PISQ-12 kullanılarak değerlendirilmiş sonuçta her iki grupta da cinsel ilişki esnasındaki idrar kaçırma azalmış ve TOT ve TVT yapılan gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (48). Murphy 329 kadın üzerinde yaptığı çalışmada TVT ve TOT'un cinsel fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendirmiştir ve yine benzer sonuçlar elde etmiştir (49). Kim'in çalışmasında ise 47 kadına SUİ nedeniyle TOT ve TVT yapılmış ve cinsel fonksiyon değerlendirmesi için FSFI kullanılmış 6 aylık takiplerinde preoperatif ve postoperatif cinsel fonksiyonlarında ve FSFI skorlarında farklılık saptanmamıştır. Bununla beraber TOT operasyonu geçiren hastalarda postoperatif cinsel ilişki esnasında ağrının daha fazla olduğunu bildirmiştir (50). Yapılan yayınlara bakıldığında ağrı dışında diğer tüm cinsel işlevlerde askı işlemlerinde uygulanan operasyon yönteminin istatistiksel bir farklılığı yoktur denilebilir.

Sonuç:

SUİ ve KCİB çoğu kadında sıklıkla birlikte görülmektedir ve hayat kalitesini kötüleştirmektedir. Bütün çalışmalardan üriner inkontinansın cinsel fonksiyonları olumsuz etkilediği sonucu çıkmaktadır. Cinsel yaşam ve idrar kaçırma arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda idrar kaçırmanın cinsel yaşamı olumsuz etkilediği görülmekle birlikte, çalışmalarda farklı örneklem ve ölçekler kullanılmıştır. İnkontinansta düzelme sağlayan medikal ve cerrahi müdahaleler tüm cinsel fonksiyon skorlarında iyileşme sağlayabilir fakat cinsel tatmin skorlarında iyileşme sağlamayabilir.

Kaynaklar:

1. *Berglund AL, Fugl-Meyer KS. Some sexological characteristics of stres incontinent women. Scand J Urol Nephrol. 1996; 30: 207-212*
2. *Shaw C. A systematic review of the literature on the prevalence of sexual impairment in woman with urinary incontinence and the prevalence of urinary leakage during sexual activity. Eur Urol. 2002; 42: 432-440*
3. *Viktrup L, Lose G. The risk of stress incontinence 5 years after first delivery. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:82-87.*
4. *Moller LA, Lose G, Jorgensen T. Risk factors for lower urinary tract symptoms in women 40 to 60 years of age. Obstet Gynecol 2000; 96:446-451.*
5. *Hannestad YS, Rortveit G, et al. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. BJOG 2003;110:247-254.*
6. *Yang SH, Yang JM, Wang KH, Huang WC. Biologic correlates of sexual function in women with stress urinary incontinence. J Sex Med. 2008 Dec;5(12): 2871-9.*
7. *Shah SM, Bukkapatnam R, Rodríguez LV. Impact of vaginal surgery for stress urinary incontinence on female sexual function: is the use of polypropylene mesh detrimental? Urology 2005;65:270-4*
8. *Salonia A, Zanni G, Nappi RE, Briganti A, Dehò F, Fabbri F, et al. Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: results of a cross-sectional study. Eur Urol 2004;45:642-8*
9. *Barber MD, Dowsett SA, Mullen KJ, Viktrup L. The impact of stress urinary incontinence on sexual activity in women. Cleve Clin J Med. 2005 Mar;72(3):225-32.*
10. *Barber MD, Vusci AG, Wyman JF, Fantl JA, Bump RC. Sexual function in women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. Obstet Gynecol. 2002; 99: 281-289.*
11. *Yip S-K, Chan A, Pang S, Leung P, Tang C, Shek D, Chung T. The impact of urodynamic stress incontinence and detrusor overactivity on marital relationship and sexual function. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188: 1244-1248.*
12. *Berman L, Berman J, Felder S, et al. Seeking help for sexual function complaints: what gynecologists need to know about the female patient's experience. Fertil Steril 2003;79: 572-576.*
13. *Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 1999; 281:537-544.*
14. *Masters WH, Johnson VE. Excitemant in females In: Masters WH, Johnson VE, eds. Human sexual response. 1st ed. Boston: Little, Brown;1996. p.128-62.*
15. *Kaplan HS. The immediate causes of sexual dysfunction. In: Kaplan HS, ed. The new sex therapy. 2nd ed. New York: Brunner/Mazel; 1974.p.121-37*
16. *Lief H. What's new in sex research? İnhibited sexual desire. Med aspects Hum Sex 1997; 11: 94-5.*
17. *Önem K, Kadıoglu A. Erkek ve kadında cinsel siklus döngüsü. Androloji Bülteni 2005; 22: 188-191.*
18. *Leiblum RS. Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: advocating expansion and revision.International society for the study of women's sexual Health Amsterdam, 2003*
19. *Basson R. Human sex-response cycles. J Sex Marital Ther 2001; 27:33-43.*
20. *Casper RC, Redmond DE Jr, Katz MM, Schaffer CB, Davis JM, Koslow SH. Somatic symptoms in primary affective disorder. Presence and relationship to the classification of depression. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:1098-1104.*
21. *Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. J Clin Psychopharmacol 1999; 19:67-85.*
22. *Duncan LE, Lewis C, Jenkins P, Pearson TA. Does hypertension and its pharmacotherapy affect the quality of sexual function in women? Am J Hypertens 2000; 13:640-647.*
23. *Heisterberg L. Factors influencing spontaneous abortion, dyspareunia, dysmenorrhea, and pelvic pain. Obstet Gynecol 1993; 81:594-597.*
24. *Copeland CE, Bosse MJ, McCarthy ML, et al. Effect of trauma and pelvic fracture on female genitourinary, sexual, and reproductive function. J Orthop Trauma 1997; 11:73-81.*
25. *Masters EH, Johnson VE. Human Sexual Response. Boston: Little, Brown;1966.*
26. *Berman JR, Berman LA, Werbin TJ, et al. Clinical evaluation of female sexual function: effects of age and estrogen status on subjective and physiologic sexual responses. Int J Impotence Res 1999;11:31-38.*

27. Hagglund D, Wadensten B. Fear of humiliation inhibits women's care-seeking behaviour for long-term urinary incontinence. Scand J Caring Sci. 2007; 21: 305-312.
28. Bradway C, Strumpf N. Seeking care: women's narratives conserning long-term urinary incontinence. Urol Nurs. 2008; 28(2):123-129.
29. Handa VL, Harvey L, Cundiff GW, et al. Sexual function among women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. Am J Obstet Gynecol 2004, 191:751-756.
30. Walters MD, Taylor S, Schoenfeld LS. Psychosexual study of women with detrusor instability. Obstet Gynecol 1990, 75: 22–26.
31. Jackson S, Shepherd A, Brookes S, Abrams P. The effect of oestrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106:711-718.
32. Rogers RG, Kammerer-Doak D, Villarreal A, Coates K, Qualls C. A new instrument to measure sexual function in women with urinary incontinence or pelvic organ prolapse. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:552-558.
33. Hilton P. Urinary incontinence during sexual intercourse: a common, but rarely volunteered, symptom. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95: 377–381.
34. Clark A, Romm J. Effect of urinary incontinence on sexual activity in women. J Reprod Med 1993; 38: 679-683.
35. Nygaard I, Milburn A. Urinary incontinence during sexual activity: prevalence in a gynecologic practice. J Womens Health 1995; 4: 83-86
36. Bo K, Talseth T, Vinsnes A. Randomized controlled trial on the effect of pelvic floor muscle training on quality of life and sexual problems in genuine stress incontinent women. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 598-603.
37. Zahariou AG, Karamouti MV, Papaioannou PD. Pelvic floor muscle training improves sexual function of women with stress urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2008, 19: 401-406.
38. Al Badr A, Ross S, Soroka D, Drutz HP. What is the available evidence for hormone replacement therapy in women with stress urinary incontinence?. J Obstet Gynaecol Can 2003; 25: 567-574
39. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. Estrogen treatment for symptoms of an overactive bladder: Results of a meta-analysis. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2001; 12 (suppl 3):S43.
40. Rogers RG, Bachmann G, Scarpero H, et al. : Effects of tolterodine ER on patient-reported outcomes in sexually active women with overactive bladder and urgency urinary incontinence. Curr Med Res Opin 2009, 25: 2159-2165.
41. Hajebrahimi S, Azaripour A, Sadeghi-Bazargani H. Tolterodine immediate release improves sexual function in women with overactive bladder.; J Sex Med 2008, 5: 2880–2885.
42. Serati M, Salvatore S, Uccella S, et al. Urinary incontinence at orgasm: relation to detrusor overactivity and treatment efficacy. Eur Urol 2008, 54: 911-915.
43. Smith T, Daneshgari FDR. Surgical treatment of incontinence in women. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. 2nd International consultation on incontinence. Plymouth, UK: Health Publications, 2002.
44. Haase P, Skibsted L. Influence of operations for stress incontinence and/or genital descensus on sexual life. Acta Obstet Gynecol Scand 1988, 67: 659-661.
45. El-Enen M A, Ragb M, Abd El Gamasy E et al. Sexual function among women with stress incontinence after using transobturator vaginal tape, and its correlation with patient's expectations. BJU Int. 2009 Oct;104(8):1118-23.
46. Holley RL, Varner RE, Gleason BP, Apfell LA, Scott S. Sexual function after sacrospinous ligament fixation for vaginal vault prolapse. J Reprod Med 1996; 41: 355-358.
47. Elzewier HW, Venema PL, Lycklama a Nijeholt AA. Sexual function after tension free vaginal tape (TVT) for stress incontinence: results of a mailed questionnaire. Int Urogynecol J 2004; 15: 313-318.
48. Jha S, Moran P, Greenham H, Ford C. Sexual function following surgery for urodynamic stress incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2007, 18: 845-850.
49. Murphy M, van Raalte H, Mercurio E, et al. : Incontinence-related quality of life and sexual function following the tension-free vaginal tape versus the "inside-out" tension-free vaginal tape obturator. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2008, 19: 481-487.
50. Kim DY, Choi JD. Change of sexual function after midurethral sling procedure for stress urinary incontinence. Int J Urol 2008,15:716-719.

20 mcg etinil östradiol içeren oral doğum kontrol hapları alan kadınlarda klitoral ve vulvar vestibüler his: Pilot çalışma

Lee M, Morgan M, Rapkin A
J Sex Med 2011;8:213–218

Yirmi mcg etinil östradiol içeren oral kontraseptifler (OKS) libido azalmasına ve seksüel uyarılmada azalmaya sebep olabilirler. Birkaç çalışma düşük doz oral kontraseptiflerin genital his üzerindeki etkilerini işaret etmektedir.

Düşük doz oral kontraseptif alımıyla endojen östrojen üretim ve sekresyonu baskılanır; nispeten düşük doz etinil östradiol ile yer değiştirmiş olur. Menopozun hemen öncesindeki ve menoapoza girmiş kadınlarda azalan östrojen üretimi seksüel uyarılabilirliği azaltmakta, cinsel ilişki esnasında ağrıyı artırmakta, seksüel uyarılara fizyolojik yanıtları azaltmaktadır. Epidemiyolojik deliller düşük doz oral kontraseptiflerin vestibüler E2 ve testosteron reseptörlerini azaltarak, epiteli incelterek, sonrasında oluşan enflamasyon nedeni ile vestibüler ağrıya neden olduklarını göstermektedir.

Çalışmaya 18-35 yaşındaki kadınlar dahil edilmiş ve olgular 6 ay boyunca 20 mcg etinil östradiol kullanmışlardır. Kontrol grubundakiler ise son 6 ay herhangi bir hormonal kontrasepsiyon almayan ve adetleri düzenli olan kadınlardır. Kardiyovasküler, solunum, böbrek, karaciğer, gastrointestinal, endokrin, nörolojik, ve kas-iskelet sistemine ait rahatsızlık öyküsü bulunanlar; hamile, emziren, menopoz öncesi olanlar; hormonal ilaç alanlar, antidepresan, antikonvülzan, ağrıkesici ilaç alanlar bunların libidoyu etkileyebileceği nedeniyle çalışmaya alınmamışlardır. Tüm çalışmacılar Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksini doldurmuşlardır (FSFI).

Kantitatif genital his testi ısı ve titreşim his ölçüm sistemi ile yapılmıştır (TSA-3000 ve VSA-3000; Medoc, İsrail). Genital his eşik testi protokolü, histerektomi sonrası ve seksüel fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda yapılan titreşim, sıcaklık ve soğuk eşik değerlerini belirleyen önceki çalışmalara uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Vestibüler basınç ağrı eşiği, vulvargesiometre sistem ile vulvar vestibulde saat 6 hizasında ilk ağrı hissi oluşturacak şiddetteki basınç ölçülerek tespit edilmiştir. Tüm olgulardan total testosteron, serbest testosteron ve seks hormon bağlayan globülin hesaplanmıştır.

Çalışmada 2 kol oluşturulmuş olup bir kolda 24 kadın (11 düşük doz oks kullanan, 13 kontrol) FSFI, klitoral genital his analizi testi, vulvar vestibüler ağrı eşiği testi, serum serbest ve total testosteron seviyeleri ile seksüel fonksiyon çalışmasına alınmıştır. Diğer koldaki 28 kadın (13 düşük doz oks kullanan, 15 kontrol) FSFI ve klitoral genital his analizi testi ile seksüel fonksiyon çalışmasına alınmışlardır.

Ortalama yaşları 24 olan 52 sağlıklı kadın çalışmaya alınmış olup 24 kişi 20 mcg oks kullanıyorlarmış. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında klitoral titreşim ve ısı testlerinde anlamlı fark yoktur. FSFI ile klitoral titreşim ve ısı eşiği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Vestibüler ağrı eşiği karşılaştırıldığında çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Serbest testosteron, oks kullananlarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (3,25ng/ml ye karşı 8,63ng/ml).

Oral kontraseptiflerin dezavantajı seksüel fonksiyonlara olumsuz etkileridir. Libido, cinsel uyarılma, genital ağrı üzerine olumsuz etkileri biyolojik aktif testosteron seviyesindeki azalma ve endojen östrojen supresyonuna bağlı vulva ve vajina epitelyumundaki atrofik değişikliklere bağlıdır.

Bu çalışmada 20 mcg oks kullananlarda anlamlı şekilde serbest testosteronun düşük olmasına rağmen FSFI testinde bir bozukluk ya da klitoral dokunma testinde bir olumsuz etki saptanmamıştır. Kombine oks, seks hormon bağlayan globulin üretimini artırır, biyolojik aktif testosteron ve östradiol yapımını azaltır. Androjenler kadın cinselliğinde önemli olup özellikle cinsel arzu ve uyarılmada etklidir. Bu çalışmada artan yaşla birlikte klitorisin ısıya duyarlılığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bazı çalışmaların aksine düşük doz oks ler nedeni ile azalmış testosteron ve endojen östrojen seviyeleri nöral hissi azaltıcı etkisine rastlanmamıştır. Yine bu çalışmada vestibüler ağrı eşiğinde

herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak 20 mcg oks'lerin düşük serbest testosteron seviyelerine rağmen klitoral veya vestibüler hislerde bir değişiklik yaptığına dair kanıt bulunamamıştır.

Çeviri:
Yrd. Doç. Dr. Ömer Yılmaz, Doç. Dr. Cüneyt Adayener
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği

Stres üriner inkontinans için uygulanan miduretral sling işlemi sonrası cinsel fonksiyonda değişiklikler: Uzun dönem takip

Jang H.C., Jeon J.H., Kim D.Y.
International Neurourology Vol. 14 No.3, 170-5, 2010.

Stres üriner inkontinans (SUİ) yetişkin kadınların %10-20'sinde gözlenir. Önceki çalışmalara göre cinsel işlev bozukluğu SUİ'li kadınların %50-68'ini etkiler. SUİ'li kadınlar, gece ıslaklık, ilişki sırasında sızıntı, utanma ve depresyon nedeniyle cinsel ilişkiden sakınmaktadır. SUİ nedeniyle yapılan miduretral askı işlemi sonrası cinsel fonksiyonu değerlendiren yayınların bir kısmı fonksiyonların iyileştiğini belirtirken, diğer bir kısmı da kötüleştiğini rapor etmektedir. Bu çalışmanın amacı, midurethral askı işlemi uygulanan SUİ'li bayanların preoperatif ve postoperatif 36 aylık takiplerde cinsel fonksiyonlarını değerlendirmektir.

Miduretral askı yöntemi uygulanan 75 SUİ tanılı hasta arasından 47'si Kadın Cinsel Fonksiyon Endeksinin (FSFI-Female Sexual Function Index) Kore versiyonunu prospektif olarak cevaplamıştır. Yirmialtı hastada retropubik yöntem kullanılırken, 21 hastada transobturator yöntem uygulanmıştır. Onbeş hastaya eşzamanlı konkomitan posterior kolporafi yapılmış olup FSFI cerrahi öncesi ve ameliyatın 36. ayında hastalara doldurtulmuştur. Mesane perforasyonu olup olmadağını tespit amacıyla bütün hastalara sistoskopi yapılmış, hastaların 47'si preoperatif ve postoperatif FSFI anketini doldurarak çalışmaya dahil edilirken, 28 hasta postoperatif bu anketi tamamlayamadığından çalışma dışı bırakılmıştır. Vajinal cerrahinin cinsel işlev üzerine olası etkilerini hesaplamak için ve operasyon yöntemine bağlı cinsel işlevler etkilenebileceğinden, preoperatif ve postoperatif cinsel işlevler karşılaştırılmıştır.

Hastaların ortalama yaşı 44,9'dur (aralığı: 30-59 yaş). Bireysel FSFI etki skorunda preoperatif ve postop 36. ay arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Eşzamanlı posterior kolporafi yapılan hastalarla, yalnızca miduretral askı işlemi uygulananlar arasında cinsel tatmin açısından farklılık gözlenmemiştir. Transobturator ve retropubik yolla yapılan askı işlemlerinin etki skorlarında da anlamlı farklılık gözlenmemiş fakat hastalar retropubik yöntem sonrası, transobturator yönteme göre daha az ağrı hissettiklerini ifade etmişlerdir.

Semptomatik vajinal daralma eşzamanlı posterior onarım yapılsa bile çok nadirdir. Ağrı dışında diğer tüm cinsel işlevlerde askı işlemlerinde uygulanan operasyon yönteminin istatistiksel bir farklılığı yoktur. Vajinal yaralanma, anterior vajinal duvar ve klitoral bölgeye nöral veya vasküler hasar cinsel ağrı hastalığına ve bunun sonucunda uyarılma ve orgazm olma bozukluklarına yol açar. Vajen ön duvarı ve distal kısmında yoğunlaşan vajen innervasyonu, çoğunlukla bu bölgeye uygulanan SUİ operasyonundan etkilenmektedir.

Sonuç olarak miduretral askı işlemlerinde yöntem farklılığı cinsel işlev açısından farklılık oluşturmamaktadır, yalnız postoperatif dönem ağrıları transobturator işlemlerden sonra daha fazla olmaktadır. Bu çalışmanın en büyük sınırlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Bu nedenle miduretral askı işleminin cinsel işlevler üzerine olan etkisi olduğundan fazla veya az olarak değerlendirilebilir. Bu çalışmanın sonuçlarını doğrulamak için daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Miduretral askı işlemleri FSFI ile ölçülen kadın cinsel işlevleri üzerinde minimal etki göstermektedir. Üriner inkontinansı olan bayanlarda miduretral askı işlemleri genel cinsel işlevleri olumlu veya olumsuz olarak etkilemez, fakat bireysel olarak değişiklikler söz konusu olabilir. SUİ nedeniyle miduretral askı işlemi uygulanacak olan kadınlar, bu işlemin cinsel istek, uyarılma, kayganlık, orgazm, tatmin ve ağrı konusunda preoperatif dönemdeki bazal değerlerinde iyileştirici veya kötüleştirici bir etkisinin olmayacağı konusunda bilgilendirilmelidir.

Çeviri:
Dr. Mehmet Remzi Erdem, Doç. Dr. Abdullah Armağan
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Tansiyonsuz obturator vajinal teyp prosedürünün stres üriner inkontinansı olan kadınlardaki seksüel fonksiyon üzerine etkileri

Xu Y, Song Y, Huang H.
Int J Gynaecol Obstet. 2011 Mar;112(3):187-9

Stres üriner inkontinans (SUİ) kadınlarda yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen yaygın bir problemdir. Çin'deki epidemiyolojik çalışmalarda erişkin kadınlarda %61 oranlarında SUİ saptanmıştır. Bu rahatsızlık hastaların sosyal, mesleki, psikolojik, fiziksel ve cinsel iyilik durumlarında negatif etkilere neden olmaktadır. SUİ veya üriner sistem semptomları olan hastaların yaklaşık %50'sinde kadın cinsel disfonksiyonu (KCD) bulunmaktadır. Kısa vadede güvenlik ve etkinlik açısından; non-invaziv transobturatuar yolu izleyen prosedürler, retropubik yöntemler ile benzer bulunmuşlardır. Birçok çalışmada minimal invaziv anti-inkontinans prosedürlerinin objektif ve subjektif sonuçları karşılaştırılmış ama çok azında seksüel fonksiyon üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Literatürde Tansiyonsuz obturator vajinal teyp (TVT-O) prosedüründen sonra kadın seksüel fonksiyonları ile ilgili pek az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı SUİ'ı olan bayanlarda TVT-O prosedürü öncesi ve sonrası seksüel fonksiyonları değerlendirmektir.

Seride; Çin Fujian'daki Fuzhou General Hospital Kadın hastalıkları ve Doğum kliniğinde; 1 temmuz 2008-1 temmuz 2009 arasında tek cerrah tarafından, epidural anestezi altında TVT-O (Gynecare TVT-O System, Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, USA) prosedürü uygulanan SUİ hastaları değerlendirilmiştir. Detrüsor overaktivitesi, mikst tip inkontinansı, psikiyatrik bozukluğu, daha teferruatlı cerrahi gereksinimi olan prolapsus hastaları ve seksüel aktif olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Cerrahi öncesi ve 6 ay sonrasında katılımcılardan Female Sexual Function Index (FSFI) formunu doldurmaları istenmiştir. İdrar kaybının etkilerini ölçmek için; cinsel ilişki esnasında "idrar kaybınız azaldı mı" sorusu sorgulama formuna eklenmiştir.

FSFI; Rosen tarafından 2000 yılında toplam 6 etkiyi; cinsel istek (skor aralığı 2-10), uyarılma (0-20), lubrikasyon (0-20), orgazm (0-15), memnuniyet (2-15) ve cinsel ilişki esnasında ağrıyı (0-15) ölçmek amacıyla hazırlanmış toplam 19 soruluk sorgulama formudur. Total FSFI skoru; alan skorları sırasıyla 0.6, 0.3, 0.3, 0.4, 0.4, 0.4 ile çarpılarak 2-36 arasında bulunur ve yüksek skorlar daha iyi bir seksüel fonksiyonun göstergesidir. Normal seksüel fonksiyon için kabul edilebilir bir konsensus olmadığından toplam skorlar ve toplam etkinin her bir değişkeni için ayrı değerlendirmeler yapılmıştır.

Prolapsusu olmayan toplam 70 SUİ hastası TVT-O prosedürüne uygun opere edildi. Hastaların 59'u seksüel aktifken 11'i aktif değildi. Bütün seksüel aktif kadınlara cerrahi öncesinde sorgulama formu doldurtuldu.

En son analiz; operasyon sonrası ulaşılamayan 4 hasta dışında sorgulama formunu 6 ay sonrada doldurabilen 55 kadınla gerçekleştirildi. Seksüel istek ve seksüel uyarılma sırasıyla 7 (%12.7) ve 9 (%16.4) hastada artmışken; 44 (%80) ve 40 (%72.7) hastada değişmeden kalmış; 4 (%7.3) ve 6 (%10.9) hastada ise azalmış olarak saptandı. Lubrikasyon, orgazm, tatmin ve ağrı skorları ile ilgili olarak benzer dağılımlar bulundu. Total FSFI skoru 31 (%56.4) hastada artmışken; 9 (16.4) hastada değişmemiş ve 15 (% 27.3) hastada azalmış olarak saptandı. TVT-O işlemi sonrasında cinsel aktif hiçbir katılımcıda denovo disparoni ve libido kaybı gelişmedi. 55 seksüel aktif kadının 12 (%21.8)'sinde ilişki esnasında idrar kaçırmada azalma tespit edildi. Bu hastaların çoğunda; 11 (%91.7)'inde koit esnasında idrar kaçırmada kür sağlandı. Yalnızca 1 hasta cerrahi sonrası mesh erezyonu nedeniyle ilişki esnasında idrar kaçırmaya devam etti. Hiçbir hasta operasyon sonrası seksüel fonksiyonunda öncesine göre kötüleşme bildirmedi. FSFI skorunun her etki alanında (istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, memnuniyeti, ağrı ve toplam puan) cerrahi sonrası hafif bir artış olurken bu verilerin hiçbirisinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak bu çalışmada TVT-O prosedürünün genel olarak seksüel fonksiyonları etkilemediği saptanmıştır. Bu konunun açıklık kazanması için daha geniş hasta gruplarını inceleyen ve TVT-O prosedürünü diğer anti-inkontinans teknikleri ile karşılaştıran yeni çalışmalar gerekmektedir.

Çeviri:
Dr. Emre Can Polat, Doç. Dr. Abdullah Armağan
Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Vajinal doğumdan sonra oluşan vajinal gevşekliğin radyofrekans tedavisi: Cerrahi dışı yöntemle vajinal sıkılaştırma

Millheiser L.S., Pauls R.N., Herbst S.J., Chen B.H.
J Sex Med 2010; 7:3088–3095.

Gebelik ve vajinal doğum sırasında yaşanan vajinal introitusun gerilmesi gibi pelvik taban travmaları fiziksel ve duyusal işlev bozukluklarına, dolayısıyla kontinans ve cinsel ilişki sorunlarına yol açabilir. Vajinal açıklığın rehabilitasyonu için Kegel egzersizleri veya perineal kas gücünü geliştirmek için vajinal kaslarda elektrik stimülasyonu ile pelvik taban tedavisi gibi cerrahi olmayan tedavilere başvurulmaktadır. Öte yandan cerrahi yöntemlerle de vajinal introitus sıkılaştırılabilir. Ancak kesi yerinde ağrı ve disparoniye yol açabilir.

Bu çalışmada vajinal introitusun sıkılığını artırmak için cerrahi dışı bir yaklaşım olarak nonablatif radyofrekans (RF) enerji kullanımının etkinliği ve güvenilirliği araştırıldı.

En az bir kez vajinal doğum yapmış, 25-44 yaş aralığında 24 kadın çalışmaya alındı. Bu amaçla kullanılmak üzere tasarlanmış RF jeneratör vajina içine yerleştirildi. İşlem süresince kayganlaştırıcı bir sıvı kullanıldı. RF, himen hizasından başlayarak yaklaşık 12 cm ye kadar saat 11-01 arası hariç tüm bölgenin mukozal yüzeyine olacak şekilde uygulandı.

Vajinal gevşekliği ölçmekle ilgili herhangi bir objektif yöntem olmadığından konuya uygun sorgulama formları geliştirildi. Vajinal gevşeklik sorgulama formu (Vaginal Laxity Questionnaire) ile 7 düzeyde vajinal gevşeklik ölçüldü. Modifiye edilmiş kadın cinsel işlev indeksi (Female Sexual Function Index) ile seksüel fonksiyonlar, kadın cinsel stres ölçeği (Female Sexual Distress Scale-Revised) ile problemden duyulan sıkıntının derecesi, genel tepki değerlendirmesi (Global Response Assessment) ile tedaviden bütüncül faydalanma düzeyi değerlendirildi. RF güvenilirliği, işlem sırasında ve sonrasında ağrı ya da rahatsızlık hissi deneyimi de dahil olmak üzere vital bulgular ve yan etkilerin izlenmesi ile değerlendirildi. Tedavi sonrası değerlendirmeler 10 gün, 1, 3 ve 6 aylık tedavi sonrası klinik ziyaretleri ve telefon görüşmeleri ile yapıldı.

Bu çalışmada, doğum sonrası vajinal gevşekliği için monopolar RF termal tedavisinin ilk uygulama sonuçları rapor edilmiştir. Prosedür minimal invaziv ve vajinal introitus tedavisi ile sınırlıdır. Çalışmanın mantığı RF enerjisinin (yüzeysel ısı hasarı önlemek amacıyla soğutucu ile birlikte kullanılarak) derin submukozal dokuları ısıtmak için kullanılabileceği kavramına dayanmaktadır. Terapötik amaç dokuları gevşeterek bağ dokusu restorasyonunu uyarmaktır. Çalışmanın öncü verileri 6 aylık güvenliğin mükemmel olduğunu ve RF tedavisinin iyi tolere edilir olduğunu göstermektedir. Sorgulama formlarına göre vajinal sıkılıkta subjektif düzelme elde edilmiştir. Vajinal doğum sonrası vajinal gevşekliğin tedavisi için RF tedavisinin uzun vadeli güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için yeterli hasta sayısı ile randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:
Prof. Dr. Ercan Yeni
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Gebelikte ve doğum sonrasında kadın cinsel fonksiyonları

Serati M, Salvatore S, Siesto G, Cattoni E.
J Sex Med 2010; 7:2782-2790

Gebelik sürecinde ve doğum sonrasında, çiftler için sağlıklı cinsel fonksiyon, partner olmaktan ebeveyn olmaya geçişte bir köşe taşıdır. Kadında cinsel fonksiyonlar psikolojik, kültürel, törel, organik ve nörolojik gibi farklı özellikler gösteren karmaşık bir etiyolojiye sahiptir. Etiyolojideki bu karmaşa teşhisteki zorluklara da sebep olmaktadır. Bu zorluklara yaşam boyunca ortaya çıkabilen fiziksel, duygusal ve ruhsal değişikliklerin ve doğum süresi, doğum sonrası dönemin zorlukları da ilave olduğunda karmaşa daha da büyümektedir. Gebelikte ve lohusalıkta cinsel fonksiyon bozukluklarının potansiyel nedenleri izah edilmiştir. Artmış östrojen, progesteron ve prolaktin gibi hormonal sebepler cinsel istek azalması ve uyarılma bozukluğu ile beraber bulantı-kusma, ağırlık artışı, meme ucu hassasiyeti, anksiyete ve yorgunluk suçlanan sebeplerdendir. Ayrıca, bilindiği üzere kültürel, sosyal, ahlaki ve dini konulardan köken alan korkular ve mitler (enfeksiyon, kanama, erken doğum ve fetal yaralanma ile cinsel ilişki arasında bağlantı kurma) gebelik sırasında cinsel ilişkiden kaçınmaya sıklıkla neden olarak gösterildiği değişik yazarlarca bildirilmiştir. Dahası, birçok makalede vurgulandığı gibi çiftlerin önemli bir kısmı kendi jinekologlarının eksik bilgi vermesinden dolayı da gebelik sırasında yaşadıkları cinsel sorunları göğüslemeye hazır görünmemektedirler.

Son 50 yıl içinde, bu konudaki bilimsel ilgi giderek arttı. Birçok makale literatürde mevcut olmasına rağmen, veriler genellikle karşılaştırılması zor ve hatta çelişkilidir. Ayrıca, bu çalışmalar cinsellikle ilgili konseptin değişiklik gösterdiği farklı zaman aralıklarına sahiptir. Bu çalışmanın amacı; literatürdeki mevcut deliller ışığında, gebelik sırasında ve doğumdan sonra cinsel fonksiyonların mevcut durumunu belirlemek ve kadın cinselliği etkilemesi muhtemel obstetrik faktörleri saptamaktır.

1960'tan 2009'a kadar PubMed'de kayıtlı makaleler "cinsellik, cinsel ilişki, cinsel fonksiyonlar, cinsel fonksiyon bozukluğu, gebelik, sezaryen, lohusalık, doğum, emzirme" anahtar kelimeleri ile tarandı. Bulunan makalelerde aranan kriterler;

i. Orijinallik
ii. prospektif ve retrospektif çalışmalar (olgu sunumları ve kısa raporlar alınmadı)
iii. en az 100 hasta populasyonlu çalışmalar
iv. tanı aracı kullanımı olan çalışmalar (validasyon yapılmış anket formları kullanılan çalışmalar veya valide olmayan ama çok büyük serilere sahip çalışmalar)
v. güncel olma

Bu konuyla ilgili 27 makale tarandı. İlk makale 1966'da Master ve Johnson'un deneyimlerinden oluşmaktadır. Yazarlar, eğer bulantı-kusma gibi cinselliği sınırlayan potansiyel faktörler yoksa gebeliğin ilk üç ayında cinsel fonksiyonlarda anlamlı değişikliklerin olmadığını rapor ettiler. Buna karşılık muhtemelen pelvik damarların konjesyonuna bağlı olarak 2. trimestirde artış ve 3. trimestirde azalış bildirdiler. Solberg ve arkadaşları 1973'de özellikle 3. trimestirde daha belirgin olmak üzere gebelik boyunca azalan cinsel arzu ve koital aktivite rapor ettiler. Yaklaşık 30 yıl sonra, Bartellas ve arkadaşları 141 gebe kadında cinsel temas ve obstetrik korkular ilişkisi üzerine bir çalışma yaptılar. Şaşırtıcı biçimde kadınların %57'si gebelikte koit sırasında kanama riski korkusunu taşıdıkları ancak bu tür kanamanın kadınların sadece %13'ünde gerçekleştiği rapor edildi. Ayrıca, aynı yazarlar tarafından gebelerin %30'undan daha azının kendi doktorları tarafından yeterli bilgi verildiği de kaydedildi. Erol ve arkadaşları tarafından 2007 yılında 589 gebe üzerinde yapılan çalışmada birinci ve ikinci trimestirde FSFI skorlarının değişmediği ancak üçüncü trimestirde önemli ölçüde düştüğü rapor edildi. Barrett ve arkadaşlarının 2000'deki çok geniş popülasyonlu çalışmasında, doğumdan sonraki 3 aya kadar uzayan disparoni, vajinal lubrikasyon kaybı, orgazm güçlüğü,

kanama veya irritasyon gibi cinsel fonksiyon bozuklukları rapor ettiler. Bu bulgular 2005'de Connolly ve arkadaşlarının çalışması ile de konfirme edildi.

Gebelik sırasında özellikle de üçüncü trimestirde cinsel fonksiyonlarda tüm dünyada anlamlı bir düşüş bulundu ve bu düşüşün doğumdan sonra 3-6. aylara kadar da sürdüğü görüldü. Gebelikte cinsellikle ilgili bilgi eksikliği ve muhtemel obstetrik endişeler gebelik sırasındaki cinsel aktivitelerden kaçınmalarda en önemli role sahiptir. Emzirme, disparoni ve postpartum pelvik taban fonksiyon bozukluğu doğum sonrası cinsel ilişkileri başlamasını geciktiren muhtemel sebepler olarak rapor edilmektedir. Bazı çalışmalarda vajinal doğum yapmış kadınlarda sezeryanla doğum yapmış olanlara göre doğum sonrası 3 aya kadar süren disparoniye daha sık rastlandığı bildirildi. Bu anlamda sezeryanın lohusalıktaki disparoniden korunmakta etkili olduğu söylenebilir. Ancak postpartum birinci yılda sezaryen ve vajinal doğum arasında fark gözlenmemektedir. Başka bir çalışmada sezaryenle kıyas edildiğinde vajinal doğum yapmış kadınlarda üriner ve fekal inkontinans gibi pelvik taban fonksiyon bozukluğu daha sık görülmektedir. Çoğunlukla eski tarihli birkaç çalışmada meme büyüklüğünün ve hassasiyetinin doğum sonrası artmasından dolayı cinsel arzu ve erotizmde artış olduğu ifade edilse de, son yıllara ait birçok çalışmada bu bulgulara zıt sonuçlar rapor edilmiştir.

"Seks iki kişinin sadece bedensel ilişkisinden ziyade sosyolojik ve kültürel bir güçtür" (Malinowski,1929). Bu anlamda, gebelik ve lohusalığın kırılgan dönemlerinde jinekolog, ebe, psikolog, seksolog gibi profesyonellerin multidisipliner yaklaşımda bulunmaları faydalı olacaktır. Çiftler hamilelik sırasında ve lohusalıkta arzu, libido ve orgazmda azalma olabileceği konusunda bilgilendirilmelidirler.

Çeviri:
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Gülüm
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD