

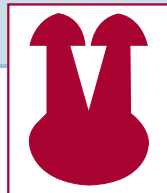
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Eylül 2012

Sayı 50



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 Aşcı

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

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ VE GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Prof. Dr. Barış ALTAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

YÖNETMEN YARDIMCILARI

Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Memduh AYDIN

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Prof. Dr. Ramazan AŞCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun

Prof. Dr. Ali ATAN

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

Doç. 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

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. Bilal GÜMÜŞ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Manisa

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji AD / Androloji BD, İstanbul

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

Doç. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Prof. Dr. Bülent SEMERCİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

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

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. 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

S.B. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Ayhan KARABULUT

Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kırşehir

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. Sefa RESİM

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kahramanmaraş

Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR

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

Prof. Dr. Nihan Erginel-UNALTUNA

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Doç. Dr. Abdullah ARMAĞAN
Doç. Dr. Sezgin GÜVEL
Yrd. Doç. Dr. Esat KORGALI
Yrd. Doç. Dr. Kaan ÖZDEDELI
Prof. Dr. Ercan YENİ

Bezmi-ı Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji AD, İstanbul
Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Adana
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Sivas
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Edirne
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Şanlıurfa

Kadın – Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Yrd. Doç. Dr. Dilek AYGİN
Prof. Dr. Sevim BUZLU
Yrd. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN
Prof. Dr. Nezihe KIZILKAYA BEJİ
Prof. Dr. Nuran KÖMÜRCÜ
Yrd. Dr. Leyla KÜÇÜK
Prof. Dr. Rukiye PINAR BÖLÜKTAŞ
Yrd. Doç. Dr. Hicran YILDIZ

Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul
Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul
Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik ve Sağlık Hizmetleri, İstanbul
Uludağ Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Bursa

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

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

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

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Prof. Dr. M. Murad BAŞAR

Memorial Şişli Hastanesi Üroloji – Androloji 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
Ömür Matbaacılık A. Ş.
Beysan Sanayi Sitesi Birlik Cad. No: 20
Haramidere 34524 İstanbul
Tel : (0212) 422 76 00 pbx
Faks : (0212) 422 46 00

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

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

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

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

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

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

Merhabalar,

Yaşamımızda bir yaz dönemi daha sona erdi. Dinlenmiş ve enerji depolamış olarak 2012-2013 yılı mesleki ve akademik çalışmalarımıza yeniden başlıyoruz. Sizler bu sayıyı okurken 19-22 Eylül tarihlerinde Şanlıurfa'da Güncel Androloji Sempozyumunu yapıyor olacağız.

Sağlık harcamalarındaki artış, ilaç ve tıbbi malzeme endüstrisinde yaşanan ekonomik sorunlar ve tüm sağlık kuruluşlarında uygulanan performansa göre ücretlendirme sürekli mesleki gelişim ve akademik yaşamımızı derinden etkiliyor. SGK'nın 01.09.2012 tarihinden geçerli olmak üzere yayımladığı SUT değişiklikleri ile SGK anlaşmalı kamu ve üniversite hastanelerinde penil protez ameliyatları yapılamaz olmuştur. TAD Yönetim Kurulu, bu konuda hazırlamış olduğu raporu SGK'ya iletmıştır.

Uzmanlık derneklerinin hazırladığı kongre, sempozyum ve bilimsel toplantılar için sponsor desteği gittikçe azalıyor. Tüm bu zorluklar uzmanlık derneklerinin bilimsel toplantı, çalıştay ve kurs gibi etkinliklerini mutlaka gerekli olduğunda ve belki daha uzun aralıklarla planlamalarını gerektiriyor. Bilimsel aktivitelerin otel ve tatil köyü salonlarından kongre merkezleri, üniversite kampüsleri ve kamu eğitim merkezlerine yönlendirilmesi alternatiflerden biri gibi duruyor.

Mezuniyet sonrası sürekli tıp eğitimi ve sürekli mesleki gelişim için uzmanlık derneklerinin hazırladıkları kongre, sempozyum ve kurs gibi bilimsel toplantılara katılımın yeniden düzenlenmesi gerekmektedir. Sağlık sistemi düzenleyicileri ve sağlık işvereni tarafından bu toplantılara katılımın desteklenmesi ve her meslektaşımız için yıllık bazal sürekli tıp eğitimi (STED) ve mesleki gelişim (SMG) puanlarının belirlenmesi malpraktis oranını azaltabileceği gibi hizmet kalitesini de artıracaktır.

Derginin hazırlanmasında yazı ve çevirileri ile katkıda bulunan tüm arkadaşlarımız ile derginin zamanında ve eksiksiz olarak elimizde olmasını sağlayan editörlerimize içten teşekkür ederiz.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Ramazan Aşcı

Bölüm Editörleri.....	II
Yazım Kuralları.....	IV
Sunuş	V
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
Derleme	
Sertleşme bozukluğunun güncel medikal tedavisine kısa bir bakış <i>Prof. Dr. Ahmet Metin</i>	149
Erektile disfonksiyon medikal tedavisinde yeni fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri <i>Dr. İlkan Yüksel, Yrd. Doç. Dr. Kaan Özdedeli</i>	154
Peyronie hastalığı ve erektil işlev bozukluğunda ekstrakorporeal şok dalga tedavisi <i>Yrd. Doç. Dr. Abdullah Demirtaş, Prof. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu</i>	159
Puberte gecikmesi <i>Doç. Dr. Bekir S. Parlaktaş</i>	162
Güncel Makale Özeti	
Üriner taşlarla erektil disfonksiyon arasındaki ilişki: Olgu kontrol çalışması <i>Çeviri: Doç. Dr. Fikret Erdemir</i>	165
Genel üroloji muayenesine gelen olgularda cinsel istismar prevalansı <i>Çeviri: Doç. Dr. Fikret Erdemir, Yrd. Doç. Dr. Erdal Özer</i>	166
Prostat kanserli hastalarda uzun dönem androjen baskılama tedavisinin penis uzunluğu üzerine etkileri: Tek merkezli, prospektif, açık uçlu, gözlemsel çalışma <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Bilgehan Yüksel, Prof. Dr. Bilal Gümüş</i>	167
Testis torsiyonunun mevsimselliği: Ülke genelinde 10 yıllık nüfus tabanlı bir çalışma <i>Çeviri: Dr. Kasım Emre Ergün, Prof. Dr. Barış Altay</i>	168
Testosteron baskılanması ve daha sonra eski düzeylere dönmesinin prostat kanseri olan erkeklerdeki seksüel fonksiyon üzerine etkisi: Aralıklı androjen supresyonu altındaki erkeklerde yapılan prospektif çalışmadan gözlemler <i>Çeviri: Dr. Serdar Kalemcı, Prof. Dr. Barış Altay</i>	169
Heteroseksüel erkekler arasında kondom kullanımlı vajinal ilişki süresince cinsel tatmin <i>Çeviri: Dr. Ahmet Selimoğlu, Doç. Dr. Önder Cangüven</i>	170
Prostat kanseri tanısı prostat biyopsisi sonrası artmış erektil disfonksiyon ile ilişkilidir <i>Çeviri: Dr. Ersin Köseoğlu, Prof. Dr. Ali Atan</i>	171
Kaplanmış implantlar ve 'temassız' cerrahi teknik, şişirilebilir penil protez implantasyonunda enfeksiyon riskini %0.46'ya düşürüyor <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Bilgehan Yüksel, Prof. Dr. Bilal Gümüş</i>	172
Erektile disfonksiyonu olan erkeklerde orgazmik disfonksiyon ve ejakülasyon ile ilişkili faktörler: Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü tadalafil'in yer aldığı klinik denemelerin analizi <i>Çeviri: Dr. Vüsal Ahmadoğlu, Prof. Dr. Bülent Semerci</i>	174
Dünya genelinde 1438 vakada erkek hipogonadizm tedavisinde enjekte edilebilir testosteron undecanoatın tolerabilitesi ve etkinliği üzerine bir çalışma <i>Çeviri: Dr. Muammer Yolal, Yrd. Doç. Dr. Kaan Özdedeli</i>	175
Penil çap ogmentasyonu için aselüler domuz dermal grefti kullanılan orjinal teknik: 69 hastadaki sonuçlar <i>Çeviri: Dr. Oktay Akça, Doç. Dr. Önder Cangüven</i>	176
Hipospadiaslı beyaz erkek bebek ve çocuklar kısa anogenital mesafe sergiler <i>Çeviri: Dr. Ümit Eskidemi, Prof. Dr. Barış Altay</i>	178
BPH ile birlikte erektil disfonksiyonlu hastalarda kombine tadalafil ve alfa-bloker tedavisi: Çok merkezli prospektif bir çalışma <i>Çeviri: Uzm. Dr. Sadi Turkan</i>	180

ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

Derleme

Klinefelter sendromu ve sistemik hastalıklar

Prof. Dr. Sefa Resim, Dr. Erkan Efe 181

İpler spermin elinde

Prof. Dr. Kaan Aydos..... 189

Güncel Makale Özeti

Varikoseli olan infertil erkeklerin semenlerinde artan oksidan seviyesi ve azalan antioksidanlar

Çeviri: Uzm. Kim. Gülşen Aktan 195

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI 196

KONGRE TAKVİMİ 197

Seminal plazmadaki glutatyon peroksidaz aktivitesi ve klasik sperm parametreleri ve in vitro fertilizasyon-intrasitoplazmik sperm enjeksiyon sonuçları ile ilişkisi

Çeviri: Dr. Burak Beşir Bulut, Prof. Dr. Sefa Resim..... 198

İnsan sperm ve semen parametreleri ile olan ilişkilerinde aquaporin 7'nin immünolokalizasyonu

Çeviri: Doç. Dr. Yiğit Uyanıkgil 200

Başarısız ICSI tedavisi sonrası ciddi erkek infertilitesi- erkeklerin deneyimleri üzerine fenomenolojik bir çalışma

Çeviri: Arş. Gör. Semiha Aydın 201

Konvansiyonel sperm parametreleri ve motil sperm organel morfoloji değerlendirmesi (MSOME) arası ilişki

Çeviri: Prof. Dr. M. Murad Başar..... 203

Metformin maruziyeti insan ve fare fetal testiküler hücrelerini etkiler

Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Umul..... 205

Vücut kitle indeksi ve santral obezite subfertil erkeklerde sperm kalitesi ile birlikteliği

Çeviri: Prof. Dr. M. Murad Başar..... 206

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Derleme

Aşırı aktif mesane sendromunun kadın cinsel fonksiyonu üzerine etkileri

Doç. Dr. Sezgin Güvel, Dr. Serdar Toksöz 208

Kadında cinsel fonksiyon değerlendirilmesi

Arş. Gör. Dr. Dilek Bilgiç Çelik 211

Bir insan hakkı ihlali: Kadın sünneti

Arş. Gör. MSc. Halime Esra Kal, Doç. Dr. Nevin Hotun Şahin..... 216

Epilepsili hastalarda cinsel fonksiyon bozukluğu

Prof. Dr. Rukiye Pınar, Arş. Gör. Emine Kayalaçin 218

Güncel Makale Özeti

Obstrüktif uyku apneli bayan hastalarda seksüel problemler

Çeviri: Dr. Mehmet Fatih Zeren, Prof. Dr. Bilal Gümüş 222

Sertleşme bozukluğunun güncel medikal tedavisine kısa bir bakış

Prof. Dr. Ahmet Metin

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Sertleşme bozukluğunun medikal tedavisinde üç ana başlık öne çıkmaktadır.

a) Birinci basamak tedaviler; Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE5 İnhibitörleri), apomorfin, yeni nesil PDE5 inhibitörleri

b) İkinci basamak tedaviler; Korpus kavernosum içi enjeksiyonlar ve üretra içi suppozituarlar

c) Hedef sistemlere yönelik tedaviler.

PDE5 İnhibitörlerini ikiye ayırarak inceleyebiliriz

a) Klasik PDE5 İnhibitörleri; Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil

b) Yeni nesil PDE5 İnhibitörleri; Avanafil, Udenafil, Lodenafil, Mirodenafil

PDE5 İnhibitörlerini yanlanma sürelerine göre yine ikiye ayırabiliriz.

a) Kısa yanlanma ömrü olanlar; Sildenafil, Vardenafil, Avanafil, l-Lodenafil, Mirodenafil

b) Uzun yanlanma ömrü olanlar; Tadalafil, Udenafil

PDE5 enzimi korpus kavernosum düz kaslarında cGMP yi yıkmaktadır. PDE5 inhibisyonu cGMP yıkımını engelleyerek korpus kavernosum kan akımını artırmakta, düz kas gevşemesi ve vazodilatasyona yol açarak ereksiyon sağlamaktadır. PDE5 İnhibitörleri ereksiyonu başlatıcı değildir. Ereksiyonu kolaylaştırmak amacıyla cinsel uyarıya ihtiyaç göstermektedir (1).

Sildenafil

1998 yılında piyasaya çıkmıştır. Oral alımdan 30-60 dk sonra etkilidir ve bu etki 12 saate kadar uzayabilmektedir. Yemekden sonra etki azalmaktadır. 25, 50 ve 100 mg dozlarda verilir. Başlangıç dozu 50 mg olup cevap ve yan etkilere göre doz ayarlanır. Her hasta grubuna verilebilir. 100 mg kullananlar da bir sonraki ilişkiyle ilgili kuşku duy-

mama oranı %56, 50 mg dozda %39 bulunmuştur. 12 haftalık doz cevap çalışmasında 25, 50 ve 100 mg dozlarda %56, %77 ve %84 oranında ereksiyonda düzelme bildirilmiştir. Diyabet vakalarında ereksiyon kalitesinde düzelme %66, başarılı ilişki %63'dır (2).

Vardenafil

2003 yılında piyasaya çıkmıştır. Oral alımdan 30 dakika sonra etkili olup bu etki ağır yağlı yemekle alındığında azalmaktadır (910 Kcal ve bunun %57'si yağ olan). 5, 10 ve 20 mg'lık dozları vardır. 10 mg ağızda eriyen formu ülkemizde markete yeni girmiştir. Başlangıç dozu 10 mg olup cevap ve yan etkilere göre doz ayarlanmaktadır. 12 haftalık doz cevap çalışmasında 5, 10 ve 20 mg dozlarda %66, %76 ve %80 oranında ereksiyonda düzelme bildirilmiştir. Diyabet olgularında ereksiyon kalitesinde düzelme %72, plaseboda %13 olarak bildirilmiştir.

Tadalafil

2003 yılında piyasaya çıkmıştır. Etkisi 30 dakika sonra başlamakta, pik etki 2. saatte olmaktadır. Etki 36 saate kadar uzayabilmekte ve yemeklerden etkilenmemektedir. 10 ve 20 mg lık dozları vardır. Cevap ve yan etkilere göre doz ayarlanmaktadır. 12 hafta süreyle 10 ve 20 mg dozlarında %67 ve %81 oranında ereksiyonda düzelme bildirilmiştir. Diyabet vakalarında ereksiyon kalitesinde düzelme %64, plaseboda %35 bulunmuştur. Bir yıl süreyle günde 5 mg kullanan olgularda sertleşme bozukluğu %86 oranında en az bir kategori düzelmiş, kesildikten 1 ay sonra sonra %46 oranında düzelme devam etmiştir (3). FDA 6 Ekim 2011 tarihinde günde 5 mg tadalafilin BPH tedavisinde de kullanımına onay vermiştir.

PDE5 İnhibitörlerinin yan etkilerini incelediğimizde; sildenafil, tadalafil ve vardenafilde baş ağrısı sırasıyla

%12.8, %14.5, %16 oranda, yüz kızarması %10.4, %4.1, %12, hazımsızlık %4.3, %12, %4.6, burun tıkanıklığı %1.1, %4.3, %10, sersemlik hali %1.1, %2.3 ve %2 oranında bulunmuştur. Görme bozukluğu sildenafilde %1.9, vardenafilde %1.5, sırt ağrısı ve myalji tadalafil kullananlarda %6.5 oranında gözlenmiştir.

PDE5 İnhibitörleri başlangıçta sadece ilişki öncesi kullanım için onay almıştır. FDA 2008 de Tadalafilin günlük 2,5 ve 5 mg'lık dozlarda kullanımına onay vermiştir. Günlük tadalafil kullanımı doğal seyirli cinsel ilişki isteyenler ve sık ilişkide bulunanlar için uygun bir seçenektir. Ayrıca endotel fonksiyonunu da düzeltmektedir.

PDE5 İnhibitör güvenliği

Kardiyovasküler güvenlik yönünden değerlendirdiğimizde PDE5 İnhibitörleri myokard enfarktüsü oranını artırmamakta, stabil anjinada egzersiz testlerini bozmamakta ve hatta düzeltebilmektedir. Sildenafil kalp kasılmasını, kardiyak outputu ve myokardın oksijen gereksinimini değiştirmemektedir. Günlük ve ilişki anında kullanımın benzer güvenlik profili vardır. İkinci Priceton Konsensus Panelinde (2006) PDE5 İnhibitörleri için kardiyovasküler risk grupları tanımlanmıştır. Buna göre düşük risk grubunda PDE 5 İnhibitörleri rahatlıkla başlanabilmekte, yüksek risk grubunda kardiyak olayın stabilizasyonuna kadar cinsel aktivite ertelenmeli, orta risk grubunda ise kardiyoloji konsultasyonu gerekli olmaktadır. PDE5 inhibitörler ile nitratların birlikte kullanımı kontrendikedir. cGMP birikimi sonucu hipotansiyon oluşmakta, hasta sildenafil veya vardenafil aldıysa 24 saat, tadalafil aldıysa 48 saat nitrogliserine ara verilmelidir.

Alfa bloker ve diğer ilaçlarla etkileşim

Alfa bloker alımı sonrasında 4 saat içinde 50 veya 100 mg sildenafil alınmamalıdır ancak 25 mg için bir kısıtlama yoktur. ABD'de vardenafil ve alfa blokerlerin birlikte kullanımı kontrendikedir. Vardenafil ile tamsulosinin birlikte kullanımı ciddi hipotansiyona yol açmamakta, tadalafilin 0,4 mg tamsulosin dışında alfa blokerlerle kullanımı kontrendikedir. Ketokonazol, itrakonazole, eritromisin, klaritromisin ve HIV proteaz inhibitörleri (ritonavir) kan PDE5 İnhibitör düzeyini artırmakta olup PDE5 İnhibitörleri düşük dozda kullanılmalıdır. Rifampin, phenobarbitol, phenytoin ve karbamezapin PDE5 İnhibitör yıkımını artırdığı için PDE5 İnhibitörleri yük-

sek dozda kullanılmalıdır. Ayrıca ciddi böbrek ve karaciğer bozukluklarında doz kısıtlaması gerekmektedir.

Olgu bazında PDE5 İnhibitörlerin kullanımı

Diyabet olgularında ED prevalansı üç kat daha fazladır. HbA1c anlamında diabet kontrolü ED prevalansını azaltmaktadır. Günlük 5 mg tadalafil kullanımı diyabetli olgularda etkili olup kesildikten sonra bu etki 12 ay devam edebilmektedir (4,5).

Hipertansiyon tedavisi alan olgularda ED prevalansı %25'dir. PDE5 inhibitorleriyle birlikte antihipertansif alınması (angiotensin-konverting enzim inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, beta-blokerler, diüretikler) kan basıncında bir miktar düşmeye yol açabilir, fakat bu etki minör düzeydedir.

Obezite ve metabolik sendromda ED dolaşımdaki düşük androjen düzeyiyle ilgili olup PDE5 İnhibitörleri etkili olmaktadır.

Dislipidemide lipid düşürücü tedavi ereksiyonu da düzelticidir. Statin tedavisi ereksiyonu ve PDE5 İnhibitör etkinliğini artırmaktadır. Sildenafille cevap alınamayan hiperkolesterolemik vakalarda sildenafille günde 40 mg atorvastatin eklenmesiyle ereksiyon kalitesinde düzelme bildirilmiştir (6).

Hipogonadizmde PDE5 inhibitörleri etkili değildir. Testosteron ve PDE5 İnhibitörü kombinasyonunda etki %33'den %90'a yükselmektedir.

BPH de PDE5 İnhibitörleri; hem alt üriner sistem semptomlarını hem de sertleşme bozukluğunu düzeltmektedir. FDA 6 Ekim 2011 tarihinde günde 5 mg tadalafilin BPH ve ED birlikteliğinde tek başına kullanımına onay vermiştir.

Sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası geçici kavernöz sinir hasarı; peniste hipoksi, düz kas apoptozisi, fibrozis ve venooklusiv disfonksiyona yol açmaktadır. Günlük 5 mg tadalafil ile erken penil rehabilitasyonun sonuçları netleşmemiştir.

Depresyonda PDE5 İnhibitörü kullanımı ED ve depresyon semptomlarında düzelme sağlamaktadır.

PDE5 İnhibitör seçimini etkileyen faktörler

Yaş; 65 yaşın üzerindeki erkekler uzun etkili PDE5 İnhibitörlerini tercih ederler ve genellikle sabah uyandıktan sonra ilişkide bulunurlar. Yemek ve alkol sonrası ilişkilerde

yine uzun etkili PDE5 İnhibitörleri tercih edilmektedir. Kadınların çoğu eşlerinin doğallık yönünden tadalafil kullanmasını tercih etmekte, sık ilişkide bulunanlar da uzun etkili tercih etmektedir. Hastanın beklentileri ve deneyimleri, ilaca bağlı yan etkiler, ED tedavisinde daha önce kullanıldığı ilaçlar, ilişki sıklığı, aldığı diğer ilaçlar ve kardiyak hastalıklar seçimde etkilidir (4).

PDE5 İnhibitör seçiminde etkili olmayan faktörler

Obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon, ejakülasyon bozuklukları, ED süresi, yaşam tarzı, sigara ve uyuşturucu kullanımı, ED etyolojisi (prostat hastalıkları, spinal kord travması, diyabet, endokrin bozukluklar, depresyon) seçimde etkili olmamaktadır (4).

PDE5 İnhibitörlerine cevapsızlık nedenleri

- a) Yeterli cinsel uyarı olmaması
- b) Doz yetersizliği
- c) Bekleme süresine uymama
- d) Hipogonadizm varlığı. Varsa tedavi edilmeli. Diyabet, hipertansiyon hiperlipidemi kontrolü
- e) Etkisiz diyebilmek için ilaç en az 6 kez alınmalıdır
- f) Yan etkilere bağlı PDE5 İnhibitörlerini bırakma oranı %3.8, yetersiz cevaba bağlı bırakma oranı %6.3'dir.
- g) PDE5 İnhibitörünü değiştirmek %14-17 oranında etkilidir.

Yeni nesil PDE5 İnhibitörleri

- a) Avanafil → Absorpsiyonu hızlı (35 dakikanın altında), yarılanma ömrü 1,5 saatin altındadır. En sık görülen yan etkisi baş ağrısıdır. Nitrat kullanan hastalar için uygun bir PDE5 İnhibitörü olup 50, 100 ve 200 mg dozları vardır
- b) Lodenafil → Çok kısa bir yarılanma ömrü (30 dakika) ve çok kısa atılma süresi (2,4 saat) vardır. 20, 40 ve 80 mg dozları vardır. Yan etki süresi kısadır.
- c) Mirodenafil → Korede M-Vix adıyla 100 mg'lık tableti 2007'den beri kullanımdadır. Yarılanma ömrü 2,5 saattir. PDE5 İnhibitörlerinin dezavantajları olarak gözlenen baş ağrısı, yüzde kızarıklık, nazal konjesyon gibi yan etkileri hafifletmek amacıyla geliştirilmiştir.
- d) Udenafil → 2005 yılında kullanıma girdi. 100 ve 200 mg tablet formları var. Ülkemizde 100 mg'lık tableti markete yeni girmiştir. ABD'de henüz satılmamaktadır. Hızlı

absorpsiyon (0,8-1,3saat) ve uzun bir yarılanma ömrüne (12 saat) sahiptir. Tüm ED lerde başarı oranı %75'in üzerindedir. Diyabetik hastalarda da etkilidir. Gıdalarla etkileşimi yoktur. Günlük 25, 50 ve 75 mg dozlarda kullanımı da var. Nitratla kullanımı kontrendikedir, α bloker alımından 4 saat sonra kullanılabilir (7).

Apomorfin sublingual

Santral etkili dopamin agonisti olup 2 ve 3 mg dozlar da dilaltı formunda kullanılmaktadır. ABD haricinde birçok ülkede mevcuttur. Etki oranı % 28-50 arasındadır. Süratli emilimden dolayı ereksiyonların %70'i 20 dakika içinde olmaktadır. Yan etkileri %7 oranında görülen bulantı ve kusmadır. Nitrat ve antihipertansif kullanımı apomorfin için kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Etkinliği çok fazla bulunmamış, kullanımı hafif ve orta dereceli ED'li olgular, psikojenik ED ve PDE5 İnhibitörlerinin kontrendike olduğu durumlar ile sınırlı kalmıştır.

İkinci basamak tedaviler

1) Korpus kavemosum içi vazoaktif ajan enjeksiyonu → Alprostadil (CaverjectTM, Edex/ViridalTM) onaylanmış ilk ve tek tedavidir. IC monoterapi olarak 5-40 µg dozda kullanılır. Ereksiyon 5-15 dk sonra oluşmaktadır. Komplikasyonları; ağrı, uzamış ereksiyon, priapizm ve fibrozistir. Sistemik yan etkisi orta dereceli hipotansiyondur. Kontrendikasyonları ise alprostadil hipersensitivitesi, priapizm riski ve kanama bozukluklarıdır. Etkinliği %70'dir. İlacı bırakma oranı %41-68 olup çoğu ilk 2-3 ayda olmaktadır.

2) Üretra içi ajan enjeksiyonu → Alprostadil üretral tablet (MUSE). Alprostadil (125-1000 µg) üretral tablet ED tedavisi için ruhsatlandırılmıştır. Ereksiyon %30-65 oranında sağlanmaktadır. Penise vazokonstriktör bant konulması etkinliğini artırmaktadır. Yan etkileri lokal ağrı (%35), baş dönmesi (%10), üretral kanama (%5) ve üriner enfeksiyondur (%0,2). Penil fibrozis ve priapizm nadirdir (%1). Etkinliği intrakavernöz tedaviye göre daha düşüktür.

Hedef sistemlere yönelik tedaviler

- 1) Vazorelaksasyon sistemlerine yönelik tedaviler
- 2) Vazokonstriksiyon sistemlerine yönelik tedaviler

- 3) Ereksiyonun santral kontrolüne yönelik tedaviler
- 4) Diğer tedaviler

I) Vazorelaksasyon sistemlerine yönelik tedaviler

a) NO/cGMP sistemine yönelik tedaviler→ NO Sentez aktivitesini artıran ilaçlar;

L-arginin; korpus kavernozum düz kas gevşemesini artırmaktadır.

L-citrulline; vücutta L-arginin'e dönüşerek etki etmektedir. L-arginin'in yan etkileri azalmaktadır (8).

Arginaz inhibitörleri; arginaz, L-arginini üre ve L-ornitine dönüştüren bir enzimdir, korpus kavernozumda bulunmaktadır. İnhibisyonu korpus kavernozum nitrik oksit (NO) bağımlı düz kas gevşemesini artırmaktadır(9).

BH4; nitrikoksit sentetaz(NOS) aktif hale gelmek için koenzim ve BH4 gibi kofaktörlere ihtiyaç göstermektedir. BH4 yetmezliği NO oluşumunu azaltır. Tek doz BH4 penis sertliğini artırmaktadır.

Nicotinamid adenin dinucleotide fosfat (NADPH) NOS kofaktörüdür.

İmpaza; NO oluşumunu ve korpus kavernozumdaki cGMPyi artırmaktadır. PDE5 İnhibitörlerine göre daha az etkilidir, en önemli yan etkisi başağrısıdır.

Antioksidan AC3056; Oksidatif stress NO düzeyini azaltmaktadır. Antioksidan AC3056, diyabetiklerde NO bağımlı korpus kavernozum cevabını ve PDE5 cevabını artırmaktadır (10).

b) Vazorelaksasyon sistemlerine yönelik diğer tedaviler

Histamin reseptörleri; Histamin peniste sinirsel yolla ereksiyon sağlayan bir nörotransmitterdir. H2 reseptör antagonistleri bunu bloke ederek ED yapmaktadır.

Peptid nörotransmitterler; Vasoaktif intestinal polipeptid (VIP) ve calcitonin gene-related peptid (CGRP), adenil siklaz(AC)/cAMP sistemi aktivasyonu ile korpus gevşemesi sağlamaktadır.

Prostaglandin reseptörleri

II) Vazokonstriksiyon sistemlerine yönelik tedaviler

a) Rho-kinazlar; ED da Rho-kinaz aktivitesi artmaktadır. Rho-kinaz inhibitörleri ED tedavisinde bir alternatiftir. Y 27632, HA1077, SAR 407899 gibi Rho-kinaz inhibitörleri ED da penis sertlik süresini artırmaktadır. Yan etkiyle başağrısı ve hipotansiyona neden olmaktadır (11).

Statinler; RhoA/Rho-kinaz düzeyini azaltarak etki eder. Atorvastatin seksüel fonksiyon ve sildenafille cevabı artırmaktadır. Sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası statin kullanımı 6. ayda % 6 olan sildenafil cevabını %55'e yükseltmektedir (12).

Adrenerjik reseptör blokaj; Bu grupta yeralan trazodone α adrenerjik reseptör antagonist etkili bir serotonerjik antidepresandır.

Beta adreno reseptör stimulasyonu; damar gevşemesi sağlamaktadır. β 3 adrenoceptor aktivasyonu korpus kavernozumda cGMP bağımlı gevşeme oluşturur, ayrıca RhoA sistemini inhibe etmektedir. Bu gruba örnek olarak isoxsuprine'i sayabiliriz.

b) Vazokonstriksiyon sistemlerine yönelik diğer tedaviler

Angiotensin reseptör blokörleri; Angiotensin II, Angiotensin I den Angiotensin konverting enzim (ACE) vasıtasıyla oluşmakta ve korpus kavernozumda da salgılanmaktadır. Angiotensin II, AT1 reseptörlerini uyararak korpural dokuda kontraksiyon oluşturmaktadır. ACE inhibitörleri ve angiotensin reseptör blokörleri ED tedavisinde kullanılabilir, losartan, irbesartan, valsartan gibi (13).

III) Ereksiyonun santral kontrolüne yönelik tedaviler

Melanokortin reseptörleri(MCR); Melanotan(MT II) α melanosit stimulan hormonun sentetik analogudur. Dermatolojik hastalarda kullanımı esnasında yan etki olarak her hastada ereksiyon sağlaması üzerine keşfedilmiştir. MT II, PT141,subkutan intranasal verilince psikojenik ve organik ED yi engelleyerek ereksiyon sağlamaktadır (14).

Oksitosin, Dopamin reseptör agonistleri, Glutamate resept.

Beş hidroksitriptamin reseptörleri; 5HT ereksiyon üzerine inhibitör etkili fakat 5HT1c ve 5HT2c reseptörleri ereksiyonu kolaylaştırıcı etkilidir. Trazodone selektif 5HT2c reseptör agonistidir.

IV) Diğer hedeflere yönelik tedaviler

Cannabinoid ve vanilloid reseptörler

Connexinler

Growth faktörler

Gen tedavisi, doku mühendisliği

Düşük doz ESWL tedavisinin korpus kavernozumda

neovaskülarizasyon sağladığı, arteriyel ED'da ereksiyon süresini ve sertliği artırdığı, endotel fonksiyonunu düzelttiği yönünde yayınlar vardır (15).

Son olarak Avrupa Üroloji Kılavuzu (2011) sertleşme bozukluğu tedavisinde şu önerilerde bulunmaktadır (16).

- 1) Sigarayı bırakma, ideal kiloyu koruma, düzenli egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerine ve risk faktörlerinin iyileştirilmesine sertleşme bozukluğu tedavisinden önce veya aynı anda başlanılmalıdır (KD 1b, ÖD A)
- 2) Tedavi edilebilir neden belli ise önce neden tedavi edilmelidir (KD 1b, ÖD B)
- 3) Radikal prostatektomi sonrası sertleşme sağlayıcı tedavilere hemen başlanılmalıdır (KD 1b, ÖD A)
- 4) Birinci basamak tedavi PDE5 İnhibitörleridir (KD 1a, ÖD A)

5) Günlük PDE5 İnhibitör uygulaması sertleşme fonksiyonunu düzeltebilir (KD 1b, ÖD A)

6) PDE5 İnhibitör cevapsızlığında en önemli sebep yetersiz ve yanlış reçetelenme ve hastanın bilgi eksikliğidir (KD 3, ÖD B)

7) Hipogonadizme bağlı PDE5 İnhibitör cevapsızlığında testosteron replasmanı etkinliği artırmaktadır (KD 1b, ÖD B)

8) Apomorfın hafif ve orta dereceli ED, psikojenik ED ve PDE5 İnhibitör kullanımının kontrendike olduğu durumlarda kullanılabilir (KD 1b, ÖD B)

9) Stabil ilişkilerde vakum konstriksiyon cihazı kullanılabilir (KD 4, ÖD C)

10) Korpus kavernozum içi enjeksiyon 2.basamak tedavidir (KD 1b, ÖD B)

11) Penil protez implantasyonu 3. basamak tedavidir (KD 4, ÖD C)

Kaynaklar:

1. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, Mc Vary K, Munarriz R, Lee SW. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7:524-540
2. Stuckey BG, Jadzinsky MN, Murphy LJ. Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomised controlled trial. *Diabetes Care.* 2003;26(2):279-284
3. Porst H, Glina S, Ralph D, Zeigler H, Wong DG, Woodward B. Durability of response following cessation of tadalafil taken once daily as treatment for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7(10):3487-3494
4. Corona G, Mondaini N, Ungar A. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in erectile dysfunction; the proper drug for the proper patient. *J Sex Med.* 2011;8:3418-3432
5. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, Razzoli E, Rossi A, Fusco F. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabet Med.* 2008;25(2):138-146
6. Dadkhah F, Safarinejad MR, Asgari MA, Hosseini SY, Lashay A, Amini E. Atorvastatin improves the response to sildenafil in hypercholesterolemic men with erectile dysfunction not initially responsive to sildenafil. *Int J Import Res.* 2010;22(1):51-60
7. Akkoç A, Metin A. Erektıl disfonksiyon tedavisinde yeni nesil fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri. *Androloji Bülteni* 2011;44:4-7
8. Cormio L, De Siati M, Lorusso F, Selvaggio O, Mirabella L, Sanguedolce F, Carrieri G. Oral L-citrulline supplementation improves erection hardness in men with mild erectile dysfunction. *Urology* 2011;77(1):119-122
9. Masuda H. Significance of nitric oxide and its modulation mechanisms by endogenous nitric oxide synthase inhibitors and arginase in micturition disorders and erectile dysfunction. *Int J Urol.* 2008 15(2):128-134
10. Vicari E, La Vignera S, Codorelli R, Calogero AE. Endothelial antioxidant administration ameliorates the erectile response to PDE5 regardless of the extension of the atherosclerotic process. *J Sex Med.* 2010;7(3):1247-1253
11. Pinsky MR, Gur S, Tracey AJ, Harbin A, Hellstrom WJ. The effects of chronic 5-alpha-reductase inhibitor (dutasteride) treatment on rat erectile function. *J Sex Med.* 2011;8(11):3066-3074.
12. Hong SK, Han BK, Jeong SJ, Byun SS, Lee SE. Effect of statin therapy on early return of potency after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2007;178(2):613-616
13. Jin LM. Angiotensin II signaling and its implications in erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009;3:302-310
14. Lansdell MI, Hepworth D, Calabrese A, Brown AD, Blagg J, Burring DJ, Wilson P, Fradet D, Brown TB, Quinton F, Mistry N, Tang K, Mount N, Stacey P, Edmunds N, Adams C, Gaboardi S, Neal-Morgan S, Wayman C, Cole S, Phipps J, Lewis M, Verrier H, Gillon V, Feeder N, Heatherington.; Discovery of a selective small-molecule melanocortin-4 receptor agonist with efficacy in a pilot study of sexual dysfunction in humans. *J Med Chem.* 2010 Apr 22;53(8):3183-3197.
15. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I.; Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol* 2010;58(2):243-248
16. Wespes E, Amar E, Eardley I, Guiliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Vardi Y. Erectile dysfunction and premature ejaculation EUR(European Urology Association) Guidelines 2010.

Erektile disfonksiyon medikal tedavisinde yeni fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri

Dr. İlkan Yüksel, Yrd. Doç Dr. Kaan Özdedeli
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Ereksiyon fizyolojisinin anlaşılması, nitrik oksit ve fosfodiesteraz tip 5'in (PDE5) ereksiyon mekanizmasındaki yerinin ortaya konması ED tedavisindeki gelişmelerin temelini oluşturmaktadır. 1998'de sildenafilin piyasaya sürülmesinden sonra erektile disfonksiyon (ED) tedavisinde büyük gelişmeler elde edilmiş ve tedavide ilk seçenek farmakoterapi olmuştur. Dünya çapında büyük popülerite kazanan sildenafilden sonra sırasıyla vardenafil ve tadalafil piyasaya sunulmuş ve bu ajanların benzer başarılı sonuçlar vermesi ile bu pazarda yeni ajanların arayışı hız kazanmıştır. Bu derlemede artık özellikleri oldukça iyi bilinen bu 3 temel PDE-5'i'den sonra ortaya çıkan udenafil, vardenafil ODT, mirodenafil, avanafil ve lodenafil'in farmakodinamik özellikleri, etkinlik ve yan etki profillerini gösteren çalışmaların sonuçları değerlendirilmiştir.

Günümüzde erektile disfonksiyon (ED) tedavisinde ilk seçenek farmakoterapidir. Ereksiyon fizyolojisinin anlaşılması ve nitrik oksit ve fosfodiesteraz tip 5'in (PDE5) ereksiyon mekanizmasındaki yerinin ortaya konması ED tedavisindeki ilerlemelerin temelini oluşturmaktadır.

İlk kullanıma giren fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü (PDE5i) sildenafil olup 1998 yılında FDA onayı almıştır. Tmax 0.8-1 saat, T_{1/2} 2.6-3.7 saattir. Biyoyararlanım oranı %40-41 olarak gösterilmiştir. Sildenafilin 25, 50 ve 100 mg dozlarının kullanıldığı bir çok çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda %66-84 oranında başarı bildirilmiştir (1-3). Sildenafilin etkisi 30-60 dakika sonra başlar ve 12 saate kadar devam eder, ancak etkinliği yağlı gıdalarla azalır (4). Sildenafil günümüzde ED dışında farklı bir endikasyonla pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde de kullanılmaktadır. Sildenafil sistemik hemodinamiyi etkilemeden inotropik, antihipertrofik ve sağ ventrikül afterloadunu azaltma etkisi nedeniyle pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde uygun bir ajandır (5).

Vardenafil ikinci olarak çıkan PDE5i'dir. Ağustos 2003'te FDA onayı almıştır. Vardenafilin Tmax süresi 0.7-

0.9 saat, T_{1/2} süresi 4-5 saattir. Vardenafil ile 12 haftalık tedavi sonucu yapılan çalışmalarda %66-80 oranında başarı elde edilmiştir (6-9). Başlangıç dozu 10 mg'dır ancak hastanın toleransına ve etkinliğine göre 5 veya 20 mg dozlarda kullanılabilir (10).

Tadalafil, sildenafil ve vardenafilten sonra kasım 2003'te FDA onayı almıştır. Tmax süresi 2 saat, T_{1/2} süresi 17.5 saattir. Tadalafilin etkisi 30 dakika sonra başlar ve maksimum etki 2 saat sonra ortaya çıkar. Ayrıca etki 36 saate kadar uzar. Tadalafil ile yapılan 12 haftalık çalışmaların sonucunda ise %67-81 oranında erektile kapasitede düzelme bildirilmiştir (11-12). Başlangıç dozu 20 mg'dır, ancak son zamanlarda 2,5 ve 5 mg ile günlük kullanım şeklinde yapılan çalışmalar da mevcuttur (10).

Yeni Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri

Udenafil

Udenafil, Kore'de geliştirilen ve ülkemizde ocak 2012'de piyasaya giren bir PDE5i'dir. FDA onayı halen bulunmamaktadır. Tmax süresi 1-1.5 saat, T_{1/2} süresi ise 11-13 saattir (13). Udenafilin izoenzim selektivitesi sildenafille benzerdir ve tadalafilin aksine PDE11'i inhibe etmez. Faz1 ve faz 2 çalışmaların sonucunda udenafilin efektif olduğu ve 400 mg/gün'e kadar tolere edilebildiği görülmüştür (14).

Udenafil ile yapılan randomize bir çalışmada 167 hasta plasebo, 100 mg udenafil ve 200 mg udenafil gruplarına ayrılmıştır. Hastalar 12 haftanın sonunda International Index of Erectile Dysfunction (IIEF) skorlarına, Sexual Encounter Profile (SEP2 ve SEP3) skorlarına ve Global Assessment Question (GAQ) skorlarına göre değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda udenafil alan grupta IIEF skorlarında plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı düzelme görülmüştür (placebo, 0.20; 100-mg udenafil, 7.52; and 200-mg

udenafile, 9.93) ($P < 0.0001$). Aynı şekilde udenafile, SEP2, SEP3 ve GAQ skorlarında da plaseboya oranla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yan etkiler açısından diğer PDE5i'lerle benzer sonuçlar ortaya konmuştur. Sadece 2 hasta yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakmıştır. (Bir hasta flushing ve baş ağrısı nedeniyle, bir hasta da göğüs ağrısı nedeniyle) En çok görülen yan etki ise flushing ve baş ağrısı olarak bildirilmiştir. Görmede renk bozukluğu ve miyalji bildirilmemiştir. Ayrıca kan basıncında, elektrokardiogramda (EKG) ve laboratuvar testlerinde klinik anlamlı farklılık görülmemiştir (15).

Yapılan başka bir çalışmada ise udenafilein günlük doz olarak kullanımı değerlendirilmiştir. 237 hasta plasebo, 25 mg udenafile, 50 mg udenafile, 75 mg udenafile olarak randomize edilmiş ve 12 hafta boyunca günlük kullanım değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda plasebo ile karşılaştırıldığında 50 ve 75 mg udenafile grubunda IIEF skorlarında ($p < 0.01$) anlamlı artış görülmüştür. Çalışmanın ikincil sonuçları olarak 50 ve 75 mg udenafile ile plaseboya oranla SEP2 ve GAQ skorlarında anlamlı düzelme görülmüştür. Ancak 25 mg udenafile grubu plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır. En sık rastlanan yan etki ise flushing olarak tespit edilmiştir (16).

Yapılan çalışmalarda hipertansiyonu olan erkeklerin %52-68'inde ED olduğu gösterilmiştir (17,18). ED olan ve hipertansiyon tedavisi alan hastalarda udenafilein etkinliğini göstermeyi hedefleyen bir çalışmada 165 ED hastası plasebo, 100 mg udenafile, 200 mg udenafile gruplarına randomize edilmiştir. Çalışma sonucunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında 100 mg ve 200 mg udenafile grubundaki IIEF skoru artışı anlamlı bulunmuştur. (plasebo;2.4, 100 mg udenafile;8.4, 200 mg udenafile;9.8) Çalışmada görülen en sık yan etki flushing ve baş ağrısı olarak tespit edilmiştir. Bir hasta konjuktival hiperemi, 1 hasta ise baş ağrısı ve flushing nedeniyle çalışmayı bırakmıştır. Diğer hastalardaki yan etkiler ise spontan olarak kaybolmuştur. Bu çalışmanın sonucunda antihipertansif alan hastalarda udenafile kullanımının ED tedavisinde güvenli ve etkin bir seçenek olduğu gösterilmiştir (19).

Diabetes mellitus (DM) ED için önemli bir risk faktörüdür. DM tanılı ED yakınmaları olan 174 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastalar plasebo, 100 mg udenafile, 200 mg udenafile olmak üzere 3 gruba randomize edilmiş, 12 hafta sonunda IIEF skorlarında 100 mg ve 200 mg udenafile plaseboya oranla anlamlı düzelme göstermiştir.

Udenafile grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu çalışmada en sık yan etki flushing, baş ağrısı, mide bulantısı, konjuktival hiperemi olarak belirtilmiştir. Çalışma sonucunda DM tanılı ED hastalarında udenafilein başarılı bir tedavi seçeneği olduğu ve yan etkiler açısından güvenli olduğu gösterilmiştir (20).

Vardenafil Orodispersible Tablet (ODT)

Vardenafil ODT, vardenafilin ağızda çözölen ve su ya da herhangi bir sıvı alınmadan kullanılan bir formülasyondur. Vardenafil ODT'nin biyoyararlanımı film kaplı tablete oranla 1.21-1.44 kez daha fazladır. Vardenafil ODT'nin biyoyararlanımı ve Cmax'ı yemek ile birlikte kullanımından etkilenmez. Vardenafil ODT sıvı ile birlikte alınmalıdır çünkü biyoyararlanımı film kaplı tabletlerin seviyesine düşmektedir (21).

Vardenafil ODT'nin etkinliği çift-kör, randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli (Avrupa ve Güney Afrika'da 40 merkez) POTENT 1 çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastalar plasebo ve 10 mg vardenafil ODT grubuna randomize edilmişlerdir. Çalışma sonucunda IIEF (21.5 vs 14.4), SEP2 (%7.7 vs %46.7), SEP3 (%64.9 vs %26.7) ve GAQ skorlarında (%72 vs %26) vardenafil 10 mg ODT plaseboya oranla anlamlı etkin bulunmuştur ($p < 0.0001$). Vardenafil ODT grubunda en sık görülen yan etkiler baş ağrısı (%16.3), flushing (%7.6) ve dispepsi (%3.8) olarak belirlenmiştir. Vital bulgular, laboratuvar testleri ve EKG bulguları açısından vardenafil ODT ve plasebo grubu arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (21).

Toplam 473 ED hastasının katıldığı POTENT 2 çalışmasında da vardenafil ODT'nin etkinliği değerlendirilmiştir. Hastalar plasebo ve 10 mg vardenafil olmak üzere 2 gruba ayrılarak 12 hafta takip edilmiştir. Hastaların IIEF, SEP2, SEP3 ve GAQ skorları değerlendirilmiştir. 12 haftalık izlem sonucunda vardenafil ODT plaseboyla kıyaslandığında IIEF (20.8 vs 13.9), SEP2 (%69 vs %43), SEP3 (%60 vs %26.6) ve GAQ (%67 vs %24) skorlarında anlamlı artış ortaya koymuştur. ($p < 0.0001$) En sık yan etkiler baş ağrısı (%12.3), flushing (%7.6), nazal konjesyon (%4.7) olarak gösterilmiş ve EKG bulguları, laboratuvar bulguları ve vital bulgularda anlamlı farklılık saptanmamıştır (22).

Bu iki faz 3 çalışmanın değerlendirildiği çalışmanın sonucunda vardenafil ODT'nin yaştan ve altta yatan durumlardan bağımsız olarak etkin bir tedavi olduğunu

bunun yanında altta yatan sebepler nedeniyle (HT, DM, hiperlipidemi vb.) kullanılan ilaçlarla da güvenli bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir (23).

Lodenafil

Başka PDE5i ise Brezilya'da geliştirilen Lodenafile carbonate'dır. Lodenafile'in halen FDA onayı bulunmamaktadır. Cmax:157 ng/ml, Tmax süresi 1.2 saat, T_{1/2} süresi ise 2.36 saattir. Lodenafile'in 600 Kcal yağ ile birlikte alındığında Cmax:148 ng/ml, Tmax süresi 3.1 saat, T_{1/2} süresi ise 2.63 saattir. Lodenafile'in 0.5 mg/kg alkol ile birlikte alındığındaki Cmax:210 ng/ml, Tmax süresi 2 saat, T_{1/2} süresi ise 2.84 saattir. Bu da göstermektedir ki lodenafile'in alkol ve yağlı yiyecekler ile birlikte alındığında absorpsiyonu gecikmekte ancak biyoyararlanımı artmaktadır (24).

Lodenafile ile yapılan bir faz 3 çalışmada, ED şikayeti olan 350 hasta plasebo, 40 mg lodenafile ve 80 mg lodenafile gruplarına randomize edilerek 4 hafta boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda IIEF skorlarında plaseboya (IIEF:14.8) kıyaslandığında 40 mg lodenafile (IIEF:18.6) ve 80 mg lodenafile (IIEF:20.6) ile anlamlı düzelme sağlanmıştır. Bu çalışmada plaseboda %28.7, 40 mg lodenafile grubunda %40.9, 80 mg lodenafile grubunda %49.5 oranında hastalarda en az bir defa yan etki görülmüş ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. En sık görülen yan etkiler ise; rinit, flushing, görme bozukluğu, baş dönmesi olarak bildirilmiştir (25).

Lodenafile alkol etkileşimini araştıran çalışmada 15 gönüllü, 160 mg lodenafile aldıktan 30 dakika sonra 0.5 mg/kg alkol kokteyli almış, başka bir denemede ise 160 mg lodenafile alkol olmadan kullanmıştır. Her iki deneme değerlendirildiğinde kan basıncında ve elektrokardiyografik parametrelerde (QTc intervali de dahil olmak üzere) önemli değişiklik görülmemiştir (26).

Sildenafil ve vardanafile'in yüksek yağ içeren diyetle alındığında absorpsiyonunun geciktiği ve biyoyararlanımının düştüğü bilinmektedir. Ancak yağlı diyet tadalafilin absorpsiyonunun ve biyoyararlanımını etkilememektedir (27). Yemeklerle lodenafile'in etkinliğinin gösteren bir çalışmada; yüksek yağ içeren diyetin lodenafile absorpsiyonunun geciktirdiği ancak biyoyararlanımı arttırdığı görülmüştür. Bunun etkinliği arttıracağı ancak tolerabiliteyi azaltacağı düşünülmüştür. Fakat lodenafile'i yemek ile kullanan hastalarda yan etkilerde de artma tespit edilmemiştir (24).

Mirodenafil

Mirodenafil Kore'de geliştirilmiş bir PDE5i ajandır. Halen FDA onayı bulunmamaktadır. Tmax süresi 1.25 saat, T_{1/2} süresi 2.5 saattir. Yapılan prelinik çalışmalarda mirodenafile'in PDE5 üzerine olan selektivitesinin sildenafille oranla 10 kat fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca diğer PDE'lere karşı olan inhibitör etkisinde daha az olduğu gösterilmiştir (28,29).

Mirodenafile'in etkinliğini göstermek için yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 223 ED hastası plasebo, 50 ve 100 mg mirodenafil olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. 12 hafta sonunda mirodenafil 50 mg ve 100 mg ile %46.6 ve %62.2 olmak üzere normal erektil fonksiyon (IIEF≥26) elde edilmiştir. IIEF skorlarında, SEP2 ve SEP3 'te plaseboya oranla mirodenafil gruplarında anlamlı düzelme görülmüştür. Sadece mirodenafil 50 mg grubundan 4 hasta yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakmıştır. Yan etkiler plaseboda %6.7, mirodenafil 50 mg'da %24.3 (P=0.0029) ve mirodenafil 100 mg'da %28.4 (P=0.0005) olarak görülmüştür. Mirodenafil grupları arasında yan etki açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. (P=0.5399) En sık görülen yan etkiler faysal flushing, baş ağrısı, mide bulantısı, kızamık gözdür (30).

Mirodenafile'in etkinliği ve güvenilirliğini göstermek için yapılan çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 112 hasta mirodenafil 100 mg ve plasebo gruplarına ayrılmış ve 12 hafta takip edilmiştir. IIEF skorları bakıldığında mirodenafil 100 mg alan grupta (9.3 puan) plaseboya kıyasla (1.4 puan) istatistiksel anlamlı artış görülmüştür (p<0.0001). Mirodenafil 100mg plaseboya karşılaştırıldığında SEP2 (%82 vs %55.2, P=0.003), SEP3 (%68.9 vs %22.3, P<0.0001) ve GAQ (%76.9 vs %19.1, P<0.0001) skorlarında anlamlı düzelme gösterilmiştir. Normal erektil fonksiyon (IIEF≥26) değerlendirildiğinde mirodenafil 100 mg grubu (%32.7) plaseboya göre (%9.4) anlamlı bulunmuştur (P=0.0031) (31).

Mirodenafile'in antihipertansif kullanan ED hastalarındaki etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren bir çalışmada 109 hasta 100 mg mirodenafil ve plasebo gruplarına ayrılmıştır. Çalışma sonunda IIEF skorlarında mirodenafil 100 mg grubunda (9.35±6.86) plaseboya (2.66±6.44) kıyasla anlamlı düzelme görülmüştür (p<0.001). Çalışma esnasında hastalarda anlamlı kalp hızı, EKG, kan basıncı, laboratuvar bulgusu değişikliği görülmemiştir. Çalışma sonucunda miro-

denafil 100 mg'ın antihipertansif kullanan ED hastalarında güvenli ve etkin bir seçenek olduğu gösterilmiştir (32).

DM'li hastalarda mirodenafilin ED tedavisindeki güvenirliliğinin göstermek için yapılan çalışmada hastalar 100 mg mirodenafil ve plasebo gruplarına ayrılmış. IIEF skorları karşılaştırıldığında mirodenafil 100 mg plaseboya oranla anlamlı düzelme sağlamıştır. ($p<0.0001$) Çalışma sonucunda DM'li hastalarda mirodenafilin tolere edilebilir ve etkin bir tedavi olduğu görülmüştür (33).

Avanafil

Avanafil de Kore'de geliştirilen yeni PDE5i ajanlarından biridir. Tmax süresi 0.33-0.52 saat, T_{1/2} süresi 5.36-10.66 saattir. Preklinik çalışmalarda avanafilin PDE5'i kuvvetli şekilde inhibe ettiği ve PDE1 ve PDE6'ya da selektivitesinin fazla olduğu gösterilmiştir. Buna karşın PDE11'i inhibe etmediği görülmüştür (34).

Yapılan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada avanafil 100mg ve 200 mg'ın etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak IIEF skorlarında plaseboya (3.5 puan) göre avanafil 100 mg

(8.5 puan) ve 200 mg (8.8 puan) ile anlamlı artış görülmüştür. Plaseboda %16.7, 100 mg avanafil ile %45.6 ve 200 mg avanafil ile %39.39 normal erektil fonksiyon (IIEF $\geq$ 26) elde edilmiştir. Yan etki olarak en sık flushing ve baş ağrısı bildirilmiştir. Tadalafilde görülen myalji avanafil ile görülmemiştir. Sadece bir hastada görme anormallliği bildirilmiştir (35).

PDE5 inhibitörleri yüksek etkinlikleri ve binlerce hastada test edilmiş güvenilirlikleri ile ED tedavisinde sildenafilin başarısından bu yana ilk seçenek olma özelliklerini korumaktadır. 1998 yılında sildenafilin piyasaya çıkmasından sonra ortaya çıkan PDE5i değişik formülasyonlarından vardenafil ve tadalafil de zaman içinde etkinlik ve güvenilirliklerini kanıtlamışlardır. Bu aileye son yıllarda katılan diğer PDE5i ile ilgili çalışmalarda şu ana kadar elimizde olan veriler için de benzer şeyleri henüz daha erken de olsa söylemek mümkün olabilmektedir. Etkinlik süreleri, çoğunlukla benzer olsa da ayrı yan etki profilleri ve değişen biyoyararlanımları ile yakın gelecekte ED farmakoterapisinde tıpkı hipertansiyon gibi hastalığa değil, hastaya göre tedavi planlamasından bahsetmek mümkün olacak gibi görünmektedir.

Kaynaklar:

- 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;338:1397-404.
- Başar MM, Tekdoğan ÜY, Yılmaz E, Başar H, Atan A, Batislam E. The efficacy of sildenafil in different etiologies of erectile dysfunction. *Int J Urol Nephrol* 2001;32:403-7.
- Lewis R, Bennett CJ, Borkon WD, Boykin WH, Althof SE, Stecher VJ, et al. Patient and partner satisfaction with Viagra (sildenafil citrate) treatment as determined by the Erectile dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction Questionnaire. *Urology* 2001;57:960-5.
- Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. *Eur Urol* 2010 Feb 20
- Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, Haromy A, St. Aubin C, Webster L, Rebeyka IM, Ross DB, Light PE, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle and acute inhibition of PDE5 improves contractility. *Circulation* 2007;116:238-48.
- Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, Goldstein I, Giuliano F, Ulbrich E, et al. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. *Int J Impot Res* 2001;13:192-9.
- Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangert K, Segerson T, Taylor T; Vardenafil Diabetes Study Group. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter doubleblind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003;26:777-83.
- Potempa AJ, Ulbrich E, Bernard I, Beneke M; Vardenafil Study Group. Efficacy of vardenafil in men with erectile dysfunction: a flexible-dose community practice study. *Eur Urol* 2004;46:73-9.
- Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. *Eur Urol* 2010 Feb 20 [Epub ahead of print].
- Sáenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2159-64.
- Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, Anglin G, Varanese L, Rosen R. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003;62:121-6.
- Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002;168:1332-6.
- Salem EA, Kendirci M, Hellstrom WJ. Drug evaluation: Udenafil, a long-acting PDE5 inhibitor for erectile dysfunction. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7:661-9.
- 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;75:86.
- 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 Apr;5(4):946-53. Epub 2008 Jan 21
- 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 Aug;60(2):380-7.
- Burchardt M, Burchardt T, Baer L, Kiss AJ, Pawar RV, Shabsigh A, de la Taille A, Hayek OR, Shabsigh R. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol* 2000;164:1188-91.
- Chew KK, Earle CM, Stuckey BG, Jamrozik K, Keogh EJ. Erectile dysfunction in general medicine practice: Prevalence and clinical correlates. *Int J Impot Res* 2000;12:41-5.
- 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 Nov;6(11):3166-76.

20. Moon du G, 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 Zydene (udenafil) for the treatment of erectile dysfunction in male patients with diabetes mellitus. *J Sex Med.* 2011 Jul;8(7):2048-61.
21. Sperling H, Debruyne F, Boermans A, Beneke M, Ulbrich E, Ewald S. The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010 Apr;7(4 Pt 1):1497-507.
22. Gittelman M, McMahon CG, Rodríguez-Rivera JA, Beneke M, Ulbrich E, Ewald S. The POTENT II randomised trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract.* 2010 Apr;64(5):594-603.
23. Sperling H, Gittelman M, Norenberg C, Ulbrich E, Ewald S. Efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction in elderly men and those with underlying conditions: an integrated analysis of two pivotal trials. *J Sex Med.* 2011 Jan;8(1):261-71.
24. Toffoletto O, Lucio LAG, Santos PF, Pagani E, Afiune J, Massud J, Silva AC, Tufik S. Estudo dos efeitos da alimentação e do álcool sobre a farmacocinética do carbonato de lodenafila, um novo inibidor da PDE5. Abstract 27-021 presented to FESBE. 2008. Available at: http://sec.adtevento.com.br/fesbe/inscricao/mostra_resumo.asp?trald=1&insld=3241 (accessed October 4, 2009).
25. Glina S, Fonseca GN, Bertero EB, Damião R, Rocha LC, Jardim CR, Cairol CE, Teloken C, Torres LO, Faria GE, da Silva MB, Pagani E. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy of erectile dysfunction: a phase III clinical trial. *J Sex Med.* 2010 May;7(5):1928-36.
26. Silva AC, Toffoletto O, Lucio LAG, Santos PF, Afiune JB, Massud Filho J, Tufik S. Cardiovascular repercussion of lodenafil carbonate, a new PDE5 inhibitor, with and without alcohol consumption. *Arq Bras Cardiol* 2009;93.
27. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998;338:1397-404.
28. Shin HI, Lee J, Kim DK. Synthesis of 5-ethyl-2-{5-[4-(2-hydroxyethyl) piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyphenyl}-7-n-propyl-3,5-dihydro-4Hpyrrolo[3,2-d]-[2-14C]pyrimidin-4-one-2HCl(14CSK3530. 2 HCl). *J Labelled Comp Radiopharm* 2006;49:1141-9.
29. Lee J, Yoo HH, Rhim KJ, Sohn DR, Kim DH. Metabolism and excretion of 5-ethyl-2-{5-[4-(2-hydroxyethyl) piperazine-1-sulfonyl]-2-propoxyphenyl}-7-propyl-3,5-dihydropyrrolo[3,2-d]-pyrimidin-4-one (SK 3530) in rats. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007;21:1139-49.
30. Paick JS, Ahn TY, Choi HK, Chung WS, Kim JJ, Kim SC, Kim SW, Lee SW, Min KS, Moon KH, Park JK, Park K, Park NC, Suh JK, Yang DY, Jung HG. Efficacy and safety of mirodenafil, a new oral phosphodiesterase type 5 inhibitor, for treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2008 Nov;5(11):2672-80.
31. Park HJ, Choi HK, Ahn TY, Park JK, Chung WS, Lee SW, Kim SW, Hyun JS, Park NC. Efficacy and safety of oral mirodenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetic men in Korea: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Med.* 2010 Aug;7(8):2842-50.
32. Paick JS, Kim JJ, Kim SC, Moon KH, Min KS, Park K, Suh JK, Yang DY. Efficacy and safety of mirodenafil in men taking antihypertensive medications. *J Sex Med.* 2010 Sep;7(9):3143-52.
33. Park HJ, Choi HK, Ahn TY, Park JK, Chung WS, Lee SW, Kim SW, Hyun JS, Park NC. Efficacy and safety of oral mirodenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetic men in Korea: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Med.* 2010 Aug;7(8):2842-50.
34. Jung J, Choi S, Cho SH et al. Tolerability and pharmacokinetics of avanafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor: a single- and multiple-dose, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther* 2010; 32: 1178-87.
35. Zhao C, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Park NC, Lee SW, Paick JS, Ahn TY, Moon KH, Chung WS, Min KS, Suh JK, Hyun JS, Park K, Park JK. Efficacy and safety of avanafil for treating erectile dysfunction: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2012 Mar 27

Peyronie hastalığı ve erektil işlev bozukluğunda ekstrakorporeal şok dalga tedavisi

Yrd. Doç. Dr Abdullah Demirtaş, Prof. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Son yıllarda ekstrakorporeal şok dalga tedavisinin (EŞDT) Peyronie hastalığı üzerine olumlu etkileri olabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar sırasında ve ilave bazı çalışmalarda erektil işlevde de olumlu katkıları olabileceğine dair veriler elde edilmeye başlanmıştır.

Peyronie akiz bir bağ dokusu hastalığıdır. Tunika albuginea ve komşuluğundaki areolar dokuyu kapsar (1). Penil anatomiye değiştiren inelastik fibröz plaklarla karakterizedir (1). Peyronie hastalığının etyolojisinde muhtemelen birden çok neden sorumludur; cinsel ilişki sırasında akut veya tekrarlayan, saptanamayan mikrot travmalar genetik yatkınlıkla birlikte tunika albuginea tabakaları arasında delaminasyon, mikrovasküler hasar ve enflamatuvar ve fibrotik yollarla harekete geçiren hemoraji ile sonuçlanabilir (2,3).

Hastalığın nedeni tam bilinmediğinden tedavisi için de birçok yöntem farklı başarı oranları ile denenmektedir. İlk kez Butz ve Teichert 1996'da ekstrakorporeal şok dalga tedavisinin (EŞDT) invaziv olmayan, iyi tolere edilen bir tedavi olduğunu bildirmişlerdir (4). Yakın zamanda yapılan bir meta analize göre ağırlı ereksiyon ve cinsel işlev üzerine olumlu etkileri olduğu ancak plak boyutu ve eğrilikte fark olmadığı belirlenmiştir (5). Şok dalga tedavisinin hangi mekanizmalarla etkili olduğu tam olarak bilinmemektedir. İki hipotez mevcuttur. Birisi plağa doğrudan hasar, diğeri EŞDT'nin ısı oluşturarak damarlanmayı artırmasıdır; bu durum plak erimesine ve makrofajlar tarafından uzaklaştırılmasına yol açan enflamatuvar yanıtı oluşturur (6,7).

Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi, uygulandığı bölgelerde kanama, hemoraji ve yapısal değişikliklere neden olabilir (8-10). Penis dokusunda hasar yapma potansiyeli de olabilir. Bu konu bazı hayvan çalışmalarıyla araştırılmıştır. Bunlardan ilki Tefekli ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmadır (11). Çalışmada Siemens Lithostar cihazı kullanılmıştır. Ratlar üç gruba ayrılmış,

birinci grupta 18kV'da 1000 şok uygulanmıştır. Hemen ardından hemodinaik inceleme ve direkt kavernoöz sinir uyarısı, intrakavernöz basınç ölçümü yapılmıştır. İkinci grupta haftada bir üç hafta şok dalga uygulaması yapılmış, son seanstan bir ay sonra hemodinamik değerlendirme yapılmıştır. Üçüncü grup kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Hemodinamik incelemede, kontrol grubuna göre belirgin farklılık olmamasına rağmen, ortalama maksimal intrakavernöz basınçta ve ereksiyon süresinde azalma olduğu görülmüştür. Bir ve 2. grupta latans periyodu uzamıştır. Tunika katmanları arasında peteşiyal kanama, korpus kavernozumlar içinde küçük hemoraji odakları saptanmıştır. Histopatolojik incelemede gruplar arasında düz kas içeriği, tunikal kalınlık, kollajen demetlerinin organizasyonu ve elastik lif kafes yapısında farklılık saptanmıştır. Bu araştırmacılar EŞDT'nin penis üzerine hasar verici etkisi olduğunu bildirmişlerdir.

Müller ve arkadaşlarının ratlar üzerinde düşük ve yüksek enerjili EŞDT sonuçları da tedavinin penise hasar verebileceği yönündedir (12). Şok dalga tedavisi penis dorsalinin ortasına Storz Masterpuls MP100 şok dalga makinesi (Storz, Medical, Kreuzlingen, Switzerland) ile uygulanmıştır. Çalışmada 45 rat kullanılmıştır. 15 rata bir bar şiddetinde 1000 dalga, haftada bir kere üç hafta, 45 rata bir, iki ve üç kere haftalık iki bar şiddetinde 1000 dalga uygulanmıştır. Bu ratların incelenmesi son işlem bittikten bir, yedi ve 28 gün sonra yapılmıştır. Ratların 15'i de kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmelerde apoptotik indeks, düz kas/kollajen oranı bakılmıştır. İntrakavernöz basınç/ortalama arteriyel basınç oranı tüm tedavi uygulanan ratlarda kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük bulunmuştur. Düşük doz tedavinin geç evresinde kısmi düzelme vardır ama yine de kontrolden düşük değerlerdedir. Düz kas/kollajen oranlarında belirgin değişiklik olmamıştır ancak apoptotik indeks kontrol gruplarına göre belirgin şekilde yüksektir.

Andrade ve arkadaşları ise Peyronie oluşturmak amacıyla bir hayvan modeli geliştirmişlerdir (13). Tavşanlara uygulanan EŞDT sonrası hayvanlarda hematoma ve difüz peteşi, bazılarında ise üretral ve penil kanama oluşmuştur. Bir alt grupta kavernoöz cisim içinde dilate ve konjesyone bölge ve dermiste interstisyel yaygın kanama, diğerinde kavernoöz septumda interstisyel fibröz doku artışı ile tunika albuginea kalınlaşmasıyla birlikte kollajen fiber birikimi gözlenmiştir. Araştırmacılar bu modelin Peyronie hastalığı çalışmalarında kullanılabilecek umut vadeden bir model olduğunu öne sürmüşlerdir.

Bu tip çalışmalarda hayvan modelleri insanlardaki bulgu ve sonuçlarla örtüşmeyebilir. Ancak hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda EŞDT'nin durumu daha da kötüleştirebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. İnsanda hastalıklı tunika albuginea ve kavernoöz dokudan biyopsi alınması ve histopatolojik olumlu/olumsuz değişikliklerin gösterilmesi, klinik bulgularla birlikte, daha doğru bilgiler sunabilir.

Mirone ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmada bir grup olguya EŞDT ve sonrasında verapamil enjeksiyonu yapılmış, diğer gruba sadece verapamil enjeksiyonu yapılmıştır (3). Şok dalga tedavisi yapılan grupta hem plak hacmi azalması hem de ağrı azalması daha belirgin olarak gözlenmiştir. Dermatologların kullandığı cilt biyopsisi cihazı ile tedavi sonrası alınan dokular incelendiğinde EŞDT grubundaki plak hacmi azalan olgulardaki dokuda kollajen lifleri kümelenmesinde azalma gözlenmiştir. Şok dalga tedavisi sonrası biyopsiyle değerlendirme yapılmış benzer bir çalışma tekrar yapılmamıştır.

Palmieri ve arkadaşları Peyronie hastalığında EŞD tedavisini ilk kez prospektif, randomize, çift kör plasebo kontrollü olarak yapmışlardır (14). Yüz olgu çalışmaya alınmıştır. Hastalık süresi 12 ayın altında, yaşları 18-75 arası, tek ve 3.75 cm² altında plak alanı olan, PH için medikal veya cerrahi tedavi görmemiş, stabil cinsel hayatı olan, ağırlı ereksiyonu bulunan (0-10 arası skorlamaya göre >5), erektil işlev bozukluğu ve penis eğriliği olan olgular seçilmiştir. Eretil işlevleri ve yaşam kaliteleri sorgulamalarla çalışma öncesi değerlendirilmiştir. Plak boyutları renkli dopler ultrasonografi ile belirlenmiş. ereksiyon sırasında fotoğraflar çekilerek eğrilik yönleri ve açıları saptanmıştır. Storz Duolith ESWT sistemi ile (Storz Medical AG, Switzerland) aynı kullanıcı tarafından dört hafta peş peşe tedavi uygulanmıştır. Her bir seansta 2000 impuls,

enerji akım dansitesi 0.25mJ/mm² ve emisyon frekansı dört Hz olacak şekilde verilmiştir. Plasebo grubunda ise çalışmayan modifiye prob ile uygulama yapılmıştır. Tedaviler anestezi verilmeksizin yapılmıştır. Son seanstan sonraki 12. ve 24. haftada tekrar değerlendirme yapılmıştır.

Hiçbir hasta tedaviyi bırakmamış, tedavi grubundaki dört, plasebo grubundaki iki hasta tedavi bölgesinde morarmadan yakınmış, hiçbir olgu ağrı kesiciye ihtiyaç duymamıştır. Ağrı, yaşam kalitesi ve ereksiyon skorları 12 ve 24. haftanın sonunda aktif tedavi alanlarda plasebo grubuna göre anlamlı oranda düzelmiştir. Ortalama eğrilik ve plak boyutları plasebo grubunda başlangıça göre belirgin şekilde artarken, tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamsız, hafif bir azalma olmuştur. Ağrı skorları her iki grupta da başlangıça göre anlamlı şekilde azalmıştır ancak bu skorlar tedavi grubunda daha düşüktür. "Bu tedaviyi arkadaşınıza önerir misiniz?" sorusuna evet diyenlerin sayısı tedavi kolunda 35 (%70) iken plasebo kolunda dokuz (%18) olmuştur. Bu çalışmanın kısıtlılıkları seçilmiş Peyronie olgularında uygulanmış olması ve yaşam kalitesi sorgulamasının valide bir sorgulama olmamasıdır. Araştırmacılar kendi sonuçlarının bütün Peyronie olguları için geçerli olmayacağını beyan etmişlerdir.

Strebel ve arkadaşları sadece EŞDT uygulanan 52 olguluk kontrolsüz bir çalışmada ağrının azaldığını, penil eğriliğin yeterince azalmadığını sadece olguların %28'inde cinsel ilişki zorluğunda azalma olduğunu bildirmişlerdir (15). Yeterli yanıt alınamadığı için Peyronie hastalığı tedavisinde EŞDT'yi primer tedavi olarak öneremeyeceklerini bildirmişlerdir. Tedavisiz kontrol grubu olan (16) ve plasebo kontrollü yapılmış (17) diğer çalışmada da EŞDT'nin faydasının pek fazla olmadığı bildirilmiştir.

Vardi ve arkadaşlarının 2010 yılında çıkan ve organik erektil işlev bozukluğu olan olgularda düşük şiddetli EŞDT tedavisinin etkisini inceledikleri çalışma ilginçtir (18). Öngörülerini kardiyovasküler literatür bilgilerine dayandırmışlardır. İn vitro ve in vivo (domuz modeli) EŞDT'nin vasküler endotelial büyüme faktörünü ve reseptörü olan Flt-1'i artırdığı (19,20) ve böylece neovaskülarizasyonu sağlayarak miyokard iskemisini düzeltebileceği (21) ön çalışmalarda gösterilmiştir. Daha yeni çalışmalarda da insanlarda hemodinamik etkiler gösterilmiştir (22-24). Diyabetik ayakta da düşük şiddetli EŞDT tedavisinin hiperbarik oksijen tedavisine göre daha iyi olduğu ve daha iyi lokal perfüzyon sağladığı bildirilmiştir (25). Vardi ve arka-

daşları 20 hafif ya da orta derecede erektil işlev bozukluğu olan olguda üç hafta tedavi uygulayıp üç hafta ara vermişler ve tekrar üç hafta tedavi uygulamışlardır. Tedaviden sonraki üç ve altı ayın sonunda değerlendirmeler yapılmış, 6. ayın sonunda on olgunun artık foafodiesteraz enzim inhibitörlerine ihtiyaç duymadıklarını bildirmişlerdir. Aynı ekibin 2012 yılındaki yayınında ise daha ağır erektil işlev bozukluğu olan olgularda düşük şiddetli EŞDT tedavisinin etkin olduğu bildirilmiştir (26). Kendilerinin de belirttiği gibi bu çalışmalar kontrol/plasebo grubu olma-

yan çalışmalardır ve daha fazla olgusu olan gruplarda yapılması gerekmektedir.

Peyronie hastalığında ve erektil işlev bozukluğunda EŞDT tedavisinin faydalı olma olasılığı vardır. Ancak hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar zararlı olabileceğini de düşündürmektedir. Standart çalışmalarda ve seçilmiş olgularda belki de başarı daha yüksek gibi görünebilir. Toplumdaki diğer hastalar çalışmalara seçilen olgulardan farklı olabilir. Halen çok hastalı, özenle düzenlenmiş, belki de biyopsi alarak yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar:

1. Bivalacqua TJ, Purohit SK, Hellstrom WJ. Peyronie's disease: advances in basic science and pathophysiology. *Curr Urol Rep* 2000;1:297-301.
2. Bekos A, Arvaniti M, Hatzimouratidis K, et al. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. *Eur Urol* 2008;53:644-51.
3. Mirone V, Imbimbo C, Palmieri A, et al. A new biopsy technique to investigate Peyronie's disease associated histologic alterations: results with two different forms of therapy. *Eur Urol* 2002;42:239-44.
4. Butz M, Teichert HM. Treatment of Peyronie's disease (PD) by extracorporeal shock waves (ESW). *J Urol* 1998;159(Suppl 5):118.
5. Hauck EW, Mueller UO, Bschleipfer T, et al. Extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: exploratory meta-analysis of clinical trials. *J Urol* 2004; 171:740-5.
6. Gholanni SS, Gonzalez-Cadavid NF, Lin CS, Rajfer J, Lue TF. Peyronie's disease: a review. *J Urol* 2003; 169: 1234-41.
7. Husain J, Lynn MN, Jones DK, Collins GN, O'Reilly PH. Extra corporeal shockwaves therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. *BJU Int* 2000;86: 849-52.
8. Cole C, Seto C, Gazewood J. Plantar fasciitis: evidence based review of diagnosis and therapy. *Am Fam Physician* 2005;72:2237-42.
9. Haupt G. Use of extracorporeal shock waves in the treatment of pseudoarthritis, tendinopathy, and other orthopedic disease. *J Urol* 1997;158:4-11.
10. Kudo P, Dainty K, Clarfield M, et al. Randomized placebo-controlled, double-blind clinical trial evaluating the treatment of plantar fasciitis with an extracorporeal shockwave therapy (ESWT) device: a North American confirmation study. *J Orthop Res* 2006;24:115-23.
11. Tefekli A, Armagan A, Erol B, et al. Effects of extra-corporeal shock waves on penile hemodynamics and histopathology in rats. *Asian J Androl* 2002;4:249-53.
12. Müller A, Akin-Olugbade Y, Deveci S, et al. The impact of shock wave therapy at varied energy and dose levels on functional and structural changes in erectile tissue. *Eur Urol* 2008;53:635-42.
13. Andrade E, Cortez I, Claro J, et al. Preliminary findings from a new animal model for Peyronie's disease involving extracorporeal shock waves. 2009;103:1104-6.
14. Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2009;56:363-9.
15. Strebel RT, Suter S, Sautter T, Hauri D. Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease does not correct penile deformity. *Int J Impot Res* 2004;16:448-51.
16. Poulakis V, Skriapas K, de Vries R, et al. Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease: an alternative treatment? *Asian J Androl* 2006;8:361-6.
17. Chitale S, Morsey M, Swift L, Sethia K. Limited shock wave therapy vs sham treatment in men with Peyronie's disease: results of a prospective randomized controlled double-blind trial. *BJU Int* 2010;106:1352-6.
18. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol* 2010;58:243-8.
19. Nurzynska D, Di Meglio F, Castaldo C, et al. Shock waves activate in vitro cultured progenitors and precursors of cardiac cell lineages from the human heart. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:334-42.
20. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation* 2004;110:3055-61.
21. Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, et al. Low energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation* 2006;114:2823-30.
22. Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, et al. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J* 2010;74:589-91.
23. Caspari GH, Erbel R. Revascularization with extracorporeal shock wave therapy: first clinical results. *Circulation* 1999;100:84-9.
24. Khattab AA, Broderson B, Schuermann-Kuchenbrandt D, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy: first experience in the everyday practice for treatment of chronic refractory angina pectoris. *Int J Cardiol* 2007;121:84-5.
25. Wang CJ, Kuo YR, Wu RW, et al. Extracorporeal shockwave treatment for chronic diabetic foot ulcers. *J Surg Res* 2009;152:96-103.
26. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy-a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *J Sex Med* 2012;9:259-64.

Puberte gecikmesi

Doç. Dr Bekir S. Parlaktas

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Bir bireyin fiziksel, hormonal ve psikososyal özellikleri bakımından çocukluktan erişkinliğe geçiş süreci adölesan dönemde gerçekleşir ve bu dönemde gerçekleşen fiziksel ve nöroendokrin değişikliklere puberte dönemi denir. İlk başta genetik özellikler tarafından belirlenmekle birlikte etnik ve coğrafi faktörler ve beslenme ile de yakından ilişkili olan puberte zamanlaması, normalde kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşında başlamaktadır (1,2). Kız çocuklarında ortalama 3.5, erkek çocuklarında ise 2.5 yılda tamamlanan bir süreçtir (3).

Tanım olarak, cinsel bölgelerde kıllanma, kızlarda göğüslerin gelişimi, erkeklerde ise ses kalınlaşması gibi ikincil cinsel özelliklerin toplumda ortalama görülmesi gereken yaşın 2 yaş ve üzerindeki dönemde ortaya çıkmaması veya kız çocuklarında takvim yaşı 13, kemik yaşı 11 yıl veya üzerinde, erkek çocuklarda ise takvim yaşı 14 kemik yaşı 12 yaş ve üzerinde olmasına rağmen pubertenin başlamaması gecikmiş puberte olarak adlandırılmaktadır (4,5). Normalde erkek çocuklarda testis hacminin 4 ml'yi veya çapının 2.5 cm'yi geçmemesi, kız çocuklarda ise Tanner göğüs gelişimi evreleme sistemine göre meme ve papillada tomurcuklanma ve areola çapında artma olarak tanımlanan evre 2 telarşin olması pubertenin ilk bulguları olarak kabul edilmektedir (6). Pubertenin başlangıcında hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil olarak salgılanmaya başlaması sonucu hipofiz bezinden folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH) salınımı artar ve bunun sonucunda da testis ve over hücrelerindeki artmış uyarım testosteron ve östrojen hormonu salgılanmasına neden olur (6,7).

Puberte gecikmesi daha çok erkek çocuklarda görülmekte ve buna sebep olarak da hipofiz bezindeki pubertal uyarımın başlatılabilmesi için erkeklerde dişilere oranla daha yüksek konsantrasyonda GnRH hormonuna ihtiyaç olduğu tezi savunulmaktadır (2). Bununla birlikte, GnRH salınımını inhibe eden maddelerin herhangi bir nedenle

artması ve GnRH salınımına neden olan nöronların pubertal dönemdeki aktivasyonundan sorumlu reseptörlerin yokluğu da gecikmiş puberte mekanizmasında üzerinde durulan diğer mekanizmalardır (6). Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmekte ise de, pubertenin başlaması, devam etmesi ve cinsel olgunluğun sağlanması için en önemli faktör olan hipotalamo-hipofizer-gonadal (HPG) aksın sağlıklı bir şekilde çalışması ya da bu ekseninde herhangi bir konjenital veya edinsel, organik veya işlevsel sorun olmaması gerekmektedir (8,9).

Gecikmiş puberte nedenlerine göre 3 ana başlık altında toplanmaktadır;

1. Yapısal büyüme puberte gecikmesi (YBPG)
2. Hipogonadotropik (santral, fonksiyonel) hipogonadizm
3. Hipergonadotropik hipogonadizm

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi (YBPG)

Her iki cinsiyetteki gecikmiş pubertenin en sık görülen nedenidir. Gecikmiş puberte vakalarının yaklaşık olarak %65-70'i YBPG şeklinde olur (10). Erkek cinsiyette daha sık görülmekle birlikte genetik olarak ailesel yatkınlık YBPG'nin ana nedenidir. Çalışmalarda %50-75 oranında YBPG'nin ailesel yatkınlıktan dolayı geliştiği bildirilmektedir. Puberte gecikmesine neden olabilecek altta yatan faktörler ayırt edildikten sonra YBPG'den bahsedilebilir ve ayırıcı tanısında da HPG aksın bozukluğundan kaynaklanan hipergonadotropik, kalıcı ve geçici hipogonadotropik hipogonadizm bulunmaktadır (10,11).

YBPG'nin değerlendirilmesinde birinci basamakta aile öyküsü, fizik muayene, kemik yaşı değerlendirilmesi, serum hormon düzeyleri bakılmasını içeren incelemeler yapılırken, ikinci basamakta GnRH ve hCG stimülasyon

testleri, serum inhibin ve prolaktin düzeyleri, beyin MRI ve genotipik incelemeler gibi tetkikler yapılmaktadır (11).

YBPG tedavisinde ise sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi yönünden gözlemleyerek bekleme ve kısa süreli testosteron (erkeklerde) ve östrojen (kızlarda) tedavileri kullanılır. Geniş serilerle etkinliği tam olarak gösterilememesine rağmen hastalarda YBPG'ne bağlı boy kısalığı esas problem veya yakınma ise büyüme hormonu ve aromataz inhibitörleri de tedavide kullanılabilecek diğer seçeneklerdir (12-15).

Hipogonadotropik hipogonadizm

Organik veya fonksiyonel nedenlerle meydana gelen hipotalamik ve hipofizer hastalıkların neden olduğu hipogonadotropik durumlara hipogonadotropik hipogonadizm denilmektedir (16). Kronik sistemik hastalıklar, beslenme yetersizliği, anoreksiya nervoza, aşırı egzersiz, ilaç kullanımı gibi nedenlerle bağlı da gelişebilen hipogonadotropik hipogonadizm, Kallman, Prader-Willi, Lawrence-Moon-Biedl, CHARGE sendromları gibi çeşitli sendromlarla da birlikte olabilmekte ve pubertede gecikmeye neden olmaktadır (17).

Hipergonadotropik hipogonadizm

Normal fonksiyon yapan HPG aksın bulunmasına rağmen primer olarak gonadların yetersiz olması ve buna bağlı puberte başlangıcında parsial ya da komplet gecikme olmasıdır. Primer hipergonadotropik hipogonadizm olgularında serum gonadotropin, özellikle FSH, düzeyle-

rinde belirgin bir artış meydana gelmektedir (18). Bu tip hastalarda karyotip analizi, gonad morfolojisinin ve yapılarının incelenmesi için pelvik US, MRI gibi görüntüleme yöntemleri, sintigrafik çalışmalar ve gerektiği durumlarda hCG testi gibi gonadal işlevlerin değerlendirilebileceği tetkikler yapılır. Kız çocuklarında Turner Sendromu, erkek çocuklarında ise Klinefelter Sendromu gibi sendromlar hipergonadotropik hipogonadizmin en sık görülen nedenleridir (18,19).

Büyümede gecikme, boy kısalığı ve sekonder cinsel karakterlerin gecikmesi yakınmaları ile başvuran ve puberte gecikmesi bulguları bulunan hastalarda doğru tanı koymak ve uygun tedavi gerçekleştirebilmek için dikkatli ve sistemik bir şekilde tanı ve tedavi algoritmasının izlenmesi gerekmektedir. Detaylı ve dikkatli bir şekilde alınan özgeçmiş ve tıbbi öykü, özellikle ailede puberte gecikmesinin de sorgulandığı bir öykü, doğru tanı ve doğru tedavi için vazgeçilmez bir unsurdur. Sistemik hastalık öyküsü, ilaç kullanımı, geçirilmiş operasyon öyküsü (inmemiş testis, fitik, vs), beslenme özellikleri, radyasyon ve kemoterapi öyküsü dikkatli bir şekilde sorgulanarak, hastanın vücut ölçüleri kaydedilmelidir. Laboratuvar tetkikleri aşamasında rutin incelemelere ek olarak öncelikle LH, FSH, testosteron ve östrojen seviyelerine bakılmalı, gerekirse hormonal stimülasyon testleri, MRI görüntüleme, sintigrafi ve karyotip analizleri yapılmalıdır (5,6).

Tedavide epifizlerin erken kapanması sonucu boy kısalığı, psikolojik yan etkiler, osteoporoz gibi sorunlar da göz önünde bulundurularak kısa süreli testosteron ve östrojen replasmanı şeklinde tedavi protokolleri uygulanmaktadır (12).

Kaynaklar:

1. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Physical changes of puberty*; *Endocr Metab Clin North Am* 1991; 20: 1-14.
2. Özkan B, Akdağ R. Gecikmiş puberte: tanı, ayırıcı tanı ve tedavi. *Genel Tıp Derg* 1999; 9: 27-31.
3. Mushtaq T, Wales JK. Diagnosis, investigation and treatment of delayed puberty in children. *Pediatr and Child Health* 2007; 17: 349-355.
4. Kletter GB, Kelch RP. Disorders of puberty in boys. *Endocr Metab Clin North Am* 1993; 22: 455-477.
5. Traggiai C, Stanhope R. Delayed puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 139-151.
6. Aycan Z. Puberte gecikmesi. *Türk Ped Arş* 2011; 46: 88-91.
7. Susman EJ, Houts KM, Steinberg L, Belsky J, Cauffman E, Dehart G, et al. Longitudinal development of secondary sexual characteristics in girls and boys between ages 9 and 15 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 166-173.
8. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1613-1620.
9. Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin in pulsations across development. *Horm Res* 1998; 49: 163-168.
10. Gajdos ZK, Henderson KD, Hirschhorn JN, Palmert MR. Genetic determinants of pubertal timing in the general population. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 324: 21-29.
11. Wehkalampi K, Widén E, Laine T, Palotie A, Dunkel L. Patterns of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care. *J Clin Endocrinol metab* 2008; 93: 723-728.
12. Ambler Gr. Androgen therapy for delayed male puberty. *Curr opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 232-239.
13. Soliman At, Khadir MM, Asfour M. Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay of growth and development. *Metabolism* 1995; 44: 1013-1015.
14. Shulman DI, Francis GL, Palmert MR, Eugster EA. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. *Pediatrics* 2008; 121: 975-983.

15. Palmert MR, Dunkel L. Delayed puberty. *N Engl J Med* 2012; 366: 443-453.
16. Segal TY, Mehta A, Anazodo A, Hindmarsh PC, Dattani MD. Role of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation tests in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 780-785.
17. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes FJ, Hughes Va, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 2007; 357: 863-873.
18. Wikström AM, Dunkel L. Testicular function in Klinefelter syndrome. *Horm Res* 2008; 69:317-326.
19. Ross JL, Quigley Ca, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipmann JJ, Cutler GB Jr. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2011, 364-1230-1242.

Üriner taşlarla erektil disfonksiyon arasındaki ilişki: Olgu kontrol çalışması

Chung SD, Keller JJ, Lin HC.
J Sex Med. 2011;8(10):2876-82

Dünya genelinde 150 milyondan fazla erkekte erektil disfonksiyon (ED) yakınmasının olduğu ve prevalansının yaşla birlikte arttığı belirtilmektedir. Prevalansı yaşla birlikte artan ED koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diabetes mellitus ile hiperlipidemi ve sigara kullanımı gibi vasküler hastalıklara yol açan risk faktörleri ile aynı risk faktörlerini içermektedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda nefrolitiazis ile diabetes mellitus, obezite ve arteriyel hipertansiyon arasında ilişkisinin olduğu belirtilmektedir ki yukarıda sayılan komorbiditeler metabolik sendromun karakteristik komponentleridir. Böbrek taşı olan olgularda taş hastalığının yüksek prevalansının insülin rezistansı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Hem taş hastalığı hem de ED sistemik hastalık olarak kabul edilmektedir ki her iki hastalıkta insülin rezistansı ve metabolik bozukluklarla ilişkilidir. Sunulan bu çalışmada üriner sistem taş hastalığı ile ED arasındaki ilişki incelenmiştir.

Tayvan'da 40 yaş ve üzerinde olup ilk defa ED tanısı alan toplam 5620 olgu 16860 kontrol olgusu ile karşılaştırılarak incelenmiştir. ED'li olgularda hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı oranları kontrol grubuna kıyasla anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca ED'li olgularda gelir seviyesi daha yüksek olarak tespit edilmiştir. ED'li olguların %22.3 (n=1251)'ünde kontrol grubundaki olguların ise %15.4'ünde (n=2604) üriner sistem taş hastalığı bulunduğu saptanmıştır. Üriner sistem taş hastalığı olan ED'li olgularda kontrol grubuna kıyasla hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diabetes mellitus 1.46 kat daha yüksek saptanmıştır.

Üriner sistem taş hastalığı bütün dünyada oldukça yay-

gın olup 75 yaşına kadar erkeklerin %10'u bu rahatsızlığı geçirmektedirler. Bu çalışmada ED'li olgularda üriner sistem taş hastalığı prevalansı kontrollere göre 1.46 kat daha fazla saptanmıştır. Ayrıca ED'li hastaların yaşının düşüklüğü ile taş hastalığı görülme sıklığının negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Diabetes mellitus ve kardiyovasküler risklere ilave olarak metabolik sendromun taş hastalığı ile ilişkili olduğu da belirtilmiştir. Metabolik sendromlu olgularda böbrek taşı görülme riskinin 2 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir. Benzer pek çok çalışmada da aynı sonuçlar doğrulanmıştır. Metabolik sendrom ile böbrek taşı arasındaki ilişkiyi açıklayan bir kaç mekanizma bulunmaktadır. Buna göre metabolik sendromlu olgularda idrar pH'ının düşük olduğu belirtilmektedir. Bununla ilişkili olarak insülin direnci ile idrar pH'ının ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Böylece, bu olgularda ürik asit taşlarının artmış riski bulunmaktadır ki bu durum çalışmalarda gösterilmiştir. Yine metabolik sendromun kalsiyum okzalat, kalsiyum fosfat ve mikst taşlarla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Obezitenin hipositratri, hiperürikozüri ve hiperokzali ile ilişkili olarak taş oluşumuna neden olduğu belirtilmektedir. Ayrıca insülin direncinin endojen okzalat sentezi ile ilişkili olduğu ve bunda taş oluşumu ile bağlantılı olduğu bildirilmektedir. Son dönemlerde ED ve nefrolitiazisin benzer risk faktörleri taşıdığı belirtilmektedir. Tıbbi komorbiditeler de gözönünde bulundurulduğunda ED'nin sonraki taş hastalığı gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür.

Çeviri:

Doç. Dr. Fikret Erdemir

**Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı**

Genel üroloji muayenesine gelen olgularda cinsel istismar prevalansı

Beck JJ, Bekker MD, van Driel MF, Roshani H, Putter H, Pelger RC, Elzevier HW.
J Sex Med. 2011;8(10):2733-8.

Geniş olgu sayısına sahip toplum tabanlı araştırmalara göre cinsel istismarın kadınlar arasında görülme prevalansı %12-25 iken bu oran erkekler arasında %8-10 olarak belirtilmektedir. Pek çok çalışmada cinsel istismar ile spesifik ürolojik yakınmalar arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir. Bununla birlikte cinsel istismarın genel üroloji popülasyonundaki rastlanma sıklığı daha önce hiç araştırılmamıştır. Hollanda'lı ürologlar cinsel istismarın kendi kadın popülasyonunda %10'dan az olduğunu tahmin etmektedirler. Sunulan bu çalışmada araştırmacılar genel üroloji incelemesi ile karşı karşıya kalan olgular içinde kadın ve erkeklerde cinsel istismar prevalansını saptamayı amaçlamaktadırlar.

Bu çalışmada Eylül 2008 ve Aralık 2008 tarihleri arasında cinsel istismar prevalansı sorgulama formu 1016 olguya uygulanmıştır. Hollanda'da yapılan bu araştırmada cinsel istismar sorgulama formu Almanca, İngilizce ve Türkçe'ye de çevrilmiştir. Toplam 1016 olgunun 845'i (%83.2) çalışmayı tam olarak karşılayacak verileri sunmuştur. Çalışmada erkek oranı %75.7 iken kadınların oranı %21.8 olarak belirtilmiştir. Olguların %2.5'i ise cinsiyetlerini tam olarak bildirmemişlerdir. Buna göre çalışmadaki toplam 624 erkeğin %2.1'i (n=13) ve 161 kadının ise %13'ü (n=21) cinsel istismara uğradıklarını belirtmişlerdir. Ancak soru cinsel istismar değil de istenmeyen cinsel girişim olarak sorgulandığında erkeklerdeki oran %4.1 (n=25) iken kadınlardaki oran ise %16.8 (n=26) olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan olguların ortalama yaşları erkekler için 63 yıl ve kadınlar için 59 yıl olarak belirtilmektedir. Çalışmaya alınan olgulardan 60 yaşın altında olanlarda cinsel istismara uğrama olasılığı 60 yaş üstündekilere göre anlamlı olarak farklılık göstermektedir (n=24'e karşılık n=10). Cinsel istismara uğrayanların %90'ında bu durum erişkinlik öncesi dönemde meydana gelmiştir. Ayrıntılı incelemede cinsel istismar olgularının %56.2'sinde çocukluk döneminde ve %31.2'sinde de adolesan döneminde saptanmıştır. Bu durum ile ilgili olarak erkek kadın açısından istatistiksel olarak anlamlı olacak

fark saptanmamıştır. Bu çalışmada toplam 32 olgu bütün çalışmayı tamamlamış olup 5'inin (%15.6) cinsel istismar öyküsünü ürologlarıyla paylaştığı belirtilmektedir.

Sunulan bu çalışmada erkekler arasında görülen cinsel istismar oranlarının literatüre göre daha düşük seviyelerde olması üroloji kliniğine gelen erkek olguların nispeten daha ileri yaşlarda olmaları ve bu olguların utanmalarına bağlı olarak bu istismarı belirtmemelerinden dolayı olabilir. Ayrıca bu yaştaki olguların bu hadiseyi hatırlamamalarının da bir etken olabileceği ileri sürülmüştür. Literatürde de bu çalışmada olduğu gibi cinsel istismarın 60 yaş altındaki olgularda 60 yaş üstüne göre daha fazla olduğu belirtilmektedir. Cinsel istismara uğrayan olgularda travma sonrası stres ve depresyon olabilmektedir. Bu durum bu olguların jinekolojik ya da ürolojik muayenelerinde çekinmelerine ya da rahatsız olmalarına neden olabilmektedir. Yapılan meta-analizlerde de cinsel istismar yakınmaları olan olguların konvülsiyon, gastrointestinal sorunlar ve spesifik olmayan kronik pelvik ağrı yakınmalarına sahip oldukları belirtilmiştir. Yine belirli meta-analizlerde cinsel istismara uğrayanların depresyon, kaygı, yeme içme bozuklukları, uyku bozuklukları ve travma sonrası stres ile intihar girişimleri gibi psikiyatrik tablolara sahip olabileceği belirtilmiştir. Aynı zamanda işeme semptomları, sık idrar gitme, idrar kaçırma ve dizüri gibi ürolojik yakınmalara sahip oldukları da bildirilmiştir.

Buna göre yazarlar ürolog ve jinekologların cinsel istismarı mutlaka sorgulamaları gerektiği belirtilmektedir. Bu durumun ortaya konulması ürolojik ve jinekolojik sorunların etiolojisinin anlaşılması için önemli olabilmektedir. Bundan başka cinsel istismara maruz kalanların tedavi için profesyonel bir merkeze yönlendirilmeleri söz konusu olacaktır.

Çeviri:

Doç. Dr. Fikret Erdemir, Yrd. Doç. Dr. Erdal Özer
Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Prostat kanserli hastalarda uzun dönem androjen baskılama tedavisinin penis uzunluğu üzerine etkileri: Tek merkezli, prospektif, açık uçlu, gözlemsel çalışma

Park KK, Lee SH, Chung BH

The Journal of Sexual Medicine (2011) 8, 3214- 3219.

Huggings ve Hodges'in prostat kanser (PK) hücrelerinin gelişimi ve büyümesi için adrojene bağımlı olduklarını gösteren merkezi çalışmalarından bu yana androjen baskılama tedavisi (ABT) PK tedavisinde artan sıklıkta kullanılır olmuştur. Uzun dönem ilaç tedavisi gereken PK olgularında mevcut yan etkilerinden dolayı ilaçlar, yaşam kalitesini dramatik şekilde etkilemekte ve bu nedenle tedavi seçiminde bu yan etkilerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Çalışmaların çoğu PK primer tedavisinin yan etkileri üzerinde yapılmıştır. Fakat ABT'nin erkek genital sistemi üzerinde kendine has olan negatif etkileri konusunda çok az çalışma bilinmektedir. Halioglu ve arkadaşları ABT'nin penis uzunluğu üzerine etkilerini araştırdı. Bununla birlikte onlar 3 kez neo-adjuvan hormonaterapi ve radyoterapi(RT) almış hastaları da kaydettiklerinden dolayı aslında ABT'nin diğer tedavilerle kombinasyonunda penis uzunluğu üzerindeki kısa dönem etkilerini değerlendirmişlerdir.

Bu çalışmada araştırmacılar uzun dönem ABT'nin PK'li hastalardaki penis uzunluğu üzerine izole etkilerini incelemişlerdir.

Ocak 2008- Haziran 2010 tarihleri arasında yaş ortalaması 67.1 olan, cerrahi veya RT ile küratif tedaviye uygun olmayan ve başlangıç tedavisi olarak hormonoterapi planlanan tek merkeze ait 42 hasta PK için verilecek hormonoterapi sonrası penis uzunluğunun değerlendirilmesi amacıyla çalışmaya dahil edildi. Kayıt altına alınmış ancak sadece LHRH agonisti enjeksiyonu ile kontrol edilemeyen 3 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastalara 2 yıl boyunca toplam 8 kez olmak üzere 3 ayda bir Löprolid asetat enjeksiyonu ve günlük olarak ağızdan bikalutamid tedavisi verilmiş. Başlangıçta, 12. ve 24. ayda IIEF doldurularak erektile fonksiyon (EF) durumu değerlendirilmiş. Bununla birlikte her 3 ayda bir PSA, testosteron ve gergin penis uzunluğu parametreleri de ölçülmüş. İki yıllık tedavi ve takip sonun-

da elde edilen veriler değerlendirilerek başlangıçtakine göre penis boyundaki değişim ve toplam penis uzunluğundaki azalma ile penisteki kısalmanın EF üzerine etkisinin varlığı ortaya koyulmaya çalışılmış.

Çalışmada 39 hasta 24 ay boyunca değerlendirilmiş. Başlangıçtaki PSA ve testosteron değerleri sırasıyla 21.3 ng/ml ve 15.0 nmol/L olarak bulunmuş. Tedaviden 3 ay sonra serum testosteronu kastrasyon düzeylerine gerilemiş. Tedavi öncesi gergin penis uzunluğu 10.76 ± 1.92 cm iken, ABT sonrası özellikle 15. ayda plato yapan istatistik olarak anlamlı şekilde gergin penis uzunluğunda azalma saptanmış. Yirmi dört ayın sonunda ortalama penis uzunluğu 8.05 ± 1.36 cm olarak belirlenmiş. Hastaların %93'ünde 1 cm ve üzeri (0.5- 4 cm) peniste kısalma olduğu görülmüş. Tedavi öncesi hastaların %41'inde normal EF bulunurken, tedavi sonrası dönemde bu oranın %10.5'e düştüğü görülmüş. Erektile fonksiyon durumlarına göre 3 gruba ayrılmış olan hastaların kendi gruplarında penisteki kısalma değerleri karşılaştırıldığında EF durumu ile penisteki kısalma arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış. Bununla birlikte 24 ay boyunca EF'ünü sürdüren hastalarda diğer 2 gruba göre daha az düzeyde penil kısalma olduğu bildirilmiş.

Sonuç olarak, ABT verilen PK'li hastalarda penis uzunluğunda azalma olduğu ve penis uzunluğundaki bu değişimin 24. aya kadar devam etmediği, 15. ayda plato yaptığı gösterilmiştir. Bu nedenle ABT yapılması planlanan PK'li hastaların bu potansiyel değişimler hususunda bilgilendirilmesi önerilmiştir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Bilgehan Yüksel,

Prof. Dr. Bilal Gümüş

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Testis torsiyonunun mevsimselliği: Ülke genelinde 10 yıllık nüfus tabanlı bir çalışma

Bin Chiu, Chin-Syan Chen, Joseph J. Keller, Ching-Chun Lin, Heng-Ching Lin
The Journal of Urology, Vol. 187, 1781-1785, May 2012

Testis torsiyonu etiyolojisi halen belirsizdir. Testis torsiyonu ile mevsimsel değişiklikler arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla bazı çalışmalar yapılmış ve bir kısmında soğuk mevsimlerde testis torsiyonunun arttığı bildirilirken bir kısmında ise sıcaklık ile testis torsiyonu arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada, Taiwan'da ülke genelindeki 10 yıllık hastane kayıtlarından testis torsiyonunun aylık insidansı incelenmiş ve mevsimsel dağılımı belirlenmiştir. Ayrıca hava sıcaklığı, nem oranı, atmosfer basıncı, yağış miktarı gibi meteorolojik faktörlerin yaş gruplarına göre testis torsiyonu ile ilişkisi araştırılmış.

Ocak 2000 ile Aralık 2009 arasında testis torsiyonu nedeni ile hastaneye başvuran 1792 hasta çalışmaya alınmış. Ortalama yıllık insidans yüz binde 1.56 bulunmuş. Ortalama aylık insidans 18 yaş altındakilerde yüz binde 0.32 ve 18 yaş üzerindekilerde yüz binde 0.06 saptanmış. Yaş grupları ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildiğinde testis torsiyonunun aylık insidansının mevsimsel dağılımının oldukça benzer olduğu görülmüş. Ortalama mevsimsel insidans yüz binde ilkbaharda 0.13, yazın 0.11, sonbaharda 0.12 ve kışın 0.16 bulunmuştur. Ocak ayında (kış orta-

sı) testis torsiyonunun anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptanmış. Ayrıca hava sıcaklığı ile aylık testis torsiyonu insidansı arasında negatif ilişki olduğu bulunmuş. Bununla birlikte diğer iklimsel faktörler ile testis torsiyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamış.

Bu çalışmanın sonuçları daha önceden değişik ülkelerde yapılmış olan ve düşük hava sıcaklığında artmış testis torsiyonu insidansını bildiren çalışmalar ile benzer olarak bulunmuş. Soğuk havalarda testis torsiyonunun daha sık olduğunu gösteren çalışmalarda bunun olası sebebi olarak soğukta kremasterik refleksin veya dartos refleksinin hiperaktivitesinin uyarılması neticesinde testisin yukarı çekilmesi olduğu vurgulanmış.

Sonuç olarak bu çalışmada testis torsiyonunun aylık insidans oranlarının mevsimlere göre farklı olduğu tespit edilmiş ve çıkan sonuçlarda çevre ısı ile testis torsiyonu sıklığı arasında ters ilişki olduğu bulunmuştur.

Çeviri:

Dr. Kasım Emre Ergün, Prof. Dr. Barış Altay

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Testosteron baskılanması ve daha sonra eski düzeylere dönmesinin prostat kanseri olan erkeklerdeki seksüel fonksiyon üzerine etkisi: Aralıklı androjen supresyonu altındaki erkeklerde yapılan prospektif çalışmadan gözlemler

Ng E, Woo HH, Turner S, Leong E, Jackson M, Spry N
Journal of Urology. 2012 Vol. 187, 2162-2167

Erkeklerde ikinci en sık görülen kanser prostat kanseridir. Radikal tedaviye ek olarak adjuvan ve neoadjuvan olarak kullanılan androjen baskılama tedavisinin kullanım sıklığında son yıllarda artış gözlenmektedir. Aralıklı androjen baskılama tedavisiyle devamlı tedaviye benzer sonuçlar elde edildiği ve yaşam kalitesini artırma olduğu yapılan iki çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada prostat kanseri olan Avustralyalı erkeklerdeki testosteron supresyonunun seksüel fonksiyona ve seksüel fonksiyonun geri kazanılması üzerine olan etkisi araştırılmış.

1999-2004 yılları arasında 250 erkek hasta çalışmaya dahil edilip analiz edilmiştir. Maksimal androjen baskılama tedavisi günde 3 kez 250 mg flutamid ve 3 ayda bir kez 22.5 mg Leuprolid Asetat şeklinde 9 ay boyunca uygulanmıştır. Tedavi serum PSA düzeyleri 4 veya daha az değerlerde olunca kesilmiş ve yeniden tedaviye başlanmadıkça her 3 ayda bir 2 yıl süreyle serum testosteron ve psa düzeyleri ölçülüp hastalar değerlendirilmiştir. Hastalar değerlendirme için Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu'nun yaşam kalitesi anketi ve prostata spesifik modülünü yanıtlamışlar. Bu modül seksüel fonksiyon, libido ve önceki aydaki seksüel aktiviteye yönelik sorular içermektedir. Seksüel olarak aktif olanlara potens sorulmuştur. Çalışmanın olduğu sırada IIEF kullanımı yaygın olmadığı için çalışmada kullanılmamıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Anket verilen hastaların %90'ı dönüş yapmıştır. Ortalama bazal testosteron seviyesi 14.7 ng/ml olarak ölçülmüştür. Üçüncü ay sonunda hastaların %98'i kastre testosteron seviyelerine ulaşmıştır. "Ne sıklıkta seks ile ilgili düşünceye sahip oluyorsunuz?" sorusu ile hastaların libido düzeyleri sorgulanmıştır. Başlangıçta hastaların %28'i fazla miktarda libidoya sahipken, 3. ay sonunda bu rakam %14'e, 9. ayda ise %9.6'ya gerilemiştir. Testosteron replasmanına rağmen %9.6 olan bu sayısı 9. ayda tedavi kesildikten sonraki 9. ayda tekrardan %19'a kadar yükselmiştir. "Ne sıklıkta seksüel olarak aktifsiniz?" sorusu ile hastaların seksüel aktiviteleri

sorgulanmıştır. Başlangıçta %46 hasta seksüel aktif olarak saptanmış ve bunların %14.5'i az miktarda aktif iken %31.5'u çok miktarda aktif olduğunu belirtmiştir. Bu %46'lık grubunun yalnızca %20'si 9. ay sonunda seksüel olarak aktif olduğunu belirtmiştir. "Ereksiyonu sağlamada veya sürdürmede zorluk yaşıyor musunuz?" sorusu ile bir önceki ayda seksüel olarak aktif olan hastaların potens düzeyleri sorgulanmıştır. Başlangıçta seksüel olarak aktif olan hastaların %43'ü ereksiyonla ilgili çok hafif ya da hiç bir problemlerinin olmadığını belirtmiştir. Bu sayı tedavinin 9. ayı sonunda %15'e gerilemiştir. Tedavinin kesildiği 9. aydan sonraki 21. ayda bu sayı yeniden başlangıçtaki düzey olan %43 düzeyine ulaştığı görülmüştür. "Hastalığınız veya tedavinize bağlı olarak kendinizi daha az erkeksi hissediyor musunuz?" sorusu ile hastalığın veya tedavinin hastaların erkeklik hislerine etki edip etmediği sorgulanmıştır. Başlangıçta %26 hasta hastalık nedeniyle erkeklik hislerinin etkilendiğini belirtmiş, 9. ayda bu oran %50'ye kadar yükselmiştir. Dokuz aylık tedavi sonrası 21. ayda bu oran yeniden %38'e gerilemiştir.

Bu çalışmada androjen baskılama tedavisi ile seksüel fonksiyon, aktivite ve libidonun bozulduğu gösterilmiştir. Başlangıçta seksüel olarak aktif olan hastaların %50'sinin tedavinin 9. ayında halen seksüel olarak aktif olduğu ve yine bir grup hastada 9. ay sonunda testosteron supresyonuna rağmen libidoda ve ereksiyonda herhangi bir sorun olmadığı saptanmıştır ki bu oranın daha önce androjen baskılama tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda hasta gruplarıyla benzer oranlarda olduğu görülmüştür. Sonuçlar göstermiştir ki androjen baskılama tedavisi başlanması planlanan hastalar özellikle hastaların hayat kalitesini etkileyecek olan bu yan etkiler açısından tedavi öncesi ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.

Çeviri:

Dr. Serdar Kalemci, Prof. Dr. Barış Altay

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Heteroseksüel erkekler arasında kondom kullanımlı vajinal ilişki süresince cinsel tatmin

Hensel DJ, Stupiansky NW, Herbenick D, Dodge B, and Reece M.
J Sex Med 2012;9: 1272–1276

Cinsel tatminin erkeklerin cinsel davranışlarını belirlemede önemli bir faktör olduğu kabul gören bir görüştür. Literatüre bakıldığında cinsel tatmin ve kondom kullanımı birbirine ters kavramlar olarak algılanmaktadır. Özellikle kondomu çok az kullanan veya hiç kullanmayan erkekler arasında kondom kullanımının tatmini ve cinsel uyarılmayı azaltması ile orgazm olmayı zorlaştırması yaygın olan kaygılardır. Yapılan çoğu çalışma korunmalı veya korunmasız cinsel ilişkinin cinsel tatmini nasıl etkilediği üstünde durmaktadır ve kondomu tam olarak ve kurallarına uygun kullanan kişilerde cinsel tatmini arttıran etkenleri irdelenmektedir. Yapılan bu çalışmada kondomu tam olarak kullanan (birleşme öncesinde kondomu uygulayıp birleşme bitinceye kadar çıkarmayan) heteroseksüel erkeklerde cinsel tatmini etkileyen etkenler değerlendirildi.

Çalışma internet üzerinden çalışmaya katılan erkeklerin günlük şeklinde 30 günlük elle, oral, vajinal veya anal cinsel ilişkilerini, kondom özelliklerine bağlı durumları (kondomun konforu, gevşeklik veya sıkılığı) ve fizyolojik özellikleri (penisin boyu, kalınlığı veya sertlik derecesi) kaydetmesi ile elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi ile yapılmış olup 1.875 erkek çalışmaya alındı. Katılımcılardan özellikle cinsel yolla bulaşan hastalıkların sıklığının yüksek olduğu 7 eyaletten olanlarına öncelik tanınmakla birlikte 50 eyaletten de erkekler çalışmaya katıldı. Cinsel aktif (haftada 3 kez ilişkiye girmesi) ve 18 yaş üzerinde olan genellikle kondom kullanan, lateks kondomlara veya silikon kayganlaştırıcılara alerji öyküsü bulunmayan katılımcılar çalışmaya dahil edildi.

Tam kondom kullanıldığında daha fazla cinsel tatminin daha ileri yaşı olanlarda, oral seks uygulanan veya oral seks yapanlarda, oral veya elle genital stimülasyon uygulananlarda ilişkili olduğu tespit edildi. Ayrıca ilişki süresinin uzun olması, ilişki sıklığının daha fazla olması, ilişki sırasında ejakülasyon olması ve daha yüksek kondom kalitesi de cinsel tatminin daha fazla olması ile ilişkili bulundu.

Ereksiyon gücünün, ilişki sırasında eşin rahatsızlığının, penisin kalınlığının ve sertliğinin az olmasının cinsel tatminin daha az olmasında etkili olduğu bildirildi.

Daha önceki çalışmalarda da oral veya elle uyarı gibi cinsel-ilişkisiz aktivitelerin kondomu tam olarak kullananlarda cinsel tatmini arttırdığı bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda cinsel-ilişkisiz aktivitelerin eşin tatminini arttırdığı ve dolaylı olarak eşin konforunun artmasının erkeğin cinsel tatminini olumlu etkileyeceği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ereksiyon gücünün, düşük kondom konforunun ve penis duyusunun kondomun geç takılması ve erken çıkarılması gibi kondomun tam olarak kullanılamamasında etkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular klinisyen ile hastanın kondomun kullanımını cinsel olarak daha cazip kılma konusundaki engelleri aşmasına ve klinisyenin hastayı bu konuda eğitmesine yardımcı olmakta ve bu konuda klinisyen ile hastanın sürekli iletişim ihtiyacını ortaya koymaktadır. Bu anlamda kondom üreticilerine kondomun kalitesine veya ebatına bağlı problemler yaşayan kişilerin geribildirimi yoluyla öneriler yapılabileceği vurgulanmaktadır.

Bu çalışmada klinisyen ve sağlık eğitimcilerinin kondom kullanımında cinsel tatmini artırma konusunda hangi noktalara dikkat etmeleri gerektiği belirtilmektedir. Cinsel ilişkilerinde tam ve tatmin edici kondom kullanımı olan erkeklerle daha fazla sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğu, bu çalışmaların sayısının artması ile tüm erkeklerde kondom kullanımının teşvik edilebileceği bildirilmekte ayrıca sadece kondom kullanımının daha az cinsel tatmine yol açmadığı, yukarıda belirtilen birçok faktörün bunu etkileyebileceği bildirilmiştir.

Çeviri:

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

Prostat kanseri tanısı prostat biyopsisi sonrası artmış erektil disfonksiyon ile ilişkilidir

Helfand BT, Glaser AP, Rimar K, Zargaroff S, Hedges J, McGuire BB, et al
BJU Int. 2012 May 28

Prostat kanseri (PCa) tanısında, transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi (PNBx); anormal serum PSA düzeyi ve/veya parmakla rektal muayene (PRM) bulguları olması durumunda tercih edilen bir yöntemdir. Enfeksiyon, sepsis, hematüri ve hematospermi gibi komplikasyonları olsa da PNBx güvenilir bir işlemdir.

Çalışmalarda PNBx'nin erektil disfonksiyon (ED) ve alt üriner sistem yakınmalarıyla (AÜSY) ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte sadece PCa tanısı bile potansiyel bir psikolojik streştir ve stresle ilişkili sağlık sorunlarının ortaya çıkma riskini artırır.

Bu çalışmadaki amaç PCa tanısının ED ve AÜSY ile ilişkisini saptamaktır. Çalışmaya serum PSA düzeyi > 2.5 ng/ml, PSA yükselme hızı > 3.5 ng/ml/yıl ve/veya şüpheli PRM nedenleriyle 12 kor PNBx yapılmış erkekler alındı. Tüm erkekler, işlemden 30 gün önce AUA semptom indeksi (AUA-SI), yaşam kalitesi skorlaması (QoL) ve Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF) formlarını cevaplandırdılar. İşlemden 1 ve 48 hafta arasındaki ilk kontrollerinde bu formlar tekrarlandı. AUA-SI ve QoL skorları AÜSY'yi ve IIEF skorları ED'yi değerlendirmek için kullanıldı. PNBx yapılan 134 erkeğin AUA-SI ve IIEF skorları değerlendirildi. İşlem öncesinde veya sonrasında AUA-SI veya IIEF formlarındaki soruları tam yanıtlamama, prostat kanserine yönelik daha önceden tedavi alma, başka bir ürolojik işlem uygulanmış olma veya ilk IIEF formlarında ağır ED (IIEF<10) bulunması nedenleriyle 49 hasta (%39) çalışma dışı bırakıldı. Orta derecede AÜSY olan ve ağır ED'si olmayan hastaların ortalama yaşı 61'di. PNBx sonrası 23 hastada PCa, 62 hastada benign prostat hastalığı saptandı. Kanser tanısı alan hastaların çoğunda düşük gradeli hastalık saptandı. Prostat kanseri saptananların yaşı saptanmayanlara göre daha ileri idi.

İşlem öncesi AUA-SI, QoL ve IIEF skorları açısından PCa saptanan ve saptanmayanlarda anlamlı farklılık yoktu. Hastalar işlemden ortalama 4,5 ay sonra AÜSY ve ED açısından tekrar değerlendirildi. Kanser tanısı alıp almadığı göz ardı

edildiğinde tüm erkeklerin PNBx sonrası erektil fonksiyonlarının olumlu olduğu bulundu. Ancak toplam IIEF skorundaki düşmenin pozitif PNBx sonucu olanlarda kanser tanısı almayanlara göre daha fazla olduğu saptandı. Çok değişkenli analizlerde IIEF skorundaki düşmenin yaş veya PNBx sonrası geçen süreyle bağlantısı bulunmazken PCa tanısıyla ilişkili olduğu görüldü. Pozitif PNBx sonucu olan erkeklerde toplam IIEF skorunda 5 ya da daha fazla düşme riskinin 9.1 kat arttığı saptandı. PNBx sonrası 4-6 hafta süreyle geçici ED ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Üç aydan uzun süren ED erkeklerin %8-10'unda saptandı. ED'nin periprostatik sinir blokajı ve alınan kor sayısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. PCa tanısının artmış anksiyete, depresyon ve intihara eğilim gibi psikolojik etkilerle ilişkisi bilinmektedir. Bu çalışmayla PCa tanısı almanın neden olduğu anksiyetenin ereksiyon ve cinsel fonksiyonlardaki bozulma ile de kendisini gösterebileceği ortaya konulmaktadır. Bu çalışmayla PCa nedeniyle tedavi başlaması planlanan erkeklerde ereksiyon fonksiyonlarının değerlendirilmesinin PNBx öncesi yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Aktif izlem protokolüyle aralıklı prostat biyopsileriyle takip edilen hastalarda ED'nin kötüleşebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. PNBx sonrası AUA-SI ve QoL skorlarında belirgin değişiklik olmaması, kanser tanısının AÜSY üzerine etkisi olmadığını göstermektedir.

Bu çalışmanın hasta sayısı, ilk kontrol zamanının standardize edilmemiş olması ve anksiyete/stres düzeylerinin değerlendirilmemiş olması gibi çeşitli eksiklikleri vardır. Sonuç olarak 12- kor PNBx, ED ile ilişkili olmamakla beraber, PCa tanısı almak toplam IIEF skorlarında belirgin düşüşe yol açmaktadır. PCa tanısının psikolojik etkilerinin ereksiyon üzerine etkileri yeni çalışmalarla desteklenmelidir.

Çeviri:

Dr. Ersin Köseoğlu, Prof Dr. Ali Atan

**Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği**

Kaplanmış implantlar ve 'temassız' cerrahi teknik, şişirilebilir penil protez implantasyonunda enfeksiyon riskini %0.46'ya düşürüyor

Eid JF, Wilson SK, Cleves M, Salem EA.
Urology (2012) 79(6), 1310-1316.

Şişirilebilir penil protez (ŞPP) implantasyonu 38 yıldan bu yana erektil disfonksiyonlu erkekler için önemli bir tedavi alternatifidir. Bu işlemin hala en korkulan komplikasyonu postoperatif enfeksiyondur. Protezlerin enfeksiyon geciktirici kaplamaları (EGK), enfeksiyon insidansını risk faktörü taşımayan hastalarda %3-5'ten %1-2'ye, diyabetik hastalar veya revizyon cerrahisi yapılan hastalarda ise %8-10'dan %2-3 düşürmüştür. Tarihsel olarak bu enfeksiyonların %75'ine cilt florasında bulunan koagülaz negatif stafilokokların (KNS) neden olduğu bildirilmiştir. Antibiyotik salınımlı cihazların ve/veya kaygan yüzeyli implantların bakteriyel tutunma ve çoğalma için uygun olmayan bir ortam oluşturarak klinik enfeksiyonları azalttığı düşünülmektedir. Eğer enfeksiyon geciktirici kaplamaların KNS enfeksiyonlarını belirgin şekilde azalttığına inanıyorsak, o zaman daha virülan mikroorganizmalarla kontaminasyon oluşmasına izin veren cerrahi teknik içerisindeki potansiyel eksikliklerin giderilmesine odaklanmamız gerekmektedir.

Bu yazıda yazarlar, cerrah, enstrüman ya da protezin hastanın cildi ile temas etmeden ŞPP implantasyonunun yapıldığı yeni geliştirilen 'temassız' cerrahi tekniğe ait sonuçlarını aktarmaktadır. Enfeksiyon geciktirici kaplamaların primer ve revizyon hastalarındaki enfeksiyonsuz sağkalım üzerindeki etkisini ve 'temassız' tekniğin enfeksiyon riskini daha fazla azaltıp azaltmadığını değerlendirmişler. Son olarak da farklı üreticilere ait ŞPP tiplerinin enfeksiyondan koruma oranlarını karşılaştırmışlar.

Ocak 2002 - Haziran 2011 arasında tek cerrah tarafından yapılan 1974'ü primer ve 373'ü revizyon olmak üzere toplam 2347 ŞPP uygulaması değerlendirilmiş. 1476 hastada Mentor/Coloplast ve 876 hastada AMS firmalarının protezleri kullanılmış. Her bir firmanın protezlerinin kullanıldığı hastalar yaş ve diyabet varlığına göre gruplandırılmış. 2002 yılında yapılan 132 uygulamada EGK olmayan protezler kullanılırken, 2003-2005 arasındaki 704 uygulama

ise standart penoskrotal yaklaşım ile EGK protez kullanılarak gerçekleştirilmiş. Haziran 2006'dan sonra yapılan 1511 EGK protez uygulaması standart penoskrotal yaklaşımla gerçekleştirilen prosedüre yeni geliştirilen 'temassız' cerrahi teknik eklenerek gerçekleştirilmiştir. Yapılan değerlendirme sonucunda kaplamasız ŞPP, standart tekniikle yapılan kaplamalı ŞPP ve geliştirilen 'temassız' cerrahi tekniikle yapılan kaplamalı penil protez uygulamalarındaki enfeksiyon oranları hesaplanmış. Elde edilen veriler sonucunda protez uygulama grupları, üreticiye has protez tipleri ile primer ve revizyon cerrahi grupları arasındaki enfeksiyon oranları karşılaştırılmış.

2002 yılında kaplamasız ŞPP ile yapılan 132 uygulamada enfeksiyon oranı %5.3 saptanmış. Hastaların kültürlerinde çoğunlukla KNS üremiş. 2003- 2005 arasında standart tekniikle EGK olan ŞPP kullanılarak yapılan 740 uygulamada enfeksiyon oranının %2'ye düştüğü görülmüş. Bu uygulama ile enfeksiyon insidansında istatistiki olarak anlamlı bir düzelme olduğu bulunmuş. Haziran 2006'dan sonra EGK protezle standart tekniğe yeni geliştirilen 'temassız' teknik eklenerek gerçekleştirilen 1551 girişimin incelenmesi sonucunda sadece 7 hastada enfeksiyon olduğu ve enfeksiyon oranının %0.46'ya gerilediği görülmüş. Görüldüğü üzere temassız tekniikle yapılan uygulamalarda enfeksiyon sıklığında belirgin iyileşme elde edilmiş. Protez üreticilerinin kaplamalı veya kaplamasız ürünlerinin kendi arasında enfeksiyon sıklığı açısından yapılan değerlendirmesinde istatistiki olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiş. Tüm gruplardaki hastalar yaş dağılımı ve diyabet varlığı açısından benzer bulunmuş. Primer ve revizyon cerrahileri arasında yapılan karşılaştırmada enfeksiyon oranı açısından istatistiki anlamlı bir fark saptanmamış.

Sonuç olarak, tek cerrah tarafından yapılan 2347 ŞPP uygulamasının incelemesi sonucunda standart tekniikle yapılan kaplamalı ŞPP uygulamasının kullanımı enfeksiyon oranı

nı kaplamasız protezlere göre %5.3'ten %2'ye düşürmüştür. EGK'lı ŞPP kullanılarak standart teknikle yapılan uygulamaya 'temassız' cerrahi prosedürün eklenmesi sonucu enfeksiyon oranı %0.46 gibi çok daha düşük seviyeye gerilemiştir. Ancak primer cerrahiler ve revizyon cerrahilerinin enfeksiyon sıklığı arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Çeviri:**Yrd. Doç. Dr. Mehmet Bilgehan Yüksel,****Prof. Dr. Bilal Gümüş*****Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı***

Erektile disfonksiyonu olan erkeklerde orgazmik disfonksiyon ve ejakülasyon ile ilişkili faktörler: Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü tadalafil'in yer aldığı klinik denemelerin analizi

Paduch D.A. Bolyakov A, Beardsworth A., Watts S.D.
BJU Int 109(7): 1060-7, 2012

Oral fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri erektil disfonksiyon (ED) için etkili, iyi tolere edilebilen, ilk seçenek tedavilerdir. PDE5 inhibitörlerinin önemli klinik denemeleri, International Index of Erectile Function (IIEF) 'un başlıca erektil fonksiyon (EF) çalışma alanını kullanarak ED tedavi etkinliğini değerlendirmiştir. Özellikle, hem orgazmik fonksiyon (OF) hem de ejakulatuar fonksiyon (EjF), erkek seksüel disfonksiyonu üzerine olan araştırmalarda giderek artan belirgin bir yer edinmiştir. Ejakulatuar disfonksiyon (EjD), distres ve ilişki uyumsuzluğunun sık bir nedeni olan prematür ejakulasyonu (PE) da içermektedir. ED gibi, EjD erkek seksüel disfonksiyonlarının en sık rastlanan formları arasındadır. EjD'nin ED'a sekonder gelişebileceğine dikkat ederek, ED ve seksüel disfonksiyonun diğer formlarının, eşlik eden ED'nin efektif olarak düzeltilmesinin EjD'yi de düzeltebileceği düşünülerek tedavi panellerindeki uzlaşmalarda öncelikle tedavi edilmesi fikri önerilmektedir. Tadalafilin klinik denemelerindeki anahat karakteristiklerin şuanki araştırmacı post hoc analizinin hedefleri; çeşitli derecelerde ED'si olan erkeklerde EjD ve OD prevalansını belirlemek; belirgin ED çeşitlilikleri içerisinde EjD ve OD arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve bu durumlar için potansiyel demografik ve klinik risk faktörlerinin tanımlamaktır.

Bu veri analizinde tadalafil ile ED tedavisi (5-20 mg ihtiyaç olarak ya da 2,5-5,0 mg günde 1 kez) alan veya 12 haftadan fazla plasebo alan 28 RCTs yer almaktadır, analiz, genel popülasyonda ED'si olan erkeklerle ilgili 26 çalışma ve diabeti olan erkeklerle ilgili 2 çalışmayı içermektedir. Beş çalışmada, ED'si olan erkeklerden günde 1 kez tadalafil almıştır.

Bu analiz, post-anahat verileri değil, yalnızca anahat karakteristikleri içermektedir; belli çalışmaların tasarımı farklılaşması ve hem plasebo-kontrollü hem de açık çalışmaları içermesine rağmen, yabancı çalışmalardan gelen veriler havuz yapılmıştır.

Bu çalışmaya psikojenik, organik veya karışık nedenlere bağlı hafif, orta veya şiddetli ED'ye sahip 18 ≤ yaşında erkekler alınmıştır. Anstabil anjina pectorisi olan veya nit-

rat kullanan erkekler bu çalışmalardan çıkarılmıştır. IIEF 9 (IIEF-Q9) ve IIEF-Q10 sorularına verilen yanıtlara dayanarak EjD ve OD değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak EjD veya OD olan erkekler, bu durumları olmayan karşıtlarına göre daha genç olmaya eğilimliydi: EjD için yaşlar 53,7 (56,9 EjD olmayan), OD için 54,2 (56,2 OD olmayan) (her iki $P < 0,001$). Her iki IIEF-Q9 ve 10 verileri olan 12,130 katılımcı arasında, Asya soyundan olan bireyler her ırktan olan orijindeki karşıtlarına kıyasla veya kendileri belirtmelerine göre hem EjD hem de OD için belirgin olarak yüksek sıklığa sahiptiler. Özel olarak, Asyalılar %34 EjD, %33 OD'ye sahip oldukları görüldü.

Tadalafil ED klinik denemesinde yer alan EjD ve OD yanıtı olan 12,130 katılımcı arasından, 5117 (%42,2) normal ejakulatuar yanıt olarak rapor edilmiş, 4321 (%35,6) sı normal orgazmik yanıt olarak rapor edilmiştir. Normal EjF yanıtı olan 5117 katılımcıdan 796'sı (%15,6) zayıf orgazmik yanıtla sahipti. Normal OF'si olan 4321 katılımcının 226'sı (%5,2) zayıf ejakulatuar yanıtla sahipti. Böylece, normal ejakulasyon, erkek orgazmindaki azalmış hissini engellemiştir.

Tümünde, anahat ED şiddeti ve EjD yanıtı ölçümü olan 4805 (%39,6) katılımcı hafif olarak tanımlandı, 3175 (%26,2)'si orta ve 4138 (%34,1) i şiddetli ED olarak tanımlandı. Zayıf ejakulasyon ve orgazmik yanıt sıklıkları yüksek olarak ED şiddetiyle korele idi. EjD olanlar arasında %16,7'si hafif ED, %30,1 orta ED, %53,2 şiddetli ED'ye sahipti. OD olanlar arasında %21,99 hafif ED, %29,5 orta ED, %48,6 şiddetli ED'ye sahipti.

EjD ve OD için önde giden klinik risk faktörleri kardiyomyopati ve kardiyak yetmezliği içermektedir. Ayrıca antidepresan kullanım öyküsü olan veya beraberinde kullanmakta olan erkeklerde de böyle bir öyküsü olmayan karşıtlarına göre daha fazla miktarda EjD görülmüştür.

Çeviri:

Dr. Vüsal Ahmadov, Prof. Dr. Bülent Semerci

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı

Dünya genelinde 1438 vakada erkek hipogonadizm tedavisinde enjekte edilebilir testosteron undecanoatın tolerabilitesi ve etkinliği üzerine bir çalışma

Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J., Gooren L., Jones H., Maggi M.
Journal of Sexual Medicine Jul 19, 2012

Enjekte Testosteron undecanoate (TU) tedavisi motivasyon, dayanıklılık ve enerjiyi artırır, kas, kemik, eritropoez, glikoz/lipid metabolizması ve psikoseksüel aktivitede yapısal ve fonksiyonel bozukluğu düzeltir ve hayat kalitesini artırır. İntramusküler uygulanan TU görece yeni bir form olup diğer testosteron esterleri ile karşılaştırıldığında farmokinetiği daha gelişmiştir.

Başlangıçta ilk iki, 2 enjeksiyon 6 haftada bir, sonrasında 12 haftada bir uygulanmasıyla plazma testosteron seviyeleri daima normal düzeyde seyrederek. Bu çalışma Asya ve güney Amerikalı popülasyonu içine alan ilk çalışma olması ve bundan dolayı TU'nun farklı etnik gruplarda kullanımı ve terapötik etkinliği, güvenilirliği açısından bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır. Primer, sekonder veya geç başlangıçlı hipogonadizmi olan tedavi için uygun hastalar kayıt altına alındı. Çalışmaya hem daha öncesinde diğer testosteron formları ile tedavi almış hem de yeni tanı konulmuş ve tedavi almamış hastalar dahil edildi. Her hastaya evrensel kabul görmüş androjen yetersizlik semptom ve bulguları ve düşük testosteron seviyeleri ile hipogonadizm tanısı konuldu. Androjen yetersizlik semptomları erektil fonksiyon, libido, kuvvet, ruh hali, konsantrasyon yeteneği, Likert skalası parametreleri temel alınarak değerlendirildi. Katılımcılara 9-12 aylık gözlem periyodunda 5 TU enjeksiyonu uygulandı. İlk 2 enjeksiyon arasında 6-10 hafta, sonraki uygulamalarda 12±2 hafta ara verildi. Dışlanma kriterleri olarak Androjen bağımlı prostat kanser varlığı veya erkek meme kanseri, geçirilmiş veya mevcut karaciğer kanseri, aktif ürüne duyarlılık durumu, aile isteği olarak belirlendi. Kan basıncı, nabız, kilo, boy, bel çevresi her vizitte kayıt edildi. Her enjeksiyon yapılan merkezde laboratuvar parametreleri olarak total testosteron, estradiol, sex hormon binding globulin, FSH ve PSA değerlerine bakıldı. Yerel araştırmacının takdirine göre Hemogloblin A1C, serum total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol ve trigliserid bakıldı. Gözlem periyodu sonunda hastaların tedavi memnuniyet oranı, genel tolerabilitesi belirlendi.

Başlangıçta 1438 erkek (yaş 49.2±2) varken 5. enjeksiyonu 1140 hasta tamamladı. Hastaların %64'ünde başlan-

gıçta düşük ve çok düşük cinsel istek/libido seviyesi 2 enjeksiyon sonrası %13'e 5.enjeksiyondan sonra %10'a geriledi. Hastaların %10'nda başlangıçta yüksek libido seviyesi 2 enjeksiyon sonrası %42'e 5. enjeksiyondan sonra %61'e yükseldi. Ruh hali ve konsantrasyon yeteneğine gelince aynı sonuçlar ile karşılaşıldı. Ateş basması başlangıçta %79 iken 5. enjeksiyondan sonra %49.8'e geriledi. Aşırı terlemede iyileşme görüldü. Başlangıçta hastaların %65'inde ED mevcutken 5. enjeksiyondan sonra %19'a geriledi. ED olan fakat 5PDEi tedavisi almayan hastaların %56'sında TU sonrası iyileşme görüldü. Daha önce testosteron tedavisi alan ile almayan grup ED açısından karşılaştırıldı. Her iki grupta da ED oranlarının azaldığı görüldü. Hastaların %15'inin TU tedavisi alırken 5PDEi kullandığı görüldü ve bu grupta 5PDEi tedavisine yanıtın 5. enjeksiyondan sonra %35'den %57'e çıktığı tespit edildi. 5PDEi tedavisine yanıt vermeyenlerin oranı 5. enjeksiyondan sonra %25'den %12'e geriledi. 5PDEi tedavisinden yeterli yanıt alanların oranı 5. enjeksiyondan sonra %35.1'den %56'a yükseldi. Uyku kalitesi %56'dan 5. enjeksiyondan sonra %88'e yükseldi. Hastaların %89'u tedaviden çok memnun veya memnun idi. Kan basıncı ve serum lipid profili tedavi boyunca olumlu ve anlamlı değişiklik gösterdi. Kiloda azalma tespit edildi fakat anlamlı bulunmadı. Daha önce tedavi alsın almasın her iki grupta bel çevresinde azalma saptandı ve farkın anlamlı olduğu tespit edildi. En yaygın ilaç yan etkisi olarak hematokrit ve PSA seviyelerinde artış ve enjeksiyon bölgesinde ağrı olarak saptandı. Sadece bir hastada prostatta büyüme ve üriner retansiyon gelişti. 11 hastada PSA'nın 4mg/dl'i aştığı görüldü. Bunların 4'üne biyopsi yapıldı fakat prostat Ca tespit edilmedi. Kardiyak yan etki olarak atrial fibrilasyon, myokard infarktüs ve palpasyon gözlemlendi.

Sonuçta dünya genelinde en geniş hipogonadizmli erkek hasta içeren bu çalışmada enjektabl uzun etkili TU tedavisinin efektif ve tolere edilebilir olduğu tespit edildi.

Çeviri:

Dr. Muammer Yolal, Yrd. Doç. Dr. Kaan Özdedeli
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Penil çap ogmentasyonu için aselüler domuz dermal grefti kullanılan orjinal teknik: 69 hastadaki sonuçlar

Alei G., Letizia P., Ricottilli F., Simone P., Alei L., Massoni F., Ricci S.,
J Sex Med 2012;9:1945–1953

Erkeklerin penis boyları öz güvenlerini önemli derecede etkilemektedir. Penis boyuyla ilgili algılar sübjektif olmakla birlikte, genellikle gerçek penis boyutuyla ilgili olmayabilir. Bu durum sosyal anksiyetenin ve erektil disfonksiyon gibi klinik bir problemin yansıması bile olabilir. Küçük penis algısı “dismorfofobi” olarak isimlendirilir. Bu durum normal bir penise sahip olup flask haldeki boyutlarından memnun olmayan hastalar için estetik bir problemken, ereksiyon halindeki penis boyutlarından memnun olmayan diğer hastalar içinse fonksiyonel bir problem olabilmektedir.

Penil çapının ogmentasyonu için ideal tedavi iki temel prensibe sahip olmalıdır; skar bırakmayan küçük insizyon ve erektil fonksiyonun etkilenmemesidir. Bu çalışmada penil çap ogmentasyonu için penis dorsalinden yapılan insizyonla yerleştirilen aselüler domuz dermal greftin sonuçları rapor edilmektedir. Penil çap ogmentasyonu için 2000-2009 yılları arasında başvuran 104 hastadan 69’u falloplasti için uygun görüldü. Cerrahi için uygun hasta seçimi yapılırken anamnez, fizik muayene, seks hormonu profili, psikiyatrik değerlendirme ve psikoseksüel analizin yanı sıra “Augmentation Phalloplasty Patient Selection and Satisfaction Inventory” (APPSSI) sorgulama formu kullanıldı. Cerrahi sırasındaki hasta yaşı ortalama 28,2 yaş (19-59) idi. Bu hastalardan 69’unun sekizi sünnetli idi; fakat cerrahi teknik, sirkumsizyon skarı altında daha derinde Colles’ ve Buck’s fasyaları arasında gerçekleştirildiği için bu durum engel değildi. Penil çap ölçümü flask haldeyken ve intrakavernozal Alprostadil (1-5mcg) enjeksiyonu sonrası ereksiyon halinde iken penisin ortasından yapıldı. Ortalama penil çap flask ve ereksiyon halindeyken sırasıyla 8,1cm (5,4-10,7) ve 10,8cm (6,5-15,8) idi. Penis uzunluğu ise pubopenil bileşkeden glans ucuna kadar ölçüldü ve ortalama 9,22cm (6,8-12,2) idi. Penil kurvatur cerrahisi geçirmiş olanlar ise çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada sadece asüleler domuz dermal grefti kulla-

nıldı (InteXen). InteXen üretici firmasının belirtmiş olduğu kullanım endikasyonları sistosel, rektosel gibi pelvik taban rekonstruksiyonlarıdır. Fakat, diğer cerrahi uygulamalarda kullanımı ile ilgili bir kontrendikasyon da bildirilmemiştir. Elde etme tekniğine göre değişkenlik gösterse de greftin kalınlığı 2-3mm’dir. InteXen yüksek doku uyumluluğu olması ile birlikte fragil ve ufalanan bir yapıya sahiptir, yerleştirilirken ayrışmalar olabilmektedir. Lokal veya spinal anestezi altında penopubik bölgeye 3-4cm transvers insizyon yapıldı. Buck’s fasyasına kadar inildi. Buck’s fasyası intakt kalacak şekilde penis deglove edildi. Bu aşamada dermal greft istenilen ebatta şekillendirilerek deglove penis shaftına koronal sulkustan penis tabanına doğru yerleştirildi. Graft kavernöz cisimle spongioz cisim arasından geçirildi ve böylelikle ereksiyon sırasında üretranın baskıda kalması önlendi. Daha sonra distalden başlayarak greft Buck’s fasyasına 2/0 prolene ile dikildi. Birkaç kere katlayıp daha fazla çap elde edilebilir ancak biz sadece tek kat greft kullandık. Proksimal sütür, greftin ereksiyon anına adapte olabilmesi için penise cilt kılıfını geçirip traksiyon uyguladıktan sonra koyuldu. Graftın uzun kenarı 2/0 prolene, kısa kenarı ise 4/0 prolene ile tespit edildi. Graft repozisyonundan sonra 24-48 saat kalacak şekilde vakum dren yerleştirilerek pubik insizyon kapatıldı. Beş cm. elastik bandaj gevşek şekilde sarıldı ve hastalara kendilerinin nasıl değiştirecekleri de anlatılarak 15 gün boyunca sarılı bırakıldı. Ortalama operasyon süresi 58dk (42-96) idi. Antibiyotik profilaksisi cerrahiden bir gün önce başlandı ve postoperatif 6 gün devam edildi (Piperasilin, Gentamisin). Postoperatif dönemde hastalara bandajlamanın yanı sıra, 20 gün sonra cinsel ilişkiye girmeleri ve 14. gün ve 60. günler arasında günde 2-3 kere ereksiyon oluşturmaları önerildi. Ameliyat sırasında ciddi kanama, eksplorasyon, enfeksiyon, nörovasküler yaralanma gibi major komplikasyonlar gözlenmedi. Dokuz hastanın penisinde fonksiyonel kayba neden olmayan minor retraksiyon ve elastisite kaybı ile

sonuçlanan orta dereceli greft fibrozisi gelişti. Ortalama retraksiyon 0,52cm (0,3-0,8) olarak bulundu. Topaklaşma ve buna bağlı düzensiz görünüm sıkı fakat hepsi postoperatif birinci yılda düzeldi. Massif ekimoz ve sütür ayrılması gibi minor komplikasyonlar 8 hastada gözlemlendi ve 3 hafta da düzeldiler. Tüm hastalarda gözlenen penil ödem 1 ay sonra tamamen düzeldi.

Postoperatif penil çap ve uzunluk ölçümü 6.ve 12. ayda yapıldı ve aralarında anlamlı farklılık yoktu. Bir yıl sonunda ortalama penis çapı flask ve ereksiyon halinde sırasıyla 11,3cm (8,2-13,2) ve 13,2cm (8,8-14,5) idi. Flask halde %40, erekte halde %22 genişleme sağlandı. Matematiksel olarak flask halde beklenenden daha fazla genişleme olduğu bulunmuştur. Bunun nedeni yüksek anjiogenez ve greftin insan hücreleri ile kolonizasyonu sonucu olabilir. Ereksiyon halindeki genişleme, dokuların gerilmesi ve komprese olmasına bağlı beklediğimiz kadardı. Operasyonun psikoseksüel etkisi birçok vakada olumluydu. On ikinci ayda tamamlanan APPSSI sorgulama formuna göre seksüel özgüven önemli ölçüde gelişmişti. Ne ereksiyon sırasında ağrı ne de seksüel ilişki sırasında sensitivitede değişiklik gözlenmedi.

Penil çap genişletme penis boyu uzatmadan daha tartışmalı bir konudur. Ogmentasyon falloplasti ya gerçek hipoplazi (mikropenis) vakalarında ya da daha sıklıkla dismorfofobia'da uygulanmaktadır.; Penil cerrahinin hastalar üzerinde gerek fonksiyonel gerek estetik amaçla olsun güçlü psikolojik etkisi vardır.Teknik olarak penis çapı perikavernozal ve albugineal olmak üzere 2 farklı cerrahi teknikte yapılmaktadır. Perikavernozal teknik korpus kavernozum etrafındaki cilt altı dokunun genişletilmesinden ibarettir. Otolog dermal greft veya dermis-yağ greft-

leri korpus kavernozum etrafına sütüre edilir. Düşük komplikasyonla birlikte penil çapta mükemmel genişleme sağlayabilir. Bu teknikle flask halde iyi genişleme sağlanırken aynısı ereksiyon hali için söylenemez. Serbest yağ transplantasyonu da kullanılabilirse de, yağ dokusunun devamlılığının değişken olması ve düzensiz dağılım, palpable topaklar gibi komplikasyonların olması bizi bu tekniği kullanmaktan alıkoymuştur. Albugineal cerrahi kavernal dokunun genişletilmesine dayanır. Alloplastik materyaller veya safen yamaları kavernozaal volümü artırmak için kullanılır. Risk yarar oranları perikavernözal teknik kadar olumlu değildir. Çünkü, penil kozmetik ve buna bağlı ereksiyon mekanizmasının etkilenme ihtimali vardır.

Bu makalede anlatılan tekniği diğerleri ile karşılaştırdığımızda; doğal olarak donör sahası morbiditesi ve buna bağlı operasyon süresinde uzama yoktur. Otolog yağ transferi ile karşılaştırıldığında penis etrafında daha homojen bir kalınlık oluşmaktadır. Glansta veya prepsyumda insizyon olmadığı için postoperatif sensitivitede azalma ve yara açılması riski daha azdır. İnsizyon pubik katlantılar arasında kaldığı için genellikle görünmez. Diğer bir avantaj, greft insizyon sahasından uzaktır ve enfeksiyon riski çok azdır. En önemli dezavantajı, otolog greftlerde olduğu gibi, çap genişlemesinin ereksiyondan çok flask halde daha belirgin olmasıdır. Sonuç olarak bu seride, deneysel bir yaklaşımla, geride minimum cerrahi iz bırakarak, fonksiyonel değişikliğe sebebiyet vermeden güvenli bir şekilde penil çap ogmentasyonu yapılmıştır.

Çeviri:

Dr. Oktay Akça, Doç. Dr. Önder Cangüven

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Hipospadiaslı beyaz erkek bebek ve çocuklar kısa anogenital mesafe sergiler

Hsieh M.H., Eisenberg M.L., Hittelman A.B.

Human Reproduction, vol.27, no.6 pp. 1577–1580, 2012

Hipospadias, üretranın penis ucu yerine daha ventraline açıldığı bir anomalidir. Canlı erkek doğumlarında insidansı ABD’de %1’in altındayken Danimarka’da %4’ün üzerindedir. Endokrin bozuklukların insanlar dahil birçok türde hipospadias ve kriptoorşidizme neden oldukları kabul edilir. Endokrin bozukluklarla ilgili hayvan çalışmalarında erkek genital defektleri azalmış anogenital mesafeye eşlik etmektedir. İnsanlarda anogenital mesafe, genital gelişimin sexüel dimorfik bir ölçüsü olarak gösterilmiştir. Ayrıca anogenital mesafe erişkin testis fonksiyonu ile de ilişkilidir. İnsan çalışmaları kısa erkek anogenital mesafesi ile endokrin bozukluklara maruz kalmayı ilişkilendirmeye çalışmışlardır. Bilindiği kadarıyla bugüne kadar sadece bir çalışmada hipospadiaslı erkek çocuklarda anogenital mesafe incelenmiştir. Ancak bu çalışmadaki hasta grubu yaş, ırk ve ürolojik tanı açısından heterojendir. Bu son çalışma ise daha homojen bir hasta grubu kullanılarak insan anogenital mesafesi ve hipospadias arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir.

Çalışmayla ilgili kesitsel veri UCSF (University of California San Francisco) ve Children’s Hospital of Oakland’da ürolojik nedenlerle ameliyat olan erkek çocuklardan elde edilmiştir. Gelişimi Tanner evre 2 ve üzeri olanlar, gömük penis, hipospadias olmadan kordi, kriptoorşidizm, imperfore anüs, steroid ya da büyüme hormonu maruziyeti ve bilinen sendromu olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Toplanan veriler anogenital mesafe, yaş, boy, kilo, ırk ve ürolojik tanıyı içermektedir. Ölçüm yaşı doğumdaki gestasyonel yaş esas alınarak ayarlanmıştır. Normal genital; hipospadias, epispadias, kordi yokluğu ve tam inmiş iki testis varlığı olarak tanımlanmıştır.

Ölçümler entübe ve supin pozisyonundaki hastaların bir kalçası 90 derece fleksiyonda iken yapılmıştır. Anogenital mesafe, anüsün merkezi ile penoskrotal bileşkenin en kaudal noktası arasındaki uzaklık olarak tanımlanmıştır. Hipospadias ve normal erkek grubu verileri arasındaki karşılaştırmalar iki örneklemli t-testi kullanılarak yapılmıştır. Yaşla-

rı 4-86 ay arasında değişen 119 beyaz erkek çocuğa ölçüm yapılmıştır (42 çocuk normal genital grubu, 77 çocuk hipospadias grubu). Normal genitale sahip çocuklar hidro-sel onarımı, meatoplasti, herniorafi ve sirkümsizyon veya sirkümsizyon revizyonu için opere edilmiştir.

Hipospadiaslı çocukların ortalama anogenital mesafesi normal çocuklardan daha kısa saptanmıştır ($p=0.002$). Erkek çocukların yaşa göre eşleştirildiği başka bir analiz daha yapılmıştır. 26 tane 2 yaş altı normal genitale sahip çocuk 26 tane aynı yaşta hipospadiaslı çocukla eşleştirilmiştir. Bu yaş grubunda eşleştirilmiş hipospadiaslı ve normal çocuklar arasında ortalama yaş, beden kitle indeksi, boy, kilo ve yaşa göre kilo, yaşa göre boy ve boya göre kilo persentil değerleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu grupta ortalama anogenital mesafe hipospadiaslı çocuklarda 62 ± 2 mm iken normal çocuklarda 68 ± 2 mm olarak bulunmuştur ($p=0.033$). Ancak yeterli güçteki veriden dolayı hipospadias ile anogenital mesafenin kesin ilişkisi korele edilememiştir.

Birçok memelide, anogenital mesafe ve perineal uzunluk ile ilişkili ölçümler dış genitallerin hormon aracılı gelişmesinin bir sonucudur. Deneysel modellerde hipospadias oluşturulmasının ve bilinen- kabul edilen endokrin bozuklukların hayvan modellerinde erkek anogenital mesafesini azalttığı bildirilmiştir. Bilindiği kadarıyla sadece iki çalışmada kriptoorşidizm ve kısalmış anogenital mesafe arasında ilişki gösterilmiştir. Yapılan bu son çalışma da hipospadiaslı erkeklerde azalmış anogenital mesafeyi göstermektedir.

Bu çalışmada ölçüm sırasında gözlemcilerin gözünün açık olması gözlemci yanlılığı yaratmış olabilir. Dolayısıyla mevcut çalışmada seçim yanlılığı olabilir. Eğer incelenen hastalar hipospadiaslı veya normal çocukları temsil etmiyorsa bulgular geçersiz olabilir. Bu çalışmada primer analiz beyaz ırka ait çocuklarla sınırlandırılmıştır. Bu nedenle mevcut bulgular diğer ırk gruplarını temsil etmeyebilir.

Önceki çalışmalarda anogenital mesafe uyanık çocuklarda ölçülmüştür. Bu tür değerlendirmeler ölçüme olan kasıtlı ve kasıtsız dirençler nedeniyle zor olabilir. Mevcut çalışmada tüm ölçümler anestezi altında gerçekleştirilmiştir ve bunun perineal uzunluğun daha doğru değerlendirilmesine izin verdiği düşünülmektedir.

Erkek çocuklarda hipospadias ile birlikte azalmış anogenital mesafe endokrin bozukluklar ile ilgili olmasa bile en azından anormal androjen sinyaline bağlı önceden farkedilmemiş anatomik bozuklukları temsil eder. Bilindiği kadarıyla bu çalışma demografik olarak homojen bir grupta anogenital mesafe ve hipospadias arasındaki klinik olarak anlamlı ilişkiyi tanımlayan ilk çalışmadır.

Son olarak hipospadiasta kısalmış perine uzunluğu tam

virilize olmamış erkek çocuklarda küresel fenotipik değişikliklerin gizli bir bileşeni olabilir. Erişikin literatüründeki anogenital mesafe verileri ile birlikte değerlendirildiğinde anogenital mesafe normal genital gelişimi ve fonksiyonu için yararlı bir gösterge olabilir.

Bu çalışmadaki bulgular hipospadias ve azalmış anogenital mesafe arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bu küçük seriden sağlanan ön veriler bu bulguları teyid etmek için devam eden çabaları teşvik etmelidir ve bu ilişkinin etyolojisini belirlemelidir.

Çeviri:

Dr. Ümit Eskidemir, Prof. Dr. Barış Altay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

BPH ile birlikte erektil disfonksiyonlu hastalarda kombine tadalafil ve alfa-bloker tedavisi: Çok merkezli prospektif bir çalışma

Joo Yong Lee et al

Journal of Andrology 2012;33(3):397-403

Erektil disfonksiyon (ED), seksüel aktivite için gerekli olan penil ereksiyonun, en az üç ay süre ile oluşmaması ve/veya sürdürülememesi halinin kalıcı veya tekrarlayıcı olma durumudur. Günümüzde, dünyada yaklaşık 150 milyon ED hastası mevcut olup, 2025 yılında bu rakamın iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir. BPH'nın neden olduğu alt üriner semptomları (LUTS) ile ED arasındaki ilişkiyi açıklamak için dört teori öne sürülmüştür: 1-Prostat ve penil düz kaslarda oluşan nitrik oksit düzeylerindeki değişiklikler, 2-Prostat büyümesini ve ED'ü indükleyen otonomik hiperaktivite, 3- Rho-kinaz aktivasyonu / endotelin yolunun alternatif oluşum mekanizmaları, 4-Pelvik ateroskleroz. LUTS/BPH'lı hastalarda her ne kadar PDE-5 inhibitörleri etkinse de, oluşturdıkları semptomatik düzelmenin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tadalafil diğer PDE-5 inhibitörlerine oranla daha uzun yarılanma ömrüne (36 saat) sahip olduğu için, günlük 5 mg alımı stabil bir serum konsantrasyonu sağlar. Alfuzosin non-subtip selektif bir alfa-1 reseptör antagonisti olup, 10 mg/gün dozu, hipotansif yan etkiler göz önüne alındığında doksazosin ve terazosine göre daha iyi tolere edilir. Tamsulosin ise selektif bir alfa1A reseptör antagonisti olup, minimal vazodilatör yan etkilere sahiptir.

Bu çalışmada yaşları 40-70 arasında ED ve LUTS/BPH'lı 158 erkek hasta değerlendirilmiş olup, alfa-bloker (AB) olarak 0,2 mg tamsulosin veya 10 mg alfuzosin ile oral tedavi düzenlendi. Çalışmaya alınan tüm hastalara tadalafil 5 mg, AB alımından en az 6 saat sonra verildi. Bu kombinasyonun etkinliği 4 ve 12. haftalarda değerlendirildi. IIEF-5 skorlarının başlangıca göre anlamlı olarak düzeldiği saptandı. Aynı şekilde IPSS'de de anlamlı düzelme saptanırken, Qmax ve post-voiding resiüel (PVR) idrar volumünde oluşan değişiklikler anlamlı bulunmadı. En sık görülen yan etki ise flushing idi.

Hem AB hem de PDE-5 inhibitörleri kan basıncını etkileyebildikleri için, yazarlar kombine tedavide hipo-

tansiyon açısından dikkatli olunmasını savunmaktadırlar. Literatürde kombine tedavi ile ilgili sınırlı sayıda yayın mevcuttur. Kaplan ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada hastalar üç gruba ayrılarak; birinci gruba 10 mg alfuzosin, ikinci gruba 25 mg sildenafil, üçüncü gruba ise bu ilaçların kombinasyonu verilmiştir. Her üç grupta da Qmax ve IPSS düzelmesi olmasına rağmen, en anlamlı düzelmenin kombine tedavi alan grupta olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde IIEF-5 skorunun da kombine grupta daha anlamlı düzeldiği görülmüştür. Bechara ve arkadaşlarının 2008'de yaptıkları bir çalışmada 0,4 mg tamsulosin ile 20 mg tadalafil ve 0,4 mg tamsulosin kombine tedavisinin etkinliğini karşılaştırmışlar ve kombine tedavi uygulanan grupta IIEF-5, IPSS, Qmax ve Qol değerlerinde anlamlı düzeltilmeler saptamışlardır. Liguori ve arkadaşlarının 2009'da yaptıkları çalışmada ise 10 mg alfuzosin, 20 mg tadalafil ve bu iki ilacın kombinasyonunu alan grupları karşılaştırmışlar ve kombine grupta IPSS, IIEF-5 ve Qmax değerlerinde anlamlı düzeltilmeler bulmuşlardır. Aynı şekilde Chung ve arkadaşlarının 2009'da yaptığı başka bir çalışmada ise 100 mg udenafil ve AB kombinasyonunun etkinliğini 82 hasta üzerinde 8 hafta sonunda değerlendirmişler ve IPSS ve IIEF-5 skorlarında anlamlı düzeltilmeler bulmuşlardır.

Sunulan bu çalışmada, bahsedilen diğer yayınlara karşılık Qmax değerinde anlamlı artış olmamasının nedeni olarak, çalışmaya dahil edilen hasta grubunun başlangıç Qmax değerlerinin diğer çalışmalara göre daha yüksek olması öne sürülmüştür. Bu çalışmada anlamlı herhangi bir hipotansif yan etkinin görülmemesi tadalafil 5 mg'ın AB alımından en az 6 saat sonra alınması ile ilişkilendirilmiş olup, kombine tedavinin etkinliği vurgulanmıştır.

Çeviri:

Uzm. Dr. Sadi Turkan

Özel Kastamonu Anadolu Hastanesi, Üroloji Kliniği

Klinefelter sendromu ve sistemik hastalıklar

Prof. Dr. Sefa Resim, Dr. Erkan Efe

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Klinefelter sendromu (KS), erkek hipogonadizminin ve azoosperminin en sık nedeni olan bir kromozom anomalisidir (1,2). KS'lilerde prepubertal dönemde hipofizer-gonadal fonksiyon rölaf olarak normaldir. Puberteyle birlikte özellikle pubertenin ortalarına doğru FSH ve LH düzeylerinde artış, testosteron düzeyinde düşüş gözlenmektedir (3,4,5).

KS, tek başına görülebildiği gibi bazı sistemik hastalıklarla birlikte de görülebilmektedir. Bu derlemede, KS'nin konjenital anomaliler ve sistemik hastalıklar ile ilişkisi gözden geçirilmiştir.

A. Konjenital Anomaliler ve Klinefelter Sendromu

Kalp anomalileri: Otozomal trizomilerde sıkça rastlanmasına karşın, seks trizomilerinde daha nadirdir. En sık rastlanılan seks kromozomu trizomilerinden birisi olan KS; mitral valv prolapsusu, atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, Fallot tetralojisi ve patent duktus arteriosus gibi kalp anomalileriyle ilişkili olabilmektedir (6,7). Saf KS'li yetişkin hastalarda daha çok mitral valv prolapsusu görülmektedir. Bununla birlikte, birkaç olgu dışında konjenital kalp hastalıkları ile KS arasındaki ilişki açık bir şekilde ortaya konamamıştır.

Fibula aplazisi, tibia kampomeli ve oligosindaktili (FATCO sendromu): Moleküler temeli bilinmeyen ve otozomal dominant geçiş gösteren, uzun kemikleri etkileyen bir ekstremité bozukluğudur. Literatürde KS ile ilişkili tek bir olgu bildirilmiş ve raslantısal bir birliktelik olabileceği vurgulanmış (8).

Akondroplazi (cücelik): KS ile ilişkisi son derece nadirdir. Şimdiye kadar sadece beş olgu bildirilmiştir. KS ve akondroplazi birlikteliğinin insidansının 25 milyon doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir (9). Bütün akondroplazi olgularının kliniğinde, FGFR3 gen defektinin hakim olduğu ve KS'nin akondroplazinin boy üzerindeki

olumsuz etkilerini geri çevirmediği ileri sürülmektedir (10).

Alport Sendromu (ATS): Hematüri ile kendini belli eden ve son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanan hereditör tip IV kollajen hastalığıdır (11). Sensöryo-nöral işitme kaybı ve oküler lezyonlar ile ilişkilidir. Heterojen, X'e bağlı veya otozomal kalıtımla geçiş gösterebilmektedir (10). X'e bağlı ATS, daha sık rastlanılan şeklidir ve Xq22.3.2 kromozomunda lokalize COL4A5 geninde mutasyon mevcuttur.

B. Metabolik Hastalıklar ve Klinefelter Sendromu

Diyabet: KS ile arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Jacson (13), KS'li sekiz hastanın birinde; Becker ise, 50 hastanın beşinde diyabet saptamış (14). KS'li hastalarda insülin duyarlılığında azalma ve açlık insülin düzeylerinde yükseklik saptanmış (15). Yeşilova ve ark. ları ise, açlık insülin düzeylerinde anlamlı artış bulmuşlar fakat insülin duyarlılığında fark saptamamışlar (16). KS 'nin insülin direnci ile ilişkili olduğu ve tip 2 diyabetin daha sık görüldüğü vurgulanmaktadır. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar da KS'de diyabetin önemli ölçüde arttığını göstermektedir.

Metabolik Sendrom: Hastaların yaklaşık 1/3 ile 1/2'si metabolik sendromun tüm kriterlerine sahiptir (trunkal obezite, yüksek lipid düzeyi ve insülin direnci). Bu metabolik değişiklikler, spesifik olarak hipogonadizmin varlığı ile ilişkili görünmektedir (17,18). Tip 2 diyabeti olan hastalardaki benzer özellikte plazma lipidleri artmış iken HDL kolesterol azalmıştır. Ishikawa ve ark. ları, KS'li hastaların %34'ünde metabolik sendrom saptamışlardır. Diğer azoospermik hastalarla karşılaştırıldıklarında, LDH düzeylerinde ve bel çevrelerinde artış, HDL düzeyinde azalma ön plana çıkmaktadır (19).

Vücut kompozisyon değişiklikleri: KS'li hastalarda

vücut kompozisyonunda da değişiklik olmaktadır. Benzer yaştaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, KS'li hastaların vücut kompozisyonlarında dramatik farklılık saptanmaktadır. Vücut kitle indekslerinde (BMI) fark saptanmamış fakat KS'li hastaların gövde yağında (% 34'e karşı % 16.6) ve bel çevresi ölçüsünde (109 cm'e karşı 92 cm) ciddi fark bulunmuştur (20). Hem epidemiyolojik hem de klinik çalışmalar KS'de metabolik sendrom ve diyabetin belirgin bir şekilde arttığını açıkça göstermektedir.

KS'li hastalarda total vücut yağ miktarının güçlü bir biyobelirteci olan leptin, oldukça yüksek iken, insülin duyarlılığı ile yakın ilişkili olan adinopektin, kontrol grubu ile benzer saptanmıştır. KS'li yetişkinlerde kas kitlesinde, kas gücünde ve maksimal oksijen tüketiminde anlamlı azalmalar saptanmış ve bunların vücut kompozisyonundaki değişiklikler ile düşük testosteron düzeyinin fiziksel sonuçları olduğu vurgulanmıştır (21). Metabolik sendromun tüm kriterlerine sahip hastalarda, sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında da anlamlı azalmalar gözlenmektedir. Trunkal yağın; azalmış diyastolik ve sistolik hızın en önemli negatif göstergesi, açlık trigliseridlerinin ise azalmış sistolik kontraktilitenin en önemli belirteci olduğu bildirilmektedir (22). Bu bulgular, KS'de metabolik sendrom varlığının ve vücut kompozisyonundaki değişikliklerin geç sonucu olarak sol ventrikül fonksiyonunun etkilendiğini düşündürmektedir. Yine, KS'de hipotalamik-hipofizer disfonksiyona sekonder hipotiroidinin de yukarıda bahsedilen faktörlere ek olarak vücut kompozisyonundaki hafif değişikliklere eşlik edebileceği ileri sürülmektedir (23).

C. Hipogonadizm ve Klinefelter Sendromu

KS'de hipogonadizmin, obezitenin öncüsü olduğu farzedilmesine karşın, puberte öncesi de vücut yağ kitlesinde artış olması bu düşünceyi zayıflatmaktadır. Sonradan oluşan hipogonadizmin, abdominal obeziteye, dolayısıyla şişmanlığın iyi bilinen yan etkilerine (metabolik sendrom ve insülin direnci) yol açabileceği veya abdominal şişmanlığın testosteron üretiminde azalmaya yol açabileceği gibi spekülasyonların yanıtı tam olarak bilinmemektedir. Gerçekte, her iki senaryonun da mümkün olabileceği düşünülmektedir. KS'li prepubertal çocuklarda vücut yağının arttığı yönündeki bulgular, düşük testosteron düzeyinin dışındaki diğer sebepleri işaret etmektedir (genetik (X-bağımlı

genlerin aşırı ekspresyonu veya androjen reseptöründe polimorfizm) ve psikososyal nedenler (24).

D. Kalp Hastalıkları ve Klinefelter Sendromu

Hipogonadizmin, tam olarak anlaşılamamasına rağmen iskemik kalp hastalığı riskinde artma ile sıkı bir bağlantısı olduğu ileri sürülmektedir (25). Koronerlerdeki aterosklerozun başlangıcında ve progresyonunda, inflamasyonun merkezi bir patolojik rol oynadığı bilinmektedir. Hücrel inflamasyonun mediatörlerinden olan sitokinler; damar düz kas apoptozisine, fibrin başlığının yıkılmasına ve plak rüptürüne yol açabilen arter duvarındaki lokal inflamasyonu arttırabilmektedir. Trombosit adezyonu ve trombüs oluşumu daha sonra meydana gelmekte ve klinik olarak instabil anjina veya myokard enfarktüsü ile sonuçlanmaktadır Östrojen ve testosteronun immün modülatör etkilere sahip oldukları gösterilmiştir (26). Testosteronun; özellikle proinflamatuvar sitokinlerin (TNF, IL-1, IL-6) aktivasyonunu baskılayıcı, antiinflamatuvar sitokin IL-10'un ekspresyonunu ise etkinleştirdiği gözlemlenmiştir. Düşük testosteron düzeyine sahip erkeklerin koroner arter hastalığı açısından artmış riske sahip olduğu çalışmalarla ortaya konulmuştur. Seks hormonlarının normal fizyolojik düzeylerinin, antiinflamatuvar etkileri dolayısıyla aterosklerozdan korunmada önemli olabileceği vurgulanmıştır. Hipogonadal erkeklerin koroner arterlerine stent takılmadan önce, testosteron verilmesinin stabil anjina pektoris veya koroner arter hastalığı olan hastalarda iyi sonuçlar verdiği saptanmıştır (27). Yine, hipogonadal erkeklerde testosteron tedavisinin inflamatuvar belirteçleri ve kolesterolü düşürdüğü de gösterilmiştir. (28). KS'li hastalarda ekokardiyografik incelemenin yapıldığı bir çalışmada, mitral valv prolapsusunun prevalansında artış belirlenmiş ve epidemiyolojik çalışmaların sonuçları da KS'li hastalar arasında kalp hastalığından ölüm riskinde artış olduğunu göstermektedir (29, 30). Hipogonadizmin, vücut kompozisyonunu etkileyerek vücut yağlarında bir artışa sebep olduğu (özellikle intraabdominal yağ), daha sonra karbonhidrat metabolizmasını bozarak insülin direncine yol açtığı (rezidüel testosteronun üretildiği leydig hücreleri üzerine direkt etki ile hipogonadizmi ağırlaştırarak etmektedir) ileri sürülmektedir. KS'lilerdeki miyokard tutulumunun, bu ilişkilerin bir sonucu olabileceği vurgulanmaktadır (hipertrofik kardiyomiopati). Epidemiyolojik çalışmalar KS'nin, kalp hastalığının

yüksek prevalansı ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. 3500'den fazla KS'li üzerindeki bir çalışmada, kalp hastalıklarından ölme riskinde artış bulunmuştur (31). 800 KS'li hasta bilgilerinin tarandığı başka bir çalışmada ise, dolaşım ile ilgili sebeplerden (venöz tromboemboli gibi) ölme oranında hafif bir artış olduğu ortaya konmaktadır (32). Hipogonadizmin veya vücut yağlarındaki artışın, sol ventrikül fonksiyonunda değişikliklere yol açıp açmadığı veya habercisi olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Hipogonadal durumun düzeltilmesiyle vücut yağ içeriğinde azalmanın ve testosteron biyoaktivitesindeki artışın, sol ventrikül fonksiyonunu düzeltebileceği vurgulanmaktadır. Myokardın sistolik fonksiyonundaki azalmanın trunkal vücut yağı, dislipidemi ve hipogonadizm ile anlamlı ilişkisinin olduğu vurgulanmaktadır. Diyastolik fonksiyonun da trunkal vücut yağı ve hipogonadizm ile yakın ilişkisi gözlemlenmiştir. Metabolik sendromu olmayan KS'li hastalardaki normal sol ventrikül fonksiyonunun, KS'ye özgü bir etkilenmenin olmayabileceği fikrini akla getirmektedir (20).

E. Osteoporoz ve Klinefelter Sendromu

50 yaşından büyük erkeklerin %13'ü, geri kalan yaşamları boyunca osteoporotik bir kırık riskine sahip bulunmaktadır (33). Androjenlerin kemik metabolizmasında önemli bir rolü bulunduğu için, hipogonadizm ile ilişkili farklı durumlar düşük kemik kitlesi ile ilişkilidir. Testosteron, osteoblastlar üzerine hem androjen reseptörleri aracılığıyla direkt olarak hem de östrojenlere aromatisasyonu yoluyla indirekt olarak erkeklerde kemik metabolizmasını düzenlemektedir (puberte döneminde periostal kemik oluşumunu destekleyici, yetişkin döneminde ise kemik resorpsiyonun azaltıcı etki). Hipogonadizm, osteoporozlu erkeklerin yaklaşık %15'inde bulunmaktadır. Testosteron düzeyinin azalmasının en sık sebebi geç başlayan hipogonadizm'dir. KS, orşiektomi, primer testis patolojileri ve GnRH agonistleri ile tedavi ise diğer nedenlerdir (34). Androjenler hem longitudinal hem de işinsal büyümenin uyarılmasıyla kemik boyutunu arttırmaktadır. Pubertenin sonunda ve yetişkin yaşamı boyunca pik kemik kitlesini oluşturmak ve korumak için kemik maturasyonunun kritik döneminde testosteron gereklidir. Puberte esnasında testosteron üretimindeki yetersizlik, erken oluşan osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür. KS'li hastalar, osteoporoz

ve osteopeni gelişimi için büyük bir riske sahiptir (dolayısıyla artmış kırık riskine) (32, 35). KS'lilerin %25-40'ında kemik kitlesinde azalma, %6-15'inde osteoporoz gözlenmektedir (36, 37) (kemik oluşumunda azalma ve yüksek kemik rezorpsiyonu nedeniyle) (38). Genç KS'li hastalar çocukluk dönemlerinde ve pubertenin başlangıcında normal kemik dansitesine sahiptir (35). Pubertenin sonlarına doğru, primer hipogonadizme yol açan progresif testiküller yetmezlik gelişmektedir. Puberte döneminde testosteron üretimindeki böyle bir eksiklik, KS'de azalmış kemik kitlesi ve osteoporoz için en önemli risk faktörüdür. Androjen replasman tedavisine 20 yaşından önce başlanması kemik kitle yoğunluğunda düzelmeye yol açacağı iddia edilmektedir (39). Normal testosteron düzeyine sahip bazı KS'lilerde de kemik kitlesinde azalma saptanmıştır. Bu bulgu, KS'lilerdeki kemik kaybının, en azından bazı hastalarda hipogonadizmden bağımsız olabileceğini düşündürmektedir (40). KS'de kemik metabolizmasının olası diğer hormonal düzenleyicileri de vardır. Bu hastalarda düşük östrojen düzeylerinin (östradiol), azalmış kemik kitlesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (41). KS'lilerde androjen direncinin de olduğu bildirilmiş (kemik 5-alfa redüktaz aktivitesinde azalma, testis, düz kas hücreleri ve lenfositler üzerindeki periferik androjen reseptör (AR) salınımında azalma gibi) (36,42,43). Diğer bir önemli husus, AR geninin X kromozomu üzerinde lokalize olduğudur (KS'de çift kopya vardır). Birden fazla X kromozomu olan erkeklerde rastlantısal olmayan X inaktivasyonunun bulguları bulunmuştur (44). KS'lilerdeki azalmış testosteron düzeyinin, azalmış kemik kitlesinin tek sebebi olmadığını göstermesi bakımından önemli bir bulgudur. Rastlantısal olmayan X inaktivasyonu ve daha düşük androjenik fonksiyonun, özellikle normal testosteron düzeyine sahip KS'lilerde, azalmış kemik kitlesinden sorumlu olabileceği vurgulanmaktadır. Ögonadal KS'lilerde bu mekanizmanın, sadece azalmış kemik kitle dansitesinin yüksek prevalansını değil aynı zamanda böyle kişilere testosteron verilmesinin sıkça etkisiz olmasını da açıklamakta olduğu ileri sürülmektedir. KS'lilerde kemik metabolizması ve testis yetmezliği ile ilgili diğer bir önemli görüş ise, dolaşımdaki insüline benzer faktör 3 (INSL3) düzeyi ile ilgilidir. INSL3, büyük çoğunluğu testisin pre ve post-natal leydig hücrelerinden salınan bir protein hormonudur (45). INSL3'ün bilinen başlıca endokrin rolü, spesifik reseptörü olan RXFP2 (Relaxin Family Peptide 2) aracılığıyla gubernakulum üzerinde

etkili olarak fetal gelişim esnasında testisin inişinin düzenlenmesi ile ilişkilidir (46). Testosteron ve INSL3, leydig hücrelerinin durumu üzerine farklı bilgiler sağlamaktadır: testosteron, LH'a duyarlılığı fazla olan steriodogenik aktiviteyi daha iyi yansıtmaktayken, INSL3, leydig hücrelerinin genel fonksiyonu ve farklılaşma durumunu yansıtmaktadır (45,47). INSL3'ün dolaşımdaki düzeyleri testosteronunkine çok benzerdir. INSL3 düzeyinde normal durumların dışındaki azalma; farklılaşmamış veya değişmiş leydig hücre durumu veya leydig hücre sayısının azalması gibi durumlarda gözlenmektedir (anorşik, hipogonadizmi, infertil veya obez erkekler gibi) (45,46). Post-natal INSL3'ün gerçek rolü tam olarak anlaşılamamasına rağmen, azalmış INSL3 aktivitesinin kemik kitle dansitesinde azalma gibi hipogonadizmin bazı semptom ve bulgularına katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. KS'li çocuklarda puberte esnasında INSL3'ün bakıldığı bir çalışmada, pubertenin başlangıcında normal artışın olduğu fakat sonra yatay düzeyde seyrettiği bulunmuştur (47). Yetişkin KS'lilerdeki çalışmalar ise azalmış testosteron düzeyleri ile INSL3'ün çok düşük düzeylerini ortaya koymuştur (45, 46). INSL3'ün KS'de leydig hücre fonksiyonunun değerli bir belirteci olabileceğini iddia edilmektedir. Sonuç olarak, KS'de osteoporoz katkıda bulunan olası mekanizmaların şunlar olabileceği ileri sürülmektedir: düşük testosteron düzeyi, düşük vitamin D düzeyi, düşük AR salınımı, rastlantısal olmayan X kromozomu inaktivasyonu, düşük INSL3 düzeyi ve uygunsuz yağ/kas oranı.

F. Romatolojik hastalıklar ve Klinefelter Sendromu

KS'li kişilerin, akromikria (anormal küçük ekstremiteler), klinodaktili (parmakların kıvrık kalması), torasik vertebral yapıların birleşmesi ve spinal osteoporoz ile karakterize olan lokomotor sistemleri, sadece yaşlı kişilerde değil gençlerde de bulunmaktadır. 1960'lar ve 1970'lerden itibaren otoimmün hastalıklar ve KS'nin birlikteliği üzerine yayınlanmış makaleler vardır.

Romatoid artrit: Romatoid artrit (RA) ve KS birlikteliği nadirdir. RA ve KS'nin gonadal aksın işleyişindeki bozulma bağlı hastalıklar olduğu bildirilmiştir. Düşük testosteron düzeyi veya artmış östradiol/testosteron oranının, erkeklerde RA'nın gelişiminde katkısının olduğu düşünülmektedir (3,48,49,50). Gonadal steroidlerin lokal etkisinin, inflamasyondan etkilenen dokulardaki reseptör sensi-

tivitesi veya aktif metabolitlere dönüşüm gibi RA'nın patogenezi içindeki olaylarda önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (51,52). RA'da gonadal aksdaki işleyiş bozukluğunun temel mekanizması, muhtemelen KS'dekinden farklı olmasına rağmen, her iki hastalıkta da hipoandrojenik durum bulunmaktadır. Bu da, otoimmün bozukluklar ile KS'nin birlikteliğini açıklayabilmektedir. Ayrıca, KS'deki androjen reseptör kodlayan genlerdeki genetik anormallikler, androjen etkisindeki değişiklikleri akla getirmektedir ve KS'deki otoimmünitenin gelişiminde gerçekten bir rol oynayabileceğine inanılmaktadır (53). Düşük testosteron düzeyinin, RA aktivitesi için bir predispozan faktör olması na gerek olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (54).

Juvenil idiyopatik artrit: Juvenil idiyopatik artritli (JIA) ve KS'li bir olgu yayınlanmıştır (55). Bu olguda otoimmün hastalığın gelişmesi, androjen/östrojen dengesi ve otoimmünite arasındaki bir ilişkiye işaret ediyor olabilir. KS'nin bu hastalığa predispoze bir durum sağlayıp sağlamadığı tam olarak belli değildir.

Psöriatik artrit (PsA): Sadece bir olgu yayınlanmıştır. Burada da otoimmün bozukluğun patogenezisinde kromozomal anomalilerin ve seks hormonlarının rol oynadığına vurgu yapılmıştır (56).

Polimiyozit/dermatomiyozit: Antisentetaz sendromu (Raynaud fenomeni, akroskleroz, tamirci elleri (dermatomiyozit), ellerin proksimal kaslarının güçsüzlüğü, interstisyel pulmoner fibrozisin varlığı, rekürrent enfeksiyonlara eğilim ve sekonder Sjögren's syndrome) ile ilişkili bir KS'li olgu yayınlanmıştır (57). Anti-Ro, anti-La antikolları ile birlikte anti Jo-1'in varlığı saptanmıştır. Daha sonra benzer iki olgu daha bildirilmiştir (58,59).

Sistemik lupus eritematozus (SLE): Östrojen metabolizmasında değişiklikler vardır. Östradiol'un östriol'a dönüşümü bozulmuştur (60). KS'li hastalarda da östradiol düzeyleri sıklıkla normal menstrüel siklülü kadınlardaki kadar yükselmiştir. Halbuki, androjen düzeyleri prepubertal yaşlardaki erkeklerinkine benzerdir. Östrojenlerin, immün sistemin düzenlenmesinde ve SLE'nin patogenezisinde anlamlı rol oynadığı ileri sürülmektedir. Testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron ve dehidroepiandrosteron sulfat gibi plazma androjenlerinin de SLE'de azaldığı gösterilmiştir (61,62). Hiperöstrojenizm veya testosteron yetmezliğinin veya her ikisinin, otoimmünitenin gelişiminden sorumlu olduğunu açıklığa kavuşturmanın zor olduğu ama androjen eksikliğinin SLE ve

RA'lı erkeklerde gözleendiği bildirilmektedir. 213 SLE'li erkeğin genotiplemesinin yapıldığı başka bir çalışmada, beş erkekte KS (47,XXY) saptanmış. 47,XXY'li erkeklerde SLE riskinin 46,XY'li erkeklere göre 14 kat daha fazla olduğu hesaplanmış. SLE'ye eğilimin X kromozomu gen dozu ile alakalı olduğu da bu çalışmada ileri sürülmüş (63).

Sistemik sklerozis (SSc): SSc'de testiküler yetmezliğin, hastalığı modifiye eden faktör olarak rolü tartışılmaktadır. Vaskülopati ile birlikte testiküler fibrozisin, SSc'de gonadal yetmezliğe eşlik ettiğine inanılmaktadır. DeKeyser ve ark.ları, otoimmün sendromların gelişimi üzerine KS'nin potansiyel etkisini, düşük androjen/östrojen oranı ve X kromozomu fazlalığını araştırarak belirlemeye çalışmıştır (64). Kobayashi, 20 yıldır infertil birisinde 43 yaşında iken SSc ve KS saptanan bir olgu bildirmiştir (65). Başka bir araştırmacı ise, ikiz kardeşlerde kromozom 5 inversiyonu belirlemiştir (RA'lı kadın ve SSc'li erkek) (66).

KS ile birlikte gözlenen diğer romatizmal hastalıklar ise şunlardır; karışık konnektif doku hastalığı (MCTD), antifosfolipid sendromu, Ankilozan spondilit (AS).

KS'nin tipik özelliği olan çift X kromozomu ve düşük androjen-testosteron oranları varlığının, otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayabileceği fikri ön plana çıkmaktadır (67,68). Östrojenler, B hücre aktivasyonuna neden olurken, androjenler ise sitokin üretimini inhibe eden ve baskılayıcı T hücre aktivitesini arttıran bir etkiye sahiptir (69,70). KS'de olduğu gibi, androjen yetmezlikli erkekler otoimmün hastalık gelişmesine oldukça yatkındır. Yapılan çalışmalar, RA veya SLE gibi herhangi bir romatizmal hastalığa sahip KS'li hastalara oral testosteron verildiğinde, klinik parametrelerde iyileşme olduğunu göstermektedir. Antinükleer antikorlar ve romatoid faktör gibi inflamatuvar göstergelerde önemli oranda azalma, T8 hücre sayılarında artma ve T4/T8 oranlarında düzelme olmaktadır. Aktif romatoid artrit ve düşük testosteron düzeyleri olan erkek hastalara da oral testosteron verildiğinde benzer iyileşmeler görülmektedir (71).

G. Nöro-psikiyatrik bozukluklar ve Klinefelter sendromu

Entellektüel kapasite eksikliğinin, fazla X kromozomu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. KS'deki mental bozukluklar ise kromozomal aberasyonlarla gözlenmektedir. KS'de fazladan bir X kromozomunun bulunması, beynin temporal ve frontal loblarındaki beyaz ve gri cevherde anormal

büyüme ile ilişkilidir. Bu yapısal değişiklikler, tipik 46,XY erkekler ile karşılaştırıldığında, KS'de gözlenen spesifik algılama ile ilgili eksikliklerin yapısal bir temeli olarak görülmektedir (71,72). KS, çok sayıda psikiyatrik komorbite ile birlikte görülebilmektedir. McDaniel ve ark. (73), karışık emosyonel ve davranışsal klinik bulguların, diğer çocuk psikiyatrisi bozukluklarına benzer olduğunu ve ayırım yapmanın zor olduğunu ileri sürmüştür. KS'li bireylerin pasif-agresif yapıya sahip olduğunu gözlemleyen bir çalışmada, KS'nin şizofreni, nörolojik sendromlar, mental retardasyon, kişilik bozuklukları, cinsel sapıklık, suç meyil ve alkolizm ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (71). Ayrıca; pasiflik, isteksizlik, gelişmemişlik, aşırı hassaslık, paranoid duyarlılık, güvensizlik, apati ve zayıf çalışma kapasitesi gibi belirtilerin KS'li kişilerin kişisel özellikleri ile ilişkili olduğu da vurgulanmıştır (74). KS'lilerde belirtilen psikiyatrik belirtilerin büyük çoğunluğunu kişilik bozukluklarının oluşturduğu kanıtlanmıştır (75). KS ile bipolar affektif hastalık arasında bağlantı olduğu ve bu hastaların hafif mental retardasyona eğilimli olduğu da saptanmıştır (76). Bununla birlikte, çoğu psikiyatrik belirtilerin rastlantısal olabileceği, fakat rastlantının her şeyi açıklayamayacağı da belirtilmektedir.

KS'li hastalarda genelde, fiziksel olarak bir şeyi yapma yeteneğinde azalma, istekte azalma, uyumsuz kişilik, bozulmuş sosyal düzen gibi azalmış performans kriterleri gözlenmektedir. Mental kapasite ve davranışın bozulması, kişinin sosyal ve kişisel yaşamında birçok sorunlar doğurabilmektedir. Okulda, mesleği ile ilgili, evlilik öncesi ve sonrası psikolojik danışmanlıklar sağlanması önerilmektedir. Uzun süreli psikoterapötik ve/veya psikolojik bakımın, hastaların motivasyonunda güçlü bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Bu terapilerin, hastanın sosyal çevresine olduğu kadar diğer cinsle ilişkisine ve mesleğine de şekil verebileceği belirtilmektedir.

H. Kanser ve Klinefelter Sendromu

Genç hastalarda KS'nin klinik belirtileri belirgin olmadığından puberte öncesi tanısı konulamamaktadır. Bundan dolayı KS'li hastalarda malignite gelişimi riskini değerlendiren epidemiyolojik çalışmaları yorumlamak zordur. KS'nin; kronik lösemi, lenfoma, myelodisplastik sendrom ve akut lenfoblastik lösemi gibi hematolojik hastalıklarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (77). Kromozomal aberas-

yonların genetik instabiliteye yol açabildiği ve bunun da klonal hematolojik hastalıkları meydana çıkardığına inanılmaktadır. Birkaç olgu ve küçük seriler yayınlanmasına rağmen, KS ve hematolojik hastalıklar arasında bağlantıyı doğrulayacak bulgular yoktur. Yayınlanan olguların çoğu yetişkin hastaları içermektedir.

KS'li yetişkin erkeklerde de uzun dönemde kanser oluşma riski hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Bu alanda yapılan bir çalışmada, 696 KS'li erkeğin 39'unda neoplazm saptanmıştır (78). Bir başka çalışmada ise, 646 KS'li erkeğin 37'sinin kanserden öldüğü belirtilmiştir (79). Bu çalışmalar, KS'lilerde artmış kanser insidansını göstermek için yetersiz olmasına rağmen olgu sunumu tarzındaki KS makaleleri de göz önüne alındığında, meme kanseri ve orta hat teratomu ile bazı diğer malignitelerin de genel popülasyona nazaran KS'lilerde daha fazla gözlenebileceği bildirilmiştir (78,80). Bazı çalışmalar, fazladan X kromozomunun bu tablodan sorumlu olabileceğini akla getirmektedir (81,82). XX kadınlarda olduğu gibi, XXY'li erkeklerinde meme kanseri için kalıtım açısından benzer yatkınlığa sahip oldukları öne sürülmektedir (83,84). Bu durumun sadece meme kanseri riskini etkilemediği, non-Hodgkin lenfoma, germ hücreli medias-tinal, akciğer ve intrakraniyal tümörler içinde artmış bir riskin olduğu saptanmış. Bu yatkınlıkla ilişkili genetik mekanizmalar tam olarak bilinmemesine rağmen, ilginç bir şekilde KS'li hastaların fibroblastlarında simian virüs 40 tarafından anormal yüksek transformasyon sıklığı gösterilmiştir (85).

Kaynaklar:

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterised by gynecomastia, aspermatogenesis without a-leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone.; *J Clin Endocrinol.* 1942; 2: 615-27.
2. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism.; *Nature.* 1959;183: 302-3.
3. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study.; *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88: 622-6.
4. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004; 364: 273-83.
5. Tuttmann F, Werny F, Cooper TG, Kliesch S, Simoni M, Nieschlag E. Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. *Int J Androl.* 2011; 34: 291-8.
6. Rosenthal A. Cardiovascular malformations in Klinefelter's syndrome: report of three cases.; *J Pediatr.* 1972; 80: 471-3.
7. Yoshida K, Ryu T, Ogata T, et al. An elderly man with Klinefelter syndrome associated with hypertrophic cardiomyopathy, sick sinus syndrome, and coronary arteriovenous fistula.; *Jpn Circ J* 1998; 62:222-4.
8. Ekbot AV, Danda S. A Case report of fibular aplasia, tibial campomelia, and oligosyndactyly (FATCO) syndrome associated with Klinefelter syndrome and review of the literature. *Foot Ankle Spec.* 2012;5(1): 37-40.
9. Morris JK, Alberman E, Scott C, Jacobs P: Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? *Eur J Hum Genet.* 2008; 16: 163-170.
10. Ros-Pérez P, Regidor FJ, Colino E, Martínez-Payo C, Barroso E, Heath KE. Achondroplasia with 47, xxy karyotype: a case report of the neonatal diagnosis of an extremely unusual association. *BMC Pediatr.* 2012; 12(1): 88-94.
11. Flinter F. Alport's syndrome.; *J Med Genet.* 1997; 34(4): 326-30.
12. Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science.* 1990; 248: 1224-27.
13. Jackson IM, Buchanan KD, McKiddie MT, Prentice CR. Carbohydrate metabolism in Klinefelter's syndrome.; *J Endocrinol.* 1966; 35: 169-72.
14. Becker KL, Hoffman DL, Underdahl LO, Mason HL. Klinefelter's syndrome: Clinical and laboratory findings in 50 patients. *Arch Intern Med.* 1966; 118: 314-21.
15. Pei D, Sheu WH, Jeng CY, Liao WK, Fuh MM. Insulin resistance in patients with Klinefelter's syndrome and idiopathic gonadotropin deficiency. *J Formos Med Assoc.* 1998; 97: 534-40.
16. Yesilova Z, Oktenli C, Sanisoglu SY, Musabak U, Cakir E, Ozata M, et al. Evaluation of insulin sensitivity in patients with Klinefelter's syndrome: a hyper insulinemic euglycemic clamp study. *Endocrine.* 2005; 27: 11-6.

I. Klinefelter sendromunda morbidite ve mortalite

KS'li hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, morbidite ve mortalite riskinde genel bir artış olduğunu göstermektedir (spesifik olarak diyabetten ölüm riskinde artış) (86). KS'de görülme sıklığı artmış olan diyabet, metabolik sendrom, osteoporoz, bacak ülserleri ve meme kanseri gibi hastalıkların ve bunların komplikasyonlarından dolayı bu risklerin arttığı bildirilmiştir. SLE ve diğer otoimmün hastalıkların KS'de morbidite ve mortaliteyi etkilemediği belirtilmektedir. Genetik ve hormonal dengesizliğin, artmış morbidite ve mortalitenin nedeni olabileceği, ancak olumsuz sosyo-ekonomik ve eğitim profilinde bu durumun bir parçası olduğu ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak; KS'li hastalar, hipogonadizm ile ilişkili olarak otoimmün hastalıkların, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve vücut kompozisyonu dağılım bozukluğu gibi sistemik hastalıkların gelişimi açısından takip edilmelidir. Esas amaç, KS'li hastaların yaşam kalitesini düzeltmek ve morbidite ile mortaliteyi azaltmaktır. Düşük testosteron düzeyli veya yüksek LH düzeyine sahip, hipogonadizmin diğer bulguları da olan hastalarda (artmış yağ kitlesi ve azalmış kas kitlesi) hormon replasman tedavisi önerilmesine rağmen testosteron tedavisinin pozitif etkisini gösterecek çalışmalar yoktur. Morbidite ve mortalitenin korunabilinir sebeplerinden olan osteoporoz, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gibi hastalığı olanlarda, KS varlığını ortaya koymak için karyotip analizlerinin yapılması da öneriler arasında yer almaktadır.

17. Claus H G, Anne S J, Christian H, Anders B. Body composition, metabolic syndrome and type 2 diabetes in Klinefelter syndrome. *Acta Pædiatrica*. 2011; 100: 871-7.
18. Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Mosekilde L, Bennett P, Laurberg P, Frystyk J, Flyvbjerg A, Christiansen, JS. & Gravholt CH. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care* 2006; 29, 1591-8.
19. Ishikawa T, Yamaguchi K, Kondo Y, Takenaka A, Fujisawa M. Metabolic syndrome in men with Klinefelter's syndrome. *Urology* 2008; 71: 1109-13.
20. Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Mosekilde L, Bennett P, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1591-8.
21. Jensen AS, Bojesen A, Gravholt CH. Mild liver dysfunction in Klinefelter syndrome is associated with abdominal obesity and elevated total cholesterol. *Endocrine Society Meeting* 2009; P2-768.
22. Andersen NH, Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Bennett P, et al. Left ventricular dysfunction in Klinefelter syndrome is associated to insulin resistance, abdominal adiposity and hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 785-91.
23. Bjorn AM, Bojesen A, Gravholt CH, Laurberg P. Hypothyroidism secondary to hypothalamic-pituitary dysfunction may be part of the phenotype in klinefelter syndrome: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2478-81.
24. Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 6208-17.
25. Kaufman, J.M. & Vermeulen, A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrinological Review*. 2005; 26, 833-876.
26. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Jones TH, Channer KS. Testosterone as a protective factor against atherosclerosis--immunomodulation and influence upon plaque development and stability. *J Endocrinol*. 2003; 178(3): 373-80.
27. Guler N, Batyraliev T, Dulger H, Ozkara C, Tuncer M, Aslan S, Okut H & Agirbasli M. The effects of short term (3 weeks) testosterone treatment on serum inflammatory markers in men undergoing coronary artery stenting. *International Journal of Cardiology*. 2006; 109, 339-43.
28. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS & Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89, 3313-18.
29. Swerdloff AJ, Hermon C, Jacobs PA, Alberman E, Beral V, Daker M, et al. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet*. 2001; 65: 177-88.
30. Bojesen A, Juul S, Birkebaek N, Gravholt CH. Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 3830-4.
31. Swerdloff AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 6516-22.
32. Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH & Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91: 1254-60.
33. Cooper C, Melton LJ III. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab*. 1992; 3: 224-9.
34. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: 507-14.
35. Akglaede L, Molgaard C, Skakkebaek NE, Juul A. Normal bone mineral content but unfavourable muscle/fat ratio in Klinefelter syndrome. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 30-34.
36. Breuil V, Euler-Ziegler L. Gonadal dysgenesis and bone metabolism. *Joint Bone Spine*. 2001; 68: 26-33.
37. Van den Bergh JP, Hermus AR, Spruyt AI, Sweep CG, Corstens FH, Smals AG. Bone mineral density and quantitative ultrasound parameters in patients with Klinefelter's syndrome after long-term testosterone substitution. *Osteoporos Int*. 2001; 12: 55-62.
38. Luisetto G, Mastrogiacomo I, Bonanni G, Pozzan G, Botteon S, Tizian L, Galuppo P. Bone mass and mineral metabolism in Klinefelter's syndrome. *Osteoporos Int*. 1995; 5: 455-61.
39. Kubler A, Schulz G, Cordes U, Beyer J, Krause U. The influence of testosterone substitution on bone mineral density in patients with Klinefelter's syndrome. *Exp Clin Endocrinol*. 1992; 100: 129-32.
40. Seo JT, Lee JS, Oh TH, Joo KJ. The clinical significance of bone mineral density and testosterone levels in Korean men with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *BJU Int*. 2007; 99: 141-6.
41. Eulry F, Bauduceau B, Lechevalier D, Magnin J, Flageat J, Gautier D. Reduced spinal bone mass in Klinefelter syndrome. Computed tomography findings in sixteen cases. *Rev Rhum*. 1993; 60: 251-4.
42. Grigorescu A, Klepsch I, Esanu C, Rivera T, Popescu H. Receptivity disorders in gonadal dysgeneses. i. Klinefelter's syndrome. *Endocrinologie*. 1983; 21: 55-65.
43. Meurer M, Kuhnle U, Lindl U, Keller U. Androgen receptors in Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 1993; 341: 1351.
44. Iitsuka Y, Bock A, Nguyen DD, Samango-Sprouse CA, Simpson JL, Bischoff FZ. Evidence of skewed X-chromosome inactivation in 47,XXY and 48,XXYY Klinefelter patients. *Am J Med Genet*. 2001; 98: 25-31.
45. Foresta C, Bettella A, Vinanzi C, Dabril P, Meriggola MC, Garolla A, Ferlin A. A novel circulating hormone of testis origin in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 5952-58.
46. Nef S, Parada LF. Cryptorchidism in mice mutant for *Ins13*. *Nat Genet*. 1999; 22: 295-9.
47. Wikström AM, Bay K, Hero M, Andersson AM, Dunkel L. Serum insulin-like factor 3 levels during puberty in healthy boys and boys with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4705-8.
48. Horowitz M. et al. Osteoporosis and Klinefelter's syndrome. *Clin. Endocrinol*. 1992; 36: 113-118.
49. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Serio B, Straub RH. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*. 2004; 13: 635-638.
50. Castagnetta LA, Carruba G, Granata OM, Stefano R, Miele M, Schmidt M, Cutolo M, Straub RH. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2003; 30: 2597-2605.
51. Tengstrand B, Carlström K, Felländer-Tsai L, Hafström I. Abnormal levels of serum dehydroepiandrosterone, estrone, and estradiol in men with rheumatoid arthritis: high correlation between serum estradiol and current degree of inflammation. *J.Rheumatol*. 2003; 30: 2338-2343.
52. Rovinsky J, Kvetnansky R, Radikova Z, Imrich R, Greguska O, Vidas M, Macho L. Hormone concentrations in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23: 292-296.
53. Zinn AR, Ramos P, Elder FF, Kowal K, Samango-Sprouse C, Ross JL. Androgen receptor CAGn repeat length influences phenotype of 47,XXY (Klinefelter) syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005; 90: 5041-5046.
54. Kobayashi S, Yamamoto S, Tanaka M, Hashimoto H, Hirose S. Klinefelter's syndrome and rheumatoid arthritis report of a case and review of the literature. *Clin. Rheumatol*. 1994; 13: 500-503.
55. Mirkinson LJ, Ceruti R, Katona IM. Klinefelter's syndrome and juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2005; 25: 62-64.
56. Melillo N, Corrado A, Quarta L, D'Onofrio F, Cantatore FP. Psoriatic arthritis and Klinefelter syndrome: case report. *Clin. Rheumatol*. 2007; 26: 443-444.
57. Rovinsky J, Kovalancik M, Payer J, Kohler K. Klinefelter's syndrome with antisynthetase syndrome. *J Clin. Rheumatol*. 2003; 9: 62-63.
58. Nielsen SM, Rascher C, Temlett JA, Fritz VU. Polymyositis associated with Klinefelter's syndrome. *SAMJ* 1999; 89: 420-421.
59. Murakami M, Kishino B, Fushimi H, Sakata Y, Matsuyuki Y. The first report of Klinefelter's syndrome associated with polymyositis. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 1988; 7: 530-535.
60. Lahita RG. The influence of sex hormones on the disease systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol*. 1986; 9: 305-314.
61. Michalski JP, Snyder SM, McLeod RL, Talal N. Monozygotic twins with Klinefelter's syndrome discordant for systemic lupus erythematosus and symptomatic myasthenia gravis. *Arthritis Rheum*. 1978; 21: 306-309.
62. Lahita RG, Bradlow HL. Klinefelter's syndrome: hormone metabolism in hypogonadal males with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol*. 1987; 14 (Suppl. 13): 154-7.
63. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a genodose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 2511-7.

64. De Keyser F, Mielantes H, Veys EM. Klinefelter's syndrome and scleroderma. *J. Rheumatol.* 1989; 16: 1613-14.
65. Kobayashi S, Shimamoto T, Taniguchi O, Hashimoto H, Hirose S. Klinefelter's syndrome associated with progressive systemic sclerosis: report of case and review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 1991;10: 84-6.
66. Bargagli E, Bartalini G, Galeazzi M, Maggiorelli C, Anichini C, Rottoli P. Chromosome 5 inversion in two siblings, one with Klinefelter syndrome and systemic sclerosis, the other with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2008; 28: 725-6.
67. Bizzarro A, et al. Influence of testosterone therapy on clinical and immunological features of autoimmune diseases associated with Klinefelter's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64: 32-6.
68. Li J, Su JM, Zeng XJ. Is primary biliary cirrhosis another example of an immune-mediated complication of Klinefelter syndrome? *J. Clin. Rheumatol.* 2004; 10: 286-7.
69. Cutolo M, Masi AT. Do androgens influence the pathophysiology of rheumatoid arthritis? Facts and hypotheses. *J. Rheumatol.* 1998; 25: 1041-7.
70. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Intra E, Accardo S. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1-5.
71. Ivankova S. Advances in research on the neurological and neuropsychiatric phenotype of Klinefelter syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2012; 25: 138-43.
72. McDaniel CE Jr, Finley SC, Finley WH. Psychiatric disturbances in a 6-year old boy with Klinefelter's syndrome. *South Med J.* 1983; 76(8): 1068-9.
73. Caroff SN. Klinefelter syndrome and bipolar affective illness: a case report. *Am J Psychiatry.* 1978 Jun;135(6):748-9.
74. Zastowny TR, Lehman AF, Dickerson F. Klinefelter syndrome and psychopathology: a case study of the combined effects of nature and nurture. *Int J Psychiatry Med.* 1987; 17(2): 155-62.
75. Swanson DW, Stipes AH. Psychiatric aspects of Klinefelter syndrome. *Am J Psychiatry.* 1969; 136: 814-22.
76. Machatschek JN, Schrauder A, Helm F, Schrappe M, Claviez A. Acute lymphoblastic leukemia and Klinefelter syndrome in children: two cases and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 21(7): 621-6.
77. Lambert G. Psychiatric symptoms in males with chromatin-positive Klinefelter syndrome-personality and neuropsychiatric complications. *Acta Psychiatr Scand.* 1964; 40: Suppl. 180:101.
78. Hasle H, Mellemgaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer.* 1995; 71: 416-20.
79. Hasle H, Jacobsen BB, Asschenfeldt P, Andersen K. Mediastinal germ cell tumour associated with Klinefelter syndrome: a report of case and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 1992; 151: 735-9.
80. Hultborn R, Hanson C, Kopf I, Verbiene I, Warnhammar E, Weimarck A. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res.* 1997;17: 4293-7.
81. Chaussain JL, Lemerle J, Roger M, Canlorbe P, Job JC. Klinefelter syndrome, tumor, and sexual precocity. *J Pediatr.* 1980; 97: 607-9.
82. Lynch HT, Kaplan AR, Lynch JF. Klinefelter syndrome and cancer. A family study. *JAMA.* 1974; 229: 809-11.
83. Moshakis V, Fordyce MJ, Griffiths JD. Klinefelter's syndrome associated with breast carcinoma and Paget's disease of the nipple. *Clin Oncol.* 1983; 9: 257-61.
84. Mukerjee D, Bowen J, Anderson DE. Simian papovavirus 40 transformation of cells from cancer patient with XY-XXY mosaic Klinefelter's syndrome. *Cancer Res.* 1970; 30: 1769-72.
85. Anders B, Claus H G. Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47,XXY). *Acta Pædiatrica.* 2011; 100: 807-13.
86. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2511-7.

İpler spermin elinde

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi



Kim ne derse desin; yumurtaya (oosit) can veren; spermdir. Sperm olmadan yumurta sadece “Uyuyan Güzel”. Mitolojide bunu açıkça görüyoruz: Erkek tıpkı sperm gibi, yağmur yağdırarak toprağı dölleyen gökyüzüne benzetilmiştir. Çünkü kadının rahmine (tarlasına) tohum ekiyordu. Gerçekten de Sümer’ler, baştanrıçaları İnanna’yı kralları ile evlendirirlerse, onların verimlilik gücünün ülkelerine bolluk ve bereket getireceğini düşünüyordu. Bunun üzerine İnanna ile Çoban Tanrısı Dumuzi evlenir. Niye? Spermi yumurtayı canlandırırsın diye. Böylece yeryüzünde bütün bit-kiler yerden fışkıracak, hayvanlar yavrulayarak, yumurtlayarak çoğalacak, her tarafa bereket gelecekti (Özkan 2012). Kısacası, uyuyan güzeli uyandırmak için spermin dokunuşuna ihtiyaçları vardı...

Biraz detaylı düşünülürse, hikâyenin düğüm noktasının çiftin evlenmesi değil, cinsel birleşme olduğu anlaşılır.

Destanın devamında bu olay detaylarıyla anlatılır: “Dumuzi kapıda O’nu ay gibi parlak görünce sarılıp öper ve övgü dolu sözler söyler. Tanrıça da kadınlık organını gök teknesine, yeni doğan aya, sürülmemiş tarlaya ben-zetir ve sürülmemiş bu tarlayı kimin süreceğini sorar.” Bunun üzerine Du-muzi kendisinin süreceğini söyler. Bundan sonra düğün hazırlıkları başlar ve Tanrıça için taze hurmalar toplanır. İnanna, kraliçelik hazinesine sokularak, kendisine yaraşacak çeşitli mücevherler seçer. Giyinip süslenir. Her tarafına güzel kokular sürer. Gözlerini kömürle boyar. Diğer taraftan lacivert taşlarla süslü, etrafına sedir kokuları serpilmiş beyaz çarşafı bir yatak hazırlanır. Hazırlıklar tamamlanınca da İnanna kraliçelik yatağına davet edilir. O yatağı açar ve sevgilisini, “yatak hazır, yatak seni bekliyor” diyerek yatağa çağırır. Du-muzi, bir elini İnanna’nın kalbine koyarak “El ele uyumak tatlıdır, kalp kalbe uyumak daha tatlıdır” der. Daha sonra İnanna, Dumuzi’nin kendisine yaptıklarını şöyle anlatır: “Sevimli eliyle kalçalarımı, saçlarımı okşadı. Elini kadınlık organıma koydu. Kara tek-nemi kremle doldurarak beni sevdi.” Daha sonra İnanna “Birlikte olmaktan zevk duyduk, o benimle neşelendi, benim tatlı sevgilim kalbime yaslanarak dil oyunlarıyla eli defa yaptı” (mezopotamya.tripod.com).

Ne yazık ki Dumuzi’nin dünyevi kaderi, spermin biyolojik kaderi ile belirlenmişti: Spermin yumurtayı döllemesi sırasında tüm çabalarına rağmen membranı geçemeyip serviksin karanlık kriptalarına atılması gibi, O da kendini yeraltı mahzenlerinde bulur. Bunun nedeni ise karısının intikam hırsıdır. Çünkü İnanna gözünü yeraltı dünyasını ele geçirmeye dikince, Dumuzi de ortada kalır. Tıpkı döllemeyen yumurtanın periton boşluğunda terk edilmesi gibi uzun bir süre yalnız yaşar. Yeraltı dünyası ile uğraşmaktan kocasını unutan İnanna bir gün, kucağında biyolojik dürtülerinin ganimeti ile Dumuzi’yi görünce kıskançlıktan çılgına döner ve O’nu kendi elleriyle cezalandırmak ister, yapar da! Serviksin karanlık kriptalarında killer (katil) spermlerin

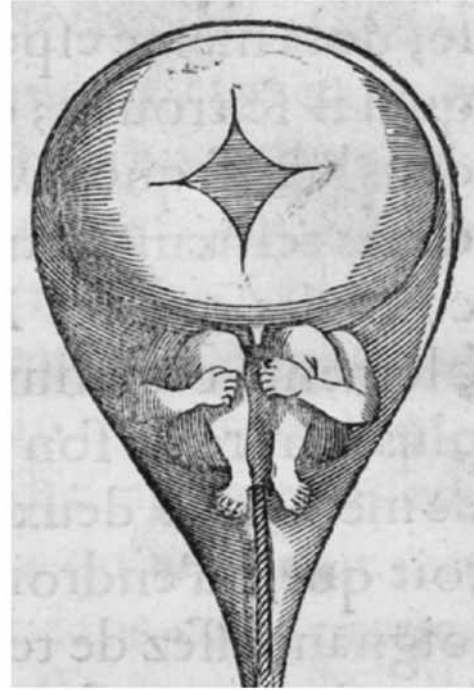
(Baker 2007) yaptığı gibi, karanlık mahzenlerde cinler de Dumuzi'yi günlerce hırpalayarak işkence ederler. Gel gelelim İnanna kocasına acır fakat intikam hırsından da vazgeçmez. Gerçekten de Dumuzi bir şekilde affedilerek, bir temmuz günü yeryüzüne gelir ve tıpkı en azimli sperm yumurtaya girmeyi başarması gibi neticede eşyle beraber olur. Olur olmasına ama cezasını da bulur: Yumurtaya girmesiyle birlikte bedeni parçalanır. Zavallı İnanna sevgilisini paramparça ederek intikamını aldığını düşünse de, dünyaya getirdiği yavrusuna her baktığında onda Dumuzi'nin izlerini görecekti. Sümerler de doğada Dumuzi'nin izlerini görmüş olacaklar ki, bu birleşmenin doğayı canlandırdığına inandılar ve birleştikleri günü yeni yılın başlangıcı olarak kabul ederek Dumuzi'nin adını o aya verdiler. İşte, biz buna Temmuz diyoruz!.. Belki “sperm ayı” desek daha doğru olacak. Öyle ya, yaz mevsimini canlandıran ısıltıları ona borçluyuz....

Bu kutsal evlilik seremonisi Ugarit, Finike ve Yunan efsaneleriyle birlikte Mezopotamya'dan tüm dünyaya yayılır. Daha yakın tarihlerde Al-manya'da Ostern, İngiltere'de Easter yortusunda kendini gösterir. Bir şekilde günümüzde de bizler sürdürmekteyiz.

5000 yıl önce tabii ki ne sperm ne de yumurta biliniyordu. Bilinen sadece tarlaya bereketi getirenin Dumuzi, yani erkek olduğuydu. Ta ki 17. yüzyılda Nicholas Hartsoeker'in bereketin kaynağının sperm hücreciklerinde gizlenmiş olan küçücük bir adam olduğunu hayal ettiği hipotezini ortaya atana kadar. Hartsoeker 1964 yılında, içinde tam olarak gelişmiş ve kıvrık biçimde duran minnacık bir adamı gösteren bir spermatozoa resmi yayınlar. Daha sonra bu figüre “homunculus” adı verilecektir. Gerçekte Hartsoeker sperm içinde bir adam gördüğünü söylemiyordu, O sadece güçlü bir mikroskobu olsaydı görebileceğini düşündüğü şey olduğunu belirtmiştir; yani kendi hipotezini (Cobb 2009).

Ne Sümerler ne de Hartsoeker yanılmıyordu: Spermde gerçekten de yeni bir hayatı başlatan bir şeyler vardı. Bunu ancak birkaç sene önce kavrayabildik. Wayne State Üniversitesi Moleküler Tıp Bölümünden Prof. Stephen Kraetz (2011) embriyonun gelişmesinde anahtar materyalin spermden gelen küçük RNA parçacıkları olduğunu ortaya çıkardığında işin bilimsel yönü de aydınlanmış oldu: Tarlaya tohum gerçekten de spermden geliyordu!

Sperm yumurtaya yolculuğu çok meşakkatli olur. Biz buna “AŞK” diyoruz. Diyoruz ama bunun anlamını biliyor



Homunculus içinde insan tasviri 1694

muyuz? Aşk doğayı canlandırır, yeni bir hayatı başlatır. Bu yönüyle kulağa ne kadar da hoş geliyor! Bir Alman atasözü “Aşkın ekildiği yerde neşe biter” der. Bundan daha yüce bir duygu deneyimlememiştir. Onun tatlılığı vardır, körlüğü, mucizeleri, sefaleti, kıskançlığı, mantıksızlığı, güvenilmezliği, mutlu başlangıçları ve içler acısı bitişleri vardır. Oysa aşkta kaygı, korku ve hayal kırıklıkları sevinçten çok daha fazladır. Bir başka deyiş ise aşkı yılanı benzeterek “sizi yıkmasa bile felce uğratar” der. Almanlar ise “Aşksız da ıstırap çekebilirsiniz, ama ıstırap çekmeden sevemezsiniz” der (Schipper 2010).

Atasözlerine bakarsak aşkta ıstırapın kaynağı kadındır: “Kadın arı gibidir, ya size bal verir ya da sizi sokar – Portekiz” veya “Önce öper, sonra sokar – Endonezya” bir diğeri “Güller solar, dikenler kalır – İtalya”. Burada hemen belirtmek gerek; erkek ve kadın için aşk ıstırapı farklı anlam taşır: “Eğer bir adam bir kadının peşinde koşarsa kendini evlilikte bulur; eğer bir kadın bir adamın peşinden koşarsa kendini harabede bulur – Khiongtha”. Neticede aşk karanlık bir çukurdur. Adeta bir deryadır, yüzmeye bilmeyen boğulur. Ama kaçmak da mümkün olmaz. Bazen aşk deniz yosununa benzetilir; onu itmek geri gelmesini engellemez (Fulfulde dili).

Günümüz normları aşkın devamını evliliğe bağlar. Evlilik sosyal bir baskı gibi görülse de, biyolojik dürtülerin zor-

lamasıyla ortaya çıkmıştır. Biyolojik dürtüleri en iyi hayvanlarda gözlemleriz. Örneğin primatlarda yalnız yaşayan anneler vardır. Bunlar bile erkeklerden minimum yardım alarak çocuklarına bakmaya yönelik bir dizi zihinsel ve fiziksel adaptasyon mekanizmaları geliştirmişlerdir (Miller 2010). Erkeğinden, bir yandan kendine ve çocuğuna yiyecek getirmesini diğer yandan da onları diğer erkelerden korumasını ister. İyi de, erkekler hiçbir zaman hangi çocuğun kendi genlerini taşıdığından emin olamaz, oysa dişiler bundan emindir. İşte bu belirsizlik de erkeği, biyolojik bağından emin olmadıkları çocuklara bakmaktansa, yeni seksüel fırsatlar aramaya yönelik faaliyetlere sevk eder.

Burada karşılıklı bir mücadele başlar: Dişi, kendine ve yavrusuna yiyecek getirecek ve düşmanlardan koruyabilecek donanımına sahip bir erkeği seçmeye uğraşırken, erkek ise mümkün olduğunca fazla dişiye spermelerini dağıtmak hevesindedir. Eğer erkek giderse, dişi ve yavrusu ortada kalır. Bunu bilen dişiler erkeği kaçırmamak için zamanla bazı davranış modelleri geliştirmişlerdir. Örneğin mens zamanlarını gizlemek gibi. Böylece erkek canı istediğinde dişiyle cinsel ilişkide bulunabilir.

Dişi için tek bir erkek yeter. Erkek içinse, başka dişilerle ilişkiye girebilmek için onlara cazip görünme gereksinimi doğar. En ilkel biçimiyle kaba kuvvet çok cazip olmuştur. Erkeğin kendini beğendirme çabasına biz “kur yapmak” diyoruz. Kuru sadece erkek değil, en güçlü erkeği cezbetmek için dişi de yapar. Demek ki karşılıklı kur, genelde tüm hayvanlarda ortak bir gelişim göstermiştir. Buna “sosyoseksüel strateji” demek daha doğru olur.

İnsan, zeka ve konuşma yeteneği sayesinde, kur yapma

faaliyetlerini farklı biçimlerde sergileyebilir. Özellikle piyasa ekonomisi kur yapma faaliyetlerinin büyük bölümünü profesyonel yardımcıları devreder. İyi bir eğitim alırsak, iyi bir işimiz olur ve daha fazla para kazanırız. Bu parayla da kadınıma ve çocuğaya daha iyi şartlar sağlamak mümkün olur. Adeta tüketicilik, kur yapmayı alınıp satılabilen bir meta haline dönüştürmüştür. Erkek için iyi hitap yeteneği, espri kabiliyeti, şarkı söyleme, müzik enstrümanı çalabilme, sportif uğraşlar ya da ilginç hobiler hep kur yapmanın farklı biçimleri olarak gelişmiştir. Tek taş pırlanta ya da romantik bir yemek organizasyonu ne kadar da çekicidir? Bir zamanların sade güç gösterileri yeterli olurken, sayısız modern kur biçimleri ortaya çıkınca, erkeğin de işi zorlaştı. Kadın yönünden de durum hiç farklı gelişmedi. Birbirinden çekici giysiler ya da saç modelleri, sayısız rakip yaratmakta. Bu durumda en iyi işletme modeli “tek eşlilik” olacaktı.

Evlilik kurumu, tek eşliliği korumak adına benimsenmiştir. Değişik toplumlarda evlilik bir kurtarıcı olarak kabul edilir. Örneğin Çin’de; bir genç kız anne-babasını memnun etmek için evlenir. Buna ilaveten toplum da onların evlenmesini ister. Bunun sonucunda da düzgün bir kadın için koca, evin vazgeçilmez direğidir. Kız için evlilik bağı tek “meslektir”. Bir erkeğin karısı olmak, ekonomik ve toplumsal yönden sahiplenilmek anlamına gelir. Ama her şey erkeğin avantajına değildir. Erkek de ciddi maddi sorumluluk içine girer, karısına ve çocuğuna karşı yerine getirmesi gereken sorumluluklar üstlenir. İşte, geldiğimiz noktada aşkın anlamı da değişmiş oldu. İspanyollar “Aşk için evlenen, keder içinde yaşamaya mahkûmdur” derler. Ruslar ise “Aşk insana kanatlar verir, ama evlilik meşalesinin

SADAKAT AŞISI HAYAL DEĞİL!

Evlilik sonradan ortaya çıkmış sosyal bir normdur diyoruz. Eğer tekeşlilik evrimsel açıdan bir dürtü değil de “acayip” bir durumsa, nasıl oluyor da evrim bir türü, örneğin insanı, diğer yakın türlerinden farklı davranan tekeşli bir nesil olmaya yönlendiriyor? Yanıt, evrimin anneyi yavrusuna bağlayan biyokimyasal ve nöral yolları kullanarak, erkek ve kadını birbirine bağlayacak şekilde onları yeniden programlamasıdır.

Bunun doğadaki en güzel örneğini iki farklı tarla faresi (vole) türünde görebiliriz. Kır tarla fareleri (prairie vole) eşlerine olağanüstü bir bağlılık gösterirler. Aksine, çayır tarla fareleri (meadow vole) rasgele cinsel ilişkide bulunurlar. Yani sadık oldukları söylenemez. Eşler çiftleşir ve arkasından birbirlerini terk ederler. Aralarındaki fark ise oksitosin ve bununla ilişkili hormon vazopressin reseptörlerinin beyinde yerleştikleri yerlere bağlıdır. Bu hormonlar, çiftleşirken uzun süreli temasın verdiği zevk sırasında salgılanırlar. Rasgele çiftleşen çayır fareleri, dopamin ödül bölgelerinde daha az sayıda vazopressin reseptörü içerirler. Yani bir eşe bağlandıkları zaman daha az ödül alabilecekleri için, böyle bir yaşam tarzına da gereksinim duymazlar. Oysa tekeşli kır tarla farelerinde bu reseptörler çok boldur. Böylece seksi, erkeği dişisine bağlayan güçlü bir ödüle dönüştürürler.

Tek bir gende ortaya çıkacak küçük değişiklikler, ödül bölgesinde yeteri kadar vazopressin reseptörü bulunup bulunmayacağını tayin edebilir. Gerçekten de, tekeşli kır tarla faresi genlerini taşıyan bir virüsün rasgele cinsel ilişkide bulunan hayvan beyinlerine enjekte edilmesiyle bunların tekeşli, sadık bir eş haline dönüşebileceği gösterilmiştir. Ama bunun aksini de akılda tutmakta fayda var. Çünkü, tekeşli fareler vazopressin reseptörlerini bloke eden ilaçlar verilerek çayır fareleri gibi rasgele cinsel ilişkide bulunur hale de getirilebilirler!

erittiği balmumundan kanatlar". Finler aşkı şahane bir bahçeye benzetirler, ama evliliği dikenli ısırgan otlarıyla kaplı tarlaya. Başka kültürlerde de evlilik bir kuş kafesine benzetilmiştir; dışarıdakilerin içeri girmeye, içeridekilerin ise dışarı çıkmak istedikleri bir kafes.

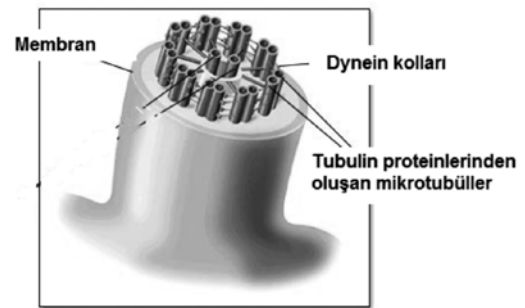
Bütün bu kültürel mesajları bir yana bırakalım, karşı cinsle aşk kesinlikle biyolojik bir dürtüdür. Cinsel dürtünün ortaya çıkardığı aşk heyecanı, beraberinde vücudun dopamin ile ödüllенmesini getirir. Bu heyecanlı romantizmin en son durağı olan cinsel ilişkinin ödülü ise endorfinlerdir.

Aslında aşık olmak kaçınılmaz bir dürtüdür. Neden mi? En basiti gözümüzü ele alalım. Gördüğümüz objelere ait veriler, retinadan geçip optik sinirle beyine iletilir. Beyinde de bazı bölgeleri uyarak birtakım kimyasalların salınmasına sebep olur. Gözümüz açık olduğu müddetçe, hiç kuşkusuz birilerini göreceğizdir. Retina bunları yakalar ve derhal optik sinirle beyindeki ilgili bölgelere gönderir. Bunu bilen Andreas Bartsch ve Semir Zeki (2000) deneklere sırlıklam aşık oldukları kişinin resmini gösterir. Mekanizma mükemmel işler ve neticede bu girdiler beyinde anterior singulat ve caudate, putamen, globus pallidus gibi bazal çekirdek bölgelerini aktive eder. (Özgüven ve Çiçek 2012). Siz ne yaparsanız yapın, bir kez ışık retinaya değdi mi, bu bölgeler aktive olacaktır. Işın çarpıcı yönü, bu bölgelerin "ödül" bölgeleri olmasıdır. Yani Dopamin ve Endorfin gibi! Ödül bölgeleri aynı zamanda nörotransmitterler içerir: dopamin, noradrenalin, oksitosin, vazopressin. Eğer dopamin ya da noradrenalin reseptörleriniz hakimse, karşınızdakine "sırlıklam aşık" olursunuz. Oysa oksitosin ya da vazopressin reseptörleri fazlaysa, "size anne diyebilir miyim?" dersiniz. Reseptör miktarları ise genlerimizde kazanmıştır. Çevresel faktörler de proteinler aracılığıyla ince ayarını yapar.

Gelelim işin en can alıcı noktasına: Aşkın kimyasal mekanizmasının altında yatan dürtü evlat sevgisidir. Aşkın temelinde biyolojik yönlendirmenin söz konusu olduğunun kanıtları Fisher (2005) ve Slater (2006)'ın araştırmalarında bulunabilir. Beyinden salgılanan dopamin ile noradrenalin miktarının artması ve serotoninin azalması daha çok aşırı duygular, orgazm gibi seksi çağrıştıran romantik duyguları uyandırır. Oysa yine beyinden salgılanan oksitosin ve vazopressinin etkileri emzirme, eşe bağımlılık, sakın bir sevgi arayışı gibi daha farklı duyguları indükler. Buradan yola çıkarak, yaşamın bazı dönemlerinde hormonal kontrolün cinsel dürtüleri ön plana çıkardığı, diğer zamanlarda

ise uzun süreli ve sağlam bir sevgi bağı ile çocuk yetiştirilmesine yorumlanabilecek bazı duyguları doğurduğu anlaşılabılır. Sonuç yine aynı, biyolojik yapımız aşk da dahil önemli duygularımızı kontrol ederek, temelde üreme ile sağlıklı nesillerin sürdürülmesini garanti altına almakta.

Erkeğin kadına ulaşma dürtüsü, spermin yumurtaya ulaşma dürtüsünden farklı değildir. Erkek yeri geldiğinde düz duvara bile tırmanır. Bu sırada bacak kaslarındaki aktin-miyozin mikrotübülleri birbirleri üzerinden kayarak tırmanma hareketini sağlar. Bir de sperme bakalım. Spermin kuyruğunda tubülün mikrotübüllerini birbiri üzerinden



Sperm kuyruğunda tubulin proteinlerinden oluşan mikrotübüller, dynein motor kolları yardımıyla birbiri üzerinden kayarak kuyruğu hareket

kaydıran motor protein dyneindir. Bir sperm kuyruğu toplam 9000 dynein motoru içerir. Bunlardan sadece bir tanesi 1 ile 6 pikoNewton kuvvet sağlar. 1 pN ile, kendinden daha ağır olan bir eritrositi kaldırabilir. 9000 tanesini hayal edin! 9000 eritrositi kaldırabilir. Bir erkek ise, kendi ağırlığında en fazla 2 kişiye gücü yeter, nerede 9000 kişiyi kaldırmak! Şimdi anlayabildiniz mi, bir spermin gücünü (Lodish 2011). Bununla da bitmez. Bir sperm yumurtasına ulaşır ulaşmaz önce oositin etrafını çevreleyen kumulus hücre tabakasını geçmek zorundadır. Arkasında, 6 um kalınlıktaki zona pellusida ve bunun da ötesinde plazma membranı sırada bekler. İlişki ile vajene bırakılan 100 milyon sperm arasında ölesiye bir yarış olur. Bitiş noktasına sadece birkaç düzinesi ulaşır. Nasıl ki Angelina Jolie'den çıkıp gözümüzde retinaya dokunan fotonlar beynimizdeki reseptörlerin beklediği şablon ile uyduğunda bazal nükleuslardan salgılanan ödüller bacak kaslarına emrederek düz duvara tırmandırıyorsa, cazibeli yumurtanın plazma membranındaki CD9 integrininden çıkan fotonlar da sperm membranındaki Izumo proteinindeki şablonla uyuyorsa, spermin dynein motoru gaza gelip kuyruğu daha güçlü

esnetip yumurtaya girebilir.

Aşık olan erkek kız arkadaşıyla romantik bir gece planlarken bu ortamda başka erkeklerin bulunmasını istemez. Yine de gelmek isteyen olursa diye, gereğini yapar ve odanın kapısını kilitler. Yumurtasına binbir güçlük ulaşan bir sperm de, yanında davetsiz misafir istemez ve gereğini yapar. Onun gereği, kalsiyum akışını uyarıp, plazma granüllerinden oluşan güçlü bir membran kalkını yaparak diğer spermilerin yumurtaya girişini engellemektir. Kapıları da kilitleyen spermimiz artık son noktayı koyarak, genetik malzemesini yumurtanın içine boşaltır. Kapalı kapılar ardında erkeğin son noktayı koymasından ne farkı var? Gerek erkek gerekse sperm, mutlu sona ulaşarak, sevgilinin içinde erirler. İnanna'nın Dumuzi'yi parçalaması gibi.

Mutlu son. Daha doğrusu öyle görünüyor. Gerçekten, hem sperm hem de yumurta mutlu oldular mı? Madem ki sperm ve yumurtanın davranışlarını erkek ve kadın davranışlarıyla kıyasladık, bunların birleşmelerini de kıyaslayabiliriz. Her ay kadın bir yumurta bırakır. Erkek ise bu bir yumurtaya doğru milyonlarca sperm çıkarır. Kadın genital sisteminde buluşma yeri olan ampullaya ulaştıklarında tablo biraz dengesizdir: Tek bir tane yumurta ve etrafına toplanmış düzinelerce sperm! Sperm için seçme şansı yok, tek hedef var, o da karşısında duruyor. Oysa yumurta için, seçilecek çok sperm var. Burada önemli olan husus, seçme şansı olan mı yoksa olmayan mı daha mutludur? Yani sperm mi, yoksa yumurta mı mutlu?

Harvard Üniversitesi'nde Psikoloji Profesörü Daniel Gilbert (2010) bununla ilgili ilginç bir deney yapmış. Bir öğrenci grubuna fotoğraf kursu açarak, güzel fotoğraf çekme sanatını öğretmişler. Kurs bittiğinde ise öğrencilerden 2'şer adet resim çekmeleri istenmiş. Resimlerden biri kendilerinde kalacak, diğerini ise kursa teslim edeceklerdi. Birinci gruba, seçim yaptıktan sonra karar değiştirebilecekleri ve resimleri değiş tokuş edebilecekleri söylenmiş. Diğerlerineyse seçim yaptıktan sonra artık geri dönüş olmadığı söylenmiş. Bütün denekler izlemeye alınır ve neticede görülür ki ikinci grup seçtiği resmi daha çok seviyor ve çok daha fazla mutluydu. Demek ki diyor Gilbert, seçim şansı olmayan insanlar daha mutluydu. Seçenekleri olanlar ise iki arada bir derede kalmaktan kurtulamamışlardı. İşin daha da ilginç, öğrencilere hangi seçeneği isteyecekleri sorulunca, hepsi de seçme şansları olan, yani daha sonra değiştirebilecekleri seçeneği tercih ediyordu. Ama sonuçta daima kendilerini mutsuz eden seçmiş oluyordu.

Gelelim sperm ile yumurtanın aşkına. Mademki sperm seçim şansı olmayan gruptan, yumurta ise seçim şansı olan, bu durumda spermin daha mutlu olması beklenir. Pekiyi, sperm gerçekten mutlumudur? Bunu ölçmek mümkün olsaydı bile, yine ölçemezdik, çünkü yumurtaya girer girmez sperm eriyip kaybolur. Adeta akıbetini bil-meksizin girdiği kuyudan kurtulamamakta.



Yumurta ise en iyisini seçtiğini sanarak kendinin mutlu olduğuna inanır. Oysa yukarıda da belirttiğimiz gibi, Gilbert mutluluğun tahmin edilmesinde hata yapıldığını savunur. O'na göre gelecekteki mutluluk ne kadar tahmin edilmeye çalışılırsa çalışılsın, hep uzağından ıskalanır. Çözüm olarak da benzer

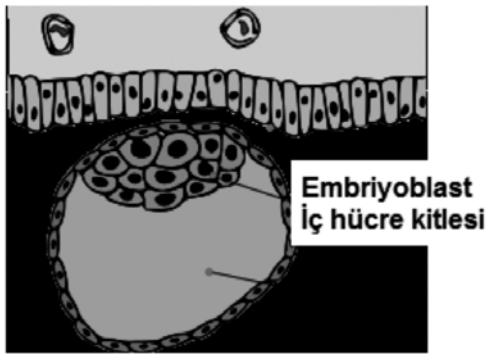
şeyleri deneyimlemiş olan tecrübelilere danışılmasını gösterir. Yani, kendi kendilerine geleceği hayal etmek yerine, düşünülen gerçeği gerçekten yaşamış olanlara sormayı. Ama hiç de yapılmaz. Çünkü her birey kendini biricik sanır ve kendi düşünce ve duygularına sarılır. Belki yumurta da böyle bir durumda kalıyor; kendini biricik görmesi. Her siklusta sadece bir yumurta atıldığı için de, etrafında deneyimlerini danışabileceği tecrübeli hiç arkadaşı yok. Eğer bir hata yapıyorsa, bu sonsuza kadar sürecek demektir. Sonuç; yumurta mutsuz.

Diğer yandan, Gilbert'in çözümünü sperme de uygulamayız, çünkü çok seneler geçmesine rağmen sefere giden spermilerden hiç geri dönen görülmedi, hepsi eriyip kayboldu. Genç spermilerin tecrübelerini soracağı hiç tecrübeli sperm yok ki! Mademki soramıyoruz, o halde Gilbert'e inanıp seçme şansı olmayan spermeleri mutlu kabul edeceğiz. Kendini mutlu sanan yumurtayı ise, seçme şansı olduğu için bedbaht. Bu gözlemimizi gametleri taşıyan bedenlere uyarlırsak; erkek mutlu, kadın mutsuz olmalı. Gerçekten İnanna da mutsuzdu ve sonunda dayanamayıp erkeğine sarıldı, onu kendine bağlayarak mutlu olacağını gördü. Kim bilir, belki kadının erkeği kendine bağlayarak mutlu olma dürtüsüdür, evlilik müessesesinin tohumlarını atan. Kadının mutluluk arayışında erkeğini kendine bağlama dürtüsünün, yani evliliğin ilk ayak seslerinin biyolojik kanıtlarını, primat dişilerinin, erkeğini kendi-

ne bağlamak için mens zamanını gizlemesinde de görmek mümkün.

İşte, eğer evlilik müessesesi olmasaydı, bekar eşler her zaman karar değiştirebilecekleri serbestisitesi içinde kararsız ve mutsuz kalacaklardı. Oysa evlilik bizi geri dönüşü olmayan bir yola soktuğu için psikolojik bağımsızlık sistemi devreye girerek ilişkileri kabullenir ve “boşver” deriz. Gilbert’e göre evlilik, seçme şansını ortadan kaldırdığı için mutluluk verir. İster istemez burada akla hemen şu soru geliyor: Eşler neden birbirlerinin seçme şansını ortadan kaldırmak ister ve karşısındaki de hemencecik bunu kabul eder? Her ne kadar “psikolojik bağımsızlık sistemi” diyerek kolayına kaçıyoruz ama burada eşleri birbirine bağlayan, elle tutulur, gözle görülür çok kuvvetli bir çimento olmalı.

Aslında biyolojik yönden bakıldığında, evlilikte mutluluk veren çimentonun çocuk olduğu görülür. Geoeffrey Miller (2010), tutkulu seksüel aşkın, yani “aşık olma”nın çok nadiren iki yıldan fazla sürdüğünü ileri sürmekte. İki yıl demesinin nedeni ise her iki eşin ortak çıkarları olan bir çocuğu yürümeye yeni başladığı bir döneme kadar yetiş-



4-5 günlük embriyoda, 50-100 hücreden oluşan blastosist evresi. Bu hücrelerden bir kısmı gametlere farklılaşacaklar.

tirmek için gereken zaman olmasıdır. Bu süre dolduktan sonra artık dostça, karşılıklı saygıya dayanan seksüel itaat başlar. Sperm ile yumurtanın tutkulu aşkları da bir çocuklarının olmasıyla bitecek demektir. Gerçekten de biter mi?

Sperm ve yumurtayı birbirine bağlayan çimento, birlik-teliklerinden doğan embriyodur. Embriyo oluşup da, artık kendi başına gelişebileceği evreye gelince, mezodermal bölgesindeki bir grup hücre kendini izole ederek saklar. Bunlar ileride gametleri oluşturacaktır. XX kromozom yapısındaysa dişi, XY yapısındaysa erkek yönde. Ama neticede bir bireyde ya erkek ya da dişi yönde farklılaşma olacaktır. Diğer bir ifadeyle her bir birey ya sperm ya da yumurta taşıyacaktır. İşte, sperm ve yumurta yine ayrıldı. Ortak çocukları olan embriyo oluşup, tutipotent evreyi terk edip, kendi kendine gelişebileceği puliripotent hale gelince sperm ve yumurta da ayrılır. Aynen çocuğun gelişiminin tamamlandığı 2 yıllık sürenin dolmasıyla ayrılık çanlarının çalması gibi. Ta ki ergenlikle birlikte dayanamayıp yeniden karşı cins gametleri aramaya başlamaları gibi. Hayat siklusu böyle sürer: bir yanda sperm ve yumurtanın yegane ürünleri biricik embriyolarını gözettikleri 3-4 hafta süren tutkulu aşkları ve ilerisinde ayrılık, sonra yeniden birleşme; diğer yanda erkek ve kadının, çocuğun ayaklanmasıyla tükenen 2 yıl süren tutkulu romantik aşklarının ardından ayrılıp, bir süre sonra ilk göz ağrısı sevgilinin perçinlenmiş özlemiyle yeniden yuvaya dönme arayışları.. Ne sperm ve yumurta dünyasında, ne de erkek ve kadın dünyasında değişen bir şey yok; her şey biricik yavruları için, canımız çocuğumuz için.



Kaynaklar:

1. Baker R. Sperm Savaşları. Klan Yayınları, İstanbul, 2007.
2. Barteis A, Zeki S. Neuroreport. 11, 2000.
3. Cobb M. Üreme. EverestYayınları. İstanbul 2009.
4. Fisher H. Spiegel 2005
5. Gilbert D. Hayat Kitabı (Punset E, Margulis L eds.) NTV Yayınları, İstanbul, 2010.
6. Krawetz S. Hum Reprod 26, 2011.
7. Lodish et al. Moleküler Hücre Biyolojisi, Palme Yayınları, Ankara, 2011
8. Miller G. Sevişen Beyin. NTV Yayınları, İstanbul, 2010.
9. Özgüven HD, Çiçek M. Romantik aşkın nörobiyolojisi, Bilim ve Ütopya, 212, 2012
10. Özkan A. Ana Tanrıçalar. Nat Geog, 2012.
11. Schipper M. Erkekler acı çeker, kadının ruhu duymaz. NTV Yayınları, İstanbul, 2010.
12. Slater L. Nat Geog, 2006.
13. http://mezopotamya.tripod.com/inannanin_aski.html "İnanna'nın aşkı. Sümer'de inanç ve kutsal evlenme."
14. <http://www.reweaving.org/inanna2.html>
15. http://www.mhhe.com/biosci/ap/ap_prep/bioB6.html
16. <http://reviewofabortion.blogspot.com/2009/03/stem-cell-research-obamas-ethics.html>
17. http://www.hps.cam.ac.uk/visibleembryos/s1_4.html

Varikoseli olan infertil erkeklerin semenlerinde artan oksidan seviyesi ve azalan antioksidanlar

Mohamed Ahmed Abd-Elmoaty, Ramadan Saleh, Rakesh Sharma, Ashok Agarwal,
Fertility and Sterility Sep;94(4):1531-4 (2010)

Varikosel genel popülasyonun %15'inde ve infertilite yönünden incelenen erkeklerin %19-41'inde görülmektedir. Sekonder infertiliteli erkeklerdeki varikosel insidansı %70-80'dir.

Varikoselli hastaların serumunda, ejakulatında, testiküller dokusunda artan oksidatif stresin etkileri son çalışmalarda açıklanmıştır. Seminal oksidatif stresin artan seviyesi sperm plazma membranının lipid peroksidasyonu, sperm motilitesinin fertilize etme kapasitesinin bozulmasını içeren farklı mekanizmalarla oluşan, sperm disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. DNA tek ve çift zincir kırık sıklığının doğal ve yardımcı üreme ile negatif korele olduğu rapor edilmiştir. Çalışmada 36 infertil+varikosel erkek ve 18 fertil normal erkek vardır. Fertil ve infertil varikoselli bu kişilerde seminal oksidanlar yani malondialdehide (MDA), Nitrik oksid (NO), antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX) ve katalaz (CAT) ve askorbik asit seviyeleri karşılaştırılmıştır. Varikosel derecesi ve sperm parametrelerinin seminal oksidan seviyesi ve antioksidan seviyesi arasındaki ilişki tespit edilmiştir.

	Kontrol	Grade 1 varikosel	Grade 2 varikosel	Grade 3 varikosel
Hasta		8	14	14

Sperm konsantrasyonu infertil grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

İnfertil grupta motilite 30 ± 7 , kontrol grubunda ise 70 ± 10 'dur ($p=0.01$). İnfertil grupta Morfoloji normal oranı 30 ± 7 ve kontrol grubunda ise 72 ± 12 'dir ($p=0.001$). Motilite ve morfoloji oranı infertil grupta anlamlı olarak düşüktür MDA ve NO seviyesi infertil grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

İnfertil grupta MDA $13,5 \pm 2,8$, kontrol grubunda ise $8,4 \pm 1,2$ ($p=0.01$). İnfertil grupta NO $17,9 \pm 4,1$ ve kontrol

grubunda ise $11,3 \pm 1,0$ 'dir ($p<0.05$)

Her 3 gruptaki infertil grupta MDA, NO, CAT, SOD, GPX ve askorbik asitin seminal plazma konsantrasyonları karşılaştırılmıştır ve SOD ve askorbik asit konsantrasyonu grade 1 ve 2 arasında anlamlı olarak azalmıştır. Grade 1 ile grade 3 karşılaştırıldığında grade 1'e karşı grade 3 te MDA ve NO düzeyleri anlamlı artmış antioksidan, askorbik asit seviyeleri azalmıştır. (CAT: $P<0.01$; SOD: $P<0.01$; GPX: $P=0.01$; and askorbik asit: $P<0.01$). Grade 2 ve 3 karşılaştırıldığında, MDA ($p<0.01$) ve NO düzeylerinde artış ($p<0.01$) ve düşük antioksidan seviyesi bulunmuştur (CAT: $P<0.05$; SOD: $P=0.01$; GPX: $P=0.01$; ve askorbik asit: $P<0.05$). MDA ($P<0.01$; $r=-0.94$) ;ve NO ($P<0.05$; $r=0.92$)'nin seminal plazma konsantrasyonu ile sperm motilitesi arasında negatif korelasyon vardır. Sperm motilitesi ile askorbik asit ($P<0.01$; $r=0.85$; , GPX ($P<0.01$; $r=0.89$; , CAT ($P<0.05$; $r=0.97$);, ve SOD ($P<0.05$; $r=0.91$;) seminal plazma konsantrasyonları ilişkilidir.

Varikosele bağlı erkek infertilitesinin patogeneğinde reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin önemli görevi vardır. Varikoseli olan infertil erkeklerin semenlerinde oksidan seviyesinde artış, enzimatik olan ve olmayan antioksidanların seviyesinde azalma görülmektedir.

Varikoselli hastalarda seminal oksidatif stresin miktarında anlamlı artış olduğunu gösteren eski inceleme bulguları ile güncel sonuçlar birbirini desteklemektedir.

Bu çalışmada oksidatif stres ve semen parametreleri arasında negatif ilişki vardır. Oksidatif stres varikosel sebebiyle oluşan erkek infertilitesinde önemli rol oynamaktadır. Varikosel derecesi yüksek olan hastalarda seminal oksidatif stres seviyesi yüksektir.

Çeviri:

Uzm. Kim. Gülşen Aktan

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Androloji Laboratuvarı

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı”, “Erkek İnfertilitesi” ve “Erkek Genital Sistemi Sorunları” ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 01.06.2012-31.08.2012 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. Akdemir R, Karakurt O, Orcan S, Karakoyunlu N, Mucahit Balci M, Sağnak L, Ersoy H, Bulent Vatan M, Kilic H, Yeter E. Comparison between primary angioplasty and thrombolytic therapy on erectile dysfunction after acute ST elevation myocardial infarction. *Asian J Androl.* 2012; 14: 784-7.
2. Alp H, Cirit U, Tas M, Rifaioglu MM, Hatipoglu NK, Aytekin I, Yucel M, Firat U, Ozmen MF, Seker U, Eren LB. Effects of Sildenafil Citrate, Isoniazid, and Streptomycin on Testicular Tissue and Epididymal Semen Quality in Rats. *Urology.* 2012 Jul 25. [Epub ahead of print]
3. Bal R, Naziroğlu M, Türk G, Yılmaz O, Kuloğlu T, Etem E, Baydas G. Insecticide imidacloprid induces morphological and DNA damage through oxidative toxicity on the reproductive organs of developing male rats. *Cell Biochem Funct.* 2012; 30: 492-9.
4. Esen T, Acar O, Peker K, Sarman K, Musaoglu A, Tefekli A. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis: presenting with intermittent scrotal pain and hydrocele. *Case Report Med.* 2012;2012:189170. Epub 2012 Jul 18.
5. Gulum M, Cece H, Yeni E, Savas M, Ciftci H, Karakas E, Celik H, Yagmur I. Diffusion-Weighted MRI of the Testis in Hydrocele: A Pilot Study. *Urol Int.* 2012 Jul 4. [Epub ahead of print]
6. Gülpınar O, Haliloglu AH, Abdulmajed MI, Bogga MS, Yaman O. Help-seeking interval in erectile dysfunction: analysis of attitudes, beliefs, and factors affecting treatment-seeking interval in Turkish men with previously untreated erectile dysfunction. *J Androl.* 2012; 33: 624-8.
7. Gürbüz F, Kotan LD, Mengen E, Sıklar Z, Berberoğlu M, Dökmetaş S, Kılıçlı MF, Güven A, Kirel B, Saka N, Poyrazoğlu S, Cesur Y, Doğan M, Ozen S, Ozbek MN, Demirbilek H, Kekil MB, Temiz F, Mungan NO, Yüksel B, Topaloğlu AK. Distribution of Gene Mutations Associated with Familial Normosmic Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012 Jul 5. doi: 10.4274/jcrpe.725. [Epub ahead of print]
8. Imamoğlu M, Bülbül SS, Kaklıkkaya N, Sarihan H. Oxidative, Inflammatory and Immunologic Status in Children with Undescended Testes. *Pediatr Int.* 2012 Jul 11. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03695.x. [Epub ahead of print]
9. Irez T, Ocal P, Guralp O, Kaleli S, Ocer F, Sahmay S. Sperm selection based on motility in polyvinylpyrrolidone is associated with successful pregnancy and embryo development. *Andrologia.* 2012 Jul 11. doi: 10.1111/j.1439-0272.2012.01337.x. [Epub ahead of print]
10. İrkilata HC, Kibar Y, Basal S, Kurt B, Gunal A, Alp BF, Oral E, Musabak U, Tahmaz L, Dayanc M. The impact of simple orchiectomy on semen quality and endocrine parameters in postpubertal cryptorchid men. *Int Urol Nephrol.* 2012 Aug 5. [Epub ahead of print]
11. Kadihasanoglu M, Karaguzel E, Kacar CK, Arıkan MS, Yapici ME, Türkmen N. Local or spinal anesthesia in subinguinal varicocelelectomy: a prospective randomized trial. *Urology.* 2012; 80: 9-14.
12. Kalkan IH, Tayfur O, Oztas E, Beyazit Y, Yildiz H, Tunç B. A novel finding in MNGIE (Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy): hypergonadotropic hypogonadism. *Hormones (Athens).* 2012; 11: 377-9.
13. Kanter M, Aktas C, Erboğa M. Curcumin attenuates testicular damage, apoptotic germ cell death, and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Nutr Food Res.* 2012 Aug 29. doi: 10.1002/mnfr.201200170. [Epub ahead of print]
14. Oguz F, Ciftci O, Aydın M, Timurkaan N, Beytur A, Altıntaş R, Parlakpınar H. Aminoguanidine prevents testicular damage-induced-2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in male rats. *Andrologia.* 2012 Jul 4. doi: 10.1111/j.1439-0272.2012.01334.x.
15. Oguzturk H, Ciftci O, Aydın M, Timurkaan N, Beytur A, Yılmaz F. Ameliorative effects of curcumin against acute cadmium toxicity on male reproductive system in rats. *Andrologia.* 2012; 44: 243-9.
16. Oztekin CV, Gur S, Abdulkadir NA, Lokman U, Akdemir AO, Cetinkaya M, Hellstrom WJ. Incomplete recovery of erectile function in rat after discontinuation of dual 5-alpha reductase inhibitor therapy. *J Sex Med.* 2012; 9: 1773-81.
17. Sinanoglu O, Eyyupoglu SE, Ekici S. Ipsilateral testicular catch-up growth rate following microsurgical inguinal adolescent varicocelelectomy. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:356374. Epub 2012 Jul 31.
18. Sinanoglu O, Ekici S, Tatar MN, Turan G, Keles A, Erdem Z. Postoperative outcomes of plasmakinetic transurethral resection of the prostate compared to monopolar transurethral resection of the prostate in patients with comorbidities. *Urology.* 2012; 80: 402-7.
19. Tasdemir C, Firdolas F, Harputluoglu H, Altıntaş R, Gunes A. Erectile dysfunction in testicular cancer patients treated with chemotherapy. *Andrologia.* 2012; 44: 226-9.
20. Yigitler C, Yanardag H, Silit E, Alpay AS. Evaluation of inguinoscrotal pathologies among adolescents with special emphasis on association between varicocele and body mass index.
21. Yüce A, Türk G, Ceribaşı S, Sönmez M, Ciftçi M, Güvenç M. Effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) bark oil on testicular antioxidant values, apoptotic germ cell and sperm quality. *Andrologia.* 2012 Aug 3. doi: 10.1111/and.12000. [Epub ahead of print]

20-22 Eylül 2012, Madrid, İspanya	11 th Congress of the European Federation of Sexology (EFS)	efs2012@aimgroup.eu
26-29 Eylül 2012, Leipzig, Almanya	64 th Congress of der German Society of Urology (DGU)	www.dgu-kongress.de
30 Eylül-4 Ekim 2012, Fukuoka, Japonya	32 nd Congress of the Société Internationale d'Urologie (SIU)	www.siucongress.org/
6-7 Ekim 2012, Atina, Yunanistan	The best sperm for the best oocyte	Organising secretariat ESHRE Central Office, Meerstraat 60, 1852 Grimbergen Belgium Tel: +32 (0)2 269 09 69, Fax: +32 (0)2 269 56 00 Scientific secretariat Dr. Stamatis Papaharitou (President of the Hellenic Society of Clinical Embryologists) Aristotelian Univ. of Thessaloniki Center for Sexual and Reproductive Health - P.O. Box 367, 540 06 Thessaloniki, Greece Tel +30 231 024 2360, Fax +30 231 099 9099
9-10 Ekim 2012, Madellin, Kolombiya	9 th Annual meeting of the International Academy for Medical Sexology (IAMS)	www.academiasexologia.org
11-12 Ekim 2012, Pisa, İtalya	Urology in 2012: What in and What's New	info@congresslab.it
12-13 Ekim 2012, Dressden, Almanya	EAU 12 th Central European Meeting (CEM)	cem2012.uroweb.org
15-19 Ekim 2012, Pekin, Çin	Annual Congress of the International Continence Society (ICS)	www.ics.office.org
19 Ekim 2012, Lyon, Fransa	The 3 rd Symposium on Cancer and Sexuality	www.issc.nu
26-28 Ekim 2012, Scottsdale, Rizona, ABD	ISSWSH Fall Course Instructional meeting	www.isswsh.org
21-24 Ekim 2012, Venedik, İtalya	85 th Annual Meeting of the Società Italiana di Urologia (SIU)	www.siu.it
25-27 Ekim 2012, Strasbourg, Fransa	20 th Meeting of the EAU Section of Urological Research (ESUR)	esur.uroweb.org/
26-27 Ekim 2012, Sofya, Bulgaristan	EAU 8 th South Eastern European Meeting (SEEM)	seem2012.uroweb.org
28 Kasım-1 Aralık 2012, Berlin, Almanya	7 th European Congress of Andrology (ECA) organised by European Academy of Andrology (EAA) EAU Section of Andrological Urology (ESAU) German Society of Andrology (DGA)	www.andrology2012.de
29-30 Kasım 2012, Berlin, Almanya	ESU Teaching courses on Operative andrology	www.uroweb.org
6-9 Aralık 2012, Amsterdam, Hollanda	15 th Congress of the European Society for Sexual Medicine (ESSM)	www.essm.org
7-8 Aralık 2012, Brüksel, Belçika	12 th Annual Congress of the Belgian Association of Urology (BAU)	www.esd2012.org
14-15 Aralık 2012, İstanbul, Türkiye	3 rd Meeting of the EAU Section of Genito-Urinary Surgeons (ESGURS)	esgurs.uroweb.org/

Seminal plazmadaki glutatyon peroksidaz aktivitesi ve klasik sperm parametreleri ve in vitro fertilizasyon-intrasitoplazmik sperm injeksiyon sonuçları ile ilişkisi

Crisol L., Matorras R., Aspichueta F., Exposito A., Hernandez M.L., Ruiz-Larrea M.B. et al
Fertil Steril; 97(4):852-857, 2012

Erkek üreme sistemindeki oksidatif hasar, seminal plazmada bulunan ve tüm üreme sistemi boyunca salgılanan çeşitli anti-oksidan moleküller ve enzimatik sistemler tarafından kontrol edilmektedir. ROS eliminasyonunu yöneten en önemli sistemlerden bir tanesi glutatyon peroksidaz – glutatyon redüktaz sistemidir. Glutatyon peroksidaz (GPX), elektron vericisi olarak indirgenmiş glutatyonu kullanarak organik ve inorganik hidroperoksitlerin indirgenmesini katalizlemektedir.

Çalışmada, WHO semen parametreleri veya fertilizasyon ve gebelik oranları açısından IVF sonuçları ile seminal plazmadaki GPX aktivitesi arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Swim-up sonrası 5 milyondan az hareketli sperm toplanması, önceki IVF döngüsünde düşük fertilizasyon oranları (<30%) ve/veya önceki IUI başarısızlığı durumunda ICSI uygulanmış. Kalan durumlarda, konvansiyonel IVF kullanılmış. 10 veya daha fazla oosit olan sınırdaki vakalarda ise hem IVF hem de ICSI uygulanmış.

Seminal plazma GPX aktivitesi, Flohe ve Gunzler tarafından tarif edilen metoda uygun mikrokuyucu plakların adapte edilmesi ile spektrofotometrik olarak ölçülmüş. Anormal ve normal örneklerin semen profilleri hem 1999 hem de 2010 WHO kriterlerine göre kategorize edilmiş. Enzim aktivitesinin, semen özelliklerinin bir fonksiyonu olduğunu belirlemek için spermin hareket, konsantrasyon ve morfoloji parametreleri göz önüne alınmış. Normal harekete sahip örneklerle karşılaştırıldığında, ileri hareketin %20'den az olduğu örneklerde GPX aktivitesinin anlamlı olarak düşük olduğunu saptanmış. GPX aktivitesi, orta ve şiddetli oligozoospermiklerde normal konsantrasyona göre anlamlı olarak bulunmuş. Orta ve şiddetli teratozoospermik numuneler, normal numunelere göre anlamlı olarak düşük enzim aktivitesine sahipmiş.

Seminal plazma GPX aktivitesi; sperm konsantrasyonu, ileri hareket, toplam hareket, swim-up öncesi ve sonrası

toplam ileri hareketli sperm sayısı ve normal şekil yüzdesi ile pozitif ve anlamlı korelasyon göstermiş. IVF (ICSI ve konvansiyonel IVF) hastalarının seminal plazmasındaki GPX aktivitesi ile FR'ler arasında korelasyon saptanmamış. GPX aktivitesi, gebelik elde edilebilmesi ya da edilememesinin bir fonksiyonu olarak anlamlı derecede farklı değilmiş. Düşük GPX seviyeleri, konvansiyonel IVF'de fertilizasyon başarısızlığı (en az dört olgun oosit elde edilmesi ve hiç döllenenmiş oosit bulunmaması) ile ilişkili bulunmamış. Kadın partnerde anormallik olanların örnekleri incelendiğinde, GPX aktivitesi ile fertilizasyon oranları (FR), konvansiyonel IVF'de FR'ler veya gebelik sonuçları arasında herhangi bir ilişki saptanmamış.

Spermatozoa, çoklu doymamış yağ asidi içeren kendine özgü hücre membranından dolayı oksidatif saldırıya çok duyarlıdır. ROS'un aracılık yaptığı sperm hasarı; lipid peroksidasyonu ve çekirdeğe oksidatif saldırıdır. Spermin lipid peroksidasyonu; akrozom reaksiyonunda ve sperm-oosit füzyonunda defektlere neden olan sperm membranının akışkanlığında ve bütünlüğünde değişikliklere yol açmaktadır. Çalışmanın sonuçları, özellikle şiddetli oligozoospermi, astenozoospermi ve teratozoospermi'de anlamlı olarak daha düşük GPX aktivitesi bulunduğu tespit edilmiş. Bu, sperm kalitesinde GPX'in rolünü göstermektedir. Bu bulgular, semen parametreleri (özellikle konsantrasyon ve morfoloji) ile GPX aktivitesi arasındaki anlamlı korelasyonu desteklemektedir. GPX aktivitesi ile hareket ve morfoloji parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmuş. Erkek üreme sistemi boyunca düşük GPX seviyeleri mi bahsedilen yapısal ve fonksiyonel anormalliklere neden olmaktadır, yoksa anormal spermatozoa tarafından ROS üretiminin artması ve sonrasında bu durumdan kaynaklanan oksidatif hasarlanmanın mı seminal plazmadaki GPX seviyelerini düşürdüğünü göstermenin mümkün olması vurgulanmış. Çalışmada, 1. GPX, anti-oksidan mekanizmaların sadece

bir kısmını oluşturmaktadır, diğer anti-oksidan sistemler ile durumun değişebileceği dışlanamaz ve 2. bu çalışma gözlemsel nitelik taşımaktadır, girişimsel çalışmalarda sonuç farklı olabilir denilmektedir.

Sonuç olarak, seminal plazma GPX aktivitesinin, sperm konsantrasyonu, hareketi ve morfolojisi ile pozitif ilişkili olmasından dolayı, GPX'in semen kalitesi ile ilişkili olduğu

ve GPX aktivitesinin ölçümünün sperm kalitesini belirlemede kullanılabileceği vurgulanmıştır.

Çeviri:

Dr. Burak Beşir Bulut, Prof. Dr. Sefa Resim

**Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı**

İnsan sperm ve semen parametreleri ile olan ilişkilerinde aquaporin 7'nin immünolokalizasyonu

Moretti E, Terzuoli G, Mazzi L, Iacoponi F, Collodel G.
Syst Biol Reprod Med. 2012 Jun;58(3):129-35.

Aquaporinler birçok doku ve hücrelerde eksprese olmuş 13 küçük hidrofobik transmembran protein ailesindendir. Bazı aquaporinler sıkı su kanalları gibi çalışır, diğerleri gliserol gibi maddelere geçirgendir. Erkek üreme sisteminde testis, duktus efferent, epididim ve spermatozoadaki lokalizasyonları tanımlanmıştır.

Bu çalışmada insan sperminde Aquaporin 7'nin sperm özellikleri ile olan ilişkileri ve dağılımı incelenmiştir. Toplam 33 erkekten meni örnekleri ışık ve transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile incelenmiştir. TEM verileri doğurganlık indeksi (FI) ve sperm apoptozu, gelişmemişlik ve nekroz yüzdelerini hesaplayan bir matematiksel formül kullanılarak ölçülmüştür. Sperm numuneleri poliklonal antikör anti-aquaporin 7 ile immünohistokimya olarak boyanmıştır. Normal spermdede perisentriolar alanda, orta kısım, ekvatoryal segmentte ve zayıf bir şekilde kuyrukta işaretleme gösterilmiştir (Grade 1). Anormal spermelerde sitoplazmik artıklar, sarmal kuyruk, başın tamamında ve

akrozomda belirgin, difüze ve düşük yoğunluklu floresans işaretlenme göstermiştir (Grade 2). Swim up ile elde edilen yüksek sayıda hareketli spermelerin mitokondrileri de noktalı işaretlenme göstermiştir. Anlamli pozitif korelasyon Aquaporin 7 işaretli grade 1 ve normal form yüzdesi ($p < 0.008$), progresif motilite ve FI ($p < 0.005$) ve sperm arasında bulunmuştur; negatif korelasyon sitoplazmik atık oranları ($p < 0.010$), gelişmemişlik ($p < 0.006$) ve helezonik kuyruklar ($p < 0.012$) ile belirtilmiştir.

Aquaporin 7 dağılımı, sperm morfolojisi ve swim up ile seçilmiş hareketli spermelerde özellikle noktalı işaretleme arasındaki bağlantı yenidir ve yeni çalışmalar yapılması gereklidir.

Çeviri:

Doç. Dr. Yiğit Uyanıkgil

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Başarısız ICSI tedavisi sonrası ciddi erkek infertilitesi- erkeklerin deneyimleri üzerine fenomenolojik bir çalışma

Johansson M., Hellström A.L., Berg M.
Reproductive Health 8:4, 2011

İnfertil çiftlerin yaklaşık %30'unda temel neden erkek faktördür, bu erkeklerin %10 ise azospermiden dolayı infertildir. Eşlerinin oositlerini fertilize etmek için epididimal ya da testiküler spermin kullanımının etkinleştirilmesi gibi Yardımcı Üreme Tekniklerinin (YÜT) gelişmesi, obstrüktif azospermili erkekler için biyolojik babalık olasılığı sağlamıştır. Kadın faktörlü infertilite vakalarında IVF ile çocuk sahibi olunabilirken, erkek faktörlü infertilite vakalarında aynı başarılı sonuçlar klasik IVF ile sağlanamamıştır. Bugün babalık, intrastoplazmik sperm enjeksiyonunun gelişimi (ICSI) ile bazı erkek faktörlü infertilite vakalarında mümkündür. Çalışmalar, infertilitenin, çiftlerin yaşam kalitesini negatif etkilediğini ayrıca çocuklu yaşayan erkeklerle göre, çocuksuz yaşayan erkeklerde yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu göstermektedir. İnfertilite probleminin tek sebebinin erkek olduğu erkekler arasında derin yas ve kayıp duygusu yaşandığı bulunmuştur. Ciddi erkek faktörlü infertilite tanısı alan erkeklerin infertilite deneyimlerinin nasıl olduğu hakkında yeterli bilgi yoktur.

Bu çalışmada İsveç Sağlık Sistemi'nde obstrüktif azospermide bağlı infertil erkeklerin başarısız ICSI tedavisi sonrasında deneyimlerini tanımlamak amaçlanmıştır.

Çalışmaya, İsveç Gothenburg'da Sahlgrenska Üniversitesi Hastanesinin infertilite biriminde obstrüktif azospermili tanısı alan ve 2004-2005 yılında YÜT tedavisi sonlandırılmış erkekler alındı. Hasta veri tabanında 14 erkek ardışık olarak belirlendi mail (posta) yoluyla çalışmaya katılmak üzere davet edildi. Çalışmaya davet edilen katılımcılardan biri kararsızdı ve sonra reddetti, biri ciddi bir şekilde hasta olduğunu belirtti, biri eşinin hamile olduğu için reddetti ve üç davetlide açıklama yapmadan çalışmaya katılmayı reddetti. Sekiz katılımcı 36 ve 53 yaşları arasında ve İsveçin batısında yaşamaktaydı. Çalışma esnasında katılımcıların ikisinin çocuğu yoktu, biri donör inseminasyonu yoluyla çocuk sahibiydi ve diğerleri evlat edinilen çocukların ebeveynleriydi.

Yaşam-dünyası (Life-world) kavramı merkez alınarak tanımlayıcı fenomenolojik bir yöntem kullanıldı. Katılımcının yaşam-dünyası (Life-world), geçmiş bugün ve gelecek olarak oluşturuldu. Çalışma, 2006 ve 2007 yıllarında, yedi hastanede uygulandı. Görüşmelerde "İnfertilite deneyiminizi mümkün olduğunca kapsamlı bir şekilde açıklayabilir misiniz?" sorusunu "Ne anlama geliyor" ve "Sizin için en önemli detayı açıklayabilir misiniz?" gibi sorularla detaylı olarak açıklaması sağlandı. Görüşmeler yapıldıktan sonra teyp kayıtları görüşmeciler tarafından kaydedildi. Analizler, Giorgi'nin fenomenolojik yöntemi kullanılarak 4 aşamada yapıldı. Bu 4 aşamanın sonucunda fenomenin özü ve bileşenleri oluşturuldu.

Fenomenin Özü; Bir çocuk sahibi olma ve böylece çocuklu bir aileye sahip olma süreci adım adım bir dağın tepesine ulaşmaya benzetildi. "Dağın tepesi"ne ulaşma süreci zorlu bir çabaydı ve bir "umut" yakalama hissi vardı.

Fenomenin bileşenleri

Bir şeyler yapabilme hissini takip eden yetersizlik hissi; Yetersizlik hissi deneyimlerin önemli bir parçasıydı. Ejakülasyonunda sperm olmadığını öğrendikleri zaman katılımcılar yaşamlarındaki en kötü ve en darbe vurucu haberi aldıklarını belirtmişlerdir. Biyolojik babalık olasılığının olmaması ve güçsüzlük hissetmelerine ve kendilerini diğerlerinden farklı olarak algılamalarına neden olmuştur. Erkeklikleri tehdit edilmişti ve kimliklerinin sorgulandığını hissetmişlerdir. Bütün vakalarda, spermin varlığını tanılamak için testislerin ya da epididimisin aspirasyonunda normal sperm görülmesi, kaybolan güvenin kısmen geri dönmesine ve sorunu çözmek için bir yol olduğu hissine neden oldu. Ayrıca bu bilgi biyolojik babalık umutlarının yeniden oluşmasına neden oldu ve kısmi bir zafer kazanılmıştı.

Marjinalleşme; İnfertilite durumunda kadının üzerine çok fazla odaklanması erkeğin kendini yabancı gibi hissetmesine neden oldu. İnfertilite erkeğin dünyasının bir parçası olarak kabul edilmedi. Ayrıca erkek infertilitesi üzerine değil de tetkik ve tedavilere odaklanması marjinalleşme hissini arttırdı. Azosperminin sebebi araştırılmadı ve bu konu ile ilgili bilgiler sınırlı kabul edildi. Onların hayal kırıklığı kendi ejakülatlarında bulunması gereken spermin neden olmadığı sorusuna bir cevap verilememesiydi. Sebebin ne olduğunu bildiklerinde infertilite ile ilgili konuları daha kolay anlayacaklardı.

Cesaret; Erkekler kendi kendilerine daha az önem vererek kadının tedavisini ve bunun kadını nasıl etkileyeceğini düşünüyorlar. Erkekler hormon tedavilerinin sayısının fazlalığı kadar yaşanan stresin kadınların enerjisini tükettiğini düşünüyorlar. Psikolojik baskı tarif edildi Onlar kendilerini alabora olmuş gibi hissettiklerini söylediler, fakat tedavi boyunca eşlerinin karşılıklı birbirlerini desteklediklerini hissettiler. İnfertilitenin bazı erkeklere göre kadın ve erkek arasındaki ilişkiyi güçlendirdiğini belirttiler.

Yaşamın uzaması ve diğer seçeneklerle bir aile olmaya çalışma; Bir aileye başlama ve bir aileye ait olma duygusu merkez olarak tanımlandı. Bir erkek ve eşi tarafın-

dan yapılan ve ona benzeyen bir çocuğu büyürken izlemek yaşamın bir uzantısı olarak tarif edildi. Birinin çocuğu aracılığıyla yaşamın devam etmesinin önemli olduğu belirtildi. Bir aile olabilme sorununu çözme girişimleri açıklandı ve karar vermek için var olan alternatifler belirlendi. Bu farklı alternatiflerle ilişkili avantajlar ve dezavantajlar açığa çıkarıldı. Erkekler bir aileye olmak için sperm donasyonu ya da evlat edinme seçenekleri üzerine düşündüler. Kolay bir karar değildi. Nasıl aile olunacağını kararı çok iyi tasarlandı ve tüm boyutlarıyla düşünüldü.

Bu çalışma, ciddi erkek faktörlü infertilite nedeniyle genel sağlık sisteminde ICSI tedavisi alıp başarısız sonuçlanmasının iki yıl sonrasında erkeklerin deneyimleri üzerine odaklanmıştır. Bu bulguların obstetrik azospermiden dolayı infertilite problemi olan çiftlerin danışmanlığında ve sağlık bakım profesyonellerine infertil çiftler için optimal bakımı sağlamada yardımcı olacağı umut edilmektedir.

Çeviri:

Arş. Gör. Semiha Aydın

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

Konvansiyonel sperm parametreleri ve motil sperm organel morfoloji değerlendirilmesi (MSOME) arası ilişki

Perdrix A., Saiidi R., Ménard J.F., Gruel E., Milazzo J.P., Macé B., Rives N.
Int J Androl 2012 Mar 15

Sperm morfolojisi spontan gebelik, intrauterin inseminasyon (IUI) ve konvansiyonel IVF uygulaması için önemli bir parametre olmasına rağmen ICSI'de etkisi tartışmalıdır. Diğer taraftan sperm morfolojisinin değerlendirmesi ışık mikroskobu, transmission elektron mikroskobu veya scanning elektron mikroskobu gibi farklı yöntemlerle yapılmaktadır. Ayrıca, morfolojinin değerlendirilmesinde farklı kılavuzlarda ışık mikroskobuyla MacLeod veya David sınıflaması veya Tygerberg Kesin Kriterlerinin kullanımı veya kantitatif ultramorfolojik indeks sonrası IVF skoru kullanımı gibi farklı değerlendirme yöntemleri de tanımlanmaktadır.

Motil sperm organel morfolojik değerlendirmesi (MSOME) olarak ifade edilen yöntemle Nomarski interferans kontrast optik mikroskop (6600X) ile hareketli spermelerde morfolojik inceleme yapılabilmektedir. Bu yöntemle motil spermeler subseleler düzeyde incelenebilmekte ve özellikle baş vakuolleri olmak üzere detaylı değerlendirme yapılabilmektedir. Bugüne kadar farklı sınıflama yöntemleri tanımlanmış olmasına rağmen normal ve anormal MSOME kriterleri hakkında net bir görüş sağlanmamış ve MSOME'un erkek infertilitesinde rutin inceleme olarak ele alınması gerekliliği bilinmemektedir.

Bu çalışmada amaç; MSOME vakuol kriterlerini saptamak, klasik semen parametreleri ile ilişkisini değerlendirmek; en bilgilendirici semen parametresini tanımlamak ve MSOME'un rutin uygulamaya konulma olasılığını değerlendirmektir.

Kasım 2006 ile Mart 2010 tarihleri arasında 440 erkek hasta değerlendirmeye alındı. Semen analizi WHO kriterlerine göre yapıldı ve WHO 2010 kılavuzuna göre değerlendirildi. Morfolojik değerlendirme modifiye David kriterlerine göre yapıldı. Semen parametrelerine göre örnekler normal ve anormal (en az bir parametrenin bozuk olması) olarak iki gruba ayrıldı.

MSOME analizi dansite gradient yöntemi ile hazırlanan

örnekte yapıldı. Petri kabı içine 10µL PVP solüsyonu ve 10n µL hazırlanan sperm örneği konuldu. İki damlacık arası köprü oluşturuldu ve MSOME incelemesi PVP solüsyonu içinde izlenen spermelerin Nomarski interferans kontrast optik (6600X) inverted mikroskop altında incelenmesi ile yapıldı. Her örnekte rastgele 25 spermatozoa fotoğraflandı. Daha sonra bu fotoğraflarda sperm başı ve vakuolleri; boy (µm), genişlik (µm), baş alanı (µm²), vakuol alanı (µm²), vakuol sayısı değerlendirildi ve [vakuol alanı (µm²)/baş alanı (µm²)]x100 formülü ile rölatif vakuol alanı (RVA) hesaplandı.

Normal ve anormal gruplar arası fark Mann-Whitney U test; MSOME kriterlerinin klasik semen parametreleri ile ilişkisi Spearman korelasyon testi; RVA kestirim değeri ROC eğrileri aracılığı ile değerlendirildi. ROC eğrilerinin belirlenmesinde AUC değeri: i) 0,9-1: mükemmel ayırım; ii) 0,8-0,9: iyi ayırım; iii) 0,7-0,8: kabul edilebilir ayırım; iv) 0,6-0,7: düşük ayırım ve v) 0,5-0,6: ayırım yok olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan 440 hastanın ortalama yaşı 37,48±0,27 (24-66) idi. Semen parametrelerine göre 109 hasta (%24,8) (ortalama yaş 38,19±0,56) normal, 331 hasta (%75,2) (ortalama yaş 37,24±0,32) anormal olarak kabul edildi. MSOME analizi 2789'u normal, 8186'sı anormal toplam 10975 spermatozoa üzerinde yapıldı. Her bir semen örneğinde MSOME analizi 90 dk. sürdü.

Gruplar arasında ejakülat volümü hariç diğer parametreler arasında fark vardı. Sperm baş vakuölü anormal grupta %99,4 oranında izlenirken, normal grupta %98,4 oranında izlendi (p<10⁻⁴). Sperm baş vakuolleri anormal grupta normal gruba oranla istatistiksel olarak daha geniş idi (%7,88±0,16 vs %5,88±0,19, p<10⁻⁴). İki grup arasında vakuol sayısı istatistiksel olarak farklı değildi. RVA sperm sayısı, canlılığı, progresif motilite oranı ve normal form oranı ile güçlü negatif korelasyon göstermekteydi.

Anormal grupta, RVA teratozoospermi olan olgularda

normal morfolojisi olan olgulara oranla istatistiksel olarak anlamlı geniş idi (%8,33±0,18 ve %5,88±0,21, $p<10^{-4}$).

RVA için en uygun kestirim değerinin ROC eğrisi ile yapılan değerlendirmesinde 0.72 olduğu izlendi.

Bu çalışmadan elde edilen veriler RVA'nın normal ve anormal semen örneği ayırımında kabul edilebilir bir MSOME parametresi olduğunu göstermektedir. RVA kötü semen parametreleri ile artış göstermektedir. Dahası, bu çalışma normal semen örneklerinde de baş vakuollerinin bulunduğunu göstermektedir.

Bu yöntemin kullanılması ortalama 90 dk. süre içinde (30 dk. 25 spermatozoanın izlenmesi ve 60 dk. ölçümlerin yapılması) gerçekleşmektedir. MSOME kriterlerinin değerlendirmesinin tam bir birliktelik bulunmamaktadır. Farklı çalışmalarda ve farklı araştırmacılar tarafından farklı kriterler kullanılmaktadır: normal baş ve nükleus boyutu (4,75±0,28µm ve 3,28±0,20µm); değerlendirilen spermatozoa sayısı (100-200); geniş vakuol (baş alanının > %1, >25 veya >50'si); vakuol çapı (>1,5µm 400x büyütmede. Literatür incelenmesinde geniş vakuol tanımlamasının heterojen olduğu; ICSI endikasyonu olan erkeklerde %30-40; seçilmemiş grupta %25,2±19,2 ve infertil erkeklerde %9,61±0,8 izlendiği belirtilmektedir.

Bu çalışmadan elde edilen sınırlı verilerin değerlendirilmesinde varılan noktalar i) değerlendirilen RVA normal ve anormal semen örnekleri arasındaki en almalı parametredir; ii) vakuol sayısı anormal karakter değildir, ve iii) RVA

kötü semen parametreleri ile koreledir. Diğer taraftan MSOME hedef erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde kullanılan bir işlem olmalıdır ki, bu olgular; i) özellikle teratozoospermi olan bozuk semen parametreleri varlığı; ii) izole teratozoospermi olguları ve iii) başarısız IUI uygulaması ve tekrarlı IVF kayıpları ile ilişkili olan akrozom disfonksiyonu olgularıdır. Daha önce kullanılan MSOME kriterlerine karşılık bu çalışmada kullanılan RVA ile yeni bir sınıflama geliştirilmiştir. Buna göre Tip 0: vakuol olmayan spermatozoa; Tip 1: Nükleer alanın %0-5,9'u vakuol olan spermatozoa; Tip 2: Nükleer alanın %5,9-12,4'ü vakuol olan spermatozoa ve Tip 3: Nükleer alanın %12,4'ünden daha fazla vakuol olan spermatozoa.

Bu parametrelerin belirlenmesinde ROC eğrileri dikkate alınarak hesaplanan kestirim değerleri dikkate alınmıştır.

Sonuç olarak, spermatozoa başında vakuol varlığı normal ev anormal semen örneklerinde görülebilmektedir. RVA ölçümü semen örneğinin normal ve anormal ayırımında en kullanılabilir parametredir ve kötü sperm morfolojisi ile koreledir. MSOME incelemesi IMSI endikasyonu değerlendirme ve ART sonuçlarını iyileştirme amacı ile kullanılmalıdır.

Çeviri:

Prof. Dr. M. Murad Başar

Memorial Şişli Hastanesi, Üroloji – Androloji Bölümü

Metformin maruziyeti insan ve fare fetal testiküler hücrelerini etkiler

Tartarin P, Moison D, Guibert et al.
Hum Reprod. 2012 Jul 18.

Metformin, diyabet tedavisinde ve polikistik over sendromu (POS) gibi insülin direnciyle ilişkili üreme anormalliklerinde kullanılan bir ajandır. Gestasyonel diyabet, anne ve bebekte komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bazı çalışmalarda metforminin perinatal komplikasyonlarda artışa neden olmaksızın gebelik boyunca faydalı olabileceği gösterilmiştir. Temel hedef organ karaciğer olmakla birlikte metformin üremeye ilgili dokular gibi pek çok dokuyu da etkileyebilmektedir. Ovülasyon indüksiyonu veya IVF uygulanan POS'lu kadınlarda metformin kullanımı insülin duyarlılığı, ovulasyon oranı ve gebelik sonuçları üzerine olumlu katkıda bulunmakta ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu riskini azaltmaktadır. Bir meta-analizde ilk trimesterde metformin kullanımının major doğumsal malformasyonları arttırmadığı sonucuna varılsa da sex hormon bağlayıcı globulin (SHBG) gibi steroidlerin sentezini azaltarak testiküler gelişimi etkileyebileceğine dair bulgular da mevcuttur.

Bu çalışmada iki tamamlayıcı yaklaşım kullanıldı; (i) insan ve fare fetal testis organ kültüründe toksik etkiler araştırıldı, (ii) gebe farelere metformin uygulanarak fetal ve neonatal dönemde yavrunun testisine etkileri incelendi. İnsan fetal gonad hücre kültürü, 7-12.haftada legal olarak düşük indüksiyonu uygulanmış gebe kadınlardan elde edildi. Farelerde fetal gonad hücre kültürü için gebeliğin 13.5 gününde fetal testisler mesonefrozları olmaksızın alındı, parafin bloklarda kesitler alındı ve RNA analizi için -80°C'de donduruldu. Tüm örnekler laktat ve testosteron analizi için -20°C'de saklandı. Sertoli hücre kültürleri 48 saat süreyle artan dozlarda metformin ile uyarıldı. In vivo incelemeler için hamile farelere gebeliklerinin 13.gününe kadar 300 mg/kg/gün metformin veya salin (kontrol grubu) oral gavaj ile verildi. Bu periyod kadınlarda hamileliğin ilk trimesterine denk gelmektedir. Neonatal testislerde in vivo inceleme için doğumun 1.gününde testisler alındı. Tüm gruplarda mRNA düzeyleri saptandı. Nükleer DNA fragmentasyonu ile apoptozis değerlendirildi. Leydig hücre volümü saptandı. Testosteron düzeyleri radyoimmuno-

lojik yöntemle tespit edildi. Laktat düzeyleri spektrofotometrik olarak belirlendi. İstatistiksel analiz için Student's t-test kullanıldı.

In vitro insan ve fare kültürlerinde metformin testosteron salınımını ve steroid sentezindeki ana aşamalarda mRNA sentezini azalttı. İnsanlarda testosteron sentezini etkileyen in vitro en düşük efektif metformin konsantrasyonu 50µM iken fare testisinde 500µM olarak saptandı. Laktat sekresyonu, en düşük efektif konsantrasyon olarak 500µM metformin ile uyarılma sonrası insan ve fare organotipik kültürlerinde arttı. Gebe farelere metformin verilmesi ile intrauterin dönemde metformine maruz kalan testislerde fetal dönem ve yenidoğan döneminde boyut azalmasına neden oldu. Germ hücre sayısı metformin tedavisi ile etkilenmese de Sertoli hücreleri ve germ hücrelerinin destek hücreleri sayısında her iki periyotta da daha anlamlı bir azalma oldu (fetal dönem: p=0.007; yenidoğan dönemi: p=0.03). Leydig hücreleri ve testosteron içerikleri sadece post-koital dönemin 16.gününde azaldı.

Sonuç olarak gebeliğin ilk 12 haftalık döneminde metformin kullanımının gestasyonel diyabet riski gelişim riskini azalttığı, bebeğin sağlığını etkilemediği, obstetrik ve fetal komplikasyonlara neden olmadığı ile ilgili yayınlar mevcuttur. Bununla birlikte metformin kullanılan gebeliklerde insülin kullanımına göre erken doğum oranlarının arttığını gösteren bir güncel yayın da mevcuttur. Oral metformin tedavisinin kadınlarda açık etkisine rağmen, bu çalışma ile terapötik konsantrasyonun 10 katı ve üzeri dozlarda metformine bağlı olarak fetal testiküler fonksiyonlarda değişiklik gösterildi. Bu çalışma ile metforminin fetal testis gelişimi üzerine gösterilen potansiyel zararlı etkileri gelecekteki insan epidemiyolojik çalışmalarını teşvik etmelidir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Umul

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı

Vücut kitle indeksi ve santral obezite subfertil erkeklerde sperm kalitesi ile birlikteliği

Hammitche F, Laven JSE, Twight JM, Boellaard WPA, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RP
Hum Reprod 2012; 27:2365-2372

Subfertilite çiftlerin %10-15'inde ortaya çıkan bir sorundur. Erkek faktör subfertilitesi %25-30 izlenir ve bunların büyük çoğunluğunda sebep saptanamaz. Sperm kalitesi üzerine yaşam tarzı, Vücut Kitle İndeksinin (VKI) gibi faktörlerin negatif etkisi bilinmektedir. Geçen 10 yıl içinde Hollanda'da aşırı kilolu ve obez erkeklerin oranında artış vardır. Aşırı kilo VKI'nin $> 25 \text{ kg/m}^2$ ve $< 30 \text{ kg/m}^2$; obezite ise VKI $> 30 \text{ kg/m}^2$ olarak tanımlanmaktadır.

Artmış VKI'nin kadınlarda fertilite üzerine etkisi bilinmektedir. Ancak, bu konunun erkeklerdeki etkileri net değildir.

Bu çalışmanın amacı üreme çağındaki erkeklerde VKI, santral obezite ve sperm kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Ekim 2007-Ekim 2010 tarihleri arasında IVF merkezine başvuran erkekler yaş, etnik köken, eğitim düzeyi, sigara-alkol tüketimi, ilaç kullanımı, folik asit ve multivitamin kullanımları açısından detaylı olarak sorgulandı; boy ve kilo-ları ölçülerek VKI hesaplandı; bel çevreleri ölçüldü. Takiben venöz kan örneği alınarak serum ve eritrosit folat konsantrasyonları hesaplandı. VKI ve bel çevresine göre gruplar arası semen analizi parametreleri karşılaştırıldı ve risk faktörleri etkisi dikkate alınarak VKI ve beş çevresinin semen parametrelerine olan etkisi değerlendirildi.

Semen analizi 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası WHO 2010 kılavuzuna göre değerlendirildi.

Hastalar VKI'ne göre üç gruba ayrıldı: 1) Normal kilo ($\text{VKI} < 25 \text{ kg/m}^2$), 2) Aşırı kilo ($\text{VKI} > 25 - < 30 \text{ kg/m}^2$) ve 3) Obez ($\text{VKI} > 30 \text{ kg/m}^2$). Bel çevresine göre hastalar 102 cm'nin üzerinde olan riskli grup ve altı olmak üzere ikiye ayrıldı.

Çalışmaya 450 subfertil hasta dahil edildi. VKI'ne hasta dağılımları 153 (%34) normal kilo, %50 (225) aşırı kilo ve %16 (72) obez idi. Aşırı kilolu erkeklerde yaş diğerlerinden daha yüksekti. Etnik gruba göre aşırı kilo Hollandalılar arasında (%75,1); obezite batılı olmayanlarda (%37,5) daha

fazla idi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte eğitim düzeyi VKI ile ters orantılı idi. Obez erkekler normal ve aşırı kilolulara göre daha az alkol tüketiyordu. Bel çevresi VKI ile ilişkili olarak saptandı.

Obez ve aşırı kilolu erkeklerde ejakülat volümü ve sperm sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü. Anlamlı olmamakla birlikte sperm sayısı VKI ile negatif ilişki göstermekteydi. Progresif motil sperm oranı (tip A) ise obez ve aşırı kilolu erkeklerde anlamlı olarak daha düşüktü. Diğer taraftan, aşırı kilolu erkekler istatistiksel olarak anlamlı yüksek Tip C motil sperm oranına sahipti.

Yaş, etnik köken, sigara içimi, alkol tüketimi, ilaç ve folik asit kullanımı gibi etkileyici faktörler dışlanarak yapılan değerlendirmede aşırı kilo ve obez erkeklerde VKI'nin ejakülat volümüne negatif etkili olduğu izlendi. VKI'nin $> 30 \text{ kg/m}^2$ olduğu olgularda sperm sayısı ile ters ilişkili olduğu izlendi. Diğer taraftan aşırı kilo ve obez grupta motilite ile de ters ilişki saptandı.

Bel çevresi 102 cm üzerinde olan erkeklerde sperm sayısı diğer gruba göre daha düşüktü. Düzenleme sonrası bel çevresinin sperm konsantrasyonu üzerine negatif etkili olduğu saptandı. Yine bel çevresinin 102 üzerinde olması total sperm sayısı ve total motil sperm sayısı ile negatif ilişkili idi. Sperm parametreleri üzerine etkili en belirgin bel çevresinin 104 cm olduğu belirlendi. Bu ölçüm üzerinde ejakülat volümü, sperm konsantrasyonu ve total sperm sayısının etkilendiği belirlendi.

Bu çalışma, VKI ve bel çevresinin diğer yaşam tarzı faktörlerinden bağımsız olarak subfertil çiftlerde sperm parametrelerini önemli derecede etkilediği ortaya konulmuştur. Aşırı kilolu olma belirgin derecede düşük ejakülat volümü, düşük Tip A motil progresif sperm oranı ve yüksek Tip C motil sperm oranı ile ilişkilidir. Obezite ise düşük ejakülat volümü, düşük sperm konsantrasyonu ve düşük total motil sperm sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Santral obezitenin bir ölçütü olarak bel çevresi 102 cm üzeri ola-

rak alındığında ise düşük sperm sayısı, düşük total sperm sayısı ve düşük total sperm motilitesi izlenmiştir.

Yüksek VKI'nın sperm parametrelerine etkisi çeşitli şekillerde açıklanabilir. Çeşitli çalışmalarda artmış insülin direnci ve dislipidemiye bağlı olarak oksidatif stresin arttığı belirtilmektedir. Oksidatif stres sperm parametrelerini etkileyen önemli bir parametredir. Deneysel çalışmalar oksidatif stres ile sperm DNA hasarının arttığını göstermektedir.

Diğer taraftan artan kilo hormonal mekanizmaları da etkilemektedir. Aşırı kilo ve özellikle santral obezite GnRH/LH-FSH pulzatil salınışını etkiler. Böylece Leydig ve Sertoli hücre işleyişi bozulmaktadır. Ayrıca, yüksek VKI düşük testosteron, SHBG ve İnhibin-B düzeyi ve yüksek östrodiol düzeyine yol açar. Diğer taraftan, obez erkeklerde tes-

tosteron salınışını baskılayan leptin düzeyi de yüksektir. Bununla birlikte bu hormonlardan hangisinin sperm parametrelerini direkt olarak etkilediği bilinmemektedir. Ayrıca, obez erkeklerde kilo vermenin testosteron ve inhibin B düzeylerine olumlu etki gösterdiği bilinmesine rağmen, sperm parametrelerindeki değişim ortaya konulmamıştır.

Sonuç olarak; yüksek VKI ve geniş bel çevresi sperm kalitesi üzerine önemli etkiye sahiptir. Gelecekte gebelik planlayan çiftlerde kilo kontrolü önerilen bir yaklaşım olmalıdır. Beraberinde, kilo vermenin sperm parametrelerine olan etkisi de ortaya konulmalıdır.

Çeviri:

Prof. Dr. M. Murad Başar

Memorial Şişli Hastanesi, Üroloji-Androloji Bölümü

Aşırı aktif mesane sendromunun kadın cinsel fonksiyonu üzerine etkileri

Doç. Dr. Sezgin Güvel, Dr. Serdar Toksöz

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dünya Sağlık Örgütü cinsel sağlığı kişilik, iletişim ve aşkı arttıran yollarla cinselliğin bedensel, mental ve duygusal yönlerinin bir bütünleşmesi olarak tanımlarken, kadın cinsel fonksiyon bozukluğunu (KCFB) ise; cinsel istek (hipo-aktif cinsel istek, cinsel isteksizlik), uyarılma, orgazm ve ağrı (disparoni ve vajinismus) başlıkları altında sınıflamıştır. Cinsel istekte azalma durumu en sık eşler arasındaki çatışmalardan ve uyumsuzluklardan kaynaklanmaktadır. Uyarılma bozuklukları ise kadında cinsel ilişki öncesi ortaya çıkması gereken olayların (lubrikasyon, klitoral kanlanma gibi) oluşmaması veya yetersiz oluşmasıdır. Çiftler arasında ilişki problemleri, depresyon, ilaç kullanımı, kronik hastalık, östrojen yetmezliği ve nörolojik hastalıklara bağlı gelişebilir. Normal bir uyarılma döneminden sonra orgazm olamama durumu gençlerde ve cinsel ilişkiye yeni başlamış olan kadınlarda daha sık görülür. Disparoni ise vajinismus (vajinanın dış kısmında yer alan kaslarda istemsiz kasılma) dışında kalan nedenlerden dolayı ortaya çıkan cinsel ilişki sırasındaki ağrı durumudur. Seksüel kaygı cinsel ilişki sırasında ya da öncesinde duyulan aşırı kendini kötü hissetme duygusu olarak tanımlanmıştır ve otonomik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu ile ortaya çıktığı bildirilmiştir (1,2). KCFB'nun etyolojisinde psikolojik, fizyolojik ve iyatrojenik nedenler yer alır. Abdominal cerrahi, menopoza, sigara, spinal kord yaralanmaları ve bazı antipsikotik, antihipertansif, antidepresan ilaçlar fizyolojik ve iyatrojenik nedenleri oluşturur. Fizyolojik ve iyatrojenik faktörler vajinal ve klitoral hemodinamiği, lubrikasyonu, pelvik ve genital kas aktivitesini, pelvik organların inervasyonunu ve nörojenik uyarının organizasyonunu etkileyerek KCFB'na neden olmaktadır. Psikolojik nedenler arasında anksiyete, depresyon, negatif vücut algılaması, fiziksel ve/veya duygusal istismar vardır (3,4).

Aşırı aktif mesane (AAM); sıkışma hissi, sık idrara gitme, noktüri ve sıkışma inkontinansı ile karakterize mesanenin özellikle dolum fazında detrüsör kasında inhibisyon

kaybı gelişmesi sonucu oluşan hayat kalitesini ve konforunu önemli derecede etkileyen bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde aşırı aktif mesane prevalansı kadınlarda %16.9 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada yaşla beraber görülme sıklığının arttığı saptanmıştır (5,6). AAMS'lu olgularda yaşam kalitesi ölçütü parametrelerinin tamamında kötüleşme olmaktadır (7).

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve AAM'nin, KCFB'na nasıl yol açtığı net olarak bilinmemektedir. Mesanenin sinirsel kontrolünün ve seksüel fonksiyonun aynı nörolojik yolları kullanması ve cinsel ilişki sırasında mesanede aşırı asetilkolin salınımı teorileri üzerinde durulmaktadır. Kadınlarda CFB ve AAM yaklaşık olarak aynı dekatlarda (40-65 yaş) görülmektedir. Özellikle ilerleyen yaşla beraber postmenopozal dönemde östrojen miktarının azalması ile vajina, üretra ve trigon epitelinin atrofiye gittiği ve pelvik taban kaslarının zayıflamasına bağlı olarak AAM semptomlarının CFB'na neden olduğu düşünülmektedir (1,8). Aşırı aktif mesane sendromu, kadınların çalışma hayatlarını, seyahat konforlarını, uyuma düzenlerini, egzersiz yapmalarını, sosyalleşmelerini ve evlilik ilişkilerini negatif yönde etkilemektedir (9). Yoo ve arkadaşları 30 yaş üzeri 458 kadınla telefon ile görüşerek yaptıkları çalışmada AAM prevalansını %22.9 olarak saptamışlardır. AAM'si olan hastaların %19.9'u CFB tarif ederken, AAM'si olmayan hastalarda bu oran %3.5 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada AAMS olan hastalarda CFB'nun yanı sıra hayat kalitesinin düştüğü ve depresyon oranının da yüksek olduğu bildirilmiştir (9).

Kore'de internet üzerinden yapılan 20-50 yaş arasında 3372 kadının dahil edildiği çalışmada AAM'nin seksüel aktivite ve seksüel hayat kalitesi (QoL) üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Üriner inkontinans ve AAM oranı sırasıyla %21 ve %13 olarak saptanmıştır. Üriner inkontinansın ve AAM'nin, CFB gelişmesinde öngörü sağlayabileceği bildirilmiştir. Asemptomatik kadınlara göre QoL'de anlamlı oranda bir azalma saptanmış ve bunun AAM (4.8 kat) ile

ilişkisinin inkontinansa (3.9 kat) göre daha fazla olduğu rapor edilmiştir (10). AAM ve AÜSS olan olgularda, koitus sırasında mesane kontraksiyonlarının tetiklenebileceği ayrıca vajen ön duvarı ve mesane boynunun yer değiştirmesi ile üretral açının değişerek inkontinansa neden olabileceği düşünülmektedir. Orgazm sırasında üretral basıncın düşmesi cinsel ilişki sırasında inkontinans nedenlerinden birisidir. Koitus esnasında AAMS olanlarda idrar kaçırma korkusu, utanma, idrar kaçırma ve sıkışma hissi CFB'na neden olan temel etkenlerdir (10,11). Gordon ve arkadaşları seksüel aktivite sırasında %29 kadında üriner inkontinans tespit etmiş ve inkontinansın genç kadınlarda yaşlı kadınlara göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca AAM'si olan kadınlarda CFB'nun stres üriner inkontinansı (SÜİ) olanlara göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır (12). Cinsel ilişkinin ana parametrelerinden birisi orgazmdir. Sağlıklı cinsel ilişkide kadın orgazm oranları düşükken (%26), AAMS'si olanlarda bu oran daha da düşüktür. Salonia ve arkadaşları orgazm bozukluğu olanların %46'sında sıkışma inkontinansı tespit etmişlerdir. Bu nedenle kadınların orgazm olmadan cinsel aktiviteyi sonlandırdıkları bilinmektedir. İdrar inkontinansı olan ve AÜSS'lu kadınlarda CFB'nun toplum genelinden daha yüksek oranda görüldüğünü rapor etmişlerdir (13).

En geniş katılımlı (7741 kadın ve erkek) çalışmalardan birisi de Danimarka'da Hansen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmada AÜSS ve CFB arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Cinsel fonksiyon testlerinin analizi sonucunda, 40-65 yaş arası kadınlarda AÜSS'nin seksüel fonksiyonlar üzerinde ileri yaş, SÜİ, miks inkontinans, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (14). Başka bir çalışmada AÜSS olan kadınların, AÜSS olmayanlara göre cinsel ilişkide bulunmama oranının 3.7 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Aşırı aktif mesanesi olan kadınlarda cinsel fonksiyonun etkilendiği fakat koitusun AÜSS'nin ortaya çıkmasına neden olduğu yönündeki teorileri destekleyen bulgu elde edilmediği bildirilmiştir (15).

Oh ve arkadaşlarının çalışmasına 245 kadın dahil edilmiş ve SÜİ-AAM'nin CFB üzerine etkisi incelenmiş ve diğer çalışmalara paralel olarak AAM'si olan hastalarda CFB'nun, SÜİ'si olanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Sıkışma inkontinansı olan hastalar SÜİ olanlara göre idrar kaçırmaya daha hazırlıksız olmakta ve bu durumu hayatlarına adapte edememektedirler. Farklı bir bulgu olarak SÜİ'si olan kadın-

larda AAM'si olanlara göre cinsel ilişki sırasında daha fazla ağrı hissi ve idrar sızıntısı olduğu rapor edilmiştir (11). AAM ve SÜİ'in seksüel aktivite ve evlilik ilişkisi üzerine etkisini inceleyen çalışmada, olgular ürodinamik test sonrası normal, SÜİ ve AAM gruplarına ayrılmış ve seksüel ilişki için Derogatis Cinsel Fonksiyon Ölçeği (DSFI) ve evlilik ilişkisi için Çiftler Uyum Ölçeği (DAS) testleriyle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada gençlerde cinsel ilişki sırasında idrar kaçırma sıklığının daha fazla olduğu (60 yaş altı %29, 60 yaş üzeri %3) bildirilmiştir. AAM olan kadınlarda SÜİ olanlara ve normal gruba göre seksüel aktivite ve evlilik ilişkisinin daha kötü olduğu rapor edilmiştir. Seksüel fonksiyon skorlarında ki en fazla düşüş miks inkontinansı olan olgularda görülmüştür (16). Cinsel ilişki sırasında idrar kaçırma problemi olan kadınlarda antikolinerjik tedavi yarar sağlamaktadır. Tolterodinin, AAM ve CFB olan kadınlarda etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Orgazm sırasında idrar kaçırma şikayeti olan kadınlarda antikolinerjik tedavinin %60 oranında başarılı sonuç verdiği bildirilmiştir (17,18).

Bu çalışmaların aksine Patel ve arkadaşları AAM ve CFB olan 150 kadını dahil ettikleri çalışmalarında, bu iki hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik tespit etmemişlerdir. (3). Ülkemizde yapılan 40 AAMS ve 40 kontrol olgusunun dahil edildiği çalışmada seksüel fonksiyon, Female Sexual Function Index (FSFI) ile ölçülmüştür. Gruplar arasında sadece cinsel istekte azalmanın anlamlı olarak AAMS olanlarda daha düşük olduğu bulunmuştur (19).

Aşırı aktif mesane sendromu; kadınlarda cinsel sağlığı önemli derecede etkilemektedir. Özellikle cinsel istek, uyanılma, orgazm, cinsel haz, özgüven ve evlilik ilişkisi konusunda olumsuz etkileri görülmektedir. Bunun yanında, AAMS'lu kadınlarda hayat kalitesinin düşmesi, sosyal ilişkilerinin bozulması ve depresyon oranının artmasının en önemli sebeplerinden birisi CFB'dur. AAMS, CFB için bağımsız bir risk faktörü olarak görünmektedir. Cinsel aktivite, AAM semptomlarının tetiklenmesine neden olarak kadınlarda sıkışma hissi, idrar kaçırma ve ağrı problemlerine yol açar. AAMS, SÜİ'a göre kadınlarda daha şiddetli CFB'na neden olmaktadır. İki hastalık arasındaki patofizyolojik ilişki tam aydınlatılamamıştır ve bu konuda daha fazla klinik ve deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır. AAMS'na bağlı olarak CFB problemi yaşayan 5 kadından sadece birinin tedavi aldığı göz önünde bulundurulursa ürologların ve aile hekimlerinin hasta öyküsünde bu konu üzerinde daha fazla durması gerektiği anlaşılmaktadır.

Kaynaklar:

1. Lewis RW, Fugl-Meyer AR, Bosh R et al. Seksüel disfonksiyonun tanımı, sınıflaması ve epidemiyolojisi. *Seksüel Tıp, 2.Uluslararası Seksüel Disfonksiyon Toplantısı-Paris* (Ed. Lue, Basson, Rosen et al; Çev ed. Kadioğlu ve ark.), TAD yayını, 2006; 37-72.
2. Yaşar H, Özkan L, Tepeler A. Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluklarına güncel yaklaşım. *Klinik ve Deneyisel Araştırmalar Dergisi* 2010; 3: 235-240.
3. Patel AS, O'Leary ML, Stein RJ, Leng WW, Chancellor MB et al. The relationship between overactive bladder and sexual activity in women. *Int Braz J Urol* 2006; 32(1):77-87.
4. Aşçı R. Aşırı aktif mesane sendromlu kadınlarda cinsel işlev bozukluğu. *Androloji Bülteni Eylül* 2006; 26: 267-270.
5. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-78.
6. Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE, Kopp ZS, Kelleher CJ et al. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. *BJU Int* 2008; 101(11):1388-95.
7. Sut HK, Kaplan PB, Sut N, Tekbas S. The assessment of quality of life in female Turkish patients with overactive bladder. *Int J Nurs Pract* 2012;18(1):20-7.
8. Mauritsen L. Sex and urogynecological problems a survey. *Nordisk Sexologi* 1997; 15: 89-98.
9. Yoo ES, Kim BS, Kim DY, Oh SJ, Kim JC. The impact of overactive bladder on health-related quality of life, sexual life and psychological health in Korea. *Int Neurourol J* 2011; 15(3):143-51.
10. Kim YH, Seo JT, Yoon H. The effect of overactive bladder syndrome on the sexual quality of life in Korean young and middle aged women. *Int J Impot Res* 2005;17(2):158-63.
11. Oh SJ, Ku JH, Choo MS, Yun JM, Kim DY et al. Health-related quality of life and sexual function in women with stress urinary incontinence and overactive bladder. *Int J Urol* 2008; 15(1):62-7.
12. Gordon D, Groutz A, Sinai T et al. Sexual function in women attending a urogynecology clinic. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999; 10(5): 325-28.
13. Salonia A, Zanni G, Nappi RE et al. Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: results of a cross-sectional study. *Eur Urol* 2004; 45(5):642-48.
14. Hansen BL. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in both sexes. *Eur Urol* 2004; 46(2):229-34.
15. Moller LA, Lose G. Sexual activity and lower urinary tract symptoms. *Int Urogynecol J* 2005; 17: 18-21.
16. Yip SK, Chan A, Pang S et al. The impact of urodynamic stress incontinence and detrusor overactivity on marital relationship and sexual function. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1244-48.
17. Hajebrاهيمi S, Azaripour A, Sadeghi-Bazargani H. Tolterodine immediate release improves sexual function in women with overactive bladder. *J Sex Med* 2008; 5: 2880-2885.
18. 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.
19. Sen I, Onaran M, Tan MO, Acar C et al. Evaluation of Sexual Function in Women with Overactive Bladder Syndrome. *Urol Int* 2007; 78: 112-115.

Kadında cinsel fonksiyon değerlendirmesi

Arş. Gör. Dr. Dilek Bilgiç Çelik

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi / Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

Cinsellik insan hayatının ayrılmaz bir parçasıdır ve sağlıklı bir cinsel yaşam, sağlığın ve yaşam kalitesinin en önemli parametrelerinden birisidir. Kaliteli bir cinsel yaşam lüks değil haktır. Herhangi bir nedenle bu alanda meydana gelen bir disfonksiyon kadının cinsel yaşamını, evlilik ilişkisini ve yaşam kalitesini bozmaktadır. Günümüzde doğumdan beklenen yaşam süresinin artmasıyla birlikte kadınlar ileri yaşlara kadar cinsel aktif kalabilmektedir (1). Cinsel disfonksiyonda bireyin umduğu ve istediği cinsel ilişkiyi yaşayamaması söz konusudur. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu (KCFB) organik, psikolojik ve sosyal pek çok nedene bağlı oluşan kadının kendine olan güvenini, kişiler arası ilişkilerini, evlilik ilişkisini, psikolojisini ve yaşam kalitesini etkileyen çok boyutlu bir sağlık sorunudur (2,3). Kadın cinsel fonksiyon bozuklukları sınıflaması 2000 yılında yayınlanmış ancak 2003 yılında “İkinci Uluslar arası Kadın Cinsel Fonksiyon Bozuklukları Konsensus” toplantısında tekrar gözden geçirilerek yeniden düzenlenmiştir (4). Bugün Amerikan Psikiyatri Birliği (APA), KCFB sınıflamasını tekrar gözden geçirerek yeniden düzenleme yapmaya başlamış ve bir taslak oluşturulmuştur. DSM-5’in 2010 yılı Ekim ayında yayımlanan taslağında cinsel işlev bozuklukları alanında ciddi değişiklikler yapıldığı dikkat çekmektedir (5).

Kadında Cinsel Fonksiyon Bozukluğu Prevalansı

Cinsel aktivite ve cinsel problem sıklığı dünyanın çeşitli bölgelerinde, ülkelerinde ve kültürlerinde farklılık gösterir. Yapılan araştırmalar, kadınların %30-%60’ının yaşamları boyunca en az bir cinsel işlev bozukluğu yaşadığını göstermektedir. Cinsel istek bozukluğu ve uyarılma bozuklukları en sık görülen cinsel işlev bozukluklarıdır. Her 3 kadından 1’inde cinsel istek ve uyarılma bozukluğu görülebilmektedir (6). 29 ülkede 40- 80 yaşlarında 13.882 kadınla yapılan çalışmaya göre kadınların

%27’sinde cinselliğe olan ilgide azalma, %21’inde orgazm bozuklukları, %17’sinde lubrikasyon problemleri ve %10’unda disparoni saptanmıştır (7). Ülkemizde de kadınların %15,7’sinde mutlaka bir cinsel problem mevcuttur (8). Literatürde KCFB ile ilgili yapılan birçok prevalans çalışmasına göre; cinsel istek bozuklukları %16-%75 arasında, uyarılma bozukluğu %12-%64 arasında, orgazm problemleri %16-%48 arasında ve disparoni %7-%68 oranında değişmektedir (7,9,10,11,12). Özellikle cinselliğin yasaklandığı, formal bir cinsel eğitimin olmadığı, cinselliğin tabu olarak algılandığı, bekaretin önemsendiği toplumlarda kadınlarda vajinismus ve cinsel istek bozuklukları, erkeklerde ise cinsel istek ve boşalma bozuklukları daha sıklıkla görülebilmektedir (13). KCFB’ unun yaygın görülmesine rağmen çalışmalar cinsel sorunların çözümü için kadınların yardım arama davranışı konusunda çekingen davrandığını, az ya da hiç yardım arama davranışı göstermediklerini ortaya koymuştur (14-17). Yardım arama nedenleri arasında sağlık profesyonelinin önyargıları, sağlık profesyonelinin bilgi eksikliği, sağlık profesyonelinin yanlış beklenti ve inançları, başvuran kişi ya da çiftin bağlı olduğu kültür, din, etnik köken ya da alt kültüre bağlı olarak geliştirdiği tutum ve inançlar, terminoloji ile ilgili sorunlar, nereye başvurulacağının bilinmemesi, utanma, sorunların yaşla birlikte normal olduğu inancı, sorunları tıbbi bir sorun olarak görmeme sayılabilir (14-17). Cinsel disfonksiyon, fizyolojik, biyolojik, psikolojik, sosyal ve kültürel bileşenleri olan çok yönlü bir sağlık sorunu olduğuna göre, değerlendirilmesinde çok boyutlu bir yaklaşım gerektirmektedir (18). Rutin sağlık tanılmasının bir parçası olması gereken cinsel fonksiyon değerlendirmesi, cinsel fonksiyon bozukluklarının tanılanması, var olan fonksiyon bozukluğunun etiyolojik nedenlerinin belirlenmesi, disfonksiyonun boyutunun saptanması ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından son derece önemlidir (19).

Kadında Cinsel Fonksiyon Değerlendirmesi

Cinsel fonksiyonun değerlendirilmesi, birey/çiftin herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurusunda, herhangi bir nedenle sağlık kuruluşuna başvurulduğunda, cinsel yakınmalarla başvuru sırasında ya da cinsel sağlığın korunması ve geliştirilmesi amacıyla yapılabilir. Cinsel fonksiyonun değerlendirilmesi tıbbi ve cinsel öyküyü, cinsel sorgulama formlarının uygulanmasını, fizik muayeneyi, laboratuvar testlerini ve özel testleri içermektedir (20).

1- Cinsel ve Tıbbi Öykü Alma

Cinsel fonksiyonun değerlendirilmesinde ilk adım ayrıntılı ve sistematik bir cinsel ve tıbbi öykünün alınmasıdır. Cinsel ve tıbbi öykü almak, problemin tanımlanması, olası risk faktörlerinin ve etiyolojik faktörlerin ortaya çıkarılması, kadının cinsel fonksiyonunu etkileyebilen tecavüz gibi durumların açığa çıkması ve tedavinin belirlenebilmesi olanağı sağlar. Ayrıca görüşme sırasındaki danışmanlık/bilgilendirme ile birçok soru-nun çözümü de sağlanabilir.

Görüşmede cinsel öykü alırken ilk olarak bireyin/çiftin gerçekten bir cinsel işlev bozukluğuna sahip olup olmadığı belirlenmeye çalışılır. Her cinsel yakınmayla başvuran kişide sorun cinsel işlev bozukluğu düzeyinde olmayabilir. Bazen bu başvurular genellikle cinsellikle ilgili yanlış inançlardan, gerçekçi olmayan beklentilerden, cinsel eğitimsizlikten ya da deneyimsizlikten kaynaklanabilmektedir. Bu tür olgularda, bir ya da birkaç görüşmeyle verilebilecek cinsel eğitim ile sorun kısa sürede çözülebilir (21,22). İyi bir öykü sağlık personelinin kadını/çifti tanımasına yardımcı olur, gereksiz incelemelerle zaman ve para kaybını önler. Detaylı bir öykü hastanın daha önceki cinsel deneyimlerini, geçirdiği ameliyatları, var olan hastalıklarını, kullandığı ilaçları, disfonksiyona neden olabilecek risk faktörlerini, toplumsal değer yargılarını, cinsiyete özgü rol ve beklentilerini ve cinsel inançlarını içermelidir (23). Yapılan görüşmede ortada bir cinsel işlev bozukluğu olduğu sonucuna varılırsa sonraki adım, tanının ne olduğu sorusunun yanıtlanmasıdır. Bu ise ancak, sorunun cinsel işlevin öncelikli olarak hangi aşamasından etkilendiğinin saptanmasıyla yapılabilir. Görüşmede belirlenen sorunun ortaya çıkmasına katkıda bulunan faktörler araştırılır ve mutlaka saptanan cinsel işlev bozukluğunun organik mi, yoksa psikolojik kökenli mi olduğu? Ya da ikisinin karışımı bir etiyolojiye mi sahip olduğu belirlenir (22).

Görüşmede en önemli ayırıcı tanıya götüren sorular cevaplanmalıdır. Bu sorular: Problem tam olarak nasıl tanımlanıyor? Problem cinsel yanıtın hangi aşamasında meydana geliyor ve kişiler tam olarak bunu nasıl tanımlıyor? (22,24). Kişiler için en önemli şikâyetler neler? (24). Problem ilk geliştiğinde nasıldı? Cinsel işlev bozukluğuna yol açabilecek önemli bir tıbbi fiziksel ve psikolojik / psikiyatrik hastalık var mı? Herhangi bir madde veya ilaç kullanımı var mı? (Antihipertansifler, antidepressanlar, alkol, kokain vb). Tedavi hakkında ki istekler, beklentiler neler? Belirtilen bu sorulara ek olarak menarj yaşı, akıntı şikâyetleri, kullanılan kontraseptif yöntem ve memnuniyeti, obstetrik özellikleri (gebelik, doğum, düşük, yaşayan çocuk sayısı), mastürbasyon davranışı performansı ile ilgili düşünceleri, cinsellik konusundaki isteklerinin partneri ile uyumu, yanlış inanışları ve bilgileri, menopoz durumu öğrenilmelidir (25,26,27).

2- Cinsel sorgulama formlarının uygulanması

Cinsellik soru formları kadın ve erkek cinsel disfonksiyonlarının tanı ve tedavisinde tamamlayıcı bir rol oynar. Bu tür soru formları özellikle, disfonksiyonlu kişilerin belirlenmesinde, disfonksiyon şiddetini, tedavi sonrası memnuniyeti ya da ilerlemeyi, disfonksiyonun kişilerin yaşam kalitesi üzerine olan etkisini ve disfonksiyonun partner/eşin yaşam kalitesi üzerine olan etkisini değerlendirmede kullanılır. 2002 yılında Daker-White tarafından yayınlanan bir sistematik incelemede kadın ve erkekler için 25 cinsel fonksiyon soru formundan bahsedilmektedir ancak bu soru formlarından sadece 14 tanesini geçerli ve güvenilir olarak kadın ve erkeklerde kullanılabilir olduğunu tanımlamıştır (28). Literatür incelendiğinde KCFB'unda en yaygın kullanılan cinsel fonksiyon değerlendirme soru formları;

Brief Index of Sexual Function for Women (BISF-W):

Kadının cinsel fonksiyonunu ve memnuniyetini 7 boyutta değerlendiren (cinsel istek/düşünce, uyanılma, cinsel ilişki sıklığı, ilişkiyi kabul/başlatma, doyum/orgazm, ilişki memnuniyeti/partnerle uyum, ve cinsel fonksiyonu etkileyen cinsel problemler) 22 maddelik çok yönlü bir soru formudur.

The Change in Sexual Functioning Quetonnaire (CSFQ): Kadınlar için 35, erkekler için ise 36 sorudan oluşmuş, hastalığa ve ilaç kullanımına bağlı görülen cinsel fonksiyon değişikliklerini 5 alt boyutta (cinsel haz, cinsel

istek, istek sıklığı, uyarılma, orgazm) ele alan bir formdur (28,29).

The Derogatis Interview for Sexual Functioning (DISF): Kadın ve erkeklerde cinsel fonksiyonu değerlendiren 25 maddelik bir soru formudur. 5 alt boyuttan (cinsel algı ve fantezi, cinsel davranış ve deneyim, orgazm, cinsel istek ve ilişki ve uyarılma) oluşmaktadır.

Female Sexual Function Index (FSFI): 19 sorudan oluşan anket cinsel fonksiyonu 6 boyutta (cinsel istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, doyum, ağrı) irdeler.

The Golombok- Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRIS): 28 erkek, 28 kadınlar için oluşturulmuş 56 maddelik formdur. Hem cinsel ilişkinin kalitesini hem de her bir partnerin ilişkideki cinsel fonksiyon düzeyini değerlendirmek için geliştirilmiştir. 12 alt boyutta cinsel fonksiyonu değerlendirir 5 alt boyutu (anorgazmia, vaginismus, ilişkiden kaçınma, duygusallıktan uzak olmak, doyumsuzluk) kadını, 5 alt boyutu erkeği, 2 alt boyutu (cinsel ilişki sıklığı, iletişimsizlik) ise kadın ve erkeği içeren ortak alt boyutu içerir (20,24,28,29)

Sexual Function Questionnaire (SFQ): Cinsel uyarılma bozukluğu olan kadınların tedavisinde sildenafilin etkisini araştıran klinik çalışmalar için geliştirilmiş 31 maddelik soru formudur. 7 alt (cinsel istek, uyarılma, lubrikasyon, cinsel doyum, orgazm, ağrı, replesman tedavisinde veya diğer uygulamalarda partner memnuniyeti) boyutta cinsel fonksiyonu değerlendirir (20,24).

Günlük tutma ya da cinsel olay kayıtları: Cinsel disfonksiyonun klinik uygulamalarında kullanılan diğer bir araçta günlük tutma ya da cinsel olay kayıtlarıdır. Günlükler temelde günlük cinsel aktiviteyi kayıt etmeyi gerektirirken, cinsel olay kayıtları sadece cinsel aktivitenin yaşandığı günde tamamlanır. Günlük tutmak ya da olay kaydı tutmak potansiyel olarak kadınların, çiftlerin, ilişkiye girme sıklığı, cinsel ilişki ve diğer cinsel olayları gerçekleştirme-deki başarı oranları hakkında bilgi sağlar. Bu yolla olan kayıtlar evde tamamlandığı için çiftlerin hata yapma ya da doğru kayıt tutmaması, eksik tutması gibi durumların gelişme olasılığı yüksektir (24).

3- Fizik muayene

Kadında cinsel fonksiyon bozukluğu bazen fiziksel nedenlerden dolayı da kaynaklanabilmektedir. Bu nedenle doğru bir fizik muayene ilk değerlendirmenin bir parçası

olarak önemlidir. Fizik muayene bireylere cinsellik hakkında eğitim yapmak için de iyi bir fırsat olabilir. Detaylı bir vasküler ve nörolojik muayeneye ek olarak dikkatli ve sistematik biçimde vajinal ve pelvik muayene yapılması ve değerlendirilmesi tıbbi/cinsel öyküyü tasdikler nitelikte olabilir. Örneğin fizik muayene sırasında vestibüler adenitlere ya da nöropatlere rastlanabilir. Fizik muayene yapma ve değerlendirme bireylere aynı zamanda cinsellik hakkında bilgi vermek içinde iyi bir fırsat olabilir (20,21,24,30). Fizik muayenede klitoris, vajinal lubrikasyon, vajinal relaksasyon, vajinal akıntı, genital lezyonlar, yara, şişlik, adenit, pelvik taban kasları, sistosel, rektosel, hijyen, servikal ektropion (postkoital kanama?) durumları değerlendirilmelidir (31).

4- Laboratuvar testleri

Detaylı değerlendirmenin bir parçası olarak laboratuvar tetkikleri de yapılmalı, kadınların glukoz, kreatin, kolesterol, trigliserid seviyeleri ölçülmeli ve geniş hormon profili değerlendirilmelidir (20,21,31).

5- Özellik gerektiren tanılayıcı testler

Bazı özel tanılama testleri kadın cinsel disfonksiyonunu daha iyi tanılamak ve patofizyolojik mekanizmanın (vasküler, hormonal, ve nörolojik komponentleri) daha iyi anlaşılması açısından kullanılmaktadır. Bu testler:

Genital kan akımı ölçümü (klitoris ve vajinanın kan akımı) vasküler değerlendirme: Yapılan çalışmalar kadının cinsel cevabının genital kan akışındaki artmayla karakterize olduğunu göstermiştir. En sık kullanılan iki değerlendirme yöntemi Doppler Ultrasonografi ve Vajinal Fotopletismografi genital alandaki vasküler değişimleri ölçmeyi amaçlayan metotlardır. Klitoral ve vajinal kan akışındaki değişimleri ölçen bu testler genellikle cinsel uyarım öncesi ve sonrası uygulanmaktadır.

Vajinal pH ölçümü: Vajinal pH ölçümü, kadın cinsel fonksiyon döngüsünde uyarılma fazına ait kayganlaşmanın dolaylı olarak değerlendirilmesi amacıyla uygulanması kolay bir tanı yöntemidir. Hormonal veya vajinal sekresyon azalmasında pH yüksek bulunabilir. Dolayısıyla vajinal enfeksiyon ve hormonal denge bozukluklarından etkilenir (20,31,32).

Vajinal komplians ölçümü: Vajinal düz kas gevşeme-

si, vajinal komplians ölçümü yapılarak değerlendirilebilir. Vajinal komplians ölçümü (intravajinal çap/basınç ilişkisi), özel bir komplians ölçüm balonu kullanılarak yapılmaktadır. Cinsel uyarı ile vajinal çapın artması ve intra vajinal basıncın düşmesi beklenmektedir.

Genital duyarlılık testi-biothesiometri testi: Genital duyarlılık testleri biyotesiometri ile yapılır. Genital (klitoris, labiumlar, vajina) ve ekstragenital bölgelerin (meme areolası, kulak memesi) bir biyotesiometri cihazı kullanılarak vibrasyon ısı ve basınç gibi derin duyu duyarlılıkları ölçülür (19,20,21,31,32).

Vajinal lubrikasyon, vajinal komplians (volüm/basınç değişimi), genital duyu hissi, vajinal pH ve seksüel uyarı ile artan kan akımına sekonder olarak vajinal ısı değişikliğini gösteren Vajinal Termal Klirens ölçümleri de tanıda kullanılan diğer bir yöntemdir. Özellikle nörolojik patolojilerin saptanmasında beyin ve medulla spinalis bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans incelemeleri de (MRI) yapılabilir. Fonksiyonel MRI ve PET (positron emission tomography) çalışmaları günümüzde daha çok araştırma amaçlı kullanılan inceleme yöntemleridir. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu tanısında nörofizyolojik değerlendirme yöntemlerinden de faydalanılabilir. Pelvik taban kasları ve sfinkter elektromyografisi ile pelvik taban kaslarını etkileyen patolojiler değerlendirilir. Elektromyografik inceleme ile kas patolojisi yanı sıra kasları innerve eden periferik sinirler ve bu sinirlerin nükleuslarının bulunduğu sakral spinal merkezlerin hasarı konusunda da bilgi sahibi olunur (32). Kadın cinsel fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan tanı yöntemleri Tablo 1’de gösterilmiştir (32).

Cinsel Fonksiyon Değerlendirmesinde Hemşirenin Rolü

Cinsel öykü almada ve diğer uygulamalarda hemşirenin rolü oldukça önemlidir. Kadınların bulunduğu ortamda, kadınlardan cinsel öyküyü almak için bu konuda yetişmiş bir uzman hemşire yer almalıdır. Hemşire hekimin bulunduğu ortamda kadınla/çiftle konuşup, ilk öyküyü almalı, gerekli formları doldurmalı ve daha sonra öyküye göre fizik muayene ve gerekirse tanımlayıcı testler uygulanmalıdır (25).

Cinsel öykü alınırken; rahat bir ortam sağlanmalı, mahremiyet korunmalı, başvuran çiftlerin/bireylerin kendilerini rahatça ifade edebilmeleri ve güvende hissetmeleri için gereken olanaklar sağlanmalıdır. Mümkün olduğunca cin-

sel partnerde görüşmeye dahil edilmeli, çiftlere/bireylere karşı açık olunmalı, soruların ne amaçla sorulduğu açıklanmalıdır.

Anlaşılır bir dil kullanılmalı, Açık uçlu sorular sorulmalı, Etkin dinleme yöntemleri kullanılmalıdır (33). Hemşireler bireye özgü cinselliği tanımlayabilmeli, cinsel konularda rahat olmalı, iyi bir dinleyici olmalı, yargılayıcı bir tutum içinde olmamalı, danışmanlık yapabilme becerisi gelişmiş olmalı, kadınlarla cinsel konularda konuşurken iletişim yeteneklerini geliştirmeli, cinsellik konusunda kendini rahat hissetmeli, cinsellik ve cinsel fonksiyon konusunda bilgi sahibi olmalı, cinsellik konusunda kendinin ve kadınların inanç, değer ve tutumlarının farkına varmalıdır (34). Cinsel danışmanlık ve rehberlikte en güç kısım görüşmenin başlatılmasıdır. Sağlık profesyonellerinin cinselliği tartışmak için kullandıkları modellerin uygulanması görüşmenin başlatılmasına yardımcı olmaktadır. Bu modeller;

Tablo 1: Kadın Cinsel Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Genital Kan Akımı

Vajinal Fotopletismografi
Klirens Teknikleri
Vajinal ve Labial Termistörler
Termografi
Vajinal ve Labial Fotopletismografi
Doppler Ultrasonografi
Laser-Doppler Perfüzyon Görüntüleme
Dinamik Kontrast ve Non-kontrast MRI
Laser Oximetry
Klitoral İntrakavernoza Basınç
Pudental arteriyogram

Volüm, Basınç ve Komplians

Basınç / Komplians Balonları
Radiotelemetry Cihazlar
Basınç Kateterleri

Lubrikasyon

pH Ölçümü
Filtre Kağıtları
Tamponlar

Müsküler

Pelvik Taban Elektromiyogram
Electrovaginogram
Klitoral Elektromiyografi

Koital Görüntüleme Yöntemleri

Ultrason
MRI

- Hastalarının sorunlarına yararlı bir cinsel danışma ve tedavi modeli olan P-LI-SS-IT modeli (35).
- Problemin cinsel yanıtın hangi aşamasında meydana

geldiğini belirlemek için kullanılabilen ALARM cinsel yanıt modeli (36).

- Cinselliği konuşmada hastalar ve sağlık profesyonelleri arasında iletişimi kolaylaştıran diğer bir model BETTER modeli (37).
- Geçmişteki, şuandaki ve güncel cinselliği sorgulamada, cinsel istek ve amaçları belirlemede kullanılan SCHOVER modeli (38).

Kadınların cinsel fonksiyon değişikliklerini veya cinsel

fonksiyon bozukluklarını ele alan hemşirelik müdahaleleri kadının bilinç seviyesini artıracak, konuya ilişkin durum veya endişelerinin açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olacak gerekli bilgiyi sağlamasına yardımcı olacaktır (34). İletişimi başlatmada ve sürdürmede uygun modellerin kullanılması kadınların/çiftlerin sorunlarının tanımlanmasına katkı sağlayacak ve tanımlanan sorunlar ile ilgili eğitim planlanması ve uygulanması, gerektiğinde kadınların/çiftlerin danışmanlık hizmetlerine yönlendirilmesi cinsel sağlığın sürdürülmesine katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar:

1. Espuña Pons, M. Sexual helth in women with pelvic flor disorders: Measuring the sexual activity and function with questionnaires-a summary.; *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2009; 20(1):65-71.
2. Abu Ali RM, Al Hajeri RM, Khader YS, Ajlouni KM. Factors associated with sexual dysfunction in Jordanian women and their sexual attitudes.; *Annals of Saudi Medicine*. 2009; 29(4):270-274.
3. Kingsberg S, Althof SE. Evaluation and treatment of female sexual disorders.; *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2009;20(1): 33-43.
4. ISSWSH - International Society for the study of women's sexual health/Annual Meeting Proceedings. 16-19 October 2003. Amsterdam, Hollanda.
5. İncesu C. DSM-5 ve cinsel işlev bozuklukları.; *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2011;48 Özel Sayı 1:1-6.
6. Oksuz E, Malhan S. Prevalence and risk factors for female sexual dysfunction in Turkish women.; *Journal of Urology*. 2006;175(2):654-658.
7. Laumann EO, Nicolosi A, Glaspe DB, Paik A, Gingell C, Moreira E ve ark. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors.; *International Journal of Impotence Research*. 2005; 17(1):39-57.
8. Oniz A, Keskinoglu P, Bezircioglu I. The prevalence and causes of sexual problems among premenopausal Turkish women.; *The Journal. Sexual Medicine*. 2007;4(6):1575-1581.
9. Hayes RD, Dennerstein L. The impact of aging on sexual based studies.; *The Journal of Sexual Medicine*. 2005;2(3):317-330.
10. Graziottin A. Prevalence and evaluation of sexual health problems-HSDD in Europe.; *The Journal of Sexual Medicine*. (2007); 4(3):211- 219.
11. Hayes RD, Dennerstein L, Bennett CM, Fairley CK. What is the "true" prevalence of female sexual dysfunctions and does the way we assess these conditions have an impact?; *The Journal of Sexual Medicine*. 2008;5(4): 777-787.
12. Domoney C. Sexual function in women: What is normal?; *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2009; 20(1):9-17.
13. Cinsel Yaşam ve Sorunları. Cinsel Eğitim Tedavi ve Araştırma Derneği. http://cetaad.org.tr/CetaadData/Book/5/2692011151611_bilgilendirme_dosyasi_1.pdf Erişim 12-12-2011.
14. Vahdaninia M, Montazeri A, Goshgasebi A. Help-seeking behaviors for female sexual dysfunction: a cross sectional study from Iran. *BMC Womens Health*. 2009 Feb; 27;9(3):1-7.
15. Humphery S, Nazareth I. GPs' views on their management of sexual dysfunction.; *Fam Pract*. 2001;18:516-518.
16. Moreira ED, Glasser DB, Nicolosi A, Duarte FG, Gingell C. Sexual problems and help-seeking behaviour in adults in the United Kingdom and continental Europe.; *BJU Int*. 2008; 101(8):1005-11.
17. Buvat J, Glasser D, Neves RC, Duarte FG, Gingell C, Moreira ED. Sexual problems and associated help-seeking behavior patterns: results of a population-based survey in France.; *Int J Urol*. 2009;16(7):632-8.
18. İncesu C. Cinsel işlevler ve cinsel işlev bozuklukları.; *Klinik Psikiyatri*. 2004;3: 3-13.
19. Hakim SL. Female Sexual Dysfunction:Current Management. Ghontem G at all (Ed). *Practical Guide to Female Pelvic Medicine*. London, 2006; 205-215.
20. Alıcı B. (2004). Değerlendirme ve Tanı: Kadın Seksüel Fonksiyonu ve Disfonksiyonu. Kadioğlu ve ark (Ed). *Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı*. İstanbul, GSF Reklam ve İletişim Hizmetleri Ltd.Sti, 2004; 631-633.
21. Salonia A, Munarriz RM, Naspro R, Nappi RE, Briganti A, Chionna R ve ark. Women's sexual dysfunction: a pathophysiological review.; *BJU Int*. 2004; 93(8):1156-64.
22. İncesu C. Cinsel işlev bozukluklarında ilk basamak değerlendirme ve ayırıcı tanı.; *Psikiyatri Dünyası*. 1999; 2:39-48.
23. Yılmaz H. Anamnez alma ve cinsel fonksiyon değerlendirme formları. 8. Ulusal İç Hastalıkları Kongre Kitabı/Antalya Eylül 2006;290-292.
24. Küçük L. Cinsel disfonksiyonda psikiyatrik değerlendirme. 2. Ulusal arası-9.Ulusal Hemşirelik Kongresi, Kadın Erkek Cinsel Sağlık Kursu Kitabı, Androloji Derneği İşbirliği. İstanbul, 2003;124-131.
25. Albaugh JA, Kellogg-Spadt S. Sexuality and sexual health: the nurse'srole and initial approach to patient. *Urologic Nursing*, 2003; 23(3): 227-228.
26. Poroy A. Cinsellik El Kaitabı. 1.Basım, İstanbul, Alfa Yayınları, 2006.
27. Soylu A. Norojenik Değerlendirme-Erektile Disfonksiyonun Değerlendirilmesi. Kadioğlu ve ark(Ed). *Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı*. İstanbul, GSF Reklam ve İletişim Hizmetleri Ltd.Sti; 2004; 174-181.
28. Daker-White G. Reliable and valid self-report outcome measures in sexual (dys)function: a systematic review.; *Archives of Sexual Behaviour*. 2002;31(2): 197-209.
29. Cindy MM, Derogatis LR. Validadion instruments assessing female sexual function.; *Journal of Sex and Marital Therapy*. 2002;28:155-194.
30. Potter PA, Pery AG. *Fundamentals of nursing*. Third Edition, United States of America, Mosb Year Book; 1993; 960-995.
31. Armağan A, Ergün O. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu tanı ve tedavisinde yenilikler.; *Androloji Bülteni*. 2011 Mart; 44:82-87.
32. Woodard TL, Diamond MP. Physiologic measures of sexual function in women: a review.; *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):19-34.
33. Açıköğüz F. Cinsel sağlığa yönelik hemşirelik yaklaşım modelleri.; *Androloji Bülteni*. 2011; Aralık 47:305-307.
34. Karakoyunlu FB, Öncel S. Cinsel fonksiyon bozukluklarında kadına ait hemşirelik bakım süreci örneği.; *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2009;12(3): 82-92.
35. Taylor B, Davis S. Using the extendent PLISSIT model to address sexual healthcare needs.; *Nursing Standard*. 2006 Nov; 21(11):35-40.
36. Shell JA. Evidence-based practice for symptom management in adults with cancer: Sexual dysfunction.; *Oncology Nursing Forum*. 2002; 29(1):53-69.
37. Katz A. Sexually speaking. Do ask, do tell Why do so many nurses avoid the topic of sexuality?; *Am J Nurs*. 2005;105(7):66-68.
38. Krebs L. What should I say talking with patients about sexuality issues.; *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2006 Jun; 10(3):313-315.

Bir insan hakkı ihlali: Kadın sünneti

Arş. Gör. MSc. Halime Esra Kal, Doç. Dr. Nevin Hotun Şahin

İstanbul Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

18-20 Mayıs 2012 tarihleri arasında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Cem'i Demiroğlu Oditoryumunda "III. Kadın Hekimlik ve Kadın Sağlığı Kongresi"nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Giriş

Kadın sünneti, geçmişten günümüze kadar özellikle Afrika, Asya ve Orta Doğu ülkelerinde dini, kültürel ve sosyal nedenlerle yaygın olarak uygulanmaktadır. Kadın sünnetine bağlı birçok kadının sağlığı riske atılmakta ve birçok olumsuz sağlık sonuçları ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda kadın sünneti kadına yönelik bir şiddettir ve insan hakkı ihlali olarak değerlendirilmelidir (1,2,3). Bu derleme, kadın sünnetinin dünyadaki durumu, kadın sağlığı üzerine olumsuz etkileri, çözüm yolları ve alınacak önlemleri literatur kapsamında incelemek amacıyla yapılmıştır.

Kadın Sünnetinin Tanımı ve Tipleri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kadın sünneti (genital mutilasyon); "tıbbi bir neden olmaksızın kadın dış genital organlarının bir kısmı veya tamamının çıkarılması ya da dış genital organlara zarar verilmesi" olarak tanımlanmaktadır. Dört tipte yapılan kadın sünneti genellikle klitoris ve labiaların çıkarılması şeklinde uygulanmaktadır. Birinci tip uygulama kliteridektomi olarak adlandırılan, klitorisin bir kısmının ya da tamamının çıkarılması işlemidir. İkinci tip uygulama eksizyon olarak adlandırılan, klitoris ve labium minörlerin bir kısmının ya da tamamının çıkarılması işlemidir. Bazen ikinci tip uygulamada, labium majörlerin kısmi ya da tamamen kesilerek çıkarılması söz konusu olabilmektedir. Üçüncü tip uygulama infibulasyon olarak adlandırılan, labium minor ve majörlerin kesilip, tek bir doku halinde vajinal ve üretral açıklığın üzerini de örtecek şekilde suturla birleştirilmesi ve böylelikle vajinal açıklığın daraltılarak menstrual kanamanın ve idrarın atılması için tek bir açıklığın oluşturulması işlemidir. İnfibulasyon işlemi sırasına klitoris çıkarılmakta ya da yerinde bırakılmaktadır.

Dördüncü tip kadın sünnetinde ise genital organı delme, koter ile yakma, kazıma, piercing uygulama gibi işlemler yer almaktadır (1,2).

Kadın Sünnetinin Dünyadaki Durumu

Kadın sünneti Afrika'da yaklaşık 28 ülke (Benin, Burkina Faso, Kamerun, Merkez Afrika Cumhuriyeti, Çat, Fildişi Sahili, Cibuti Cumhuriyeti, Mısır, Etiyopya, Gambia, Gana, Eritre, Gine, Gine-Bissau Cumhuriyeti, Kenya, Liberya, Mali, Moritanya, Nijer, Nijerya, Senegal, Sierra Leon, Somali, Sudan, Togo, Uganda, Tanzanya, Yemen), Asya ve Orta Doğu'da (Hindistan, Endonezya, Irak, İsrail, Malezya, Tayland, Birleşik Arap Emirlikleri) bazı azınlık gruplarda köklü bir gelenek olarak yaygın olarak uygulanmaktadır. Kadın sünnetinin ayrıca Avrupa, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Avusturalya'da göçmenler arasında da yaygın olarak uygulandığı bildirilmektedir. Dünya çapında her yıl yaklaşık 130-140 milyon genç kadın (15-19 yaş arası) sünnet edilmekte ve yaklaşık 3 milyon kadın bu riskle karşı karşıya kalmaktadır. Dünyada kadın sünneti prevalansının %0.6 ile %98 arasında olduğu bildirilmektedir. Afrika'da 10 yaş ve üstündeki yaklaşık 91.5 milyon genç kadının sünnet edildiği tahmin edilmektedir. Afrika'da sünnet olan genç kadınlardan 12.4 milyonun 10-14 yaş arasında olduğu bildirilmektedir. Bazen sünnet olma yaşının 15'in altına düştüğü hatta bebeklik döneminde bile sünnet yapıldığı bildirilmektedir (3,4). Kuzey Nijerya ve Kano'da yapılan bir araştırmada yaş ortalaması 8±7,3 gün olan 26 bebekten %13'ünün sünnet edildiği, sünnet edilen bebeklerin %96,2'sine birinci tip kadın sünneti uygulaması yapıldığı saptanmıştır. Bazı toplumlarda ve bazı durumlarda çocukken sünnet olmamış kadınların gebelik sırasında ve doğumdan sonra, evlenmek üzereyken ya da evlendikten sonra sünnet edildiği saptanmıştır (5).

Kadın Sünnetinin Nedenleri ve Kadın Sünneti Uygulayıcıları

Kadın sünneti dini, kültürel ve sosyal nedenlerle yapılmaktadır. Kadının bedenindeki söz hakkını elinden alan ve birçok sağlık sorunu yaşamasına yol açan kadın sünneti, kadın cinselliğinin kontrol edilmesi ve evlenene kadar beka-retin korunması gerekçesiyle yapılmaktadır. Kadın sünneti-nin yapıldığı kültürlerde, erkek sünnetsiz kadınla evlenme-mektedir. Kadın sünneti ebe, hemşire, doktor ya da “dukun” denilen doğaüstü güçleri ile şifa verdikleri inanılan yerel iyi-leştiriciler tarafından yapılmaktadır (6,7). Etiyopya’nın Kersa bölgesinde 15-49 yaş arasındaki kadınlarda yapılan toplum temelli araştırmanın sonucunda; kadınların %38,5’inin sün-net olduğu, %76,1’inde sünnetin yerel uygulayıcılar tarafın-dan yapıldığı ve bu kadınların %60,3’ünde sünnetin cinsel-liği baskılamak için yapıldığı saptanmıştır (3). Kadın sünne-tinde değişen bir yaklaşım olarak, kadın sünnetinin %18’inden fazlasının sağlık kuruluşunda yapıldığı ve ailele-rin kız çocuklarını sünnet ettirmek için sağlık sunucularına başvurularının arttığı bildirilmektedir (7).

Kadın Sünnetinin Yol Açtığı Olumsuz Sağlık Sonuçları

Kadın sünneti sonucunda kısa dönemde kanama, enfeksiyon ve tetanoz, uzun dönemde ise; tekrarlayan mesane ve idrar yolu enfeksiyonları (2,3), kistler, infertili-te, doğum komplikasyonlarında ve bebek ölüm riskinde artış, eğer vajinal girişin daraltıldığı üçüncü tip kadın sün-

neti yapılmışsa doğumdan sonra doku fazla hasar gördüğü için uzun süren cerrahi operasyonlar, fistül, skar dokuları-nın kanaması ve cinsel sorunlar yaşanmaktadır (4,8,9).

Uluslar Arası Düzeyde Kadın Sünneti ile Mücadele

DSÖ ve birçok uluslar arası kuruluş kadın sünnetini insan hakları ihlali olarak nitelendirmektedir. Kadınlara Karşı Her Türlü Ayrımcılığın Önlenmesi Komitesi, Çocuk Hakları Komitesi ve İnsan Hakları Komitesi kadın sünnetini kınayan ve bu uygulamanın suç olarak değerlendirilmesini öngören tavsiyelerde bulunmuştur. 1997 yılında DSÖ, UNICEF (Birleşmiş Milletler Çocuk Fonu) ve UNFPA (Birleşmiş Milletler Nüfus Fonu) işbirliği ile kadın sünnetine karşı ilk ortak bir bildiri yayımlanmıştır. Daha sonra yapılan araş-tırmalar doğrultusunda her yıl yeni bildiriler ve eylem planları oluşturulmuştur (10,11).

Sonuç

Kadın sünneti, kadınların beden ve ruh sağlığını olum-suz olarak etkileyen, kadının sosyal statüsünü zedeleyen, onur kırıcı, insan haklarını hiçe sayan bir uygulamadır. Kadın sünneti bir insan hakkı ihlali olduğu için yalnızca kadın sünnetinin uygulandığı bölgelerde önlem almaya yönelik politikaları kapsamamalı, dünya çapında kadın-ları bilinçlendiren bir kamuoyu oluşturulmalıdır. Bu bağ-lamda kadın sağlığını geliştirmek için sağlık personeline büyük görev düşmektedir.

Kaynaklar:

1. WHO (World Health Organization). (February 2012). Female genital mutilation. Erişim adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs241/en/>, erişim tarihi: 20.03.2012.
2. Kaplan A, Hechavarria S, Martin M, Bonhoure I. Health consequences of female genital mutilation/cutting in the Gambia, evidence into action. *Reproductive Health*. 2011; 8 (26):1-6.
3. Yirga WS, Kassa NA, Gebremichael MW, Aro AR. Female genital mutilation: prevalence, perceptions and effect on women's health in Kersa district of Ethiopia. *International Journal of Women's Health*. 2012; 4:45-54.
4. WHO Study Group on Female Genital Mutilation and Obstetric Outcome. Female genital mutilation and obstetric outcome: WHO collaborative prospective study in six African countries. *Lancet*. 2006; 367:1835- 1841.
5. Garba D, Muhammed Z, Abubakar IS, Yakasai IA. Prevalence of female genital mutilation among female infants in Kano, Northern Nigeria. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; DOI 10.1007/s00404-012-2312-8.
6. World Health Organization. Sociocultural motivations for female genital mutilation: matrimonial strategies, family motivations and religious justifications among the Al Pulaar and the Soninké in the River Senegal Valley. *Research summary*. 2011; WHO/RHR/11.16.
7. World Health Organization. Dynamics of decision making and change in the practice of female genital mutilation in the Gambia and Senegal. *Social science Policy brief*. 2010; WHO/RHR/HRP/10.16.
8. Melhado L. Risk of adverse obstetric and perinatal outcomes increase with severity of female genital mutilation. *International Family Planning Perspectives*. 2006; 32:154-155.
9. Adam T, Bathija H, Bishai D, Bonnenfant YT, Darwish M, Huntingtona D, Johansena E. Estimating the obstetric costs of female genital mutilation in six African countries. *Bull World Health Organ*. 2010; 88: 281-288.
10. World Health Organization. Eliminating female genital mutilation: an interagency statement UNAIDS, UNDP, UNECA, UNESCO, UNFPA, UNHCHR, UNHCR, UNICEF, UNIFEM, WHO. 2008:1-36.
11. World Health Organization. Global strategy to stop health-care providers from performing female genital mutilation UNAIDS, UNDP, UNFPA, UNICEF, UNHCR, UNIFEM, WHO, FIGO, ICN, IOM, WCPT, WMA, MWIA. 2010: 1-17.

Epilepsili hastalarda cinsel fonksiyon bozukluğu

Prof. Dr. Rukiye Pınar, Arş. Gör. Emine Kayalaçın

Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik ve Sağlık Hizmetleri Bölümü

Giriş

Yaşamın ayrılmaz bir parçası olan cinsellik iki insanın ahenk içinde beraberliklerini içeren, sosyal kurallar, değer yargıları ve tabularla belirlenmiş, biyolojik, psikolojik, sosyal yönleri olan özel bir deneyimdir (1). Cinsellik cinsel davranış ve cinsel fonksiyondan oluşur. Cinsel davranışın, partner arama, birey ile etkileşim, fiziksel ve emosyonel yakınlık ve cinsel temas gibi boyutları mevcuttur. Davranışsal ve psiko-sosyal boyutları olan cinsel fonksiyonun dört ana bileşeni ise istek (libido), uyarılma, orgazm ve çözülmedir. Libido uygun cinsel uyarıya yanıt olarak cinsel davranışta bulunma isteğini ifade eder, cinsel uyarılma uygun cinsel uyarıya vasküler, nöral ve müsküler özellikleri olan yanıt verebilir. Androjenler cinsel istek ve uyarılda majör rol oynarlar (2).

Kadınlarda psikolojik ilgi ve uyarılma anlamına gelen libido 1-2 dakika ile saatler arasında değişen bir zaman diliminde meydana gelir, takiben oluşan uyarılma fazında klitoris ve meme başı ereksiyonu gibi karmaşık fizyolojik olaylar gelişir. Vaginanın 1/3 alt bölümünde ve pelvik kaslarda istemsiz kasılmaların meydana geldiği orgazm fazı 5 ila 15 saniye devam eder, çözülme fazında ise kendini iyi hissetme ve gevşeme görülür (3).

Cinsel yaşamın bozulması genel anlamda cinsel disfonksiyon (CD) olarak ta adlandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı Uluslar arası Hastalık ve İlişkili Sağlık Sorunlarının İncelenmesi (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-ICD-10) isimli yayında CD bireyin umduğu cinsel ilişkiyi yaşayamaması olarak tanımlanmaktadır (4). Kadın CD'si üzerine yapılan uluslar arası konsensusu' na göre; kadınlarda CD, istek, uyarılma ve orgazm fazlarından birinin veya birkaçının oluşmaması ve cinsel ilişki sırasında ağrı yaşanması olarak tanımlanabilir (5-6).

Cinsellik yaşamın bir parçası olduğu kadar, aynı zamanda genel sağlığın da bir parçasıdır ve sağlığı bozan her şey cinsel yaşamı doğrudan ya da dolaylı olarak etkiler. Epilep-

sili hastalarda cinsel yaşam değişiklikleri az oranda hiperseksüalite, cinsel sapmalar (fetişizm, transeksüalizm) ve sık oranda da hiposeksüalite şeklinde izlenmektedir. Hiposeksüalite olarak libido ve uyarılmada daha fazla sorun olduğu gösterilmiştir. Epilepsili kadınlarda, sağlıklı olgularla kıyaslandığında, CD prevalansının %30 ile %60 arasında değiştiği ve bu gruptaki CD'nin daha çok cinsel ilgi ve isteğin azalması şeklinde belirginleştiği bildirilmektedir (2).

Epilepsili Kadınlarda Cinsel Disfonksiyon

Epilepsili kadınlarda CD'ye ilişkin ilk çalışma Bergen ve ark.na aittir. Üçüncü basamak epilepsi bakım merkezinde 50 epilepsili kadının (50 kadının 32'si parsiyel epilepsili olup, 50 kadının 28'i yalnızca bir antiepileptik ilaç almaktadır) incelendiği ve epilepsili olmayan aynı yaş grubundaki kontrol grubu ile kıyaslandığı bu çalışmada, bireylere cinsel istek duyup duymadıkları ve ne kadar sıklıkla cinsel birleşme yaşadıkları sorulmuştur. Kontrol grubuna kıyasla, epilepsili kadınların yaklaşık %20'si hiç cinsel istek duymadıklarını ifade etmişlerdir. Bu çalışmada kadının yaşı, kullanılan antiepileptik ilacın türü, epilepsinin tipi ve nöbet süresi ile CD arasında ilişki bulunmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada epilepsili kadınlarda cinsel istek azalması dışında cinsel yaşamda değişiklik olmadığı belirlenmiştir (7).

Birkaç çalışmada epilepsili kadınlarda orgazmik disfonksiyonun yaygın olduğu gösterilmiştir. Jensen ve arkadaşlarının çalışmasında 48 epilepsili kadın olgu, diyabetli ve sağlıklı olgular ile kıyaslanmıştır; cinsel istek açısından üç grubun farklılık göstermediği, ancak orgazmik fonksiyonun farklılık gösterdiği, orgazmik fonksiyonun epilepsili, diyabetli hastalarda ve sağlıklı bireylerde sırasıyla %19, %11 ve %8 olduğu ortaya konulmuştur. Yine aynı çalışmada CD'nin epilepsinin tipi, süresi ve antiepileptik kullanımdan etkilenmediği bulunmuştur (8).

Benzer sonuçlar, 195 epilepsili kadının sağlıklı kadınlarla kıyaslandığı Duncan ve arkadaşlarının çalışmasında da gösterilmiştir. Aynı çalışmada, ayrıca epilepsili kadınla-

rın daha fazla kontrollü ve cinsel deneyime daha az açık oldukları ortaya konulmuştur (9).

Toplam 116 epilepsili kadında bireysel ifadeye dayalı CD ve cinsel uyarılmanın incelendiği araştırmada primer generalize epilepsili 17 kadının yaklaşık %33'ünün, lokalize epilepsili 99 kadının yaklaşık %20'sinin hiç orgazm olmadıkları; kontrol grubu ile kıyaslandığında, bu kadınların cinsel deneyimlerinin normal olduğu, ancak daha az uyarılma ve daha fazla cinsel anksiyete yaşadıkları gösterilmiştir (10).

Torun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada fokal epilepsili 30 hastanın 18'inde CD olduğu bulunmuştur (11).

Epilepsili hastalarda, cinsel disfonksiyonun mekanizması multifaktöriyeldir; epilepsinin lokalizasyonu, cinsel ilişki sırasında nöbet geçirme korkusu, genital kanlanmanın azalması, hormonal nedenler, tam doğrulanamamakla birlikte, kullanılan antiepileptiklerin türü, yanısıra anksiyete, depresyon ve ayrımcılığa uğrama CD'ye katkı veren faktörler arasında sayılabilir.

Epilepsinin Lokalizasyonu CD'yi Etkiler

Beynin sağ temporal bölgesinden kaynağını alan nöbetler üreme fonksiyonun bozulması ve muhtemelen CD ile ilişkili olabilmektedir. Temporal lop epilepsili kadınlarda en yaygın cinsel sorun hiposeksüalitedir. Temporal lobektomi geçiren 50 epilepsili hastada ameliyattan sonra cinsel aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Sağ temporal lob epilepsili hastalarda cinsel isteğin azaldığını gösteren Daniele ve arkadaşlarının çalışması, sağ temporal rezeksiyon geçiren hastalarda cinsel fonksiyonun olumlu yönde değişeceği sonucunu doğrular niteliktedir (12).

Cogen ve ark. ameliyat öncesi istek azalması olan iki kadında tek taraflı lateral temporal lobektomiye takiben cinsel fonksiyonun düzeldiğini, bu kadınlardan birinde temporal lobektominin tetiklemesi sonucu gelişen Kluver-Bucy sendromuna bağlı hiperseksüalite görüldüğü rapor edilmiştir (13).

Temporal ve frontal lob hasarının psikiyatrik belirti ve sendromlarla ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Klüver ve Bucy maymunlarda bilateral temporal lobektomi ile tekrar oluşturulabilen davranış değişiklikleri tanımlamışlardır. Bu hayvanlar, tüm nesneleri, elleri yerine, ağızları ile inceleme eğilimindedir. Buna "psişik körlük" veya vizüel agnozi denmektedir. Ayrıca korku ve öfke yaratan durumlara azalmış motor ve vokal tepki, görüş alanlarına giren her nesneye artmış ilgi (hipermetamorfoz), çok miktarda ve

olur olmaz şeyleri yeme eğilimi (hiperoralite) ve hiperseksüalite gibi değişiklikler göstermişlerdir (14).

Sayılan belirtilerden üç tanesinin bulunması halinde Klüver-Bucy Sendromu tanısı konmaktadır. Tek taraflı lezyonlarda sendromun oluşmadığı yaygın bir kanı iken (15), Ozmen ve arkadaşlarının tek olguyu bildirdikleri çalışmasında sol temporal lobektomi sonrasında da benzer belirtilerin olabileceğini göstermektedir. İlgili çalışmada sol temporal lobektomi geçiren 14 yaşındaki kız olguda ameliyat sonrasında aşırı masturbasyon görülmüş, yazarlar toplum içinde masturbasyon yapma, sosyal geri çekilme ve sinirliliğe yol açabilen bu durumun Klüver-Bucy sendromundaki davranış değişikliği ile uyumlu olduğunu ifade etmişlerdir (16).

Nörolojik hastalıklar içinde epilepsi, istemsiz cinsel davranışları tetikleme özelliğine sahip tek hastalıktır. Frontolimbik ve daha yaygın olarak ta temporolimbik alandan kaynaklanan epilepside genital otomatizm denilen genital bölgeyi okşama, kaşıma ve tutma gibi istem dışı cinsel davranışlar görülebilmektedir. Genital otomatizme amnezi eşlik ettiğinden, bu durum genellikle raporlandırılmaktadır. Tıbbi nedenlerle video-elektroensefalografi yapılan 200 hastanın %11'inde genital otomatizm saptanmıştır. Genital otomatizmin çok az bir kısmı masturbasyon şeklinde görülmüştür (17).

Hastalar, temporal epilepsilerde görülen genital otomatizmden bağımsız olarak, karmaşık parsiyel epilepsinin bir bölümü olarak ortaya çıkan seksüel auralar deneyimleyebilirler yada genital bölge veya abdomende erotik hisler duyabilirler. Bu cinsel heyecanlanma erkekte spontan ejakülasyona yok açarken, kadınlarda vajinal sekresyonların da eşlik ettiği iktal orgazma yol açabilir. İktal orgazmlı kadınların nöbetler arasında cinsel yönden hipoaktif oldukları gösterilmiştir (18). Bu tür sorunları olan hastalarda antepileptik temporal lobektominin çözüm olabileceği bildirilmektedir.

Deneyisel çalışmalar hipotalamusun sağ bölgesinin üreme fonksiyonlarını kontrol etmede baskın olduğunu göstermektedir (19). Bu nedenle, hem klinik hem de laboratuvar çalışmalarının sonuçlarına dayanarak (20) sağ bölgedeki, özellikle sağ temporal loba lokalize epilepsinin CD için risk oluşturduğu söylenebilir.

Orgazm ile İlişkili Epilepsi Nöbetleri

Epilepsili hastalarda cinsel ilişki ile ilgili anksiyetenin en belirgin nedeni, cinsel birleşmenin epilepsi nöbetini tetikleyebileceği korkusudur. Yapılan bir çalışmada epilepsili 6

kadında cinsel birleşmenin epilepsi nöbetlerini tetiklediği, nöbet tiplerinin primer generalize kasılma ve kompleks parsiyel nöbeti içeren farklı yapılarla olabildiği; 6 olgunun dördünde sağ temporal kaynaklı nöbetlerin görüldüğü belirlenmiştir (21).

Genital Kanlanmanın Azalması

Deneyisel çalışmalar cinsel uyarılma eksikliğinin fizyolojik temelleri olduğunu, yetersiz uyarılmanın orgazm bozukluklarına yol açacağını desteklemektedir. Morrell ve arkadaşlarının çalışmasında temporal lop epilepsili kadınlara seksüel içerikli videolar izlettirilerek, görsel uyarıya tepki olarak genital kanlanmaları incelenmiş; kontrol grubu ile kıyaslandığında epilepsili hastalarda genital kanlanmanın önemli derecede azaldığı belirlenmiştir. Yazarlar epilepsiye bağlı olarak korteks, özellikle limbik ve frontal bölgede meydana gelen bozulmaların CD'ye yol açabileceğini, yanısıra genital kanlanma azalmasının hipooorgazma yol açabileceğini belirtmişlerdir (22).

Hormonlar ve Antiepileptikler

Sex steroid hormonları doğrudan beyin fonksiyonlarını ve uyarılabilirliği etkiler. Bu hormonların salınımı hipotalamik-pituitary gonadal aksis tarafından kontrol edilir. Majör seks steroid hormonları testislerden salgılanan testosteron ve overlerden salgılanan östrojen ve progesterondur. Adrenal bez androjen sentezine katkıda bulunan primer steroid endokrin bezdir. Hem epilepsi hem de antiepileptik ilaçlara bağlı olarak hipofizer sistemde ve bez düzeyinde değişiklikler meydana gelerek seks steroidlerinin etkilendiği bildirilmektedir (2).

Hepatik P450 enzim sistemi dışarıdan alınan ilaçlar, kimyasal maddeler, ensektisidler, petrol ürünleri vb. maddeleri metabolize eden sistemdir. Enzim indükleyen antiepileptik ilaçlar karaciğerde P450 enzim sisteminde metabolize edilir; buna bağlı olarak ta hepatik enzimlerin uyarılması seks hormonu bağlayıcı globülünün (sex hormone binding globuline-SHBG) karaciğerde sentezini artırır, bu da sex hormonlarının metabolizmasını artırarak epilepsili hastalarda ilave cinsel sorunlara neden olabilir (23).

Hem kadınlarda hem de erkeklerde epilepside endokrin fonksiyonlarda bozulmalar olduğu bilinmektedir. Hem epilepsinin (24) hem de kullanılan antiepileptik ilaçların (25) soruna yol açtığı; yanı sıra epilepsili kadınlarda pro-

laktin, lutein, östrodiol, SHBG düzeylerinde anormal değişimler meydana geldiği (23) bilinmektedir. Epilepsi nöbetlerinin çoğu serum prolaktin düzeyinde libido azalması ile sonuçlanan artışa neden olabilmektedir.

Sex steroid hormonlarının azalması, epilepsiden bağımsız olarak da CD ile ilişkilidir. Epilepsili hastalarda östrojen düzeyinin düşmesi cinsel anksiyeteyi artırarak, belki de cinsel isteğin azalmasına, sonuçta ağırlı cinsel birleşmeye varabilen fizyolojik uyarılma eksikliğine neden olabilmektedir. Antiepileptik kullanımı ya hormon metabolizmasını değiştirerek ya da kortikal fonksiyonu doğrudan değiştirerek CD ye katkı vermektedir (2,23).

Epilepsili hastalardaki cinsel sorunların yukarıda sıralanan fizyolojik nedenlerinin yanı sıra psiko-sosyal temelleri de bulunmaktadır. Epilepsi ile ilgili olarak ayrımcılığa uğramanın, bireyin sosyal aktivitelerden izole olmasına yol açacağı, bunun da cinsel yaşamı etkileyeceği bildirilmektedir. De Souza ve arkadaşları temporal lobtan kaynağını alan epilepside cinsel istek eksikliğinin daha fazla olduğunu, aynı zamanda bu hastalarda daha fazla anksiyete, depresyon, ilişkilerinde güven sorunu, öz güven eksikliği ve işleri ile ilgili sorunlar yaşadıklarını, tüm bunların da cinsel istek eksikliğine yol açabileceğini belirtmişlerdir. (26). Avrupa'da epilepsili bireylerde yaşam kalitesinin incelendiği bir çalışmada epilepsiye sahip olma ayrımcılığa uğrama hissine neden olarak cinsel ilişkiden alınan doyumunu azalttığı gösterilmiştir (27). Buna karşın Molleken ve ark. epilepsili kadınlarda değişen hormon düzeyi ile seksüel yaşamın kalitesi arasında ilişki olmadığını bulmuştur (28).

Sonuç

Epilepsili kadınlar CD riski altındadırlar. Bu risk hem epilepsinin kendisi, hem eşlik eden psiko-sosyal faktörler hem de hastalığı yönetmeye yönelik antiepileptik ilaçlar ve cerrahi girişimlerin sonucu olabilmektedir.

Cinsel ilişki karşılanması gereken hayati bir gereksinim olmasa da bireyin yaşamının farklı yönlerini ve yaşam kalitesini etkileyen önemli bir unsurdur; bu bağlamda cinsel yaşam ile ilgili sorunlar birey için son derece özel ve önemlidir. Cinsel yaşam dünyanın birçok ülkesinde tabu olarak görülmektedir; özellikle ülkemizde kültürel değerler nedeni ile cinselliğin kadınlarda arkadaş arasında bile konuşulmaması, epilepsili kadınlarda CD prevalansının tam olarak belirlenememesine neden olmaktadır. Ayrıca ülkemizde yerleşik cinsellik anlayışının bir parçası olan utanma, çekin-

me, gizlenme davranışları, sorunun ortaya konması ve sorun saptandığında bu konuda yardım almayı ve uygun kaynağa danışmayı zorlaştırır.

Yukarıda sıralanan nedenlerin de katkı vermesi ile, epilepsili hastalarda, cinsel yaşamı sorgulayan çalışma sayısı, özellikle kadınlar üzerinde yapılan çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Bunun en önemli nedeni, belki de hekim ve hemşirelerin eğitiminde bu konulara yeterince yer verilmemesidir. Oysa hastaya bu konuda, dolaylı ya da doğrudan sorular sorulduğunda hastaların konuştuğu ve CD'nin umulan boyutların çok fazla üzerinde olduğu görülecektir.

Herkesin kendi yararına en uygun tıbbi yardımı alma hakkı vardır. Epilepsili kadınlarda CD'nin tedavisi CD'nin temel nedenine bağlı olarak planlanmaktadır. Phenytoin ve karbamazepin türevi antiepileptiklerin CD'ye yol açtıkları bilindiğinden, CD'si olan hastalarda ilaç modifikasyonlarına gidilebilir. Hepatik enzimleri etkilemeyen yeni jenerasyon antiepileptikler tedavide bir seçenek olabilir (29). Testesteron hem kadında hem de erkekte normal libidoyu içeren

cinsel fonksiyonda önemli bir parametre olduğundan testesteron replasman tedavisi verilebilir. Menapozdan sonra testesteron östrodiol ile kombine edilerek verilebilir, ancak testesteronun kilo kazanma, yüz bölgesinde kıllanma, klitoriste büyüme ve hiperkolesterolemi gibi yan etkilerinin olduğu unutulmamalıdır. Sildenafil sitratın cinsel uyarılma gücünü olan kadınlarda yararı henüz gösterilmemiştir, ancak sildenafilin kadınlarda vasokonjesyonu artırdığı gösterilmiştir (30). CD'si olan epilepsili hastalarda, henüz üzerinde yapılmış bir çalışmaya rastlanmamış olsa da, psikoterapinin yararlı olacağı bildirilmektedir bildirilmektedir (23).

Sonuç olarak yaşamın vazgeçilmez bir parçası olan cinsel yaşamda sorun yaşandığında yaşamın diğer alanları ve yaşam kalitesi de etkilenecektir. Hemşirenin temel fonksiyonu sağlığın korunması ve sağlıktan sapmalar olduğunda da gerekli yardımın yapılmasıdır. Bu nedenle epilepsili bireylerle çalışan sağlık profesyonelleri hastaların cinsel fonksiyonlarını değerlendirmeli, sorun olduğunda da çözüm yoluna gitmelidirler.

Kaynaklar:

- Kütmeç C. Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu ve hemşirelik bakımı. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2009, 12:11-136.
- Morrell MJ, Flynn KL, Done S, Flaster E, Kalayjian L, Pack AM. Sexual dysfunction, sex steroid hormone abnormalities, and depression in women with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior* 2005, 6:360-365.
- Basson R. Human sexual response. *J Sex Marital Ther* 2001, 27:33-43.
- World Health Organization. ICD 10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Geneva: World Health Organization; 1999.
- Basson R, Berman A, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, et al. Report of the International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 2000, 163:888-897.
- Sugrue DP, Whipple B. The consensus-based classification of female sexual dysfunction: barriers to universal acceptance. *J Sex Marital Ther* 2001; 27:221-226.
- Bergen, Daugherty S, Eckenfels R. Reduction of sexual activities in females taking antiepileptic drugs. *Psychopathology* 1992; 25:1-4.
- Jensen P, Jensen SB, Sørensen PS, Bjerre BD, Rizzi DA, Sørensen AS. Sexual dysfunction in male and female patients with epilepsy: a study of 86 outpatients. *Arch sex behav* 1990, 19:1-14.
- Duncan S, Blacklaw J, Beattall GH, Brodie MJ. Sexual function in women with epilepsy. *Epilepsia* 1997, 38:1074-819.
- Morrell MJ, Guldner GT. Self-reported sexual function and sexual arousability in women with epilepsy. *Epilepsia* 1996, 37:1204-1210.
- Torun G, Mıdî İ, Ağan K, Biçer D, Bingöl CA. Fokal epilepsili hastalarda cinsel işlev bozuklukları. *Epilepsi* 2007, 13:17-20.
- Danielle A, Azzoni A, Bizza A, Rossi A, Gainotti G, Mazza S. Sexual behavior and hemispheric laterality of the focus in the patients with temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry* 1997, 42:617-624.
- Cogen PH, Antunes JL, Correll JW. Reproductive function in temporal lobe epilepsy: the effect of temporal lobectomy. *Surg Neurol* 1979, 12:243-246.
- Klüver H, Bucy PC. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys 1937. *Arch Neurol Psychiat* 1997, 9:606-620.
- Lilly R, Cummings JL, Benson DF, Frankel M. The human Klüver-Bucy syndrome; *Neurology* 1983, 33:1141-1145
- Ozmen M, Erdoğan A, Duvenci S, Ozyurt E, Ozkara C. Excessive masturbation after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2004, 5: 133-136.
- Dobesberger J, Walser G, Unterberger I, Embacher N, Luef G, Bauer G, Benke T, Bartha L, Ulmer H, Ortler M, Trinka E. Genital automatisms: a video-EEG study in patients with medically refractory seizures. *Epilepsia* 2004, 45:777-780.
- Baird AD, Wilson SJ, Bladin PF, Saling MM, Reutens DC. The amygdala and sexual drive: insights from temporal lobe epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2004, 55:87-96.
- Gerendai I, Halasz B. Asymmetry of the neuroendocrine system. *New Physiol Sci* 2001, 16:92-95.
- Feeny DM, Gullota FP, Gilmore W. Hyposexuality produced by temporal lobe epilepsy in the cat. *Epilepsia* 1998, 39:140-149.
- Ozkara C, Ozdemir S, Yılmaz A, Uzan M, Yeni N, Ozmen M. Orgasm-induced seizures: a study of six patients. *Epilepsia* 2006, 47:2193-2197.
- Morrell MJ, Speling MR, Stecker M, Dichter MA. Sexual dysfunction in partial epilepsy: a deficit in physiologic sexual arousal. *Neurology* 1994, 44:243-247.
- Luef GJ. Epilepsy and sexuality. *Seizure* 2008, 17:127-130.
- Herzog AG, Coleman AE, Jacobs AR, Klein P, Friedman MN, Drislane FW, Ransil BJ, Schomer DL. Interictal EEG discharges, reproductive hormones, and menstrual disorders in epilepsy. *Ann Neurol* 2003, 54:625-637.
- Isojarvi JI, Tauboll E, Herzog AG. Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy-a review. *CNS Drugs* 2005, 19: 207-223.
- De Souza EA, Keiralla DM, Silveira DC, Guerreiro CA. Sexual dysfunction in epilepsy: identifying the psychological variables. *Arq Neuropsiquiatr* 2000, 58 214-20.
- Baker GA, Nashef L, Van Hout BA. Current issues in the management of epilepsy: the impact of frequent seizures on cost of illness, quality of life, and mortality. *Epilepsia* 1997, 38 (Suppl. 1):S1-8.
- Mölleken D, Richter-Appelt H, Stodieck S, Bengner T. Sexual quality of life in epilepsy: correlations with sex hormone blood levels. *Epilepsy Behav* 2009, 14:226-231.
- Harden CL. Sexual dysfunction in women with epilepsy. *Seizure* 2008, 17:131-135.
- Mazer NA. Testosterone deficiency in women: etiologies, diagnosis, and emerging treatments. *Int J Fertil Womens Med* 2002, 47:77-86.

Obstrüktif uyku apneli bayan hastalarda seksüel problemler

Petersen M, Kristensen E, Berg S, Giraldi A, Midgren
BJ Sex Med.2011;8:2560-2568

Obstrüktif uyku apnesi (OUA); solunumun uyku esnasında üst solunum yollarının kollapsından dolayı, kısmi ve tam olarak saatte 5 ve üzeri durması diye tanımlanır. OUA uykuda bölünmeye ve gün içinde yorgunluğa yol açarak kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile birlikte kognitif fonksiyonları etkileyerek nörolojik sistemi negatif olarak etkiler. Literatürde erkeklerin OUA ve cinsellik ilişkilerini araştıran oldukça fazla yayına rastlamak mümkün iken, kadınların seksüel fonksiyonlarının OUA birlikte nasıl etkilendiğini rapor eden çalışmalar daha kısıtlıdır. Onem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OUA olan olgularda skorlarının daha yüksek olduğu ancak hastalığın ciddiyeti ile cinsel fonksiyonlar arasında sayısal bir ilişki bulunmamıştır. Daha genç OUA hastalarında yapılan başka bir çalışmada cinsel fonksiyonlar ile hastalığın şiddeti arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Depresyon ve diyabet gibi çoğu kronik hastalığın cinsel sıkıntıya yol açtığı belirtilmektedir. Literatürde metabolik sendrom ile kadın seksüel fonksiyon bozukluklarının ilişkisi net olarak gösterilmiştir. Vücut kitle indeksi artımının kadın seksüalitesini negatif yönde etkilediği bilinmektedir.

Bu çalışmada tedavi edilmemiş OUA kadınların seksüel fonksiyonları ve cinsel sıkıntıları ile bunların hayat kalitelerini ne kadar etkilediği araştırılmıştır.

Danimarka'da 2005-2009 yılları arasında üç uyku laboratuvarına seksüel aktif, partneri olan, OUA tanısı olan tedavi edilmemiş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 122 hasta ile çalışmaya başlanılmış 80 hasta ile çalışma tamamlanmıştır. Yaşları 20-65 aralığında olan 240 olgu, anket formlarını mektupla doldurmak yoluyla kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalara benzer cihazlar kullanılarak OUA tanısı konulmuştur. Apne solunumun 10 saniyeden fazla durması olarak tanımlanmıştır. Hipopne, hava akımının %30'dan fazla azalması ve bununla iliş-

kili desatürasyonun %4'den fazla olması olarak tanımlanmıştır. Bunlarla ilişkili olarak apne hipopne indeksi (AHİ) hesaplanmıştır. Gün içinde uyuklama hali objektif olarak Epworth uyuklama ölçeği (EUÖ) ile değerlendirilmiştir. Hastalara üç adet doldurmaları için sorgulama formu verilmiştir. Bunlar: 1. Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (KCFİ), 2. Kadın Cinsel Sıkıntı Ölçeği (KCSÖ), 3. Yaşam Memnuniyeti-11 (YM-11).

Bulgularda, ortalama hasta yaşı 51'dir. Hastaların %40'ının KCFİ skorları 26,55'in altındaydı ve seksüel problemleri olduklarını belirtiyorlardı. OUA'lı hastaların %51'inde KCSÖ skoru ≥ 15 idi ve %28'inde daha fazla cinsel sıkıntı vardı. OUA'sı olan 21 hastanın ise hem seksüel problemleri hem de sıkıntıları olduğu görülmüştür. LiSat-11 skorları hastalarda düşük olmasına rağmen bulguların aile hayatlarını, eş ilişkilerini ve seks hayatlarını direkt olarak etkilemediğini bildirmişlerdir.

Yazarlar çalışmalarının, OUA olan hastalarda hem seksüel problemleri hem de stresin birlikteliğini ortaya koyan ilk literatür bilgisi olduğunu belirtmektedirler. OUA olan hastalarda olmayanlara göre seksüel problemler daha fazladır ve uyku apnesinin seviyesi ile ilişkili değildir. Bu çalışmada vücut kitle indeksinin artması seksüel fonksiyonlar üzerine negatif etkiye neden olmamaktadır. OUA'lı hastalar daha fazla seksüel probleme ve strese maruz kalmaktadırlar. Bu hastaların önemli bir kısmı (%24) antidepresan tedavi görmektedirler. Depresyon, bu klinik tabloda önemli bir role sahiptir. OUA sonuçları itibarı ile bu grupta depresyona neden olan bir klinik antite gibi durmaktadır.

Çeviri:

Dr. Mehmet Fatih Zeren, Prof. Dr. Bilal Gümüş
Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı